INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-425/V1/02022026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Guselkumab (Tremfya®) para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico

Fecha de publicación: 02 de febrero de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción 1
Guselkumab (Tremfya®) (40) 3
Farmacología (40) 4
Eficacia (41,42,43) 4
Estudios GALAXI 2 y GALAXI 3 (41,42) 4
Seguridad (40,41,42,43) 9
Discusión 14
Conclusión 24
Grupo de expertos 27
Anexo 28
Referencias 47

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que puede afectar a cualquier sección del tracto gastrointestinal, aunque sus ubicaciones más frecuentes suelen ser el íleon y el colon. Se trata de una patología crónica, heterogénea, debilitante y a menudo progresiva, que se manifiesta en forma de brotes de actividad que producen un daño intestinal irreversible en una mayoría de los pacientes, durante los cuales los síntomas son prominentes, seguidos de fases de remisión en las cuales los síntomas disminuyen o desaparecen. La clasificación de Montreal se utiliza para describir los diferentes fenotipos de la enfermedad, considerando la edad del paciente en el momento del diagnóstico, la ubicación y el patrón de la enfermedad (1). Actualmente no existe un estándar de referencia establecido para medir de manera integral la carga de la enfermedad en la práctica clínica.

Los síntomas más comunes incluyen diarrea con presencia de sangre, dolor abdominal, fatiga, urgencia para defecar, formación de fistulas, pérdida de apetito, disminución de peso y anemia por sangrado intestinal. Los pacientes pueden

presentar mayor riesgo de sufrir fracturas y tromboembolismos, así como de desarrollar complicaciones extraintestinales como artritis, colangitis esclerosante primaria, problemas hepáticos, complicaciones renales y manifestaciones en los ojos o la piel, como eritema nodoso y pioderma gangrenoso (2). Existe también un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon en casos de afectación extensa y prolongada evolución de la enfermedad (3).

Aunque la etiología precisa se desconoce, se considera que estarían implicados la interacción de factores genéticos, medioambientales, la microbiota y el sistema inmunitario. A nivel de la mucosa intestinal se observa una respuesta inmune alterada activándose distintos mecanismos inmunológicos que producen el daño tisular inflamatorio (2).

De acuerdo con una revisión sistemática que abarcó datos desde 1990 hasta 2016, la incidencia de la EC en Europa occidental presenta estimaciones de valores mínimos y máximos, siendo 1,85 y 10,5 por cada 100.000 personas-año, respectivamente. En términos de prevalencia, los valores oscilan entre un mínimo de 28,2 y un máximo de 322,0 por cada 100.000 personas (4). En España, los datos más recientes sobre la incidencia de EC a nivel nacional fueron publicados en un estudio prospectivo basado en una población adulta diagnosticada con EII en el año 2017. Durante el primer año de seguimiento, la tasa de incidencia para la EC en adultos fue de 7,4 pacientes por cada 100.000 personas-año (5).

En cuanto a la prevalencia en España, datos recopilados en un estudio epidemiológico transversal sobre EII han estimado una prevalencia de la EC en la población adulta en un 0,39% (6).

Además, de acuerdo con los datos actualizados del Registro de Atención Especializada del Conjunto Mínimo de Datos (RAE-CMBD) del Ministerio de Sanidad, la tasa ajustada de hospitalizaciones anuales por EC fluctúa entre 13,5 y 15,8 por cada 100.000 habitantes-año durante el período 2016-2020. El porcentaje de hospitalizaciones atribuidas a la EC en relación al total de hospitalizaciones se sitúa en un rango de 0,16% a 1,60% (7).

El enfoque terapéutico actual para abordar la EC depende de factores relacionados que incluyen el momento de aparición, la ubicación en el tracto gastrointestinal, la gravedad de la enfermedad y su patrón de desarrollo así como la frecuencia de recaídas, la evolución individual, la respuesta a tratamientos anteriores, los efectos secundarios de terapias previas y la presencia de manifestaciones extraintestinales. A pesar de estos factores, dada la naturaleza crónica de la enfermedad, actualmente no existe un tratamiento capaz de curarla de manera definitiva.

Las principales pautas de práctica clínica, que incluyen la Organización Europea para el Tratamiento de la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa (ECCO, por sus siglas en inglés, European Crohn's and Colitis Organisation) (8,9), el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG, por sus siglas en inglés, American College of Gastroenterology) (10), la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés, American Gastroenterological Association Institute) (11) y la Sociedad Británica de Gastroenterología (12), disponen de una variedad de enfoques terapéuticos.

Estos tratamientos buscan lograr el control de los síntomas causados por la inflamación activa, tanto para inducir la remisión clínica en términos de síntomas y resultados endoscópicos como para mantenerla a largo plazo. Además de estos objetivos, la terapia farmacológica tiene como finalidad minimizar la pérdida de respuesta en el paciente para prevenir nuevas recaídas, mejorar los resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, Patient Reported Outcomes) y prevenir complicaciones secundarias y extraintestinales, incluido el cáncer colorrectal (13). Un aspecto relevante también es reducir la dependencia de corticosteroides durante la inducción y el mantenimiento de la remisión, además de minimizar la necesidad de cirugías (14,15,16,17).

En términos generales, se espera que la mejora clínica sea notable en un lapso de 2 a 4 semanas. Se sugiere que la evaluación de la respuesta se realice en un período de 10 a 16 semanas como máximo. Aquellos pacientes que logren alcanzar la remisión clínica deben ser considerados para el inicio de un tratamiento de mantenimiento. La evaluación de la respuesta clínica al tratamiento generalmente involucra medidas de la actividad de la enfermedad, como el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI, por sus siglas en inglés, Crohn's Disease Activity Index) (18,19). Además, se emplean índices específicos para evaluar la respuesta endoscópica, como el Índice de Gravedad de la Enfermedad

de Crohn (CDEIS, por sus siglas en inglés, Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) o el Índice Endoscópico Simple para la EC (IES-EC) (20, 21), en conjunto con biomarcadores de inflamación tales como la Proteína C Reactiva (PCR) y/o la Calprotectina Fecal (CF) (22), además de los signos y síntomas informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, Patient-Reported Outcomes) (23). Estas herramientas se utilizan para documentar tanto el proceso inflamatorio como la actividad de la enfermedad, al tiempo que proporcionan una medida de la cicatrización endoscópica de la mucosa. En paralelo, se sugiere realizar la evaluación de la inflamación de la mucosa mediante procedimientos endoscópicos o estudios de imagen, utilizando escalas validadas para este propósito (24).

El tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad incluye la utilización de medicamentos entre los que se encuentran los corticoesteroides en formas orales o parenterales. Los fármacos inmunomoduladores como las tiopurinas (azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP)) y el metotrexato (MTX), a veces en combinación con corticoesteroides, se emplean en casos donde la respuesta no es óptima.

En los últimos años, se han autorizado fármacosbiológicos, que se usan en monoterapia o en combinación con los inmunomoduladores tradicionales. Estos incluyen los antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α), como infliximab y adalimumab (25, 26), así como inhibidores de la integrina α4β7 de los linfocitos humanos, como vedolizumab (27). Además, los inhibidores de las interleucinas (IL)-12 e IL-23, como ustekinumab (28), y los inhibidores selectivos de la IL-23, como risankizumab (29), mirikizumab (30), e inhibidor de quinasas Janus (JAK) como upadacitinib (31). Estos tratamientos están indicados en enfermedad activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

En determinadas circunstancias, es esencial lograr un control exhaustivo de la inflamación o resolver complicaciones como estenosis, perforaciones, fístulas, abscesos. Para ello, puede ser necesario llevar a cabo una resección quirúrgica de los segmentos afectados que no responden satisfactoriamente al tratamiento farmacológico. Además, es recomendable la combinación de tratamientos farmacológicos.

Las guías sugieren diferentes enfoques en función de si se trata de fístulas simples o complejas, considerando el uso de setones y/o antibióticos como ciprofloxacino y metronidazol, junto o no con anti-TNF-α (o AZA/6-MP), respectivamente (32).

Al mismo tiempo, se aconseja evitarla ingesta de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) y dieta sin fibra en pacientes con estenosis sintomática dietas con baja cantidad de residuos, para reducir la sensación de distensión y gas. Es aconsejable evitar el consumo de tabaco y las situaciones de estrés (33). En los niños, se prioriza la nutrición enteral como primera opción de tratamiento (34).

Hoy en día, un número considerable de pacientes con EC moderada a grave no responden satisfactoriamente al tratamiento, especialmente a la terapia anti-TNF-α. o experimentan una pérdida de respuesta después de haber obtenido resultados iniciales o presentan intolerancia a las terapias disponibles (35,36,37,38,39).

Por esta razón, surge la necesidad de contar con tratamientos nuevos que sean eficaces y presenten un perfil de seguridad aceptable. Estos tratamientos podrían emplearse como segunda o tercera línea de acción tras respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico en estos casos.

En la tabla 1 del anexo se muestra las Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Guselkumab (Tremfya®) (40)

Guselkumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico. Guselkumab también está autorizado para el tratamiento de psoriasis en placas, artritis psoriásica y colitis ulcerosa.

Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción para el tratamiento de enfermedad de Crohn:

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

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

Farmacología (40)

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias. Este mecanismo de acción es relevante en condiciones como la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la CU y la EC, donde las concentraciones de IL-23 están elevadas en los tejidos afectados. Además, guselkumab ha demostrado in vitro su capacidad para bloquear la IL-23 y su unión al receptor Fc-gamma 1 (CD64) en células mieloides, que son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado, neutralizando así la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Eficacia (41,42,43)

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

Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

Estudios GALAXI 2 y GALAXI 3 (41,42)

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

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Participantes de al menos 18 años de edad en el momento del consentimiento informado y diagnosticados con EC moderada a grave (de al menos 3 meses de duración).

- Al inicio del estudio, los participantes debían cumplir los siguientes criterios clave de la enfermedad:
- EC clínicamente activa (puntuación CDAI inicial ≥220 pero ≤450 y frecuencia media diaria de deposiciones >3 o puntuación AP media diaria >1).
- Evidencia endoscópica de EC ileocolónica (puntuación SES-CD ≥6 en la prueba de detección [o ≥4 para los participantes con enfermedad ileal aislada], basada en la presencia de ulceración en cualquiera de los 5 segmentos ileocolónicos
- Población elegible para terapia sistémica:
  - participantes que demostraron una respuesta inadecuada o no toleraron:
  - terapia convencional previa (CON-Failure) (es decir, corticosteroides orales o inmunomoduladores [6-MP/AZA/MTX]) O
  - terapia biológica (BIO-Failure) (es decir, antagonistas del TNF o vedolizumab).
  - pacientes BIO-Naïve (es decir, sin tratamiento previo con terapia biológica, como antagonistas del TNF, vedolizumab o ustekinumab)
  - pacientes BIO-sin fracaso (es decir, expuestos a terapia biológica, pero que no han mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia)
- Los principales criterios de exclusión fueron:
  - Los participantes no deben haber tenido complicaciones de la EC tal y como se especifica en el protocolo (por ejemplo, complicaciones que requieran cirugía o que impidan el uso del CDAI, abscesos, estomas; lista no exhaustiva).
  - Los participantes con exposición previa a agentes IL-12/23 o IL-23 no eran elegibles para participar en el estudio, con la excepción de los participantes que habían tenido una exposición limitada y que no habían demostrado fracaso o intolerancia al ustekinumab.
  - Criterios de exclusión relacionados con infecciones, incluida la tuberculosis activa.
- La variable principal de los dos estudios fueron las variables co-primarias:
  - Remisión clínica en la semana 12
  - Respuesta endoscópica en la semana 12

Dado que GALAXI 2 y GALAXI 3 se dividieron en dos grupos de tratamiento con guselkumab diferentes con la misma dosis de inducción (200 mg IV cada 4 semanas ×3 → 200 mg SC cada 4 semanas y 200 mg IV cada 4 semanas ×3 → 100 mg SC cada 8 semanas), los datos de ambos grupos de tratamiento con guselkumab de cada estudio se combinan para realizar comparaciones de inducción con placebo en la semana 12 y se denominan grupo de tratamiento combinado con guselkumab IV (dosis de inducción de 200 mg IV).

Las principales variables secundarias incluyeron tres conjuntos de comparaciones:

- Variables a corto plazo en la semana 12 que evaluaron guselkumab en comparación con placebo:
  - Remisión de PRO-2 en la semana 12
  - Respuesta a la fatiga en la semana 12
  - Remisión endoscópica (definición específica de la región) en la semana 12
- Variables a largo plazo en la semana 48 que evaluaron guselkumab en comparación con placebo:

- Remisión clínica sin corticosteroides en la semana 48
- Respuesta endoscópica en la semana 48

- Variables a largo plazo en la semana 48 que evaluaron guselkumab en comparación con ustekinumab:
  - Remisión endoscópica (definición específica de la región) en la semana 48
  - Remisión clínica en la semana 48
  - Respuesta endoscópica en la semana 48
  - Remisión clínica duradera en la semana 48
  - Remisión de PRO-2 en la semana 48
  - Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica en la semana 48
  - Remisión clínica sin corticosteroides en la semana 48

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo cada 8 semanas; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Resultados (41,42)

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anti-TNFα anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes habían fracasado anteriormente al menos a un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNFα, el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI-2, 146 (29 %) participantes fueron incluidos en el grupo de guselkumab 200 mg, 143 (28 %) en el grupo de guselkumab 100 mg, 143 (28 %) en el grupo de ustekinumab y 76 (15 %) en el grupo de placebo; en GALAXI-3, 150 (29 %) participantes fueron incluidos en el grupo de 200 mg de guselkumab, 143 (28 %) en el grupo de 100 mg de guselkumab, 148 (29 %) en el grupo de ustekinumab y 72 (14 %) en el grupo de placebo.

Ambos regímenes de guselkumab fueron superiores al placebo en cuanto a la variable primaria de la respuesta clínica en la semana 12 y la remisión clínica en la semana 48 en GALAXI-2, que se observó en 80 (55 %) de los 146 participantes del grupo de 200 mg de guselkumab, 70 (49 %) de los 143 del grupo de 100 mg de guselkumab y 9 (12 %) de los 76 del grupo de placebo (diferencia de tratamiento ajustada del 43 % [IC del 95 %: 32-54] en el grupo de 200 mg de guselkumab

y del 38 % [27-49] en el grupo de 100 mg de guselkumab; p < 0,0001), y en GALAXI-3, observado en 72 (48 %) de los 150 participantes del grupo de 200 mg de guselkumab, 67 (47 %) de 143 en el grupo de 100 mg de guselkumab y 9 (13 %) de 72 en el grupo de placebo (35 % [24-46] y 34 % [23-45]; p < 0,0001).

La figura 1 muestra la proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 Y GALAXI 3. De manera similar, ambos regímenes de guselkumab fueron superiores al placebo en cuanto a la variable de la respuesta clínica en la semana 12 y la respuesta endoscópica en la semana 48 en GALAXI-2, observada en 56 (38 %) participantes del grupo de 200 mg de guselkumab, 56 (39 %) en el grupo de 100 mg de guselkumab y cuatro (5 %) en el grupo placebo (33 % [24-42] en el grupo de 200 mg de guselkumab y 34 % [24-43] en el grupo de 100 mg de guselkumab; p < 0,0001), y en GALAXI-3, observada en 54 (36 %) participantes del grupo de 200 mg de guselkumab, 48 (34 %) en el grupo de 100 mg de guselkumab y cuatro (6 %) en el grupo de placebo (31 % [21-40] y 28 % [19-37]; p < 0,0001).

En el estudio GALAXI 2, se alcanzaron las variables co-primarias de eficacia de la remisión clínica en la semana 12 y la respuesta endoscópica en la semana 12, así como las variables secundarias clave de la remisión clínica sin CS en la semana 48, la respuesta endoscópica en la semana 48 y la remisión PRO-2 en la semana 12. Se alcanzó la variable secundaria de la respuesta a la fatiga en la semana 12. Estos datos se muestran en la tabla 2 y 3 del anexo mostrando la proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia co-primarias y las variables de eficacia secundarias principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3 y la proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3.

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

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

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

En los análisis preespecificados y controlados por multiplicidad de los datos combinados de GALAXI-2 y GALAXI-3 mostraron que ambos regímenes de guselkumab fueron estadísticamente superiores (p < 0,05) a ustekinumab en la semana 48 en cuanto a la respuesta endoscópica; la remisión endoscópica; la combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica; y la remisión profunda, que es la combinación de remisión clínica y remisión endoscópica.

En cuanto al logro de la remisión clínica en la semana 48 en el conjunto de datos combinados de GALAXI-2 y GALAXI-3, guselkumab no difirió significativamente de ustekinumab (63 % [IC del 95 %: 57 a 68]) en el grupo de 200 mg de guselkumab (70 % [65 a 75]; diferencia de tratamiento ajustada del 7 % [0 a 15]) ni en el grupo de 100 mg de guselkumab (65 % [60 a 71]; diferencia de tratamiento ajustada del 3 % [–5 a 10]).

Estos datos se muestran en la tabla 4 del anexo en que se detalla la proporción de pacientes que cumplieron los variables de eficacia secundarias principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3.

Estudio GRAVITI (41,43)

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

Al inicio del estudio, los participantes debían padecer EC activa, definida como EC clínicamente activa con una puntuación CDAI ≥220 pero ≤450 y una frecuencia media diaria de deposiciones ≥4, según el componente CDAI no ponderado del número de deposiciones líquidas o muy blandas, o una puntuación media diaria de dolor abdominal ≥2, según el componente CDAI no ponderado del dolor abdominal.

Los pacientes también debían presentar evidencia endoscópica de EC ileocolónica: una puntuación SES-CD ≥6 (o ≥4 para los participantes con enfermedad ileal aislada), según la evaluación de la lectura endoscópica central en la endoscopia de cribado, basada en la presencia de ulceración en al menos 1 de los 5 segmentos ileocolónicos, lo que daba lugar a las siguientes puntuaciones específicas del componente de ulceración, con una puntuación mínima de 1 para el componente de "tamaño de las úlceras" y una puntuación mínima de 1 para el componente de "superficie ulcerada".

Los participantes debían haber mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional previa (es decir, corticosteroides orales o inmunomoduladores [6-MP/AZA/MTX]) o a la terapia biológica (es decir, antagonistas del TNF o vedolizumab).

Los participantes no debían haber tenido complicaciones de la EC, un absceso actual o sospechado, un estoma o una ostomía drenante (es decir, funcionante), ni haber recibido previamente un agente biológico dirigido contra IL-12/23 o la IL-23.

La variable principal del estudio fueron las variables co-primarias:

- Remisión clínica (puntuación CDAI <150) en la semana 12
- Respuesta endoscópica (mejora ≥50 % con respecto al valor basal en la puntuación SES-CD) en la semana 12

Las variables secundarias del estudio fueron:

- Remisión clínica en la semana 24
- Remisión PRO-2 (puntuación media diaria de dolor abdominal [AP] ≤1 y puntuación media diaria de frecuencia de deposiciones [SF] ≤3 y sin empeoramiento de AP o SF con respecto al valor basal) en la semana 12
- Respuesta clínica (disminución con respecto al valor basal en CDAI ≥100 puntos o remisión clínica) en la semana 12

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

Resultados (41,43)

Se evaluaron un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros. En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al

inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo 39 corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En la semana 12, una proporción significativamente mayor de participantes que recibieron 400 mg de guselkumab lograron la remisión clínica en comparación con el placebo (56,1 % frente a 21,4 %; Δ = 34,9; p < 0,001) y la respuesta endoscópica en comparación con el placebo (41,3 % frente a 21,4 %; Δ = 19,9; p < 0,001). Estos datos se muestran en la Tabla 5 del anexo. La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de p < 0,001

La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 40 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

Se observó eficacia tanto en los participantes sin tratamiento previo con biológicos como en aquellos con respuesta inadecuada o intolerancia a los biológicos. Las tasas de acontecimientos adversos no fueron mayores en los grupos de guselkumab frente al placebo.

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó utilizando el Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) al inicio del estudio y en las semanas 8, 12, 24 y 48. La remisión del IBDQ se definió como una puntuación del IBDQ ≥170.

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

Seguridad (40,41,42,43)

Los datos para evaluar la seguridad del tratamiento con guselkumab en pacientes con EC activa de moderada a grave provienen del programa GALAXI, que incluye 12 semanas de inducción intravenosa seguidas de mantenimiento subcutáneo hasta la semana 48, y del estudio GRAVITI, que incluye 12 semanas de inducción subcutánea seguidas de mantenimiento subcutáneo hasta la semana 48. Se proporcionan datos de seguridad que respaldan los estudios de colitis ulcerosa (CU) y los estudios de fase 2 y 3 en las indicaciones aprobadas de psoriasis en placas y artritis psoriásica. En total, 1054 participantes con EC estuvieron expuestos a guselkumab, de los cuales 661 estuvieron expuestos durante al menos un año.

La base de datos de seguridad se considera suficiente para caracterizar el perfil de seguridad de guselkumab en la indicación de EC. La frecuencia de EA y SAEs, así como la interrupción del tratamiento debido a EA, fue comparable para todas las dosis de inducción (1200, 600, 200 mg IV cada 4 semanas o 400 mg SC cada 4 semanas) y vías de administración (IV y SC). Se observó una frecuencia general de EA ligeramente mayor en el grupo de dosis de inducción de 600 mg IV del estudio GALAXI 1. No se planteó ningún problema, ya que se seleccionó la dosis de inducción más baja, 200 mg IV, para los estudios GALAXI 2 y 3.

En el estudio GALAXI 1, los EA comunes estuvieron encabezados por cefalea y nasofaringitis; ambos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con guselkumab que en el de ustekinumab. En los estudios GALAXI 2 y 3, los EA comunes estuvieron encabezados por COVID-19, artralgia, infección de las vías respiratorias superiores, cefalea,

nasofaringitis y pirexia. Las infecciones de las vías respiratorias fueron los más frecuentes seguidos por artralgia y cefalea que ya habían sido incluidas como reacciones adversas en ficha técnica.

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica). El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con guselkumab es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, hasta el final del período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron acontecimientos adversos de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes).

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn(GALAXI 2 Y GALAXI 3)(44), hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron acontecimientos adversos de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

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

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

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

anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % 11 (n=2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab.

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

TEAEs surgidos durante el tratamiento por SOC y datos agrupados

En los estudios GALAXI, el 46,8 % de los participantes del grupo de 200 mg de guselkumab IV y el 51,7 % de los participantes del grupo de placebo IV presentaron EA emergentes del tratamiento. En GRAVITI, el 46,1 % de los participantes del grupo de 400 mg de guselkumab SC y el 49,6 % de los participantes del grupo de placebo SC tuvieron EA emergentes del tratamiento.

La clasificación de órganos del sistema (SOC) con las frecuencias generales más altas de EA emergentes del tratamiento fueron:

Infecciones e infestaciones: los PT notificados con mayor frecuencia en los grupos de tratamiento combinado con guselkumab y placebo para la EC fueron COVID-19 (3,2 % y 3,7 % de los participantes, respectivamente) e infección del tracto respiratorio superior (2,8 % y 4,3 % de los participantes, respectivamente).

Trastornos gastrointestinales: los PT notificados con mayor frecuencia en los grupos de tratamiento combinado con guselkumab y placebo en CD fueron dolor abdominal (2,1 % y 4,0 % de los participantes, respectivamente) y enfermedad de Crohn (2,1 % y 7,9 % de los participantes, respectivamente).

Durante el periodo de notificación de hasta aproximadamente 1 año (GALAXI 1,2,3 [0-48 semanas] y GRAVITI [0-24 semanas]).

Acontecimientos adversos graves (AAG)

La proporción de participantes con acontecimientos adversos graves (AAG) fueron:

En los estudios GALAXI, el 2,9 % de los participantes del grupo de 200 mg de guselkumab IV y el 6,2 % de los participantes del grupo de placebo IV.

En el estudio GRAVITI, el 2,2 % de los participantes del grupo de 400 mg de guselkumab SC y el 7,7 % de los participantes del grupo de placebo SC.

El SOC con las frecuencias generales más altas de SAE fueron los trastornos gastrointestinales: el término notificado con mayor frecuencia en los grupos de tratamiento combinado con guselkumab y placebo para la EC fue la EC (0,6 % y 2,7 % de los participantes, respectivamente).

Durante el periodo de notificación de hasta aproximadamente 1 año (GALAXI 1, 2, 3 [0-48 semanas] y GRAVITI (0-24 semanas)).

Un paciente tratado con 1200 mg de guselkumab por vía intravenosa sufrió una pancreatitis aguda durante la fase de mantenimiento del estudio GALAXI 1 (200 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas). El episodio se produjo en el día 252 de la administración del fármaco del estudio, se consideró moderado y no relacionado con el fármaco del estudio.

Se notificó angina inestable con inicio en la semana 29 del estudio en un participante con factores de riesgo CV preexistentes de hiperlipidemia e hipertensión en el grupo de guselkumab 200 mg IV → guselkumab 200 mg SC q4w del estudio GALAXI 2.

Se notificó una enfermedad coronaria con inicio en el día 291 (semana 42) del estudio en un participante con factores de riesgo cardiovascular preexistentes de angina de pecho, enfermedad coronaria e hipertensión en el grupo de guselkumab 200 mg IV → guselkumab 100 mg SC c8s del estudio GALAXI 2.

Muertes

Se notificó una muerte de un participante tratado con guselkumab en los estudios sobre la EC. La muerte, atribuida a una herida de bala (no suicida), se notificó antes de la semana 12 en un participante del grupo de 400 mg SC → 100 mg SC cada 8 semanas del estudio GRAVITI y el investigador consideró que no estaba relacionada con la intervención del estudio

Eventos adversos de interés/especial interés

La tuberculosis activa (TB) y las neoplasias malignas se definieron como acontecimientos adversos de especial interés por parte del solicitante en los estudios GALAXI y GRAVITI. Las infecciones oportunistas, las reacciones anafilácticas y la enfermedad del suero, los MACE, la TEV y los trastornos hepáticos clínicamente importantes se definieron como EA de interés. También se realizó un seguimiento de las intenciones y conductas suicidas a lo largo de los estudios de EC.

Tuberculosis activa (TB)

Se notificó un caso de tuberculosis activa extrapulmonar no grave durante el mantenimiento (día 99 del estudio, estudio GALAXI 3), en el grupo de 200 mg IV → 100 mg SC cada 8 semanas en un participante (que había dado negativo en la prueba de tuberculosis latente en la selección) de una región endémica, lo que llevó a la interrupción de la intervención del estudio. En el momento de la interrupción del estudio, se informó de que el episodio de tuberculosis se había resuelto.

Neoplasias malignas

No se notificaron neoplasias malignas durante el periodo de inducción controlado con placebo de los estudios GALAXI y GRAVITI.

Durante el periodo de notificación de hasta aproximadamente 1 año (GALAXI 1, 2, 3 [0-48 semanas] y GRAVITI [0- 24 semanas]), se notificaron neoplasias malignas en 2 participantes tratados con guselkumab:

-carcinoma folicular de tiroides notificado durante el mantenimiento (día 101 del estudio), en el grupo de 200 mg IV → 200 mg SC cada 4 semanas, lo que llevó a la interrupción de la intervención del estudio (estudio GALAXI 3). El investigador consideró que este acontecimiento no estaba relacionado con la intervención del estudio.

-carcinoma basocelular notificado durante el mantenimiento (día 281 del estudio), en el grupo de 600 mg IV → 200 mg SC cada 4 semanas (estudio GALAXI 1). Se notificó un caso leve de carcinoma basocelular. La lesión se extirpó por completo y el caso se notificó como resuelto ese mismo día.

Se notificó una neoplasia maligna adicional en el conjunto de análisis de fase II/III de todos los pacientes tratados con CD: un cáncer de próstata notificado durante el mantenimiento (día 152 del estudio), en el grupo de guselkumab 1200 mg IV → 200 mg SC cada 4 semanas del estudio GALAXI 1. Tras una investigación más exhaustiva, el investigador determinó que el evento de cáncer de próstata no estaba relacionado con la intervención del estudio.

En el informe de seguridad de la semana 48 del estudio GRAVITI presentado durante el procedimiento, se notificó un caso de neoplasia maligna (carcinoma basocelular) en un participante del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg SC cada 8 semanas hasta la semana 48. Se extirpó la lesión cutánea y el investigador evaluó el EA como resuelto y no relacionado con la intervención del estudio. El participante continuó con la intervención del estudio.

Infecciones oportunistas

De las 5 infecciones oportunistas notificadas durante el periodo de notificación de hasta aproximadamente 1 año (GALAXI 1, 2, 3 [0-48 semanas] y GRAVITI [0-24 semanas]), tres se produjeron en los grupos de tratamiento con guselkumab: un caso no grave de candidiasis esofágica y un caso no grave de infección por CMV (IgM positiva, PCR negativa) se produjeron durante el periodo de inducción controlado con placebo, en el grupo de 200 mg de guselkumab IV 200 mg IV en GALAXI 3. Estos dos eventos se resolvieron y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento del estudio. El caso mencionado anteriormente de TB activa se notificó en el grupo de guselkumab 200 mg IV →100 mg SC cada 8 semanas en GALAXI 3.

Reacciones anafilácticas y enfermedad del suero

No se notificaron reacciones de anafilaxia o enfermedad del suero en los grupos de tratamiento con guselkumab de los estudios GALAXI y GRAVITI.

MACE

No se notificaron MACE durante el periodo de inducción controlado con placebo.

Durante el periodo de notificación de hasta aproximadamente 1 año (GALAXI 1, 2, 3 [0-48 semanas] y GRAVITI [0- 24 semanas)), se notificó un MACE (accidente cerebrovascular isquémico; grave) en el estudio GALAXI 2 en un participante del grupo de guselkumab 200 mg IV → 100 mg SC cada 8 semanas con factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

Se notificó un MACE adicional (infarto de miocardio; no grave) en el conjunto de análisis de fase 2/3 de todos los tratados con EC en un participante del estudio GALAXI 1 en el grupo de 600 mg de guselkumab IV → 200 mg SC cada 4 semanas durante eventos concurrentes de encefalopatía de Wernicke y shock séptico.

Tromboembolismos venosos

No se notificaron tromboembolismos venosos (TEV) entre los participantes que recibieron 200 mg IV o 400 mg SC de inducción y pasaron al tratamiento de mantenimiento con guselkumab.

Durante el periodo de inducción controlado con placebo, se notificaron 2 TEV en participantes tratados con guselkumab que presentaban factores de riesgo de TEV: 1 embolia pulmonar en el grupo de 1200 mg IV y 1 trombosis venosa profunda en el grupo de 600 mg IV; ambos eventos se notificaron en el estudio GALAXI 1.

No se observaron TEV adicionales durante el periodo de notificación de aproximadamente 1 año (GALAXI 1,2,3 [0-48 semanas] y GRAVITI [0-24 semanas]).

Durante el periodo de inducción controlado con placebo del estudio GALAXI 2, se notificó 1 TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) en el grupo de ustekinumab, en un participante sin factores de riesgo tromboembólicos conocidos.

Se notificó un EAG de trombosis de la vena porta, que no se identificó en el análisis preespecificado para la TEV porque el término no se incluyó en la metodología de búsqueda, en el estudio GRAVITI hasta la semana 48 en un participante del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg SC c4s con antecedentes médicos y EA recurrentes de pancreatitis aparecidos durante el tratamiento. El investigador evaluó el EA de trombosis de la vena porta como no relacionado con la intervención del estudio.

Trastornos hepáticos clínicamente importantes

Inducción controlada con placebo:

En el estudio GALAXI 2, un participante del grupo de tratamiento con 200 mg de guselkumab IV presentó un EAG de trastorno hepático por lo que se interrumpió la administración de la dosis. El participante tenía pruebas de función hepática normales al inicio del estudio. Las elevaciones más altas de ALT y AST fueron 2,2 y 3,6 veces el límite superior del intervalo de referencia (ULN), respectivamente, y fueron transitorias, y el participante reanudó el tratamiento con

guselkumab en la semana 20 del estudio, tras la normalización de las pruebas de función hepática. Posteriormente, se diagnosticó al participante de enfermedad de Gilbert. Otros posibles factores de riesgo fueron la administración de macrogol como preparación para la ileocolonoscopia y un entrenamiento físico reciente.

En el estudio GALAXI 1, se notificó un EAG de «hepatitis tóxica» en un participante que recibió 1200 mg de guselkumab por vía intravenosa en las semanas 0, 4 y 8 del estudio y 200 mg por vía subcutánea en la semana 12 del estudio. El EAG provocó la interrupción de la intervención del estudio y se resolvió.

En el estudio GRAVITI, un participante que recibió 400 mg de guselkumab por vía subcutánea en la fase de inducción presentó un efecto adverso notificado de aumento de la ALT. El participante tenía antecedentes médicos de enzimas hepáticas anormales con una ALT de 1,6 veces el LSN (Límite superior de la normalidad) en la selección y presentó posteriormente un aumento de la ALT ≥5 veces el LSN y de la ALP ≥2 veces el LSN en la semana 0 (día 1) del estudio, antes de la primera y única dosis. Debido a los valores persistentemente elevados de ALT, el participante no recibió la intervención del estudio en la semana 4 ni en la semana 8 del estudio y, posteriormente, se le retiró del estudio según el protocolo en la semana 8 del estudio, después de que se resolvieran las anomalías en las pruebas hepáticas.

Período de mantenimiento (semana 12 a semana 48 para los estudios GALAXI y semana 12 a semana 24 para GRAVITI):

En el estudio GALAXI 3 se notificó un EAG de DILI (Lesión hepática inducida por fármacos) en un participante del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg IV → 100 mg SC cada 8 semanas. Este caso se vio complicado por una reciente vacunación contra la COVID-19, un brote de EC, una posible enfermedad viral y el tratamiento con múltiples antibióticos (piperacilina/tazobactam, vancomicina, cefepime, metronidazol).

En el estudio GALAXI 1, se notificó un EA de aumento de las enzimas hepáticas en un participante del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg IV → 100 mg SC cada 8 semanas. En la semana 24 del estudio, los valores de transaminasas eran ALT 4xLSN y AST 1,5xLSN sin elevación de la bilirrubina total. Al inicio del estudio, la ALT era 4,4 veces el LSN y la AST era 2,1 veces el LSN, lo que sugiere una enfermedad hepática subyacente antes de la primera dosis de la intervención del estudio.

En el estudio GALAXI 2, se notificó un EA de función hepática anómala en un participante del grupo tratado con 200 mg de guselkumab IV → 100 mg SC cada 8 semanas. Este acontecimiento provocó la interrupción de la intervención del estudio, tras lo cual las pruebas de función hepática se normalizaron. Se notificó un EA concurrente de enfermedad del hígado graso.

En un participante del grupo de tratamiento con ustekinumab presentó un EA de «índice internacional normalizado», lo que provocó la interrupción de la intervención del estudio. En un participante del grupo de tratamiento con placebo presentó un EA de «aumento de las enzimas hepáticas», lo que provocó la interrupción de la intervención del estudio.

Por tanto, el perfil de seguridad de guselkumab en pacientes con EC es comparable al de CU. No se han identificado nuevos problemas de seguridad en pacientes con EC. Se observan perfiles de seguridad similares para los regímenes de inducción de guselkumab 200 mg iv c4s y guselkumab 400 mg sc c4s. El perfil de seguridad entre los regímenes de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg SC c8s y 200 mg SC c4s es comparable en la EC.

Discusión

La EC es un trastorno crónico, progresivo y potencialmente progresivoque puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal. Los síntomas pueden incluir diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso/anorexia, urgencia para defecar y fatiga. La inflamación puede causar ulceraciones en la mucosa y también puede penetrar en el revestimiento del tracto gastrointestinal, provocando fístulas intraabdominales, además de causar una dolorosa enfermedad perianal. La EC también puede ser estricturante, por lo que los pacientes pueden necesitar cirugías repetidas.

La fisiopatología de la EC es compleja y se cree que es multifactorial. El objetivo principal de la farmacoterapia es atenuar la respuesta inflamatoria, aliviando así los síntomas y favoreciendo la cicatrización de la mucosa. Los objetivos específicos del tratamiento de la EC incluyen el control de los síntomas, la prevención de recaídas y complicaciones, la restauración y el mantenimiento de la calidad de vida y la ausencia de discapacidad.

El tratamiento de la EC se ha basado históricamente en corticosteroides y medicamentos inmunosupresores, como las tiopurinas o el MTX. Los corticosteroides se asocian con efectos secundarios indeseables bien conocidos y, por lo tanto, no son adecuados para el tratamiento a largo plazo.

Los agentes biológicos actualmente aprobados para el tratamiento de la EC moderada a grave incluyen: terapias con antagonistas del TNF, un inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$, un inhibidor de la IL-12/23 y dosinhibidores de la IL-23p19. También se ha aprobado un inhibidor de la Janus quinasa (JAK). A pesar de la disponibilidad de estas terapias aprobadas, no todos los pacientes responden a la terapia de inducción y muchos pacientes que inicialmente responden a las terapias aprobadas pueden perder la respuesta con el tiempo. Se estima que más de la mitad de los pacientes con EC no logran alcanzar la remisión clínica sin corticosteroides después de 1 año, y aún menos logran la remisión endoscópica.

La importancia de lograr resultados endoscópicos en la EC se ha reconocido cada vez más en recientes declaraciones de consenso y directrices para mejorar los resultados a largo plazo (44) lo que se suma a la necesidad no cubierta en el tratamiento de la EC. Además, existen riesgos de seguridad asociados a los medicamentos aprobados, incluidas advertencias relacionadas con infecciones graves, mortalidad, malignidad, eventos cardiovasculares adversos importantes o trombosis. Por lo tanto, existe una necesidad médica no cubierta de opciones terapéuticas adicionales eficaces en la EC con un perfil de seguridad favorable para los pacientes con una respuesta inadecuada o intolerancia a las terapias convencionales o biológicas.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23). Ha sido recientemente autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

La eficacia de guselkumab para el tratamiento de la EC moderada a grave se investigó en cuatro estudios. Tres de los estudios evaluaron la inducción con guselkumab IV seguida de mantenimiento SC (los tres estudios se llevaron a cabo bajo un único protocolo, CNTO1959CRD3001, denominado GALAXI) y el cuarto estudio evaluó la inducción con guselkumab SC seguida de mantenimiento SC (CNTO1959CRD3004; denominado GRAVITI).

Todos los estudios se llevaron a cabo con un diseño de tratamiento continuo, es decir, cada participante fue aleatorizado a un régimen de tratamiento en la semana 0 y permaneció en ese régimen hasta la semana 48 de cada estudio, independientemente de su estado de respuesta clínica, con la excepción de los participantes aleatorizados a placebo en la semana 0. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

El programa GALAXI fue controlado con placebo y con fármaco activo (ustekinumab). El estudio GRAVITI fue controlado con placebo.

El estudio GALAXI 1 fue un estudio de fase II (45) para determinar la dosis, mientras que los estudios GALAXI 2 y 3 fueron estudios de fase III con un diseño idéntico. Los estudios GALAXI 2, 3 y GRAVITI se consideraron estudios fundamentales.

En los estudios GALAXI 2 y 3, los cuatro grupos de tratamiento y sus correspondientes regímenes de dosis desde la semana 0 hasta la semana 48 fueron:

- Guselkumab 200 mg IV cada 4 semanas $\times 3$ inducción $\rightarrow$ 200 mg SC cada 4 semanas mantenimiento
- Guselkumab 200 mg IV cada 4 semanas $\times 3$ inducción $\rightarrow$ 100 mg SC cada 8 semanas mantenimiento
- Ustekinumab ~6 mg/kg IV inducción $\rightarrow$ 90 mg SC cada 8 semanas mantenimiento como control activo

- Placebo iv. → Placebo o Ustekinumab sc Crossover.

En el estudio GRAVITI, los 3 grupos de tratamiento son:

- Guselkumab 400 mg SC en las semanas 0, 4 y 8, seguido de guselkumab 200 mg SC cada 4 semanas hasta la semana 24
- Guselkumab 400 mg SC en las semanas 0, 4 y 8, seguido de guselkumab 100 mg SC cada 8 semanas hasta la semana 24
- Placebo SC c4s desde la semana 0 hasta la semana 24

En GALAXI-2, 146 (29 %) participantes fueron incluidos en el grupo de guselkumab 200 mg, 143 (28 %) en el grupo de guselkumab 100 mg, 143 (28 %) en el grupo de ustekinumab y 76 (15 %) en el grupo de placebo. En GALAXI-3, 150 (29 %) participantes fueron incluidos en el grupo de 200 mg de guselkumab, 143 (28 %) en el grupo de 100 mg de guselkumab, 148 (29 %) en el grupo de ustekinumab y 72 (14 %) en el grupo de placebo.

Ambos regímenes de guselkumab fueron superiores al placebo en cuanto a la variable primaria de la respuesta clínica en la semana 12 y la remisión clínica en la semana 48 en GALAXI-2, que se observó en 80 (55 %) de los 146 participantes del grupo de 200 mg de guselkumab, 70 (49 %) de los 143 del grupo de 100 mg de guselkumab y 9 (12 %) de los 76 del grupo de placebo (diferencia de tratamiento ajustada del 43 % [IC del 95 %: 32-54] en el grupo de 200 mg de guselkumab y del 38 % [27-49] en el grupo de 100 mg de guselkumab; p < 0,0001), y en GALAXI-3, observado en 72 (48 %) de los 150 participantes del grupo de 200 mg de guselkumab, 67 (47 %) de 143 en el grupo de 100 mg de guselkumab y 9 (13 %) de 72 en el grupo de placebo (35 % [24-46] y 34 % [23-45]; p < 0,0001).

De manera similar, ambos regímenes de guselkumab fueron superiores al placebo en cuanto a la variable de la respuesta clínica en la semana 12 y la respuesta endoscópica en la semana 48 en GALAXI-2, observada en 56 (38 %) participantes del grupo de 200 mg de guselkumab, 56 (39 %) en el grupo de 100 mg de guselkumab y cuatro (5 %) en el grupo placebo (33 % [24-42] en el grupo de 200 mg de guselkumab y 34 % [24-43] en el grupo de 100 mg de guselkumab; p < 0,0001), y en GALAXI-3, observada en 54 (36 %) participantes del grupo de 200 mg de guselkumab, 48 (34 %) en el grupo de 100 mg de guselkumab y cuatro (6 %) en el grupo de placebo (31 % [21-40] y 28 % [19-37]; p < 0,0001).

En el estudio GALAXI 2, se alcanzaron las variables co-primarias de eficacia de la remisión clínica en la semana 12 y la respuesta endoscópica en la semana 12, así como las variables secundarias clave de la remisión clínica sin CS en la semana 48, la respuesta endoscópica en la semana 48 y la remisión PRO-2 en la semana 12. Se alcanzó la variable secundaria de la respuesta a la fatiga en la semana 12.

En el estudio GALAXI 3, se alcanzaron las variables co-primarias de remisión clínica en la semana 12 y respuesta endoscópica en la semana 12, así como las variables secundarias clave de remisión PRO2 en la semana 12 y remisión sin CS en la semana 48 y respuesta endoscópica. También se alcanzaron la variable secundaria de respuesta a la fatiga en la semana 12 y la variable compuesta de remisión clínica y respuesta endoscópica en la semana 48. Se alcanzó la remisión endoscópica frente a ustekinumab en el grupo de tratamiento con 100 mg de guselkumab subcutáneo cada 8 semanas, pero no se alcanzó en el grupo de tratamiento con 200 mg de guselkumab subcutáneo cada 4 semanas.

En cuanto a la variable de la remisión clínica en la semana 48 en el conjunto de datos combinados de GALAXI-2 y GALAXI-3, guselkumab no difirió significativamente de ustekinumab (63 % [IC del 95 %: 57 a 68]) en el grupo de 200 mg de guselkumab (70 % [65 a 75]; diferencia de tratamiento ajustada del 7 % [0 a 15]) ni en el grupo de 100 mg de guselkumab (65 % [60 a 71]; diferencia de tratamiento ajustada del 3 % [–5 a 10]).

En ambos estudios, se alcanzaron las variables coprimarias (variables compuestas con componentes a corto plazo (semana 12) y a largo plazo (semana 48) para ambas pautas posológicas de guselkumab.

Se observó una mejoría en la puntuación total del IBDQ en los grupos de tratamiento con guselkumab frente al placebo en la semana 12, y las mejorías se mantuvieron en la semana 48.

En el estudio GRAVITI, en la semana 12, una proporción significativamente mayor de participantes que recibieron 400 mg de guselkumab lograron la remisión clínica en comparación con el placebo (56,1 % frente a 21,4 %; Δ = 34,9; p < 0,001) y la respuesta endoscópica en comparación con el placebo (41,3 % frente a 21,4 %; Δ = 19,9; p < 0,001).

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

La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

Por tanto, en el estudio GRAVITI, se alcanzaron las variables co-primarias de remisión clínica en la semana 12 y respuesta endoscópica en la semana 12 para el grupo de tratamiento con 400 mg de guselkumab SC. Se alcanzaron todas las variables secundarias de la remisión clínica en la semana 24 para ambos grupos de tratamiento con guselkumab, la remisión PRO-2 en la semana 12 y la respuesta clínica en la semana 12. La eficacia en la remisión clínica y la respuesta endoscópica se mantuvo en la semana 48.

Los resultados presentados del estudio GRAVITI fueron coherentes con los comunicados en los ensayos GALAXI, doble ciego y de tratamiento continuo, en los que se administró guselkumab por vía intravenosa a participantes con enfermedad de Crohn moderada a grave. Aunque las comparaciones entre ensayos deben realizarse con precaución, los estudios GRAVITI y GALAXI tenían diseños de tratamiento continuo, eran doble ciego, tenían poblaciones de estudio similares y se incluyeron durante el mismo período utilizando algunos de los mismos centros de estudio y países. Ambos estudios también utilizaron las mismas dosis de mantenimiento SC.

Hay que tener en cuenta que no hubo un grupo de comparación activo en GRAVITI, como si ocurre en los ensayos GALAXI.

Por tanto, en cuanto a eficacia, la inducción subcutánea seguida del tratamiento de mantenimiento subcutáneo con guselkumab dio lugar a mejoras clínicas y endoscópicas superiores en los participantes con enfermedad de Crohn moderada a grave a lo largo de 48 semanas en comparación con el placebo.

En cuanto a los datos de seguridad procedentes del programa de desarrollo clínico de guselkumab en EC, no se identificaron nuevos riesgos importantes y no se han notificado diferencias significativas con el perfil de seguridad conocido de guselkumab en otras indicaciones. Los EA más comunes estuvieron encabezados por COVID-19, artralgia, infección de las vías respiratorias superiores, cefalea, nasofaringitis y pirexia. Las infecciones de las vías respiratorias fueron los más frecuentes seguidos por artralgia y cefalea que ya habían sido incluidas como reacciones adversas en ficha técnica.

Las proporciones de participantes que notificaron uno o más acontecimientos adversos hasta la semana 48 fueron, en general, similares en todos los grupos de tratamiento activo del conjunto de datos combinados de GALAXI-2 y GALAXI-3, oscilando entre 225 (76 %) en el grupo de guselkumab 100 mg y 236 (79 %) en el grupo de ustekinumab, con unas tasas de incidencia correspondientes de 327, 3-353,5 eventos adversos por cada 100 participantes-año en todos los grupos de tratamiento activo. En el grupo placebo, 82 (54 %) participantes notificaron uno o más acontecimientos

adversos mientras recibían placebo (no se contabilizaron los que se produjeron después del cruce al tratamiento de rescate con ustekinumab), con una tasa de incidencia de 499,7 acontecimientos adversos por cada 100 participantes-año. El tiempo de seguimiento de los participantes que recibieron placebo solo representó menos de la mitad del tiempo de seguimiento total por participantes-año. El número de acontecimientos adversos graves o acontecimientos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio fue muy similar en todos los grupos de tratamiento; sin embargo, las tasas de incidencia de acontecimientos adversos graves fueron menores en ambos grupos de guselkumab que en el grupo de ustekinumab y el grupo de placebo). En cuanto a los acontecimientos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento, las tasas de incidencia fueron similares en todos los grupos de tratamiento activo y menores que en el grupo de placebo.

Se notificaron dos casos de MACE (ictus isquémico, infarto de miocardio) en pacientes con EC tratados con guselkumab, uno de ellos en un paciente con factores de riesgo cardiovascular preexistentes y el otro notificado simultáneamente con encefalopatía de Wernicke y shock séptico. Los MACE ya figuran como un riesgo potencial importante en el RMP y se supervisan mediante actividades de farmacovigilancia rutinarias y adicionales, incluida la prolongación a largo plazo del estudio GRAVITI.

Hubo una mayor proporción de participantes que desarrollaron infecciones en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tratados con guselkumab en comparación con el placebo en los ensayos clínicos de EC. Sin embargo, solo se dispone de datos limitados y no se ha confirmado el aumento del riesgo de infecciones. Esta cuestión se supervisará mediante actividades rutinarias de farmacovigilancia. Los datos sobre el uso en pacientes ≥ 65 años son limitados, lo que ya se ha incluido como información faltante en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) y se supervisará mediante actividades adicionales de farmacovigilancia.

Los datos sobre el uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. La exposición durante el embarazo ya se ha incluido como información faltante en el PGR y se supervisará también mediante actividades adicionales de farmacovigilancia.

Hay datos limitados sobre el uso a largo plazo de guselkumab. La seguridad a largo plazo de guselkumab ya figura como información faltante en el RMP y se supervisa mediante actividades adicionales de farmacovigilancia, incluida la extensión a largo plazo del estudio GRAVITI.

En la actualidad, aparte de guselkumab, los tratamientos autorizados disponibles en Europa, para la EC activa de moderada a grave en pacientes refractarios al tratamiento convencional son tratamientos anti-TNF-α como infliximab (en combinación o en monoterapia) y adalimumab, anticuerpos anti-integrinas α4β7 como vedolizumab, anticuerpos anti-interleucinas 12-23 como ustekinumab inhibidores de quinasas JAK, como upadacitinib y anticuerpo anti-interleucina-23 como risankizumab y mirikizumab.

Infliximab está autorizado para el tratamiento de la EC activa, de moderada a grave, en adultos que no han respondido adecuadamente a un ciclo completo de corticosteroides y/o inmunosupresores, o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas para dichos tratamientos (25). Su eficacia en adultos se evaluó en el estudio ACCENT I, que incluyó a 108 pacientes con EC activa moderada-grave y analizó el efecto de una dosis única de infliximab (5 mg/kg). A las 4 semanas, el 81% de los pacientes tratados con infliximab alcanzaron respuesta clínica (reducción del CDAI ≥ 70), frente al 16% del grupo placebo. Asimismo, el 48% logró la remisión clínica (CDAI < 150), en contraste con el 4% del placebo. La respuesta comenzó a observarse a las 2 semanas y alcanzó su máximo a las 4 semanas. En la evaluación realizada a las 12 semanas, el 48% de los pacientes tratados con infliximab mantenían la respuesta (46).

El fármaco fue también estudiado, solo o en combinación con azatioprina, en el ensayo SONIC (46). La variable principal fue la remisión clínica (CDAI < 150) sin corticosteroides en la semana 26. Los resultados mostraron tasas significativamente superiores en el grupo de terapia combinada infliximab + azatioprina (56,8 %, p < 0,001) y en el grupo de infliximab en monoterapia (44,4 %, p = 0,006) frente al grupo tratado únicamente con azatioprina (30,0 %). Además,

un metaanálisis en red demostró una mayor eficacia de la combinación infliximab + azatioprina frente al uso exclusivo de azatioprina o la monoterapia con adalimumab (47). También se observó que la combinación disminuía la necesidad de intensificación de dosis de infliximab (48) y reducía las tasas de inmunogenicidad asociadas a los anti-TNF-α (49, 50). Por ello, las guías principales consideran que la terapia combinada con un inmunomodulador (especialmente tiopurinas, con más evidencia que metotrexato) constituye la opción preferente.

Entre los eventos adversos más relevantes asociados a infliximab se incluyen la reactivación del VHB, la ICC, infecciones graves (septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero, alteraciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico o síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, afecciones hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias en población pediátrica, sarcoidosis o reacciones tipo sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales y reacciones graves relacionadas con la perfusión.

Adalimumab está aprobado para el tratamiento de la EC activa de moderada a grave en adultos que no hayan respondido a un curso completo y adecuado de corticoesteroides y/o inmunosupresores, así como en aquellos que presenten intolerancia o tengan contraindicaciones médicas para dichos tratamientos (26). Su uso también está autorizado en población pediátrica a partir de los 6 años, en pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento convencional (incluido el tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador) o en quienes exista intolerancia o contraindicación para estos fármacos.

La eficacia y seguridad de adalimumab se examinó en más de 1.500 pacientes adultos con EC moderada a grave (CDAI ≥ 220 y ≤ 450) mediante ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se permitió la administración concomitante de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o inmunomoduladores, y el 80% de los participantes continuaron utilizando al menos uno de estos tratamientos. En el estudio de inducción CLASSIC I (51), el 36% de los pacientes alcanzaron remisión clínica (CDAI < 150) tras recibir 160 mg de adalimumab seguidos de 80 mg a partir de la semana 2, frente al 12% en el grupo placebo.

En el segundo estudio de inducción, GAIN (52), se confirmó la eficacia de adalimumab en pacientes con pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab (fracaso secundario), logrando remisión clínica el 21% de los pacientes tratados con 160 mg seguidos de 80 mg en la semana 2, comparado con el 7% en el grupo placebo. En el estudio de mantenimiento CHARM (53), los pacientes que habían respondido en la fase de inducción mantuvieron la remisión clínica en la semana 56 en un 36% (40 mg cada dos semanas) y un 41% (40 mg semanales). Finalmente, el estudio de extensión EXTEND (54) mostró que adalimumab mantenía la respuesta endoscópica de la mucosa en aquellos pacientes que habían alcanzado remisión profunda.

Los EA más frecuentes del tratamiento con adalimumab son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el sitio de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético. Los EA más graves del uso de adalimumab incluyen infecciones mortales o infecciones que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T). También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias graves (estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos, y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson). El tratamiento combinado de un inmunomodulador junto con adalimumab frente al tratamiento en monoterapia no está claro y no se ha podido demostrar de forma tan rotunda en lo que se refiere a eficacia en comparación con el caso del tratamiento combinado con infliximab. Existen resultados contradictorios entre los diferentes estudios (55, 56). No obstante, es cierto que el tratamiento combinado reduce la inmunogenicidad y aumenta los niveles del medicamento, lo cual podría ser interesante para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Vedolizumab está indicado para EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del TNFα (27). La eficacia y seguridad de vedolizumab se evaluó en dos ensayos clínicos (GEMINI 2 y 3) (57-58). En GEMINI 2, se analizaron la remisión clínica (CDAI ≤ 150 puntos) y la respuesta clínica mejorada (disminución ≥ 100 puntos en la puntuación del CDAI desde el inicio) en las semanas 6 y 52. En GEMINI 3, se evaluó la remisión clínica en las semanas 6 y 10, en una subpoblación que había fracasado al menos a un tratamiento convencional y al tratamiento con antagonistas del TNFα. En el estudio GEMINI 2, la tasa de remisión clínica a la semana 6 fue del 10% al administrarse sin corticosteroides, con una diferencia del 2% en comparación con el placebo (IC95%: -6 a 10). Por otro lado, al administrarse con corticosteroides concomitantes, la tasa de remisión fue del 20%, con una diferencia del 14% respecto al placebo (IC95%: -1 a 29). En el estudio GEMINI 3, las tasas de remisión clínica a las semanas 6 y 10 fueron del 18% y del 22%, respectivamente, al administrarse sin corticosteroides. Esto representó una diferencia del 3% y del 8% en comparación con el placebo, con intervalos de confianza del 95% de -7 a 13 y de -3 a 19. Por otro lado, al administrarse con corticosteroides concomitantes, las tasas de remisión fueron del 20% y del 35% a las mismas semanas. Esto representó una diferencia del 11% y del 23% en comparación con el placebo, con intervalos de confianza del 95% de 2 a 20 y de 12 a 33. Estos efectos se observaron independientemente de la administración concomitante de inmunomoduladores. En este estudio GEMINI 3, un 75% de los pacientes habían fracasado al tratamiento con antagonistas del TNFα. La variable principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 6 de la subpoblación que había fracasado al tratamiento con antagonistas del TNFα. La variable primaria no se alcanzó, los análisis exploratorios muestran resultados clínicamente relevantes. La eficacia y seguridad de vedolizumab SC se demostró en el estudio VISIBLE 2 (59), en un grupo de pacientes que comprendía en ambos brazos, tanto pacientes naïve como pacientes que habían recibido terapia anti-TNF-α. La variable de eficacia primaria fue la proporción de pacientes con remisión clínica (puntuación CDAI ≤ 150) en la semana 52. El 48,0 % del grupo en tratamiento con vedolizumab presento remisión clínica, la diferencia de tratamientos fue del 13,7 % de forma estadísticamente significativa (IC 95 %: 3,8; 23,7; valor de p = 0,008). Los EA más frecuentes del tratamiento con vedolizumab son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia. También se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (con síntomas como disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca). Los EA más graves fueron infecciones (tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por salmonella, meningitis por listeria y colitis por Citomegalovirus, CMV).

Ustekinumab está indicado para el tratamiento de la EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFα o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos (28). Su eficacia y seguridad fue evaluada en dos estudios de inducción intravenosa (IV) de 8 semanas llamados UNITI-1 y UNITI-2, seguidos por un estudio de mantenimiento de 44 semanas con tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), totalizando 52 semanas de tratamiento (60). La variable principal evaluada en los estudios de inducción fue la proporción de pacientes con respuesta clínica, definida como una reducción de al menos 100 puntos en la puntuación CDAI, en la semana 6. Los pacientes en el estudio UNITI-1 tenían falta de respuesta o intolerancia previa al tratamiento anti-TNF-α, mientras que los del estudio UNITI-2 no habían respondido a tratamientos convencionales. En ambos estudios, el grupo tratado con ustekinumab mostró una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta clínica y en remisión en comparación con el grupo de placebo (33,7% y 55,5% en UNITI-1 y UNITI-2 respectivamente). En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluaron dos variables clínicas: la proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta clínica (reducción de al menos 100 puntos en la puntuación CDAI) y la proporción que mantuvo la remisión clínica (puntuación CDAI < 150 puntos) en la semana 44 (semana 52 después del inicio de la dosis de inducción). Los resultados mostraron que, en el tratamiento cada 8 semanas, el 59% de la población mantuvo la respuesta clínica y el 53% mantuvo la remisión clínica. En el tratamiento cada 12 semanas, estos valores fueron del 58% para la respuesta clínica y del 49% para la remisión clínica.

Upadacitinib fue el primer inhibidor de JAK autorizado en el tratamiento de la EC activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico (31). La eficacia y la seguridad de upadacitinib se evaluó en tres ensayos de fase III multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo: dos estudios de inducción, CD-1 (U-EXCEED) y CD-2 (U-EXCEL), seguidos de un estudio de mantenimiento de 52 semanas y de extensión a largo plazo, CD-3 (U-ENDURE) (61). Las variables coprimarias fueron la remisión clínica y la respuesta endoscópica en la semana 12 en CD-1 y CD-2, y en la semana 52 en CD-3. En el estudio de inducción en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a terapias biológicas, el grupo que recibió upadacitinib mostró tasas superiores de remisión clínica y endoscópica en comparación con el grupo de placebo. En el primer estudio de inducción (U-EXCEED), la remisión clínica fue alcanzada por el 40 % de los pacientes tratados con upadacitinib frente al 14 % con placebo (la diferencia fue del 26 %; IC 95 %: 19; 33, valor de p < 0,001), y la remisión endoscópica fue del 35 % con upadacitinib y del 4 % con placebo (la diferencia fue del 31 %; IC 95 %: 25; 37, valor de p < 0,001). En el segundo estudio de inducción (U-EXCEL), que incluyó pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos convencionales y/o biológicos, se observaron tasas de remisión clínica del 51 % con upadacitinib y del 22 % con placebo (la diferencia fue del 29 %; IC 95 %: 21;36, valor de p < 0,001). Para pacientes con fracaso biológico previo, la remisión clínica fue del 47 % con upadacitinib y del 14 % con placebo (diferencia fue del 33 %; IC 95 %: 22; 44), mientras que, para los pacientes sin fracaso biológico previo, fue del 54 % con upadacitinib y del 29 % con placebo (diferencia fue del 26 %; IC 95 %: 14; 37). Las tasas de remisión endoscópica siguieron un patrón similar. Estos resultados indican el beneficio de upadacitinib en pacientes con EC en diversas situaciones clínicas. En el estudio U-CDAIENDURE sobre el mantenimiento de la eficacia de upadacitinib en pacientes con EC, se observó que a las dosis de 15 mg y 30 mg se lograron tasas significativamente más altas de remisión clínica en la semana 52 que el grupo de placebo: 36 % y 46 % frente al 14 % respectivamente. Esto supone una diferencia entre la dosis de 15 mg frente al placebo del 22 % (IC 95 %: 14;33; valor de p < 0,001). Además, más pacientes tratados con upadacitinib alcanzaron una respuesta endoscópica y experimentaron mejoras en el índice SES-CD, manifestaciones extraintestinales y calidad de vida relacionada con la salud en comparación con el placebo. En perfil de seguridad de upadacitinib en EC a corto y largo plazo es consistente con el ya conocido para este medicamento, sin observarse hasta la fecha nuevas señales o EA previamente no descritos. En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de EII controlados con placebo, los EA notificados con más frecuencia (≥ 3 % de los pacientes) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, pirexia, aumento de la CPK en sangre, anemia, cefalea, acné, herpes zóster, neutropenia, erupción, neumonía, hipercolesterolemia, bronquitis, aspartato transaminasa elevada, fatiga, foliculitis, alanina transaminasa elevada, herpes simple y gripe. Los EA graves más frecuentes fueron infecciones graves.

Risankizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico (29). Risankizumab, en dos ensayos clínicos de inducción ha probado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante a las dosis de 600 mg y 1200 mg de risankizumab vía IV en la variable primaria compuesta de mejoría de remisión clínica (evaluada por FD/DA y por CDAI a las 12 semanas de tratamiento) y respuesta endoscópica. Las diferencias ajustadas frente a placebo, en los distintos ensayos, MOTIVATE y ADVANCE, para la variable de remisión clínica variaron de 18,8-22,1% independientemente de la dosis de risankizumab IV, y de 17,6-28,3% para la variable de respuesta endoscópica. Las respuestas fueron numéricamente similares tanto en el brazo de risankizumab 600 mg como en el de risankizumab 1200 mg, por lo que, a nivel de tratamiento, la dosis de inducción preferida sería 600 mg vía IV. El estudio FORTIFY evaluó a pacientes con respuesta clínica de FD/ADA tras 12 semanas de tratamiento inicial con risankizumab IV en los estudios ADVANCE y MOTIVATE. Se dividieron en tres grupos: dos con dosis de risankizumab SC cada 8 semanas (360 mg o 180 mg) y uno con placebo SC cada 8 semanas durante 52 semanas. En la semana 52: las tasas de remisión profunda fueron mayores en los grupos que recibieron risankizumab 360 mg SC en comparación con el grupo placebo (28% vs. 10%, respectivamente, p < 0,001). También se observaron mejores resultados en los grupos de risankizumab en términos de alcanzar una puntuación CDAI < 150 (52% vs. 41%, respectivamente, p ≤ 0,01) y una reducción de al menos 100 puntos en la puntuación CDAI basal (62% vs. 48%, respectivamente, p ≤ 0,01) (62).

Mirikizumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (30). El fármaco ha sido evaluado en dos ensayos clínicos (VIVID-1) (63) y (VIVID -2) (64) y ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante frente a placebo en respuesta clínica por PRO (Patient-Reported Outcome) en el período de inducción y de respuesta endoscópica y remisión clínica por CDAI en el período de mantenimiento. Respecto al criterio de valoración principal, los datos mostraron que el 38% de los pacientes tratados con mirikizumab alcanzaron una respuesta clínica según los resultados informados por el paciente (PRO) en la semana 12 y una respuesta endoscópica en la semana 52, en comparación con el 9% de los pacientes de la cohorte placebo (RAR 28,7 (IC del 99,5%: 20,6, 36,8; valor p < 0,0001)). Además, el 45,4% de los pacientes tratados con mirikizumab alcanzaron una respuesta clínica según los resultados informados por el paciente (PRO) en la semana 12 y una remisión clínica según CDAI en la semana 52, en comparación con el 19,6% de los pacientes tratados con placebo (RAR 25,8 (IC del 99,5%: 15,9, 35,6; valor p < 0,0001)). Los resultados de mirikizumab respecto al brazo activo demostraron no inferioridad en la remisión clínica por CDAI en semana 52, mientras que no se alcanzó superioridad frente a ustekinumab en respuesta endoscópica por SES-CD en semana 52.

En una revisión sistemática y metaanálisis en red, se analizaron ensayos controlados aleatorios de pacientes tratados con infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib, y CT-P13 (un biosimilar de infliximab), además de placebo. De todos los tratamientos evaluados, adalimumab se destacó como el más eficaz para inducir remisión. Por otro lado, CT-P13 sobresalió al ser el tratamiento más eficaz para mantener la remisión y lograr una remisión libre de esteroides (65).

Un metaanálisis en red realizado en 2022 examinó ensayos clínicos aleatorizados de fase 3, incluyendo pacientes tratados con anti-TNF-α (infliximab, adalimumab, certolizumab), anticuerpos antiintegrina (vedolizumab o etrolizumab), anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL23 (risankizumab), e inhibidores de JAK (tofacitinib, filgotinib [medicamentos no autorizados para esta indicación en la UE] y upadacitinib en dosis de inducción exploratorias que no corresponden con las finalmente autorizadas). Los hallazgos indicaron que infliximab a 5 mg/kg se posicionó como el tratamiento más eficaz para inducir remisión clínica en pacientes con EC. Sin embargo, risankizumab a 600 mg demostró ser el más efectivo tanto en pacientes naïve a tratamientos biológicos como en aquellos previamente expuestos a estos tratamientos. Por su parte, upadacitinib a 30 mg diarios se destacó como el tratamiento más eficaz para el mantenimiento de la remisión (66). Estos datos se deben analizar con cautela dado que se revisan tasas de respuesta en estudios que no son comparables.

Posteriormente se han llevado a cabo diferentes metanaálisis. En un metaanálisis en el que se identificaron 52 EC y finalmente se incluyeron 13 con datos de variables de mantenimiento se observó que Guselkumab 100 mg y 200 mg fueron más eficaces que varios comparadores. Guselkumab 200 mg demostró una eficacia significativamente mayor que infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas y upadacitinib 30 mg al día en cuanto a respuesta clínica y remisión clínica. En cuanto a la respuesta endoscópica, guselkumab 200 mg mostró una eficacia significativamente mayor que ustekinumab, adalimumab y upadacitinib. También se observó significación frente a ustekinumab en el resultado combinado de remisión clínica con respuesta endoscópica. De manera similar, guselkumab 100 mg demostró eficacia frente a los comparadores en todos los análisis. Guselkumab obtuvo puntuaciones más altas según la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa. Los resultados de los análisis primarios en poblaciones mixtas se vieron corroborados en general por los análisis de subpoblaciones. Por lo que los resultados de este metaanálisis en la EC moderada a grave indicaron una mayor probabilidad de que guselkumab alcance cada variable clínica y endoscópica analizado al final de la fase de mantenimiento en comparación con otras terapias avanzadas evaluadas (67).

En otro metananálisis se incluyeron 5 ECA (Ensayos clínicos) comparativos con un diseño de tratamiento continuo (n = 2506), de los cuales 1 se realizó exclusivamente en pacientes con exposición previa a antagonistas del factor de necrosis tumoral. En el metaanálisis, los pacientes tratados con inhibidores de IL-23p19 pueden tener más probabilidades de

alcanzar la remisión clínica (riesgo relativo [RR], 1,18; intervalo de confianza del 95 % [IC] 1,02-1,36) (baja certeza de la evidencia) y remisión endoscópica (RR 1,53, IC del 95 %: 1,07-2,20) en comparación con ustekinumab. En el análisis de subgrupos, los antagonistas de IL-23p19 son probablemente más eficaces que el ustekinumab en pacientes con exposición previa a fármacos biológicos (remisión clínica: RR 1,31, IC del 95 %: 1,16-1,48; remisión endoscópica: RR 1,61; IC del 95 %: 1,27-2,05) (certeza de moderada a alta), pero no en pacientes sin tratamiento previo con biológicos (remisión clínica: RR 0,99; IC del 95 %: 0,90-1,08; remisión endoscópica: RR 1,16; IC del 95 %: 0,82-1,65). Las conclusiones del metaanálisis sugieren que los antagonistas de IL-23p19 pueden estar asociados con un menor riesgo de eventos adversos graves en comparación con el ustekinumab (RR 0,79; IC del 95 %: 0,61-1,02) (68).

En un metaanálisis en red se incluyeron 55 ensayos (n = 16 113 pacientes) que evaluaban 26 fármacos biológicos en 83 dosis y seis moléculas pequeñas en 15 dosis. Se obtuvieron resultados similares en los análisis de sensibilidad realizados en diferentes momentos de medición. Junto con infliximab 5 mg/kg (SUCRA 98,6 %), 10 mg/kg (92 %) y 20 mg/kg intravenoso (91,8 %), los fármacos recientemente aprobados guselkumab 1200 mg (83,2 %), 600 mg (89,2 %) y 200 mg intravenoso (90,1 %), así como mirikizumab 600 mg (91,5 %) y 1000 mg intravenoso (82,4 %), presentaron mayores probabilidades de remisión de la enfermedad y se asociaron con un aumento de la HRQoL. Fármacos como certolizumab, andecaliximab, fontolizumab, abatacept y etanercept obtuvieron una puntuación baja en cuanto a la remisión (SUCRA < 40 %) y presentaron altas probabilidades de eventos adversos graves (más del 60 %). Las moléculas pequeñas presentaron un perfil intermedio. Los inhibidores de la interleucina-23 parecen ser alternativas prometedoras para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave. Dado su perfil de seguridad, algunos fármacos anti-TNF deben evitarse en la práctica (69).

GALAXI es el primer programa de desarrollo clínico de registro con un diseño doble ciego en el que un tratamiento para la enfermedad de Crohn demostró una superioridad respecto al ustekinumab, incluyendo los resultados endoscópicos en una población de estudio que incluía a participantes con respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia biológica y a aquellos sin experiencia previa en terapia biológica.

También se realizaron otros dos ensayos comparativos directos entre inhibidores de la subunidad p-19 de la IL-23 y ustekinumab en participantes con enfermedad de Crohn: los ensayos VIVID-1 (63) y SEQUENCE (70). El diseño del estudio VIVID-1 fue similar al de los estudios GALAXI, ya que se trataba de un estudio aleatorizado, doble ciego, con placebo y tratamiento continuo, en el que se inscribió a una población mixta de participantes con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento biológico y a aquellos que no habían recibido tratamiento biológico previo. Sin embargo, aunque mirikizumab mostró diferencias estadísticamente significativas frente a ustekinumab en varios objetivos secundarios preespecificados (valoración combinada de respuesta endoscópica y remisión clínica por CDAI en la semana 52, la respuesta histológica en la semana 52 y la reducción de los niveles de calprotectina fecal y proteína C reactiva en distintas semanas), mirikizumab no fue superior a ustekinumab en cuanto arespuesta endoscópica. Los resultados del ensayo abierto, ciego para el evaluador de la endoscopia, SEQUENCE revelaron que risankizumab no era inferior a ustekinumab en cuanto a la remisión clínica en la semana 24 y era superior en cuanto a la remisión endoscópica en la semana 48 en participantes con una respuesta inadecuada o intolerancia a los agentes anti-TNF.

Hasta la fecha, debido a su amplia trayectoria de uso, la sólida evidencia disponible y la presencia de biosimilares, las principales guías de práctica clínica (11, 12, 13, 16) junto con las revisiones publicadas (65-66) sugerían priorizar los anti-TNF-α (infliximab en combinación con azatioprina o en monoterapia o adalimumab) como tratamiento de primera línea para inducir y mantener la remisión clínica. Esto aplica a pacientes con respuesta insuficiente, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional (corticosteroides, tiopurinas o metotrexato) o a un biológico previo, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento. Otros datos disponibles en otros metaanálisis (67,68,69) sugieren que los inhibidores de la interleucina-23 parecen ser alternativas prometedoras para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave

En pacientes que nunca han respondido a anti-TNF-α, se aconseja emplear ustekinumab y se propone considerar vedolizumab frente a la ausencia de tratamiento para lograr la inducción de la remisión. Para quienes, habiendo recibido previamente un anti-TNF-α, desarrollan refractariedad, se contempla el uso de otro fármaco de la misma clase, como adalimumab, o la opción de otros inmunomoduladores como ustekinumab,upadacitinib, risankizumab ovedolizumab. En esta decisión deben tenerse en cuenta factores como la presencia de anticuerpos neutralizantes frente al fármaco, el perfil de seguridad y las preferencias del paciente (71). Guselkumab aporta una notable flexibilidad terapéutica al permitir tanto la inducción intravenosa como la administración subcutánea desde el inicio, lo que facilita la adaptación del tratamiento a las necesidades y preferencias de cada paciente y favorece la conciliación y la continuidad asistencial en el manejo de la enfermedad de Crohn.

En términos generales, la combinación de un inmunomodulador con un biológico resulta más eficaz que la monoterapia en pacientes sin exposición previa a estos tratamientos. No obstante, la combinación con otros inmunosupresores potentes —como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, FAMEs biológicos u otros inhibidores de JAK— no ha sido evaluada en ensayos clínicos y no se recomienda, dado que no puede descartarse un incremento del riesgo de inmunosupresión (72).

Respecto a los inhibidores de JAK, es importante tener en cuenta las advertencias de seguridad de la EMA emitidas tras la publicación de los resultados del ensayo clínico ORAL Surveillance, que mostraron un incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes tratados con tofacitinib, con artritis reumatoide activa moderada o grave, de 50 años o más, y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular, en comparación con los tratados con fármacos biológicos anti-TNF. De este estudio de tofacitinib (ORAL Surveillance) y de los datos preliminares de un estudio observacional con baricitinib frente a anti-TNF (I4V-MC-B023 (B023), y tras la evaluación del PRAC de todos los inhibidores JAK indicados en enfermedades inflamatorias, incluyendo evaluación de los datos mecanicistas actualmente disponibles, junto con el conocimiento actual de los perfiles de seguridad de estos principios activos, el PRAC consideró los principales eventos de seguridad observados durante el tratamiento con tofacitinib en el estudio ORAL Surveillance como efectos generales de clase de los inhibidores de la JAK, en enfermedades inflamatorias. Esta opinión también fue apoyada por el grupo de expertos. Así pues, la EMA recomienda que en pacientes de 65 años o más, aquellos con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pacientes fumadores o ex-fumadores que fumaron durante un tiempo prolongado o con factores de riesgo adicionales de neoplasias malignas, se utilicen los iJAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas. En pacientes que presentan factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, se realizará una especial vigilancia (73,74).

Por tanto, teniendo en cuenta los datos anteriores, la inducción con guselkumab intravenoso seguida de un mantenimiento con guselkumab subcutáneo resultó eficaz en los participantes con enfermedad de Crohn de moderada a grave en comparación con el placebo (41,42).

Además, la inducción con guselkumab intravenosos seguida de mantenimiento con guselkumab subcutáneo mostró superioridad frente al ustekinumab en la semana 48 en cuanto a los resultados endoscópicos, que se asocian con un mejor control de la enfermedad a largo plazo, aunque no mostró superioridad en remisión clínica. El perfil de seguridad del guselkumab fue favorable y coherente con el perfil bien establecido de sus indicaciones aprobadas (41,42).

Conclusión

Guselkumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico. Guselkumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une selectivamente a la IL-23 con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. 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 eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 48 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos (GRAVITI).

La eficacia clínica de guselkumab en pacientes con EC moderada a grave y con fracaso previo de terapias conservadoras o biológicas fue significativamente mejor en comparación con el placebo en un conjunto de variables co-primarias y secundarias que se refieren a la mejoría sintomática y endoscópica de la condición basal durante la fase de inducción y también durante la fase de mantenimiento del programa clínico. En ambos estudios (GALAXI-2 Y GALAXI-3), se alcanzaron las variables coprimarias (variables compuestas con componentes a corto plazo [semana 12] y a largo plazo [semana 48]) para ambas pautas posológicas de guselkumab (200 mg vs 100 mg guselkumab).

Ambas pautas posológicas de guselkumab fueron superiores al placebo en cuanto a la respuesta clínica en la semana 12 y la remisión clínica en la semana 48 en GALAXI-2 (diferencia de tratamiento ajustada del 43 % [IC del 95 %: 1,0 a 1,6]). Ambos regímenes de guselkumab fueron superiores al placebo en cuanto a la respuesta clínica en la semana 12 y la remisión clínica en la semana 48 en GALAXI-2 (diferencia de tratamiento ajustada del 43 % [IC del 95 %: 32-54] en el grupo de 200 mg de guselkumab y del 38 % [27-49] en el grupo de 100 mg de guselkumab; $p < 0,0001$) y en GALAXI-3 (35 % [24-46] y 34 % [23-45]; $p < 0,0001$).

De manera similar, ambas pautas posológicas de guselkumab fueron superiores al placebo en cuanto a la respuesta clínica en la semana 12 y la respuesta endoscópica en la semana 48 en GALAXI-2 (33 % [24-42] en el grupo de 200 mg de guselkumab y 34 % [24-43] en el grupo de 100 mg de guselkumab; $p < 0,0001$) y en GALAXI-3 (31 % [21-40] y 28 % [19-37]; $p < 0,0001$.

En el estudio GALAXI 2, se observó mejoría en la respuesta a la fatiga y en el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

En los análisis preespecificados y controlados por multiplicidad de los datos combinados de GALAXI-2 y GALAXI-3 mostraron que ambos regímenes de guselkumab fueron estadísticamente superiores ($p < 0,05$) a ustekinumab en la semana 48 en cuanto a la respuesta endoscópica; la remisión endoscópica; la combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica; y la remisión profunda, que es la combinación de remisión clínica y remisión endoscópica.

En cuanto al logro de la remisión clínica en la semana 48 en el conjunto de datos combinados de GALAXI-2 y GALAXI-3, guselkumab no difirió significativamente de ustekinumab (63 % [IC del 95 %: 57 a 68]) en el grupo de 200 mg de guselkumab (70 % [65 a 75]; diferencia de tratamiento ajustada del 7 % [0 a 15]) ni en el grupo de 100 mg de guselkumab (65 % [60 a 71]; diferencia de tratamiento ajustada del 3 % [–5 a 10]).

En cuanto a los datos de seguridad procedentes del programa de desarrollo clínico de guselkumab en EC, no se han identificado nuevos riesgos importantes y no se han notificado diferencias significativas con el perfil de seguridad conocido de guselkumab en otras indicaciones. Los EA más comunes estuvieron encabezados por COVID-19, artralgia, infección de las vías respiratorias superiores, cefalea, nasofaringitis y pirexia. Las infecciones de las vías respiratorias fueron los más frecuentes seguidos por artralgia y cefalea que ya habían sido incluidas como reacciones adversas en ficha técnica.

Las proporciones de participantes que notificaron uno o más acontecimientos adversos hasta la semana 48 fueron, en general, similares en todos los grupos de tratamiento activo del conjunto de datos combinados de GALAXI-2 y GALAXI-3, oscilando entre 225 (76 %) en el grupo de guselkumab 100 mg y 236 (79 %) en el grupo de ustekinumab, con unas tasas de incidencia correspondientes de 327, 3-353,5 eventos adversos por cada 100 participantes-año en todos los grupos de tratamiento activo. En el grupo placebo, 82 (54 %) participantes notificaron uno o más acontecimientos adversos mientras recibían placebo (no se contabilizaron los que se produjeron después del cruce al tratamiento de rescate con ustekinumab), con una tasa de incidencia de 499,7 acontecimientos adversos por cada 100 participantes-año. Por tanto, el perfil de seguridad de guselkumab en pacientes con EC es similar al perfil de seguridad ya conocido de guselkumab y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Considerando todo lo expuesto anteriormente, la decisión sobre el tratamiento para los pacientes debe individualizarse, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos, así como las recomendaciones de seguridad de la EMA en relación con el uso de inhibidores de JAK y la mayor de evidencia y experiencia clínica acumulada en torno a los medicamentos anti-TNF-α. Esto implica considerar los factores de riesgo, las características individuales y las posibles comorbilidades de cada paciente.

Los resultados de los estudios realizados hasta el momento no permiten establecer una diferencia relevante entre guselkumab y otros medicamentos biológicos o inmunomoduladores que tienen la misma indicación (upadacitinib, infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab, mirikizumab). Aunque en algunas de las variables secundarias a corto (12 semanas) y largo plazo (48 semanas) guselkumab fue superior a ustekinumab, por el momento los resultados se consideran insuficientes como para posicionarlo como opción preferente frente a las otras opciones terapéuticas. Los metaanálisis en red disponibles constituyen comparaciones indirectas que no son concluyentes y con el único fármaco que existe comparación directa es con ustekinumab. Para poder realizar comparaciones directas se necesitarían ensayos clínicos head to head con el resto de las alternativas terapéuticas.

Por tanto, guselkumab se incorpora al conjunto terapéutico de medicamentos para EC (upadacitinib, infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab,mirikizumab), y se presenta como una opción de tratamiento, para pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a grave, que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o biológica.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Elena Diago Sempere. Servicio de Farmacología Clínica en Hospital Universitario La Paz, Madrid.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), Asociación española de gastroenterología (AEG), Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Fundación Española de Reumatología (FER), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Confederación de Crohn y Colitis Ulcerosa de España (ACCU), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Liga Reumatológica Española (LIRE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Guselkumab	Mirikizumab	Upadacitinib	Infliximab	Adalimumab	Vedolizumab	Ustekinumab	Risankizumab
Presentación	• Solución para perfusión • Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC	Solución para perfusión // Solución inyectable en pluma precargada para administración SC	Comprimidos de liberación prolongada	Solución para perfusión	• Solución inyectable en jeringa • Pluma precargada para administración SC.	• Solución para perfusión • Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC.	• Solución para perfusión • Solución inyectable en jeringa precargada para administración SC.	• Solución para perfusión Solución inyectable en jeringa precargada o cartucho.
Posología	Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción: • 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. o • 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg	La dosis de inducción recomendada de mirikizumab es de 900 mg en infusión IV durante al menos 90 minutos en las semanas 0, 4 y 8. La dosis de mantenimiento recomendada es de 300 mg SC cada 4 semanas tras la inducción	**Inducción** La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar prolongar la inducción durante 12 semanas más con una dosis de 30 mg una vez al día. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en estos pacientes si no muestran beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.	Enfermedad activa de moderada a grave: 5 mg/kg administrados en una perfusión IV seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias	La pauta de dosificación inicial recomendado de adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2	La pauta posológica recomendada de vedolizumab IV es de 300 mg administrados mediante perfusión en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab IV en la semana 10. En pacientes que respondan el tratamiento se debe continuar cada 8 semanas a partir de la semana 14. Los pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un	El tratamiento con ustekinumab se inicia con una dosis IV única basada en el peso corporal del paciente que debe administrarse durante al menos una hora (aprox. 6 mg/kg). La primera dosis SC se debe administrar en la semana 8 después de la dosis IV. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas. Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis SC, pueden recibir una segunda dosis SC en ese momento. Los pacientes que pierdan	La dosis recomendada es de 600 mg administrados por perfusión IV en las semanas 0, 4 y 8, seguidos de 360 mg administrados por inyección SC en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces. Si se olvida una dosis, la dosis debe administrarse lo antes posible. A partir de entonces, la dosificación debe reanudarse a la hora habitual programada.

	administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s).		**Mantenimiento** La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente: - Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna. - Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día. - Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta. Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis de	alternativas para continuar el tratamiento son: -Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o	(administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento. Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede readministrar adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa. Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con adalimumab 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso	aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab 300 mg cada 4 semanas. En aquellos pacientes que respondan al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el tratamiento estándar. Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de repetir el tratamiento con vedolizumab IV, se puede considerar su administración una vez cada 4 semanas. La pauta posológica recomendada de vedolizumab SC como tratamiento de mantenimiento es de 108 mg administrados mediante inyección por vía SC cada 2 semanas, tras al menos 2 perfusiones por vía IV. La primera dosis SC debe administrarse en lugar de siguiente dosis IV	respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas. Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción IV o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas	

			mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.		un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo. La dosis recomendada en los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal según (< o > de 40 kg) lo indicado en la FT.	programada, y cada 2 semanas a partir de entonces. No existen datos suficientes para determinar si aquellos pacientes que hayan experimentado una disminución en la respuesta al tratamiento de mantenimiento con vedolizumab SC se beneficiarían de un incremento de la frecuencia de administración. No existen datos sobre la transición de pacientes de vedolizumab SC a vedolizumab IV durante el tratamiento de mantenimiento. Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab SC o si un paciente omite una dosis programada de vedolizumab SC, debe aconsejarse al paciente la inyección de la siguiente dosis SC a la mayor brevedad posible y, a partir de entonces, cada 2 semanas.		

Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.	Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico	Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.	-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos. -Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).	Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos. -Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.	Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del TNF-α.	Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF-α o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.	-Tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o biológica.

Efectos adversos	**<u>Muy frecuentes</u>** Infecciones de las vías respiratorias **<u>Frecuentes</u>** Cefalea, diarrea, artralgias y transaminasas elevadas. **<u>Poco frecuentes</u>** Infección por Herpes simple, infección por tiña, gastroenteritis, urticaria, reacciones en el lugar de inyección, recuento de neutrófilos disminuido	Frecuentes: Los EA más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (nasofaringitis), cefalea, erupción cutánea y reacciones en el lugar de inyección	**Muy frecuentes** Infecciones respiratorias de las vías altas Acné **Frecuentes** Bronquitis, Herpes zóster, Herpes simple, Foliculitis, Gripe, Infección del tracto urinario, Neumonía, Cáncer de piel no Melanoma, Anemia, Neutropenia, Linfopenia, Urticaria, Hipercolesterolemia, Hiperlipidemia, Tos, Dolor abdominal, Naúseas,Erupción, Fatiga Pirexia, Aumento de CPK, ALT, AST y de peso, Cefalea **<u>Poco frecuentes</u>** Candidiasis oral, Diverticulitis, Sepsis, Reacciones de hipersensibilidad graves, Hipertrigliceridemia,	Los EA más frecuentes son infecciones víricas como gripe o herpes labial, neutropenia, leucopenia, anemia y linfodenopatía, dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas sinusitis, infecciones del tracto urinario, náuseas, dolor abdominal, depresión, insomnio, conjuntivitis, taquicardia, palpitación, trastornos hepatobiliares, nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, artralgia, mialgia, dolor de espalda reacciones relacionadas con la perfusión o inyección y dolor. Las EA más graves son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y	Los EA más frecuentes fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético. Los EA más graves incluyen infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T). También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves (estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia,	Los EA más frecuentes son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia. También se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (con síntomas como disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca). Los EA más graves fueron infecciones (tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por salmonella, meningitis por listeria y colitis por CMV).	Los EA más frecuentes (> 5 %) fueron nasofaringitis y dolor de cefalea. La mayoría se consideró leve y no requirió la interrupción del tratamiento. Los EA más graves son reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el angioedema, e infecciones infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.	Los EA más frecuentes incluyen aquellos asociados con la enfermedad subyacente (enfermedad de Crohn, anemia y otros trastornos gastrointestinales), así como otros EA ya conocidos de risankizumab en otras indicaciones, como la nasofaringitis (como enfermedad del tracto respiratorio superior), artralgia, y cefalea. Los EA más graves fueron las infecciones.

			Perforaciones gastrointestinales	tuberculosis), enfermedad del suero, reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal, y reacciones graves a la perfusión.	anemia aplásica, acontecimeintos desmielinizantes centrales y periféricos, y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson).			
Utilización de recursos			Vía oral	Administración IV.		Administración IV// Primeras dosis por vía IV.	Única dosis de inducción por vía IV.	Tres primeras dosis de inducción son vía IV.

Conveniencia*	El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente. 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. 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	Precaución durante la inducción: conviene monitorizar enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio y mensualmente durante la inducción (incluido el período de inducción prolongado, si corresponde). A partir de entonces, se deben controlar las enzimas hepáticas y la bilirrubina (cada 1-4 meses) de acuerdo con la práctica estándar para el manejo del paciente y según esté clínicamente indicado. Si se observan aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferesa (AST) y se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir el tratamiento con mirikizumab hasta que se descarte este diagnóstico.		Precauciones durante la perfusión. Infliximab se debe administrar por vía IV durante un periodo de 2 horas. En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Infliximab (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Infliximab no se debe administrar a pacientes que hayan tenido episodios de hipersensibilidad al fármaco o que sean hipersensibles a las proteínas de ratón o a otros ingredientes del fármaco. No se debe administrar a pacientes con tuberculosis, otras infecciones graves o insuficiencia cardíaca	Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después del tratamiento. En un estudio de cohortes prospectivo, la tasa de embarazos que termina con un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue algo más elevada en el grupo de tratamiento con adalimumab., pero el diseño presenta muchas limitaciones metodológicas. Debido a la inhibición del TNF-α, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario. No se recomienda la	Precauciones durante la perfusión inicial. Vedolizumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis (infección en la sangre), listeriosis (infección por bacterias denominadas Listeria) u infecciones oportunistas, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso al menos durante 18 semanas después de la última dosis. Hay datos limitados relativos al uso de vedolizumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vedolizumab	Precauciones durante la perfusión inicial. Ustekinumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis ni en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de sus excipientes. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de ustekinumab en el embarazo. No se recomienda la administración de	Precauciones durante la perfusión inicial. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 21 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de risankizumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de risankizumab en el embarazo. Antes del uso de risankizumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.

	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. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.			moderada o grave. Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento. La experiencia clínica disponible durante el embarazo es limitada, infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables. Se podría considerar el uso de infliximab durante la lactancia. La influencia de infliximab sobre la capacidad para conducir y utilizar	administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo. No se pevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna, en consecuencia, adalimumab puede utilizarse durante la lactancia. La influencia de adalimumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración.	durante el embarazo, a menos que los beneficios sean claramente superiores a cualquier riesgo posible para la madre y el feto. Antes del uso de vedolizumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo. La influencia de vedolizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se recomienda que todos los pacientes hayan recibido todas las vacunas incluidas en las directrices de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab. Los pacientes en tratamiento con vedolizumab pueden continuar recibiendo	vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta 6 meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con ustekinumab debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con ustekinumab para la mujer.	

				máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después su administración.		vacunas con microorganismos inactivados. No existen datos sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas de microorganismos vivos en pacientes tratados con vedolizumab. La administración de vacunas contra la gripe debe ser mediante inyección en consonancia con la práctica clínica habitual. La administración de otras vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con vedolizumab se debe considerar sólo si los beneficios son claramente superiores a los riesgos		

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

Tabla 2. Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia co-primarias y las variables de eficacia secundarias principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3.

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción iv [a] %	Placebo %	Guselkumab inducción iv [a] %
VARIABLES CO-PRIMARIAS DE EFICACIA				
Remisión clínica en la semana 12				
Población total	22% (N=76)	47 % [i] (N=289)	15 % (N=72)	47 % [i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo [c]	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo [d]	23% (=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 % [i] (N=289)	14 % (N=72)	36 % [i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo [c]	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo [d]	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
VARIABLES DE EFICACIA SECUNDARIAS PRINCIPALES				
Remisión PRO-2 f en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 % [i] (N=289)	14 % (N=72)	42 % [i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo [c]	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo [d]	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga [g] en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 % [i] (N=289)	18 % (N=72)	43 % [i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo [c]	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo [d]	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica [h] en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)

Sin tratamiento biológico previo [c]	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo [d]	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.

b Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

c 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

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

e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

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

g Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.
h Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.

i $p < 0,001$

j $p < 0,05$

Figura 1. Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 Y GALAXI 3.

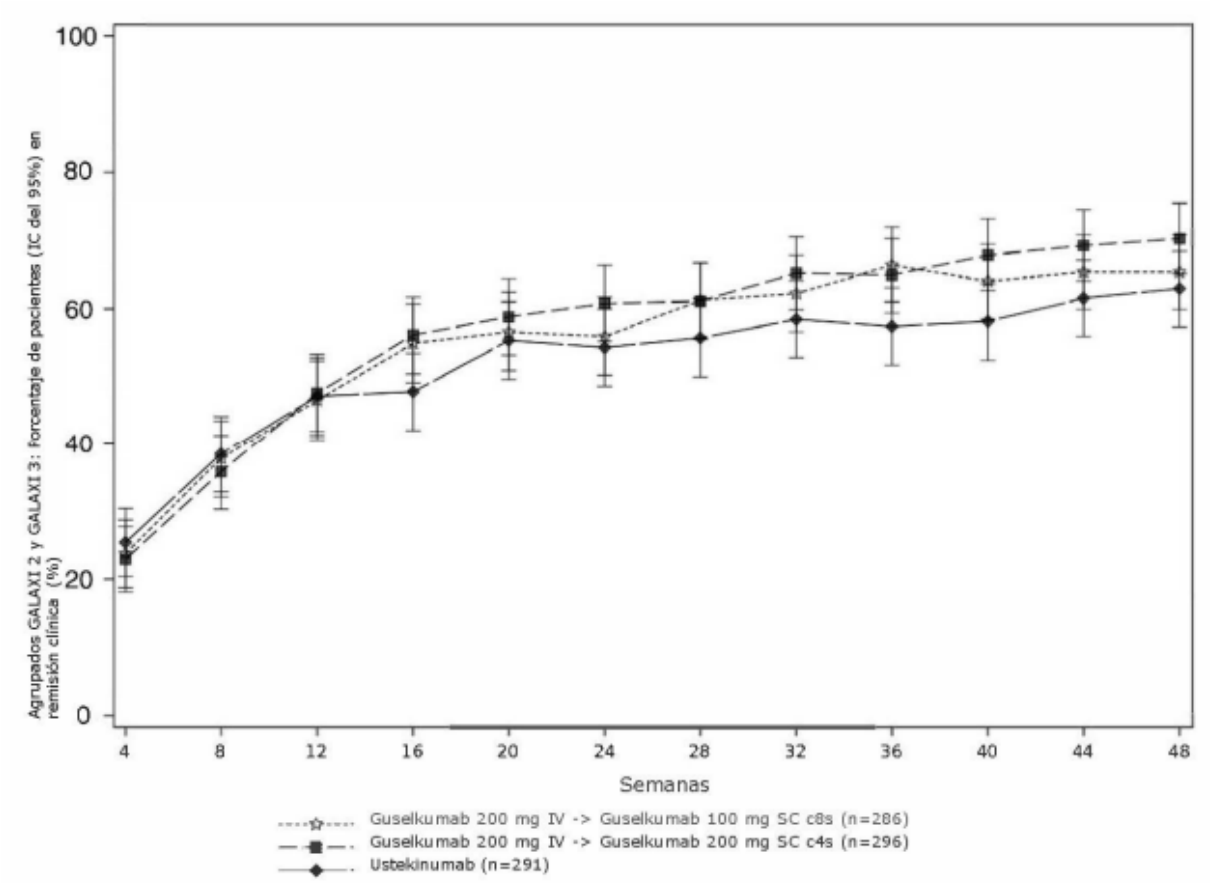


Tabla 3. Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

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

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

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

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

d Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2. e $p < 0,001$

f Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 4. Proporción de pacientes que cumplieron los variables de eficacia secundarias principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

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

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

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

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

d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación

e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

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

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

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

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

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

k $p < 0,05$

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

Tabla 5. Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia co-primarias y las variables de eficacia secundarias principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

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

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

b Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150

c $p < 0,001$

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

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

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

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

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

Referencias

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006. 55(6): 749-53.
2. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. JAMA. 2021. 325(1): 69-80.
3. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. Front Immunol. 2021.12: 622934.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017. 390(10114): 2769-2778.
5. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. J Clin Med. 2021. 10(13):2885.
6. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España [Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain]. Rev Esp Salud Publica. 2019. 93:e201903013.
7. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Dirección de la web: https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/PUBLICOSNS.
8. Algoritmos de tratamiento en enfermedad moderada-grave y con terapia anti-TNF-α para pacientes con EC. Organización Europea de la EC y Colitis. Disponible en: http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/
9. ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease.
10. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Reguero MD, Gerson LB, et Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2018. 113: 481-517.
11. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology. 2021. 160 (7): 2496- 2508.
12. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019. 68(Suppl 3):s1-s106. Erratum in: Gut. 2021. 70(4):1.
13. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021. 160(5):1570-1583.
14. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and reccurrence. Biology DIrect. 2020. 15:23, 1-10.
15. Irving PM, Gearry RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007. 26(3): 313-29.
16. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017. 11(1):3-25.
17. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008. 2008(2): CD006792.
18. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976. 70(3):439-44.
19. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Milheller P, Feagan B, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. J Crohns Colitis. 2013. 7(8): 653-69.
20. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. Saudi J Gastroenterol. 2016. 22(3): 183-91.
21. Liu JK et Lichtenstein GR. Chapter 21 - Inflammatory Bowel Disease. Clinical Gastrointestinal Endoscopy (Second Edition). 2012. Pages 243-264.
22. Lehmann FS, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. Therap Adv Gastroenterol. 2015. 8(1): 23-36.
23. Williet N, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014. 12(8): 1246-1256.e1246.

24. EMA Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2 Adoptada en junio 2018 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés, Committee for Medicinal Products for Human Use) de la EMA.
25. Ficha técnica infliximab (Remicade ®). Disponible en:https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/remicade-epar-product-information_es.pdf
26. Ficha técnica adalimumab (Humira ®). Disponible en:https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/humira-epar-product-information_es.pdf
27. Ficha técnica vedolizumab (Entyvio®). Disponible en https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/entyvioepar-product-information_es.pdf
28. Ficha técnica ustekinumab (Stelara®). Disponible en https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelaraepar-product-information_es.pdf
29. Ficha técnica risankizumab (Skyrizi ®). Disponible en https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/skyriziepar-product-information_es.pdf
30. Ficha técnica Mirikizumab (Omvoh®). Disponible en : https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_es.pdf
31. Ficha técnica upadacitinib (Rinvoq®) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404010/FT_1191404010.html
32. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, et Seibold F. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. Digestion. 2020. 101(suppl 1): 43-57.
33. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2018. 98(11): 661-669.
34. Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, de Jonge WJ, et Van Limbergen JE. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. Nutrients. 2021. 13 (1): 212.
35. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. Clin Transl Gastroenterol. 2016. 7(1): e135.
36. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti–Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & hepatology. 2019. 15(12): 656.
37. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, De la Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. World J Gastroenterol. 2017. 23(36): 6628-6638.
38. Peyrin-Biroulet, L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018. 17 (5): 838-846.e2.
39. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Iglesias-Flores E, Navarro P, Rivero M, et al. GETECCU group (Grupo Español de trabajo de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa). Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. Aliment Pharmacol Ther. 2020. 52(6): 1017-1030.
40. Ficha técnica guselkumab. (Tremfya ®) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_es.pdf
41. EPAR Tremfya. Assesment report. Procedure No. EMEA/H/C/004271/II/0044. Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-004271-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf
42. Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Reinisch W, Panés J, Danese S, Hisamatsu T, Terry NA, Salese L, Van Rampelbergh R, Sahoo A, Vetter ML, Yee J, Han C, Frustaci ME, Wan KYY, Yang Z, Johanns J, Andrews JM, D'Haens GR, Sands BE; GALAXI 2 & 3 Study Group. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet. 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. Epub 2025 Jul 17. PMID: 40684778.
43. Hart A, Panaccione R, Steinwurz F, Danese S, Hisamatsu T, Cao Q, Ritter T, Seidler U, Olurinde M, Vetter ML, Yee J, Yang Z, Wang Y, Johanns J, Han C, Sahoo A, Terry NA, Sands BE, D'Haens G; GRAVITI Study Group. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology. 2025 Aug;169(2):308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033. Epub 2025 Mar 18. PMID: 40113101.

44. Christensen B (2016), Rubin DT. Understanding Endoscopic Disease Activity in IBD: How to Incorporate It into Practice. Curr Gastroenterol Rep. 2016;18(1):5.

45. Danese S, Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Sands BE, Reinisch W, Panés J, Sahoo A, Terry NA, Chan D, Han C, Frustaci ME, Yang Z, Sandborn WJ, Hisamatsu T, Andrews JM, D'Haens GR; GALAXI-1 Study Group. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 Feb;9(2):133-146. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00318-7. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38104569.

46. Turner D (2021), Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583.

47. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.

48. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. Gastroenterology. 2015. 148(2): 344-54.e5; quiz e14-5.

49. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. Gut. 2010. 59(10): 1363-8.

50. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNFnaive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019. 4(5): 341-353.

51. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006. 130 (2): 323-33; quiz 591.

52. Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa JF, et al. Clinical Benefit of Long-Term Adalimumab Treatment in Patients With Crohn's Disease Following Loss of Response or Intolerance to Infliximab: 96-Week Efficacy Data From GAIN/ADHERE Trials. J Crohns Colitis. 2018 Jul 30;12(8):930-938.

53. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007 Jan;132(1):52-65.

54. Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Geboes K, et al. Characterisation of Mucosal Healing with Adalimumab Treatment in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the EXTEND Trial. J Crohns Colitis. 2017. 11(4): 425-434.

55. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, Nauche B, Bitton A, Lakatos PL, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014. 8(12): 1632-41.

56. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis. 2016. 10(11): 1259-1266.

57. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):711-21.

58. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):618-627.e3.

59. Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T, Loftus EV, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. J Crohns Colitis. 2022 Jan 28;16(1):27-38.

60. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.

61. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2023 May 25;388(21):1966-1980

62. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. Lancet. 2022. 399(10340): 2015-2030.

63. Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, Danese S, Chen M, Ghosh S, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderatelyto-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treatthrough study. The Lancet. diciembre de 2024;404(10470):2423-36.

64. Barnes E, Sands B, D'Haens G, Hisamatsu T, Kelly C, Lu N, et al. LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF MIRIKIZUMAB FOLLOWING 104 WEEKS OF CONTINUOUS TREATMENT FOR CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE VIVID-2 OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. Inflamm Bowel Dis. 28 de febrero de 2025;31(Supplement_1):S10-S10.

65. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, et Guo Q. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease. Front Pharmacol. 2021 Apr 14;12:655865

66. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. Gut. 2023 Feb;72(2):264-274.

67. Disher T, Naessens D, Sanon M, Bonner A, Ellis J, Bartlett M, Hooper B, Yang Z, Allegretti JR, Dignass A. One-Year Efficacy of Guselkumab Versus Advanced Therapies for the Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease: A Network Meta-Analysis. Adv Ther. 2025 Jun;42(6):2708-2727. doi: 10.1007/s12325-025-03183-x.

68. Dziegielewski C, Yuan Y, Ma C, Boland BS, Chang JT, Syal G, Vuyyuru SK, Peyrin-Biroulet L, Jairath V, Singh S. IL-23p19 Antagonists vs Ustekinumab for Treatment of Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Gastroenterol. 2025 Oct 1;120(10):2260-2267. doi: 10.14309/ajg.0000000000003406.

69. Gorski D, Lazo REL, de Souza DA, Borba HHL, Pontarolo R, Tonin FS. Biological Therapy and Small Molecules for Adults With Crohn's Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Pharmacotherapy. 2025 Sep;45(9):587-599. doi: 10.1002/phar.70049.

70. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, et al, and the SEQUENCE Study Group. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *N Engl J Med* 2024; 391: 213–23.

71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2022. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicasrecomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/

72. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn ´s disease. N Engl J Med. 2010. 362(15): 1383-95

73. Gisbert JP, Chaparro M. Primary Failure to an Anti-TNF Agent in Inflammatory Bowel Disease: Switch (to a Second Anti-TNF Agent) or Swap (for Another Mechanism of Action)? J Clin Med [Internet]. 15 de noviembre de 2021 [citado 16 de octubre de 2025];10(22):5318. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8625924/

74. Janus kinase inhibitors (JAKi) - referral | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki