

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO**  
**PT/V1/51/2022**

## **Informe de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab (Tremfya®) en artritis psoriásica**

**Fecha de publicación: 07 de junio de 2022**

### **INTRODUCCIÓN**

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético, generalmente asociada a psoriasis cutánea y a un factor reumatoide negativo, de evolución progresiva. Se caracteriza por la presencia de inflamación, deformidad y destrucción articular. Es una enfermedad heterogénea debido a la diversidad de fenotipos musculoesqueléticos que presenta (artritis periférica, enfermedad axial, entesitis, dactilitis), así como a las manifestaciones extraarticulares, particularmente en piel y uñas, pero también en otros órganos (uveítis, enfermedad intestinal inflamatoria) (1, 2). Uno de cada cuatro pacientes con APs son positivos para el antígeno humano de histocompatibilidad HLA-B27.

La prevalencia estimada en Europa es de 0,05-0,21%, afectando al 11-42% de los pacientes con psoriasis cutánea (3). La prevalencia de esta enfermedad en la población adulta española es del 0,58% (4, 5). La incidencia anual estimada es de 3,6 casos por cada 100.000 habitantes (IC 95%: 0,9-14,0) (6). Afecta por igual a hombres y mujeres (7). Puede iniciarse en cualquier época de la vida, con un pico máximo de incidencia entre la 3ª y 5ª décadas (8) y una mediana de edad al diagnóstico de 48 años (rango 40-52) (9).

El objetivo del tratamiento de la APs es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, conseguir una baja actividad de la misma, para lograr una mejora significativa de los signos y síntomas, controlar el daño estructural, preservar lo máximo posible la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente (10, 11). El tratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta las características específicas de la enfermedad y requiere un abordaje integral del paciente incluyendo su estado emocional, medidas fisioterapéuticas, educación sanitaria y tratamiento farmacológico (10).

El abordaje farmacológico incluye tratamientos tópicos para la afectación cutánea, antiinflamatorios no esteroideos, corticoides intraarticulares, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) como tratamiento de primera línea de la APs periférica activa (12), siendo el metotrexato (MTX) de primera elección, por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis (12). En las formas refractarias, resistentes o de afectación más grave se recomienda el uso de FAME biológicos (FAMEb): anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab), antagonista IL-12/23 (ustekinumab), inhibidores de la IL-17A

(secukinumab, ixekizumab), antagonista IL-23 (guselkumab), CTLA4-Ig (abatacept), y FAME no sintéticos dirigidos (FAMEsd) como los e inhibidores de la JAK (tofacitinib y upadacitinib) y los inhibidores de la fosfodiesterasa PDE4 (apremilast).

*Tabla 1 de alternativas similares (ver anexo)*

### **GUSELKUMAB (TREMFYA®)**

Guselkumab ha sido autorizado en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) para el tratamiento de la APs activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un FAME (13). También está autorizado en psoriasis en placas de moderada a grave. La indicación en APs es objeto de este informe.

La dosis recomendada de guselkumab en APs es 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (c8s). En los pacientes con riesgo de daño articular elevado, se puede considerar una dosis de 100 mg cada 4 semanas (c4s). En los pacientes que no hayan mostrado respuesta después de 24 semanas se debe considerar suspender el tratamiento.

Guselkumab está disponible como solución inyectable en jeringas precargadas y plumas precargadas, que contienen 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.

### **Farmacología**

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 $\lambda$  inhibidor selectivo de la subunidad p19 de la interleucina 23 (IL-23). La IL-23 es una citocina reguladora, que afecta a la diferenciación, expansión y supervivencia de subgrupos de linfocitos T (p. ej., células Th17 y células Tc17) y subgrupos de células inmunitarias innatas, que representan fuentes de citocinas efectoras, como IL-17A, IL-17F e IL-22, que inducen enfermedad inflamatoria. Se ha demostrado en seres humanos que el bloqueo selectivo de la IL-23 normaliza la producción de estas citocinas. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas y la APs mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23 (13).

### **Eficacia (13-17)**

El programa de desarrollo clínico de guselkumab en APs incluye un ensayo fase II (PSA2001) y dos ensayos clínicos pivotaes fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble

ciego, controlados con placebo, de 3 brazos, en sujetos con APs activa (PSA3001 o DISCOVER-1 y PSA3002 o DISCOVER-2). No se realizaron estudios específicos de dosis-respuesta (14).

En ambos ensayos pivotaes se evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab comparándolas con placebo (DISCOVER-1 y 2) en pacientes adultos con APs activa ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  articulaciones dolorosas y una concentración de proteína C reactiva (PCR)  $\geq 0,3$  mg/dl en DISCOVER-1, y  $\geq 5$  articulaciones inflamadas y  $\geq 5$  articulaciones dolorosas y una concentración de PCR  $\geq 0,6$  mg/dl en DISCOVER-2), a pesar del tratamiento con FAMEsc, apremilast o AINE. Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de APs basado en los criterios de clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR] (18) durante una mediana de 4 años. Además, los sujetos debían tener psoriasis en placas activa con al menos 1 placa psoriásica de  $\geq 2$  cm de diámetro o cambios ungueales consistentes con psoriasis, o antecedentes documentados de psoriasis en placas.

En ambos estudios se incluyeron pacientes con diferentes subtipos de APs, artritis poliarticular con ausencia de nódulos reumatoides (40%), espondilitis con artritis periférica (30%), artritis periférica asimétrica (23%), afectación interfalángica distal (7%) y artritis mutilante (1%). El 65% y el 42% de los pacientes presentaban entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente, y más del 75% presentaban afectación cutánea psoriásica en  $\geq 3\%$  de la superficie corporal (BSA). Se incluyeron pacientes que habían fallado o eran intolerantes a FAMEsc. Se permitió que los sujetos en tratamiento con dosis estables de MTX ( $\leq 25$  mg/semana), corticosteroides ( $\leq 10$  mg de prednisona por día o equivalente), AINE u otros analgésicos continuaran el tratamiento durante el estudio. Además, en el estudio DISCOVER-1, sólo se permitió la administración previa de hasta 2 FAMEb anti-TNF $\alpha$  para la APs o psoriasis. En el estudio DISCOVER-2, los pacientes no podían haber recibido FAMEb previamente.

En ambos estudios se excluyeron sujetos con otras enfermedades inflamatorias (p.ej., artritis reumatoide, espondiloartritis axial, lupus eritematoso sistémico o enfermedad de Lyme), así como aquellos con psoriasis inducida por fármacos y los que hubieran recibido tratamiento previo con inhibidores JAK.

Los sujetos fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir uno de los siguientes tratamientos:

- 1) guselkumab 100 mg cada 4s por vía subcutánea;
- 2) guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4 y luego c8s desde la semana 4;
- 3) placebo c4s desde la semana 0 hasta la semana 20. A partir de la semana 24 comenzaron a recibir guselkumab 100 mg c4s.

El periodo de seguimiento en el DISCOVER-1 se extiende hasta la semana 52 y en el DISCOVER-2 hasta la semana 100.

El criterio de valoración principal en ambos estudios fue el porcentaje de pacientes que logró una mejoría de al menos un 20% en los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR20, por sus siglas en inglés, *American College of Rheumatology*) tras 24 semanas de tratamiento.

Las variables secundarias más relevantes se evaluaron a las 24 semanas, y algunas también se evaluaron a las 16 semanas: porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta ACR20 a las 16 semanas, ACR50 a las 16 y 24 semanas, ACR70 a las 24 semanas, mejoría en la escala de actividad de la enfermedad DAS28-PCR (*Disease Activity Scale C-reactive protein*), el cambio en el índice de discapacidad del cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI, *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) a las 24 semanas, la proporción de pacientes que alcanzó la mínima actividad de la enfermedad (MDA-Minimal Disease Activity), proporción de pacientes con dactilitis o entesitis en la semana 24 (en el subgrupo de pacientes que presentaba dactilitis o entesitis de forma basal). La evaluación cutánea se realizó en pacientes con BSA  $\geq 3\%$  e IGA  $\geq 2$  basales. Concretamente se evaluó la proporción de pacientes con una mejoría del 75% de la afectación cutánea (PASI75, *Psoriasis Area and Severity Index*) a las 24 semanas, la proporción de pacientes con una mejoría del 90% de la afectación cutánea (PASI90) a las 16 y 24 semanas y el cambio en IGA (*Investigator Global Assessment*) en la semana 24. Se evaluó la calidad de vida con los cuestionarios SF-36 (valoración del componente físico y mental de la encuesta de salud SF-36) y FACIT-Fatiga (evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-Fatiga [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*]). En el estudio DISCOVER-2 se evaluó la progresión del daño articular estructural radiográficamente utilizando el índice de progresión radiológica de van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificado.

Los factores de estratificación fueron el uso de FAME no biológico inicial (sí, no) en ambos estudios, exposición previa a agentes anti-TNF $\alpha$  (sí, no, solo DISCOVER-1) y el valor de PCR disponible más reciente antes de la aleatorización ( $< 2,0$  mg/dl versus  $\geq 2,0$  mg/dl; sólo DISCOVER-2).

En los estudios DISCOVER 1 y 2 se evaluaron 381 y 739 pacientes, respectivamente. Se incluyeron 128, 127 y 126 sujetos en los brazos de Gc4s, Gc8s y placebo, respectivamente en el estudio DISCOVER-1 y 245, 248 y 246 sujetos, en los brazos de Gc4s, Gc8s y placebo respectivamente, en el estudio DISCOVER-2.

En relación a las características demográficas y de la enfermedad, en el estudio DISCOVER-1, la media de edad fue 48,4 años (DE 11,39), un 51,2% eran hombres, 91,6% de raza blanca, media de 6,75 años (DE 6,63) desde el diagnóstico de la APs, el principal subtipo fue la artritis poliarticular con ausencia de nódulos reumatoideos (43,6%), un 36% presentaba dactilitis, un 28,9% entesitis, mediana de PCR 0,666 mg/dl y mediana HAQ-DI de 1,25. En el estudio DISCOVER-2, la media de edad fue 45,7 años (DE 11,68), un 52,5% eran hombres, un 98,0% de

raza blanca, media de 5,46 años (DE 5,70) desde el diagnóstico de la APs, el principal subtipo fue la artritis poliarticular con ausencia de nódulos reumatoideos (38,0%), un 44,7% presentaba dactilitis, un 35,9% entesitis, mediana de PCR 1,20 mg/dl y mediana HAQ-DI de 1,25.

En ambos estudios los tratamientos previos estuvieron equilibrados en todos los grupos de tratamiento, más del 90% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FAMEsc, principalmente MTX (85%), y aproximadamente el 58% de los pacientes continuaron con dosis estables de MTX ( $\leq 25$  mg/semana) en ambos estudios. En DISCOVER-1, el 31% de los pacientes había recibido previamente tratamiento con hasta dos anti-TNF $\alpha$ . El tipo de anti-TNF $\alpha$  estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento, los más utilizados fueron etanercept (33,9%) y adalimumab (31,4%). El 37,3% de los sujetos había suspendido el anti-TNF $\alpha$  por respuesta inadecuada y un 10% por efectos adversos (EA). La mayoría (91,3%) habían recibido previamente tratamientos no biológicos, incluidos FAME (90,3%), inmunosupresores (4,5%) o apremilast (3,1%). Además, el 41,5% de los sujetos había utilizado corticosteroides y el 85,3% AINE. La mayoría de los sujetos con exposición previa a MTX (68,5%), continuaron con el tratamiento durante el estudio.

En DISCOVER-2, los pacientes no habían recibido tratamiento biológico previo. El tipo de medicamento o terapias utilizadas y la duración de la exposición estuvieron bien equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los sujetos con exposición previa a MTX (59,9%), continuaron con el tratamiento durante el estudio.

La fecha de corte de datos fue el 14 de marzo de 2019 en el estudio DISCOVER-1 y el 6 de marzo de 2019 en el estudio DISCOVER-2. Los resultados se programaron para la semana 24 y 60 en el DISCOVER-1 y en la semana 24, 52 y 112 en el DISCOVER-2.

### Resultados

El tratamiento con guselkumab mostró mejoras significativas en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo en la semana 24. Los principales resultados de eficacia de los ensayos DISCOVER-1 y 2 se muestran en las tablas 2 y 3 del anexo (13, 14).

Las respuestas observadas en los grupos de guselkumab fueron similares con independencia del uso concomitante de FAMEsc, incluido MTX (DISCOVER 1 y 2).

Los análisis de sensibilidad para la respuesta ACR20 en ambos estudios, fueron consistentes con los del análisis primario.

En el estudio DISCOVER-1, se observó mejora en la puntuación DAS28-PCR en la semana 4 con Gc4s y Gc8s en comparación con placebo, y aumentó con el tiempo. En la semana 24, se observó una reducción significativamente mayor en la respuesta DAS28-PCR en ambos grupos de guselkumab, siendo buena o moderada en el 76,6% y 70,9% en los grupos de Gc4s y Gc8s, respectivamente, en comparación con el 44,4% del grupo placebo (ambos  $p < 0,001$ ). En la semana 24, se alcanzó una baja actividad de

la enfermedad (DAS28-PCR  $< 3,2$ ) en el 57,8% y 43,3% de los sujetos en los grupos de Gc4s y Gc8s, respectivamente, en comparación con el 17,5% del grupo placebo (ambos  $p < 0,001$ ) y mayor remisión (DAS28-PCR  $< 2,6$ ) en los grupos de Gc4s y Gc8s (35,9% y 23,6%, respectivamente) en comparación con el grupo placebo (12,7%;  $p = 0,025$  Gc4s vs. placebo y  $p < 0,001$  Gc8s vs. placebo). En la semana 52, tras el *cross-over* del grupo placebo a guselkumab 100 mg c4s, la proporción de sujetos que alcanzaron una baja actividad de la enfermedad fue del 73,2%, 65,2% y 61,2% con Gc4s, Gc8s y placebo, respectivamente y remisión en el 56,1%, 43,8% y 37,9%, respectivamente.

En el estudio DISCOVER-2, se observó mejora en la respuesta DAS28-PCR en la semana 2 con Gc8s y Gc4s en comparación con placebo, y aumentó con el tiempo. En la semana 24, se observó una reducción significativamente mayor en la puntuación DAS28-PCR en ambos grupos de guselkumab, en comparación con placebo y la proporción de sujetos que lograron una respuesta DAS28-PCR buena o moderada fue del 80,0% y 75,4% en los grupos de Gc4s y Gc8s, respectivamente, en comparación con el 52,4% en el grupo placebo (ambos  $p < 0,001$ ) y mayor remisión en los grupos de Gc4s y Gc8s 23,3% y 24,6%, respectivamente, en comparación con el grupo placebo (8,5%; ambos  $p < 0,001$ ). En la semana 52 la proporción de sujetos que alcanzaron remisión de la enfermedad fue de un 39,7% y un 39,6% con dosis de Gc8s y Gc4s, respectivamente (19).

En los estudios DISCOVER 1 y 2 se observaron mejoras en todos los componentes de las puntuaciones ACR, incluidas 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 modificados (PsARC) fue mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo.

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 ( $n=473$  [42,2%]), el porcentaje de pacientes con resolución de la dactilitis fue mayor en el grupo de Gc4s (63,5%,  $p = 0,006$ ) y el grupo de Gc8s (59,4%,  $p < 0,001$ ) comparado con el grupo de placebo (42,2%). En la semana 16, entre los pacientes con entesitis en el momento basal ( $n=728$  [65%]), el porcentaje con resolución de la entesitis fue mayor en el grupo de Gc4s (42%  $p < 0,05$ ) y en el grupo de Gc8s 43,5%  $p < 0,05$  que en el grupo placebo (32,9%) (20). En la semana 24, el porcentaje de pacientes con resolución de la entesitis fue mayor en el grupo de Gc4s (44,9%,  $p = 0,006$ ) y el grupo de Gc8s (49,6%,  $p < 0,001$ ) que en el grupo de placebo (29,4%). En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab que tenían espondilitis con artritis periférica como manifestación principal y sacroilitis confirmada por prueba de imagen documentada o radiografía pélvica en el momento del screening, 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.

### *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 Gc4s mostró una menor progresión radiológica, estadísticamente significativa (ver tabla 3 del anexo). 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. En la semana 52, 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 (ver tabla 3 del anexo). Esta tendencia se mantiene en el seguimiento posterior hasta semana 100.

### *Función física y otras variables*

Respecto a la función física, 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.

En las escalas que valoraban la calidad de vida, se observó una mejoría significativamente mayor de la puntuación 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 Gc4s). En la semana 24 se observó un aumento estadísticamente significativo 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 las semanas 8, 16 y 24. Las puntuaciones en esta escala obtenidas en el grupo de Gc8s fueron comparables a las del grupo de Gc4s en la semana 24. 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.

En otras medidas de la actividad de la enfermedad en la semana 24, DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis), PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), MDA (minimal disease activity), VLDA (very low disease activity), GRACE (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Composite Score) y PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), se observó, en general, mejora con respecto al valor inicial y una mayor proporción de sujetos con respuesta en los grupos de Gc4s y Gc8s en comparación con el grupo de placebo. Los pacientes que lograron una baja actividad de

la enfermedad o remisión según los criterios DAPSA o MDA, aumentó desde la semana 24 hasta la semana 52 en ambos regímenes de dosificación de guselkumab.

### *Análisis de subgrupos*

Los análisis de subgrupos se realizaron utilizando un modelo de regresión logística para evaluar la consistencia del tratamiento en sujetos que lograron una respuesta ACR20 en la semana 24 sobre los datos demográficos iniciales, características basales de la enfermedad y uso de medicación previa al inicio. No se observó interacción estadística en el análisis de subgrupos por edad, sexo, raza, peso corporal y uso previo de FAMEsc (DISCOVER 1 y 2) y uso previo de anti-TNF $\alpha$  (DISCOVER-1), por lo que no se identificaron diferencias en la respuesta a guselkumab entre estos subgrupos. Se observó beneficio del tratamiento con guselkumab con cualquiera de las 2 pautas posológicas para la respuesta ACR20.

### *Inmunogenicidad*

En el análisis conjunto de los ensayos fase III en sujetos con APs, el 2% ( $n=15$ ) de los sujetos tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos contra el fármaco a las 24 semanas de tratamiento, de los cuales, un paciente presentó anticuerpos neutralizantes. Ninguno presentó reacciones en el lugar de inyección. El escaso número de sujetos con anticuerpos antifármaco no permite conocer el efecto de la inmunogenicidad sobre la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de guselkumab en APs.

### *Limitaciones, validez y utilidad práctica*

Una limitación de los estudios pivotaes con guselkumab en APs es la ausencia de un comparador activo. El comparador fue placebo, que no es una alternativa real ni adecuada de tratamiento en pacientes con APs activa que no han respondido a una primera línea de tratamiento, dado que hay fármacos disponibles para esta indicación. La falta de datos comparativos directos entre guselkumab y otros tratamientos autorizados (FAMEsc y FAMEb) no permite caracterizar la eficacia relativa de guselkumab frente a sus alternativas (se muestran en la tabla 1 del anexo).

No se observaron diferencias en la progresión de la enfermedad con los regímenes de tratamiento de guselkumab c4s y c8s. El efecto del guselkumab sobre la inhibición de la progresión radiográfica fue mayor con el régimen c8s que con el de c4s después de la semana 24 (hasta la semana 100), lo que sugiere que el beneficio de la dosificación c8s en los criterios de valoración radiográficos aumenta con exposición más larga.

El diseño de los estudios de fase III, no permiten una evaluación de la respuesta después interrupción del tratamiento con guselkumab.

### *Evaluaciones por otros organismos*

A fecha de presentación del informe, no se han localizado otras evaluaciones a nivel nacional de guselkumab en artritis psoriásica. A nivel internacional, el National Institute for Clinical Excellence (NICE) con fecha de 30 de junio de 2021 ha publicado su informe de evaluación, concluyendo que guselkumab se recomienda solo para

personas con APs que han sido tratados con 2 FAME convencionales y al menos un FAMEb (21).

La HAS (Haute Autorité de Santé) considera el tratamiento con guselkumab tras el fracaso de un tratamiento con anti-TNF, es decir, al menos en tercera línea (22).

El IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) considera que en pacientes con respuesta inadecuada o con intolerancia al tratamiento con FAMEsc, guselkumab no ha demostrado beneficio adicional frente al tratamiento con anti-TNF solos o en combinación con MTX y tampoco ha demostrado beneficio adicional en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con un FAMEb, respecto al cambio a otro tratamiento biológico sólo o en combinación con MTX (23).

#### **Seguridad (13, 14)**

Un total de 3.034 pacientes han sido tratados con guselkumab durante los estudios en fase III de psoriasis en placas y APs.

La evaluación del perfil de seguridad de guselkumab en artritis psoriásica se basa en los datos recogidos de un total de 1.229 sujetos con APs activa que recibieron al menos una dosis de guselkumab, de los que 1.093 (88,9%) sujetos recibieron guselkumab durante al menos 6 meses y 588 (47,8%) durante al menos 1 año, en los estudios PSA2001 y DISCOVER 1 y 2 en el período controlado con placebo (hasta la semana 24).

El perfil de seguridad observado en los pacientes con APs tratados con guselkumab es consistente con el perfil de seguridad observado en psoriasis en placas. No se han identificado nuevos problemas de seguridad no previamente descritos para agentes biológicos con un mecanismo de acción similar y, en general, los acontecimientos adversos (AA) asociados son similares a los observados con otros tratamientos biológicos indicados para el tratamiento de la artritis psoriásica.

Los AA, AA graves y AA que llevaron a suspender el fármaco del estudio fueron similares entre los grupos de guselkumab y el grupo de placebo (hasta la semana 24). La proporción de pacientes con uno o más AA en los estudios de artritis psoriásica fue del 48,5%, 48,8% y 47,3% en los grupos con Gc8s, Gc4s y placebo, respectivamente. La mayoría de AA fueron de intensidad moderada (61,0%, 65,4%, y 55,1% en los grupos de Gc8s, Gc4s y placebo, respectivamente). Los AA graves se notificaron en el 1,9%, 2,1% y 3,2% en los grupos de Gc8s, Gc4s y placebo, respectivamente. El tratamiento a más largo plazo, con un seguimiento de 1 año, los AA graves fueron más frecuentes en el grupo de Gc4s en comparación con Gc8s. En el estudio PSA2001 no se notificaron muertes hasta la semana 56, tampoco en el estudio DISCOVER-2, mientras que en DISCOVER-1 un paciente del grupo placebo falleció por insuficiencia cardíaca y otro por neumonía.

Hasta la semana 24, un 3,8% de los sujetos de los estudios de fase III, habían suspendido el tratamiento (3,2%, 3,2% y 4,8% con Gc8s, con Gc4s y con placebo, respectivamente), principalmente por AA (1,6%) y por falta de eficacia (0,9%). Las interrupciones del tratamiento por AA fueron

bajas hasta la semana 24 en todos los grupos de tratamiento (1,3% Gc8s, 2,1% Gc4s y 1,9% con placebo) por infecciones principalmente.

Cabe destacar el aumento frecuente de las enzimas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) en el 30,1%, 38,8% y 32,3%, de los grupos con Gc8s, Gc4s y placebo, respectivamente y aspartato aminotransferasa (AST) en el 20,9%, 24,8% y 21,7%, respectivamente. En sujetos en tratamiento con MTX fue más frecuente el aumento de ALT que en los que no recibieron tratamiento con MTX. El aumento de las transaminasas fue transitorio y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Las infecciones fueron similares entre los grupos de guselkumab y el grupo de placebo hasta la semana 24 (19,5%, 21,4% y 20,7%, con Gc8s, Gc4s y placebo, respectivamente), las infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) fueron más frecuentes en el grupo con Gc4s (3,5%, 6,2% y 4,6%, con Gc8s, Gc4s y placebo respectivamente), y se comunicaron casos de nasofaringitis en el 6,9%, 5,1% y 4,6%, respectivamente y bronquitis en el 1,6%, 2,9% y 1,1%, respectivamente. Las infecciones graves fueron poco comunes en los grupos de tratamiento y no se reportaron casos de uveítis, tuberculosis activa, ni infecciones oportunistas (24).

Los valores de laboratorio hematológicos evaluados durante los estudios de Fase III en APs muestran una disminución en el recuento de neutrófilos (7,2%, 7,8% y 4,3%, con Gc8s, Gc4s y placebo, respectivamente) y descenso del recuento de plaquetas (2,6%, 1,6% y 1,6%, con Gc8s, Gc4s y placebo, respectivamente). En la mayoría de los casos la disminución del recuento de neutrófilos fue leve, transitoria, no se asoció con infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Las neoplasias se notificaron en 2 sujetos (0,5%) con Gc8s (mieloma de células plasmáticas y melanoma maligno) y en 1 sujeto del grupo placebo (carcinoma renal de células claras). Debido al corto periodo de exposición a guselkumab, por el momento no se puede establecer una posible causalidad de las neoplasias observadas.

En un sujeto del grupo de Gc4s y en otro del grupo placebo, se notificaron AA cardiovasculares importantes (MACE, por sus siglas en inglés, *Major Adverse Cardiovascular Event*) hasta la semana 24, no informándose ninguno posteriormente. Los MACE se definieron como muerte cardiovascular e infarto de miocardio o ictus no fatales.

En cuanto a los acontecimientos neuropsiquiátricos, destacar que hasta la semana 24, se informaron 8 casos de ideación suicida, 3 con Gc8s, 2 con Gc4s, 2 con placebo y otro en un sujeto que inicialmente recibió placebo y que posteriormente recibió Gc4s. No hubo suicidios ni casos de comportamiento suicida, ni suspensiones del tratamiento por acontecimientos neuropsiquiátricos. Aunque por el momento no se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con guselkumab y un mayor riesgo de ideación y comportamiento suicida, se continúa el seguimiento post-comercialización.

Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de APs durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis. No se notificaron casos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de nuevo diagnóstico ni exacerbación de la EII, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, en sujetos tratados con guselkumab, para las que guselkumab se encuentra aún en fase de desarrollo clínico (estudios fase II y III).

En los dos ensayos clínicos de fase III en APs 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 (1,3% Gc8s, 1,1% Gc4s y 0,3% placebo) y en línea con lo observado en los estudios en psoriasis. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con placebo. No se informaron casos de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis y enfermedad del suero).

En sujetos en tratamiento con FAME no biológicos, incluido MTX, los AA se notificaron en mayor proporción que en aquellos sin FAME, que fueron principalmente infecciones (23,1% con Gc4s, 16,4% con Gc8s y 15,3% con placebo). Para aquellos sujetos en tratamiento con MTX vs. sin MTX, se produjeron infecciones en el grupo Gc4s (20,6% y 30,7%, respectivamente) en comparación con el grupo Gc8s (23,0% y 38,3%, respectivamente) y fue más frecuente el aumento de ALT en sujetos en tratamiento con MTX que en los que no recibían MTX. También se comunicó mayor proporción de AA en sujetos que habían recibido tratamiento con FAME biológicos respecto a los que no lo recibían, y fue proporcional al número de tratamientos previos recibidos.

En general, la incidencia de AA fue baja, en línea con los AA de su clase terapéutica y similar a los comunicados en el desarrollo clínico de guselkumab en psoriasis. No se observaron diferencias consistentes en el perfil de seguridad general de guselkumab entre los subgrupos de edad y no se han identificado hasta la fecha del informe nuevas reacciones adversas.

#### Valoración del beneficio clínico

Guselkumab en el régimen posológico autorizado ha mostrado mejoras significativas en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo en la semana 24 en pacientes con APs activa en dos ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En ambos ensayos pivotaes fase III, se establece una diferencia mínima del 20% a alcanzar en ambos brazos de guselkumab frente a placebo en la variable ACR20. En el estudio DISCOVER-1 en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a FAME no biológicos y anti-TNF, la tasa de respuesta ACR20 en la semana 24 (variable principal) fue del 52%, 59,4% y 22,2% con Gc8s, Gc4s y placebo, respectivamente (diferencias del 29,8% (IC 95% [18,6-41,1]) y del 37,2% (IC 95% [26,1-48,2]) de ambos grupos de guselkumab frente a placebo,  $p < 0,0001$ ). En el estudio DISCOVER-2 en pacientes que no

habían recibido FAME biológicos, la tasa de respuesta ACR20 en la semana 24 (variable principal) fue del 64,1%, 63,7% y 32,9%, con Gc8s, Gc4s y placebo, respectivamente (diferencias del 31,2% (IC 95% [22,2-39,5]) y del 30,8% (IC 95% [22,4-39,1]) de ambos grupos de guselkumab frente a placebo,  $p < 0,0001$ ). El beneficio con guselkumab se obtuvo en monoterapia y en combinación con MTX. El número de sujetos en tratamiento concomitante con otros FAME no biológicos distintos a MTX fue relativamente pequeño, por lo que se desconoce la eficacia de guselkumab con otras combinaciones.

Los resultados de la mayoría de los criterios de valoración secundarios apoyaron los resultados de la variable principal de eficacia: mejora en los signos y síntomas de la APs, en las tasas de respuesta ACR50, ACR70 y en DAS28-PCR, así como los criterios de valoración relacionados con la psoriasis, tasa de respuesta PASI75 (entre el 70 y el 85%), PASI90 (entre 50-60%) e IGA.

La eficacia de guselkumab se ha mostrado en todas las manifestaciones principales de la psoriasis y la artritis psoriásica, incluida la poliartritis, la enfermedad axial, la entesitis, la dactilitis, el grado de afectación de la piel, la función física y la calidad de vida hasta la semana 52. A largo plazo (semana 100) se mantiene la eficacia.

También se observó mejoría en las escalas que evalúan la calidad de vida relacionada con la salud (HQI-DI, SF-36 PCS y FACIT-fatiga). El efecto sobre las manifestaciones cutáneas fue en general robusto y similar a la observada en los estudios de psoriasis con guselkumab.

La conveniencia de administración cada 8 semanas de guselkumab se considera un aspecto diferencial, aunque no debe ser la base de la selección del tratamiento ya que no se dispone de evidencia que sugiera que este hecho mejore la calidad de vida o la adherencia de los pacientes en comparación con otras alternativas.

#### DISCUSIÓN

Guselkumab en monoterapia o en combinación con MTX en pacientes adultos con APs activa que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con FAME ha demostrado mejorar los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida de los pacientes, con una reducción en la progresión del daño articular periférico en dos estudios de fase III. En conjunto, las características de la población incluida en los estudios se asemejaron a las de los estudios pivotaes de otras alternativas terapéuticas y son representativos de la población en práctica clínica. Ambos estudios demostraron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes a favor de guselkumab en comparación con placebo para la variable primaria, respuesta ACR20 a las 24 semanas y para la mayoría de variables secundarias

Esto hace que guselkumab se considere una opción de tratamiento en pacientes con fracaso a tratamiento previo con FAMEsc o anti-TNF. Aunque la ACR20 desde el punto de vista regulatorio se requiere como variable principal, el cumplir los criterios de ACR50 y ACR70 se

considera más relevante desde el punto de vista clínico. Se observó superioridad para ACR20 desde la semana 4 en DISCOVER-1 y desde la semana 2 en el DISCOVER-2, mejorando hasta alcanzar una meseta alrededor de la semana 16 a la semana 20 (en DISCOVER-1) o semana 24 (en DISCOVER-2), manteniéndose las tasas de respuesta a lo largo del tiempo. Las tasas de ACR50 obtenidas para Gc4s y Gc8s fueron, respectivamente, 35,9% y 29,9% (DISCOVER-1) y 33,1% y 31,5% (DISCOVER-2).

Con los dos regímenes de tratamiento de guselkumab (Gc8s y Gc4s) se lograron resultados significativamente mejores frente a placebo en DAS28-PCR a las 24 semanas y 52 semanas.

El beneficio con guselkumab se obtuvo con o sin tratamientos concomitantes para la APs, incluidos los FAMEsc (p. ej., MTX), corticosteroides orales y AINE. La exposición previa a terapias anti-TNF $\alpha$  no tuvo impacto en ACR20 y ACR50 ni en la mejora de HAQ-DI. El subgrupo de pacientes con antecedentes de respuesta inadecuada a anti-TNF $\alpha$  mostró una eficacia similar a la de la población total del estudio. La eficacia fue consistente independientemente del uso inicial de MTX o FAMEsc. La mayoría de pacientes recibió MTX como tratamiento concomitante (58%), el porcentaje de sujetos que recibieron tratamiento concomitante con otros FAMEsc distintos a MTX fue relativamente pequeño (9,4%), de manera que no se dispone de suficiente evidencia en lo que respecta al tratamiento combinado de guselkumab con otros FAMEsc diferentes de MTX. Por esta razón, la indicación autorizada incluye la posibilidad de pautar guselkumab en monoterapia o en combinación con MTX, específicamente.

La posología aprobada de guselkumab en APs es la misma que para el tratamiento de la psoriasis, aunque en APs se ha propuesto un régimen de administración cada 4 semanas para un subgrupo de pacientes con alto riesgo de daño articular que fue definido *post-hoc*. Sin embargo, en la semana 52 la variación media de la puntuación vdH-S modificada total fue similar en los grupos Gc4s y Gc8s.

Con respecto al efecto sobre las placas de psoriasis, los pacientes tratados con guselkumab (c8s y c4s) mostraron beneficio en comparación con placebo en las 3 manifestaciones principales de la enfermedad psoriásica (articulación, tejidos blandos y piel), con mejoras en términos de PASI 75/90 en la semana 16 y 24.

Como ya se ha comentado, no hubo comparador activo en los estudios pivotaes, el control fue placebo, que no se considera un comparador adecuado, al haber alternativas que han demostrado ser eficaces en APs.

Hubo pocos pacientes que abandonaran el estudio por falta de eficacia, la proporción de pacientes con fracaso al tratamiento con guselkumab en los estudios de fase III estuvo entre el 2-5%, sin embargo, las tasas de fracaso en el grupo de pacientes que recibieron placebo fueron diferentes entre los estudios (16,7% frente a 6,9% en los estudios DISCOVER 1 y 2, respectivamente) y consistente con la

tasa de respuesta ACR20 alcanzada en los grupos de placebo de los estudios. El 94% de los pacientes del Gc8s y el 93% del Gc4s continuaba en tratamiento con guselkumab en la semana 52 y en torno al 90% de los pacientes de ambos grupos en la semana 100.

En relación a los resultados obtenidos en los diferentes cuestionarios de calidad de vida, con los dos regímenes de guselkumab (Gc8s y Gc4s) hubo diferencias estadísticamente significativas en la semana 24 a favor de guselkumab en HAQ-DI, SF-36 PCS y FACIT F. Sin embargo, para la subescala mental de SF-36 en el estudio DISCOVER-1, el cambio desde el valor inicial no fue significativo para ninguno de los grupos de guselkumab en comparación con placebo.

En los estudios DISCOVER 1 y 2, el 20% y 35% de los pacientes respectivamente, tenían espondilitis con artritis periférica moderada a grave. En estos sujetos, se observó una reducción significativamente mayor con respecto al valor inicial en BASDAI.

Los resultados obtenidos en los estudios pivotaes se consideran clínicamente relevantes para la población general estudiada y fueron consistentes en los subgrupos de pacientes analizados.

En general, guselkumab fue bien tolerado y el perfil de seguridad se considera aceptable en el contexto de estos pacientes. Está en línea con el de su clase terapéutica en la misma indicación y en psoriasis, con una incidencia de AA similar, con mayor frecuencia de infecciones del tracto respiratorio, elevación de las transaminasas y disminución del recuento de neutrófilos. Se recomienda evaluar la función hepática al inicio y periódicamente durante el tratamiento con guselkumab como esté clínicamente indicado y suspenderlo en caso de aumento de las transaminasas y sospecha de lesión hepática.

Guselkumab, como la mayoría de alternativas terapéuticas disponibles en APs, se administra por vía subcutánea, pero la frecuencia de administración varía de un fármaco a otro.

En general las guías de práctica clínica relevantes en nuestro entorno, recomiendan una intervención farmacológica precoz con FAMEc en pacientes con APs, principalmente en aquellos con factores de mal pronóstico basales, con la finalidad de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida (11) y MTX como tratamiento inicial de elección por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis (10, 11, 25, 26). En general, el uso de FAMEb o FAMEsd (de forma preferente en combinación con FAMEsc) se reserva a pacientes con fallo a los FAMEsc (10). Sobre la base de la amplia experiencia de uso, y la falta de estudios comparativos, se sigue dando prioridad en nuestro entorno al uso de anti-TNF $\alpha$  (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab y certolizumab) (11) frente a otros FAMEb en pacientes con insuficiente respuesta a FAMEsc, si bien, en pacientes con afectación cutánea relevante se evalúa caso por caso.

No existen claras recomendaciones sobre en qué orden, etapa o dominio de la enfermedad deberían ser administrados los diferentes fármacos disponibles.

Los anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab) son efectivos en el control de los signos y síntomas de la enfermedad, así como en el control de la progresión radiográfica de la afección articular (27).

Los datos de eficacia de apremilast (FAMEd), según los resultados de los ensayos, parecen inferiores a los FAMEb, pero presenta un buen perfil de seguridad (11, 26).

Los inhibidores de IL-17A secukinumab (IgG1) e ixekizumab (IgG4), han mostrado buen control de los síntomas y progresión de la enfermedad (28, 29). Entre un 50 y 54% de pacientes tratados con secukinumab subcutáneo c4s alcanzaron un ACR20 en la semana 24 de tratamiento. Con respecto al efecto sobre las placas de psoriasis, el 61,1-63% de los pacientes tratados con secukinumab alcanzaron un PASI75 en la semana 24 de tratamiento, en los estudios FUTURE 1 y 2, respectivamente (28). En el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, los resultados obtenidos fueron similares a los de la población global de los estudios (28). En relación a la seguridad, la mayoría de reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada, con un porcentaje bajo de ellas motivando la suspensión del tratamiento (28). Con ixekizumab se obtuvo con la pauta de administración autorizada (80 mg c4s) una tasa de respuesta ACR20 a las 24 semanas del 57,9% en pacientes naïve para FAMEb y del 53,3% en pacientes no naïve que habían respondido inadecuadamente o presentado intolerancia a anti-TNF (29).

Con ustekinumab (inhibidor de las IL-12 y IL-23) se han obtenido respuestas ACR20 en la semana 24 del 50% y 44% con ustekinumab 90 mg, en los estudios PSUMMIT I y II, respectivamente. La reacción adversa más grave que ha sido notificada es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxia (30).

Con upadacitinib (inhibidor de las JAK), se han obtenido respuestas ACR20 del 57-71% en la semana 12 (31). Con tofacitinib otro inhibidor de las JAK hace han obtenido tasas ACR50 del 28-30% a las 12 semanas (32).

Los resultados obtenidos con guselkumab se sitúan en torno a los obtenidos en poblaciones comparables con otros fármacos biológicos indicados en APs: los anti-TNF (infliximab, etanercept, certolizumab y golimumab), los anti-IL17 (secukinumab e ixekizumab) y los inhibidores de las JAK (upadacitinib) en el dominio articular. Mientras que las tasas de respuesta parecen estar por encima de las publicadas para apremilast. La eficacia de guselkumab en las variables cutáneas parece ser superior respecto a los anti-TNF, aunque no respecto a anti-IL17. Los resultados de un meta-análisis en red de 26 ensayos clínicos de fase III en APs, controlados con placebo hasta 24 semanas en el que se evaluaron las variables ACR20/50/70 y PASI75/90/100 de acuerdo con la exposición previa o no a agentes

biológicos (33) y de otro meta-análisis de 6 ensayos clínicos en el que se comparaba secukinumab con guselkumab (34) fueron favorables tanto en pacientes que fueron intolerantes o mostraron respuesta inadecuada a FAMEb como a FAME no biológicos. No hubo diferencias significativas en relación a las reacciones adversas en general con Gc8s y Gc4s y los comparadores.

## CONCLUSIÓN

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL 23, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a FAMEsc o a FAMEsc y anti-TNF, en monoterapia o en combinación con metotrexato, habiendo alcanzado para la pauta de administración autorizada una tasa de respuesta ACR20 a las 24 semanas del 52,9% y 59,4% con Gc8s y Gc4s (22,2% placebo) en pacientes que habían recibido previamente FAMEsc o FAMEsc y anti-TNF con mala respuesta o intolerantes y del 64,1% y 63,7% con Gc8s y Gc4s (placebo 32,9%) en pacientes que no habían recibido anti-TNF.

Guselkumab presenta un perfil de seguridad similar al descrito en psoriasis y consistente con el observado en otros fármacos biológicos con un mecanismo de acción similar.

Dado que no se dispone de comparaciones directas, con los resultados disponibles hasta la fecha, guselkumab en monoterapia o en combinación con metotrexato, constituye una alternativa terapéutica más en pacientes con artritis psoriásica con respuesta inadecuada o intolerancia a FAMEsc y anti-TNF. La elección del tratamiento en pacientes con APs debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y el curso/momento evolutivo de la enfermedad.

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

Hay información limitada en pacientes con edad  $\geq 65$  años e información muy limitada en pacientes de  $\geq 75$  años.

## CONSIDERACIONES FINALES GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de TREMFYA® (guselkumab), solo o en combinación con metotrexato (MTX), 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), limitando su utilización a pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico*

*anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.*

*La elección entre TREMFYA® (guselkumab) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia*

## GLOSARIO

**ACR** (American College of Rheumatology): criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología que evalúa la afectación articular.

**ACR20/50/70**: mejoría de al menos un 20% /50%/70% en los criterios de criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology) en comparación con los valores de referencia.

**BASDAI** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, índice de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante de Bath): evalúa la afectación axial con índices validados para la espondilitis anquilosante. La puntuación BASDAI varía de 0 (sin actividad de la enfermedad) a 10 (actividad máxima de la enfermedad). Se utiliza un punto de corte de 4 para definir la enfermedad activa.

**BSA** (Body Surface Area): área de superficie corporal afectada por la psoriasis.

**DAPSA** (Disease Activity for Psoriatic Arthritis).

**DAS28-PCR** (Disease Activity Score 28 C-reactive protein)

**FACIT-F**: evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness TherapyFatigue).

**FAME**: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

**FAME sintéticos convencionales** (FAMEsc): metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ), leflunomida (LEF) o ciclosporina.

**FAME sintéticos dirigidos** (FAMEsd): inhibidores de la fosfodiesterasa-4 como apremilast e inhibidores de la JAK como tofacitinib y upadacitinib.

**FAME biológicos** (FAMEb): inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-12/23, inhibidores e inhibidores de la interleucina-17.

**FAME específico** (FAME-e): apremilast.

**HAQ-DI** (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire): índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud. Evalúa la severidad de la enfermedad, permite evaluar el efecto de la enfermedad en la funcionalidad del paciente. Cuestionario que mide la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades de su vida diaria.

**IGA** (Investigator's Global Assessment): Evaluación Global del Investigador (escala 0-5).

**MDA** (Minimal Disease Activity): mínima actividad de la enfermedad. Los criterios de MDA en APs incluyen varios aspectos de la enfermedad: enfermedad articular, compromiso cutáneo, evaluación de la enfermedad y del dolor por el paciente y función.

**PASDAS** (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score).

**PASI** (Psoriasis Area Severity Index, índice de la severidad del área de psoriasis): índice que mide la superficie afectada y su gravedad. La respuesta PASI 50, 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría (reducción) en la puntuación basal del PASI  $\geq 50$ ,  $\geq 75$ ,  $\geq 90$ . PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones. No respuesta sería mejoría PASI  $< 50$ .

**SF-36**: encuesta de salud SF-36 (Short Form Health Survey).

## REFERENCIAS

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3:55-78.
2. Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: A closer look at enthesitis and dactylitis. Curr Opin Rheumatol. 2015;27:111-7.
3. Tintle SJ, Gottlieb AB. Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. Dermatol Clin 2015; 33: 127-148.
4. Bustabad Reyes MS et al. EPISER 2016. Estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España. Prevalence of Rheumatic diseases in adult population in Spain. Episer 2016 study. Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77(Suppl 2):535.
5. Romero Pérez A, Queiro R, Seoane-Mato D, Graell E, Chamizo E, Chaves Chaparro L, et al. Proyecto EPISER2016 Working Group. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain, A population-based cross-sectional study. PLoS One. 2020 Jun 17;15(6):e0234556. doi: 10.1371/journal.pone.0234556.
6. Muñoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibañez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. Clinical and experimental rheumatology. 2010;28(4):498-503.
7. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017. doi:10.1056/NEJMra1505557
8. Sanmartí Sala R. Artritis psoriásica. En: Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5ª ed. Madrid: Médica Panamericana;2008. p.215-20.
9. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. J Rheumatol. 2008;35:1354-8
10. EspoGuía 2018. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización de la EspoGuía 2015. Sociedad Española de Reumatología (SER). Disponible en: <https://www.ser.es/wp->



- [content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualizaci%C3%B3n-2017\\_DEF\\_web.pdf](#).
- Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2018;14(5):254–268.
  - Menter M.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:137-74.
  - Ficha Técnica de Tremkya® (guselkumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_es.pdf). (Acceso abril 2021).
  - European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación (EPAR) de Tremkya® (guselkumab). Procedimiento nº EMEA/H/C/004271/II/0017. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-4271-ii-17-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-4271-ii-17-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Acceso abril 2021.
  - Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, Barchuk W, Xu XL, Hsia EC; CNTO1959PSA2001 Study Group. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2213-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29893222
  - Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, Xu XL, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Zhuang Y, Ritchlin CT; DISCOVER-1 Study Group. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1115-1125. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8. Epub 2020 Mar 13. Erratum in: *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1114. PMID: 32178765.
  - Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Zhuang Y, van der Heijde D, McInnes IB; DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1126-1136. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13. Erratum in: *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1114. PMID: 32178766.
  - Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73.
  - McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an interleukin-23p19-specific monoclonal antibody, Through one year in biologic-naive patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):604-616. doi: 10.1002/art.41553. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33043600.
  - McGonagle D, McInnes IB, Deodhar A, Schett G, Shawi M, Kafka S, et al. Resolution of enthesitis by guselkumab and relationships to disease burden: 1-year results of two phase-3 psoriatic arthritis studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6:keab285. doi: 10.1093/rheumatology/keab285. Epub ahead of print. PMID: 33822898.
  - NICE. Guselkumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. In development [TA711]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA711/chapter/1-Recommendations>. (Acceso agosto 2021).
  - Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3271021/fr/tremfya-guselkumab-rhumatisme-psoriasique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271021/fr/tremfya-guselkumab-rhumatisme-psoriasique).
  - Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-112.html>.
  - Rahman P, Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Mease PJ, Gottlieb AB, et al. Pooled safety results through one year of two phase-3 trials of guselkumab in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2021 May 1;jrheum.201532. doi: 10.3899/jrheum.201532. Epub ahead of print. PMID: 33934076.
  - Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:490-498.
  - Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar; 75(3):499-510.
  - Lemos LLP, de Oliveira Costa J, Almeida AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int* 2014. doi: 10.1007/s00296-014-3006-2
  - European Public Assessment Report de Secukinumab (Cosentyx®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human\\_med\\_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
  - European Public Assessment Report of Ixekizumab (Taltz®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003943/WC500205804.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf).
  - Ficha técnica de Stelara® (ustekinumab). Disponible en: [www.aemps.es/cima](http://www.aemps.es/cima).

31. European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación (EPAR) de Rinvoq® (upadacitinib). Procedimiento EMEA/H/C/004760/II/0004. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0004-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0004-epar-assessment-report-variation_en.pdf). (Acceso marzo 2021).
32. Informe de posicionamiento terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis psoriasica. IPT, 41/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-psoriasica.pdf?x12095>. (Acceso abril 2021)
33. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2109-2121. doi: 10.1093/rheumatology/keab119. PMID: 33844022; PMCID: PMC8121447.
34. Song GG, Lee YH. Relative efficacy and safety of secukinumab and guselkumab for the treatment of active psoriatic arthritis: A network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun;59(6):433-441. doi: 10.5414/CP203906. PMID: 33860750.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas. Subnodo Patología Reumática o Dermatológica.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Reumatología, la Academia Española de Dermatología y Venereología, Acción Psoriasis, la Liga Reumatológica Española, la Asociación Coordinadora Nacional de Artritis, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

**Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares**

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES											
Nombre	Guselkumab	Upadacitinib	Tofacitinib	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab
<b>Presentación</b>	Jeringa o pluma precargada	Comprimidos de liberación prolongada	Comprimidos recubiertos con película	Vial	Jeringa precargada o viales + jeringas	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada	Pluma precargada	Pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Vial con solución inyectable y jeringa precargada
<b>Posología</b>	100 mg semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas. La dosis de mantenimiento puede aumentar a 100 mg cada 4 semanas a criterio medico	15 mg/día	5 mg, 2 veces al día	5 mg/ kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente 5 mg/kg cada 6-8 semanas	25 mg 2 veces a la semana (intervalo de 72-96h) o 50 mg una vez a la semana	40 mg cada 2 semanas	400 mg semanas 0, 2 y 4, posteriormente 200 mg cada 2 semana o 400 mg cada 4 semanas	50 mg cada 4 semana Con peso corporal > 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar aumentar la dosis a 100 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes	160 mg semana 0 y posteriormente 80 mg cada 4 semanas	150 mg semana 0, 1, 2, 3 y 4, posteriormente cada 4 semanas. De acuerdo con la respuesta clínica la dosis se puede aumentar a 300 mg cada 4 semanas	Dosis inicial de 45 mg semana 0, 4 y 12 seguida de otra dosis y posteriormente cada 12 semanas Como alternativa se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kg.
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Solo o en combinación con MTX, en APs activa en adultos, con respuesta inadecuada o intolerancia a un FAME previo.  APs, psoriasis	APs activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con MTX  AR, APs, EA	En combinación con MTX está indicado para el tratamiento de APs activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un FAME  AR, APs, CU	APs activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada. Puede administrarse en monoterapia o en combinación con MTX  AR, APs, EA, EC, CU, psoriasis	APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con FAME ha sido inadecuada  AR, APs, psoriasis, artritis idiopática juvenil EspAax (EA y EspAx-nr)	APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME haya sido insuficiente  AR, APs, artritis asociada a entesitis, artritis idiopática juvenil, psoriasis, uveítis, hidradenitis supurativa, EC, CU, EspAax (EA y EspAx-nr)	APs activa en adultos, cuando la respuesta previa al tratamiento con FAME haya sido inadecuada  AR, APs, psoriasis EspAax-r EspAax-nr	Solo, o en combinación con MTX, en APs activa y progresiva en adultos, cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada  AR, APs, CU, EspAax (EA y EspAax-nr)	En monoterapia o en combinación con MTX, en APS activa en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerantes a uno o más FAME  AR, APs, EspAax (EA y EspAax-nr)	APs activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos FAME  Psoriasis, APs, EspAax (EA y EspAax-nr)	APs activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con FAME ha sido inadecuada  APs, psoriasis, CU, enfermedad Chron
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhíbe IL-23	Inhibidor selectivo y reversible de las JAK	Inhibidor selectivo de las JAK	Inhíbe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhíbe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhíbe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhíbe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhíbe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhíbe IL-17A	Inhíbe IL-17A	Inhíbe IL-12/23
<b>Efectos adversos</b>	Aumento de ALT, nasofaringitis, aumento de AST, bronquitis, cefalea, infección del tracto	IRVA, bronquitis, herpes zóster, herpes simple, neutropenia,	Neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis,	Muy frecuentes: reacción infusional Frecuentes: cefalea, infección	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento) Frecuentes: cefalea,	Muy frecuentes: ninguno Frecuentes: infecciones bacterianas y víricas, leucopenias, cefalea, HTA, náuseas	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior -Frecuentes:	Infección del TRS, Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo),	Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas Frecuentes: herpes oral, rinorrea, diarrea,	Muy frecuentes: nasofaringitis y cefalea Frecuentes: mialgias, dolor de espalda,

	respiratorio, eritema en el lugar de la inyección y dolor orofaríngeo, disminución del recuento de neutrófilos, hiperuricemia, esteatosis hepática infecciones por urticaria, tiña, gastroenteritis e infecciones por herpes simple	hipercolesterolemia, tos, náuseas, acné, pirexia, aumento CPK, aumento ALT, aumento AST, aumento de peso	bronquitis, nasofaringitis, faringitis, cefalea, hipertensión, tos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia, erupción, artralgia, creatinfosfoquinasa en sangre elevada, pirexia edema periférico, fatiga	respiratoria, sinusitis, infecciones por herpes virus o por influenza virus, diarrea Poco frecuentes: LES, TBC, sepsis, citopenia Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma Otros: neumonía, bronquitis, fiebre, dolor abdominal, edema, fatiga, escalofríos, dolor de espalda y mialgias, diarrea, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, palpitaciones, conjuntivitis, infección urinaria e insomnio	respiratoria, bronquitis, infección urinaria, infección cutánea Frecuentes: alergia, autoanticuerpos Poco frecuentes: infecciones graves, trombocitopenia, psoriasis Raros: pancitopenia, TBC, LES Otros: cefalea, rinitis, mareo, molestias gastrointestinales, reacciones alérgicas, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, prurito y fiebre.	infección respiratoria, urinaria, herpes, diarrea Poco frecuentes: LES, TBC, arritmia, sepsis, citopenia Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno Otros: dolor, erupción, astenia, cuadro pseudogripal, sinusitis, neumonía; eritema, picores, hinchazón o dolor, leucopenia, anemia y dolor del músculo esquelético.	Poco frecuentes: sepsis, TBC, infecciones fúngicas, neoplasias del sistema linfático, tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma Raros: pancitopenia, esplenomegalia, melanoma, pericarditis, EPI, neumonitis Otros: Dolor y reacción local, exantema, náuseas, hepatitis, hipertensión, migraña, alteraciones sensitivas, trastornos vasculares, y trastornos de la sangre y/o del sistema linfático y reacciones asociadas al lugar de la inyección	celulitis, herpes, bronquitis, sinusitis, HTA, infecciones fúngicas superficiales, anemia, anticuerpos, reacción alérgica, depresión, insomnio, cefalea -Poco frecuentes: TBC, ICC, sepsis, neoplasias, ↑ glucosa, lípidos, trombosis, arritmia, trastornos oculares Raros: reactivación hepatitis B, linfoma, pancitopenia Otros: influenza, abscesos, insomnio, trastornos gastrointestinales, síntomas de asma, prurito, erupción y dermatitis, reacciones asociadas al lugar de la inyección.	dolor orofaríngeo, náuseas, Reacciones en el lugar de la inyección	náuseas Poco frecuentes: urticaria, conjuntivitis, neutropenia, candidiasis oral, pie de atleta, otitis externa Raros: reacciones anafilácticas Otros: síndrome pseudogripal, fatiga, cefalea	cansancio, diarrea, mareos Poco frecuente: infecciones víricas vías respiratorias, infección micótica, depresión, psoriasis pustular, reacciones lugar infección Raros: reacciones anafilácticas
<b>Contraindicaciones</b> Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes	-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes -Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., TBC activa)	Embarazo, lactancia TB activa o infecciones graves activas. IH grave.	Embarazo, lactancia TB activa, infecciones graves activas, infecciones oportunistas, IH grave	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas IC moderada o grave (clase III/IV NYHA) - Hipersensibilidad al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas TBC activa, infecciones graves como septicemia,	Embarazo, lactancia Sepsis o riesgo de sepsis Infecciones activas - Hipersensibilidad al principio activo o excipientes -Sepsis o riesgo de sepsis -Infecciones activas (incluyendo crónicas o localizadas)	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves e infecciones oportunistas, en IC moderada o grave (clase III/IV NYHA) -Hipersensibilidad al principio activo o excipientes -TBC activa, infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas -IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves y en IC moderada/grave (clase III/IV NYHA) Hipersensibilidad al principio activo o excipientes -TBC activa, infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas -IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves y en IC moderada/grave (clase III/IV NYHA) -Hipersensibilidad al principio activo o excipientes -TBC activa, infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas -IC moderada o grave (NYHA clases III/IV)	Infecciones activas clínicamente importantes	Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. tuberculosis activa -Hipersensibilidad grave al principio activo, o a algunos de sus excipientes -Infecciones activas clínicamente relevantes (p. ej., TBC activa)	-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes -Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., TBC activa)

				abscesos e infecciones oportunistas -IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)							
<b>Utilización de recursos*</b>	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	Administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día
<b>Conveniencia**</b>	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración vía oral	Administración vía oral	Administración intravenosa. Perfusión intravenosa durante un periodo no inferior a 2 horas. Administración por personal sanitario especializado	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección
<b>Otras características diferenciales</b>	Administración SC Considerar suspender el tratamiento si no hay respuesta en semana 24	Administración oral diaria	Administración oral	Administración IV semana 2, 6 y cada 8 semanas Perfusión IV durante 2 h	Administración SC 1 ó 2 veces en semana	Administración SC cada 2 semanas  No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada y en caso de espondiloartropatía pediátrica, se deberá estudiar y personalizar la posología	Administración SC, semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2 semanas El fármaco no ha sido estudiado en poblaciones pediátricas ni en mayores de 65 años, por lo que será necesario ajustar la posología por el médico prescriptor.	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes).	Administración SC, una vez al mes La información en pacientes ≥ 75 años es escasa. No se ha estudiado en IH no en IR	Administración SC semana 0,1,2 y 3 y posteriormente cada 4 semanas No se ha estudiado en IH no en IR	Administración SC

Abreviaturas. ALT: alanino aminotransferasa; AR: Artritis reumatoide; AST: aspartato aminotransferasa; APs: Artritis psoriásica; CPK: creatinina fosfoquinasa; EA: Espondilitis anquilosante; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EspAax: espondiloartritis axial; EspAax-r: espondiloartritis axial radiográfica; EspAax-nr: espondiloartritis axial no radiográfica; EC: Enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IC: insuficiencia cardíaca; IH: Insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IRVA: Infecciones respiratorias de las vías altas; JAK: Janus quinasas; IL: interleuquina; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; TRS: tracto respiratorio superior; TB: tuberculosis; SC: subcutánea, IV: intravenoso. FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; i.v.: intravenoso; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; NYHA: New York Heart Association; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.

**Tabla 2. Resultados eficacia ensayo DISCOVER-1**

Resultados eficacia ensayo DISCOVER-1						
Variable evaluada en el estudio	Placebo N= 126	Guselkumab 100 mg C8s N= 127	Guselkumab 100 mg c4s N= 128	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT
<b>Resultado principal</b>						
ACR20 Semana 24 N, (%) Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	28 (22,2%)	66 (52,0%) <sup>a</sup>	76 (59,4%) <sup>a</sup>	Gc4s vs. PBO 37,1% (26,1; 48,2)  Gc8s vs. PBO 29,8% (18,6; 41,1)	p < 0,001  p < 0,001	3  3
<b>Resultados secundarios de interés</b>						
ACR20 Semana 16 N, (%) <sup>a</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	32 (25,4%)	66 (52,0%) <sup>b</sup>	77 (60,2%) <sup>b</sup>	Gc4s vs. PBO 34,8 (23,5; 46,0)  Gc8s vs. PBO 26,7 (15,3; 38,1)	p < 0,001  p < 0,001	3  4
ACR50 Semana 16 N, (%) <sup>a</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	16 (12,7%)	29 (22,8%) <sup>d</sup>	34 (26,6%) <sup>c</sup>	Gc4s vs. PBO 13,9 (4,4; 23,4)  Gc8s vs. PBO 10,2 (1,0; 19,3)	p 0,036  p 0,006	7  10
ACR50 Semana 24 N, (%) <sup>a</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	11 (8,7%)	38 (29,9%) <sup>b</sup>	46 (35,9%) <sup>b</sup>	Gc4s vs. PBO 27,2 (17,6; 36,8)  Gc8s vs. PBO 21,4 (12,1; 30,7)	p < 0,001  p < 0,001	4  5
ACR70 Semana 24, N (%) <sup>a</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	7 (5,6%)	15 (11,8%) <sup>d</sup>	26 (20,3%) <sup>b</sup>	Gc4s vs. PBO 14,8 (6,9; 22,7)  Gc8s vs. PBO 6,4 (-0,3; 13,1)	p 0,069  p < 0,001	7  37
Variación en la DAS (PCR) con respecto al valor basal Semana 24 <sup>c</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-0,70	-1,43 <sup>b</sup>	- 1,61 <sup>b</sup>	Gc4s vs. PBO -0,91 (-1,16; -0,66)  Gc8s vs. PBO -0,73 (-0,98; -0,48)		
Actividad mínima de la enfermedad en la semana 24 Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	11,1%	22,8% <sup>f</sup>	30,5% <sup>e</sup>	Gc4s vs. PBO 19,3 (9,7; -28,9)  Gc8s vs. PBO 11,9 (2,9; 20,9)		

<b>Pacientes con <math>\geq 3\%</math> BSA e IGA <math>\geq 2</math></b>	78	82	89	Gc4s vs. PBO	p < 0,001	-
<b>IGA<sup>h</sup> psoriasis Semana 24<sup>h</sup> N</b>	12	47	67	60,0 (48,3; 71,8)		
<b>Sujetos con respuesta IGA (%)</b>	15,4%	57,3% <sup>b</sup>	75,3% <sup>b</sup>	Gc8s vs. PBO	p < 0,001	-
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)				42,0 (28,9; 55,1)		
<b>Respuesta PASI 75 Semana 24 N, (%)</b>	11 (14,1%)	62 (75,6%)	77 (86,5%)			
<b>Respuesta PASI 90 Semana 16 (%)</b>	10,3%	45,1% <sup>e</sup>	52,8% <sup>e</sup>	Gc4s vs. PBO		
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)				42,6 (30,5; 54,8)		
				Gc8s vs. PBO		
				34,9 (22,2; 47,6)		
<b>Respuesta PASI 90 Semana 24 N, (%)</b>	9 (11,5%)	41 (50,0%) <sup>e</sup>	56 (62,9%) <sup>e</sup>	Gc4s vs. PBO	p < 0,001	-
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)				51,7 (39,7; 63,7)		
				Gc8s vs. PBO	p < 0,001	-
				38,6 (25,8; 51,4)		
<b>HAQ-DI Semana 24</b>				Gc4s vs. PBO	p < 0,001	-
Cambio desde el inicio hasta semana 24 LS Mean (IC 95%)	-0,0743 (-0,1605; 0,019)	-0,3225 (-0,4082; -0,2369)	-0,3968 (-0,4825; -0,3112)	-0,3226 (-0,4385; -0,2066)		
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)				Gc8s vs. PBO	p < 0,001	-
				-0,2483 (-0,3640; -0,1325)		
<b>DAS28-PCR Semana 24</b>				Gc4s vs. PBO	p < 0,001	-
LS Mean (IC 95%)	-0,70 (-0,89; -0,51)	-1,43 (-1,61; -1,24)	-1,61 (-1,80; -1,42)	-0,91 (-1,16; -0,66)		
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)				Gc8s vs. PBO	p < 0,001	-
				-0,73 (-1,61; -1,24)		
<b>Dactilitis Semana 24</b>				Gc4s vs. PBO	p=0,212	-
N	55	49	38	13,4% (-6,9; 33,7)		
N resolución % semana 24	27 (49,1%)	32 (65,3%)	24 (63,2%)	Gc8s vs. PBO	p=0,088	-
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)				16,6% (-1,5; 34,8)		
<b>Dactilitis cambio desde inicio Semana 24</b>				Gc4s vs. PBO	0,121	-
LS Mean (IC 95%)	-4,30 (-5,96; -2,63)	-6,11 (-7,81; -4,41)	-5,82 (-7,82; -3,83)	Gc8s vs. PBO	0,225	-
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)						
<b>Entesitis (LEI), N resolución % Semana 24. N</b>				Gc4s vs. PBO	p=0,013	-
N resolución % semana 24	77	72	73	19,8% (4,9; 34,6)		
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	21 (27,3%)	29 (40,3%)	35 (47,9%)	Gc8s vs. PBO	p=0,094	-
				13% (-1,6; 27,5)		
<b>Entesitis cambio desde inicio Semana 24</b>				Gc4s vs. PBO	p=0,004	-
LS Mean (IC 95%)	-1,01 (-1,37; -0,66)	-1,35 (-1,72; -0,98)	-1,75 (-2,13; -1,38)	Gc8s vs. PBO	p=0,185	-
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)						
<b>SF-36 PCS</b>				Gc4s vs. PBO	p < 0,001	-
<b>ambio desde el inicio, semana 24</b>				Gc8s vs. PBO	p < 0,001	-
LS Mean (IC 95%)	1,96 (0,69; 3,24)	6,10 (4,83; 7,37)	6,87 (5,60; 8,14)			

<b>SF-36 MCS</b> <b>Cambio desde el inicio, semana 24</b> LSMean (IC 95%)	2,37 (0,93; 3,81)	3,20 (1,78; 4,63)	3,60 (2,17; 5,02)	Gc4s vs. PBO Gc8s vs. PBO	p =0,398 p =0,214	-
<b>FACIT-Fatiga</b> <b>Cambio desde el inicio, semana 24</b> LSMean (IC 95%)	2,206 (0,773; 3,638)	5,609 (4,181; 7,036)	5,841 (4,416; 7,267)	Gc4s vs. PBO Gc8s vs. PBO	p < 0,001 p < 0,001	-

Abreviaturas: UPA=upadacitinib; PBO=placebo; ADA=adalimumab; ACR20=mejoría  $\geq 20\%$  según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); MDA=actividad mínima de la enfermedad; PASI75= mejoría  $\geq 75\%$  en el índice de gravedad y área de la psoriasis; HAQ-DI=Disability Index of the Health Assessment Questionnaire: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; sIGA 0/1= sIGA (static Investigator Global Assessment): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema.

Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis. Para la MDA, resolución de la entesitis, y resolución de la dactilitis en la semana 24/56, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate en la semana 16 se imputaron como no respondedores en los análisis.

Fecha corte datos semana 24: 14-marzo-2019

a p < 0,001 (criterio de valoración principal)

b p < 0,001 (criterio de valoración secundario fundamental)

c p = 0,006 (criterio de valoración secundario fundamental)

d estadísticamente no significativo p = 0,086 (criterio de valoración secundario fundamental)

e p nominal < 0,001

f p nominal = 0,012

g no analizado formalmente en el procedimiento de análisis jerárquico, p nominal < 0,001 (criterio de valoración secundario fundamental)

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

**Tabla 3. Resultados eficacia ensayo DISCOVER-2**

Resultados eficacia ensayo DISCOVER-2						
Variable evaluada en el estudio	Placebo N= 246	Guselkumab 100 mg C8s N= 248	Guselkumab 100 mg c4s N= 245	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT
<b>Resultado principal</b>						
ACR20 en la semana 24, N (%) <sup>a</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	81 (32,9%)	159 (64,1%) <sup>a</sup>	156 (63,7%) <sup>a</sup>	Gc4s vs. PBO 30,8% (22,4; 39,1)	p < 0,001	3
				Gc8s vs. PBO 31,2% (22,9; 39,5)	p < 0,001	3
<b>Resultados secundarios de interés</b>						
ACR20 Semana 16 N, (%) <sup>a</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	83 (33,7%)	137 (55,2%) <sup>g</sup>	137 (55,9%) <sup>c</sup>	Gc4s vs. PBO 22,2 (13,7; 30,7)	p < 0,001	5
				Gc8s vs. PBO 21,5 (13,1; 30,0)	p < 0,001	5
ACR50 Semana 16 N, (%) <sup>a</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	23 (9,3%)	71 (28,6%) <sup>g</sup>	51 (20,8%) <sup>c</sup>	Gc4s vs. PBO 11,5 (5,2; 17,7)		
				Gc8s vs. PBO 19,3 (12,6; 25,9)		
ACR50 Semana 24 N, (%) <sup>a</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	35 (14,2%)	78 (31,5%) <sup>g</sup>	81(33,1%) <sup>c</sup>	Gc4s vs. PBO 18,8 (11,5; 26,1)	p < 0,001	5
				Gc8s vs. PBO 17,2 (10,0; 24,4)	p < 0,001	6
ACR70 en la semana 24, N (%) <sup>a</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	10 (4,1%)	46 (18,5%) <sup>g</sup>	32 (13,1%) <sup>c</sup>	Gc4s vs. PBO 9,0 (4,1; 13,8)	p < 0,001	11
				Gc8s vs. PBO 14,5 (9,1; 19,9)	p < 0,001	7
Variación en la DAS (PCR) con respecto al valor basal Semana 24 <sup>c</sup> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-0,97	-1,59 <sup>b</sup>	-1,62 <sup>b</sup>	Gc4s vs. PBO -,650 (-0,83; -0,47)  Gc8s vs. PBO -0,61 (-0,80; -0,43)		
Actividad mínima de la enfermedad en la Semana 24 Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	6,1%	25,0% <sup>e</sup>	18,8% <sup>e</sup>	Gc4s vs. PBO 12,7 (7,0; 18,4)  Gc8s vs. PBO 18,9 (12,8; 25,0)		

<b>Pacientes con <math>\geq 3\%</math> BSA e IGA <math>\geq 2</math> Pacientes con respuesta IGA<sup>h</sup> Semana 24<sup>h</sup> N, (%) Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)</b>	183 35 (19,1%)	176 124 (70,5%) <sup>b</sup>	184 126 (68,5%) <sup>b</sup>	Gc4s vs. PBO 49,8 (41,2; 58,4)  Gc8s vs. PBO 50,9 (42,2; 59,7)	p < 0,001  p < 0,001	
<b>Respuesta PASI 75 Semana 24, N (%)</b>	42 (23,0%)	139 (79,0%)	144 (78,3%)			
<b>Respuesta PASI 90 Semana 16 Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)</b>	8,2%	55,1% <sup>e</sup>	53,8% <sup>e</sup>	Gc4s vs. PBO 45,6 (37,6; 53,6)  Gc8s vs. PBO 46,6 (38,4; 54,8)		
<b>Respuesta PASI 90 Semana 24 Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)</b>	18 (9,8%)	121 (68,8%) <sup>e</sup>	112 (60,9%) <sup>e</sup>	Gc4s vs. PBO 51,3 (43,2; 59,3)  Gc8s vs. PBO 58,6 (50,6; 66,6)	p < 0,001  p < 0,001	
<b>Valoración media por mínimos cuadrados (MC<sup>k</sup>) (IC<sup>l</sup> del 95%) de la puntuación vdH- S modificada total entre el momento basal y la semana 24</b>	N=246 0,95 (0,61, 1,29)	N=248 0,52 <sup>i</sup> (0,18, 0,86)	N=245 0,29 <sup>j</sup> (-0,05, 0,63)			
<b>Valoración media<sup>m</sup> (desviación estándar, DE<sup>n</sup>) de la puntuación vdH-S modificada total entre el momento basal y la semana 52</b>		N=229 0,97 (3,623)	N=245 1,07 (3,843)			
<b>HAQ-DI Semana 24 Cambio desde el inicio hasta semana 24 LS Mean (IC 95%) Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)</b>	-0,1300 (-0,1912; - 0,0687)	--0,3672 (-0,4282; -0,3062)	-0,4004 (-0,4617; -0,3390)	Gc4s vs. PBO -0,2704 (-0,3544; -0,1864)  Gc8s vs. PBO -0,2372 (-0,3210; -0,1534)	p < 0,001  p < 0,001	
<b>DAS28-PCR Semana 24 LS Mean (IC 95%) Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)</b>	-0,97 (-1,11, - 0,84)	-1,59 (-1,72, -1,45)	-1,62 (-1,76, -1,49)	Gc4s vs. PBO -0,65 (-0,83; -0,47)  Gc8s vs. PBO -0,61 (-0,80; -0,43)	p < 0,001  p < 0,001	
<b>Dactilitis, N N resolución % Semana 24 Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)</b>	99 38 (38,4%)	111 63 (56,8%)	121 77 (63,6%)	Gc4s vs. PBO 24,5% (11,8; 37,1)  Gc8s vs. PBO 18,7% (5,7; 31,7)	p < 0,001  p=0,007	
<b>Dactilitis, cambio desde inicio a Semana 24 LS Mean (IC 95%) Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)</b>	-4,03 (-4,96, - 3,10)	-5,95 (-6,83, -5,08)	-5,88 (-6,74, -5,01)	Gc4s vs. PBO Gc8s vs. PBO	p=0,002 p=0,002	

<b>Entesitis (LEI), Semana 24</b> <b>N resolución %</b> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	178 54 (30,3%)	158 85 (53,8%)	170 74 (43,5%)	Gc4s vs. PBO 12,3% (2,6; 22,1)	p=0,017	
				Gc8s vs. PBO 23% (13,1; 33,5)	p< 0,001	
<b>Entesitis, cambio desde inicio a Semana 24</b> <b>LS Mean (IC 95%)</b> Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-1,03 (-1,25; -0,81)	-1,60 (-1,84; -1,37)	- 1,52 (-1,75; -1,29)	Gc4s vs. PBO Gc8s vs. PBO	p=0,002 p< 0,001	
<b>SF-36 PCS cambio desde el inicio semana 24</b> <b>LSMean (IC 95%)</b>	3,42 (2,53; 4,32)	7,39 (6,50; 8,29)	7,04 (6,14; 7,94)	Gc4s vs. PBO Gc8s vs. PBO	p< 0,001 p< 0,001	
<b>SF-36 MCS</b> <b>Cambio desde el inicio, semana 24</b> <b>LSMean (IC 95%)</b>	2,14 (1,07; 3,22)	4,17 (3,10; 5,23)	4,22 (3,14; 5,29)	Gc4s vs. PBO Gc8s vs. PBO	p=0,006 p=0,007	
<b>FACIT-Fatiga</b> <b>Cambio desde el inicio, semana 24</b> <b>LSMean (IC 95%)</b>	3,559 (2,500; 0,619)	7,550 (6,496; 0,603)	7,111 (6,051; 8,171)	Gc4s vs. PBO Gc8s vs. PBO	p< 0,001 p< 0,001	

Abreviaturas: UPA=upadacitinib; PBO=placebo; ADA=adalimumab; ACR20=mejoría  $\geq 20\%$  según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); MDA=actividad mínima de la enfermedad; PASI75= mejoría  $\geq 75\%$  en el índice de gravedad y área de la psoriasis; HAQ-DI=Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; sIGA 0/1= sIGA (static Investigator Global Assessment): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema.

Fecha corte datos semana 24: 06-marzo-2019

Nota: ningún grupo del placebo después de la semana 24 a  $p < 0,001$  (criterio de valoración principal)

b  $p < 0,001$  (criterio de valoración secundario fundamental)

c  $p = 0,006$  (criterio de valoración secundario fundamental)

d estadísticamente no significativo  $p = 0,086$  (criterio de valoración secundario fundamental)

e  $p$  nominal  $< 0,001$

f  $p$  nominal = 0,012

g no analizado formalmente en el procedimiento de análisis jerárquico,  $p$  nominal  $< 0,001$  (criterio de valoración secundario fundamental)

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

i estadísticamente no significativo  $p = 0,068$  (criterio de valoración secundario fundamental)

j  $p = 0,006$  (criterio de valoración secundario fundamental)

k Variación mediaMC = variación media por mínimos cuadrados

l IC = intervalo de confianza

m Basado en los datos observados en la semana 52

n DE = desviación estándar