

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab (Tremfya®) en el tratamiento de la psoriasis en placas

IPT, 12/2019. V2

Fecha de publicación: 07 de septiembre de 2022<sup>†</sup>

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente que afecta a 1,5-3% de la población general en Europa (1), con una prevalencia similar en hombres que en mujeres (2). La prevalencia en España se ha estimado en un 2,3% de la población (3). Se trata de una enfermedad multifactorial, cuya etiología es aún poco clara, si bien se considera que podría estar mediada por el sistema inmunitario (2). Por otro lado, la existencia de una predisposición genética, así como ciertos desencadenantes ambientales parecen intervenir en su desarrollo (4).

Existen diferentes tipos de psoriasis, siendo la psoriasis en placas o vulgar la más frecuente y representa alrededor del 85-90% de los casos. Se caracteriza por la presencia de placas sobrelevadas eritemato-descamativas, bien delimitadas, en zonas de extensión de las extremidades, cuero cabelludo y, en menor medida, a nivel palmo-plantar. Entre el 1,3% y el 34,7% de los sujetos desarrolla artritis inflamatoria crónica (artritis psoriásica) lo que origina deformación de las articulaciones e incapacidad (5).

En la mayoría de los casos (70%), la enfermedad sigue un curso crónico, con actividad inflamatoria persistente que suele exacerbarse en brotes (6).

La psoriasis en placas se puede clasificar en leve, moderada o grave, según la extensión y la localización de las lesiones. La mayoría de los pacientes presentan formas leves, que pueden ser controladas con la utilización de tratamientos tópicos (7). Sin embargo, hasta en un 30% de los casos puede ser moderada o grave y llegar a producir discapacidad física, psicológica o social (8). En los últimos años, se ha confirmado la asociación de las formas graves de psoriasis con una serie de comorbilidades que tienen un marcado impacto sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes, lo que justifica que sea considerada una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. También se ha asociado con otras enfermedades concomitantes, como el síndrome metabólico o la enfermedad de Crohn (5). Asimismo, las formas graves se asocian con un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes, debido a su impacto en los ámbitos físico, emocional, sexual y económico. Por ello, la calidad de vida relacionada con la salud es un aspecto importante en la psoriasis que debe ser considerado (9).

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo de la psoriasis; éste irá encaminado a conseguir un control mantenido de la afectación cutánea, así como el control de la inflamación sistémica a largo plazo y la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas.

En estos pacientes es importante la afectación psicológica y social, que repercute en su calidad de vida, por lo que una valoración integral

de los pacientes junto con una intervención apropiada es una parte esencial del tratamiento (10).

El tratamiento dependerá de la gravedad de la enfermedad, que vendrá determinado, entre otras cosas, por la extensión de la enfermedad, la localización de las lesiones, el grado de inflamación, la respuesta al tratamiento así como el impacto en la calidad de vida (11). En términos generales, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, como glucocorticoides, derivados de la vitamina D o la combinación de ambos (2). Otros agentes incluyen emolientes, queratolíticos, retinoides tópicos o inhibidores de calcineurina para uso tópico (tacrolimus o pimecrolimus).

Las formas moderadas a graves, definidas por un índice de actividad e intensidad de la psoriasis (PASI) > 10 y/o afectación de la superficie corporal (BSA) > 10 y/o afectación importante de la calidad de vida (índice de calidad de vida en dermatología [DLQI] >10) (12), suelen requerir tratamiento sistémico. Además, en aquellos casos en los que la psoriasis no pueda ser controlada con tratamientos tópicos, afecte a zonas de compromiso funcional o se asocie con artritis psoriásica, puede ser preciso también utilizar terapias sistémicas (9, 13).

Entre las opciones de tratamiento sistémico se incluyen fototerapia (radiación ultravioleta A, ultravioleta B o ultravioleta B de banda estrecha), fotoquimioterapia (como por ejemplo psoralenos más radiación ultravioleta A), acitretina, agentes inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, metotrexato y apremilast), ésteres del ácido fumárico o agentes biológicos que actúan contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (adalimumab, etanercept, infliximab), las IL-12 y 23 (ustekinumab) o las IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab).

## GUSELKUMAB (TREMFYA®)

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

La dosis recomendada de guselkumab es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.

Se presenta en jeringas precargadas que contienen 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.

En los pacientes de edad avanzada no se precisan ajuste de dosis, siendo la información limitada en pacientes con edad  $\geq$  65 años. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo que no se pueden realizar recomendaciones posológicas.

El uso de guselkumab está contraindicado en pacientes con infecciones clínicamente importantes. No hay datos disponibles del uso de guselkumab en mujeres embarazadas y se desconoce si se excreta en la leche materna.

## Farmacología (14)

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 lamda (IgG1 $\lambda$ ) humano anti interleucina 23 (IL-23). La IL-23, una citocina reguladora, afecta a la diferenciación, expansión y supervivencia de subgrupos de linfocitos T (p. ej., células Th17 y células Tc17) y subgrupos de células inmunitarias innatas, que representan fuentes de citocinas efectoras, como IL-17A, IL-17F e IL-22, que inducen enfermedad inflamatoria. Se ha demostrado en seres humanos que el bloqueo selectivo de la IL-23 normaliza la producción de estas citocinas. La concentración de IL-23 está elevada en la piel de los pacientes con psoriasis en placas.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

## Eficacia (15)

La eficacia de guselkumab en el tratamiento de la psoriasis se basa en 3 ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo o con medicación activa en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave (PSO3001, PSO3002 y PSO3003), dos ensayos fase I (PSO1001 y PSO1002) y uno fase II (PSO2001).

El tratamiento con guselkumab se comparó con adalimumab en los ensayos PSO3001 (VOYAGE 1) y PSO3002 (VOYAGE 2). En el estudio PSO3003 (NAVIGATE) se evaluó la eficacia de guselkumab en sujetos con una respuesta inadecuada a ustekinumab. La psoriasis de moderada a grave en los estudios se definió como IGA  $\geq 3$  (Evaluación Global del Investigador), PASI  $\geq 12$  y BSA  $\geq 10\%$ .

Como criterio de inclusión en los estudios fase III (VOYAGE 1 y 2 y NAVIGATE) los pacientes debían ser adultos con psoriasis en placas de moderada a grave (con o sin artritis psoriásica) desde al menos 6 meses antes de la primera administración del medicamento en estudio, candidatos para la terapia sistémica o la fototerapia y que podían haberlas recibido previamente. Se excluyeron de los estudios pacientes con otros tipos de psoriasis, pacientes con enfermedad infecciosa activa, HIV, con antecedentes de enfermedad maligna, trasplante e infección por herpes zoster grave. Si los sujetos habían sido tratados con guselkumab, adalimumab, ustekinumab o anti-TNF (en los últimos tres meses), otros tratamientos dirigidos contra la IL-12/23, IL-17 o IL-23 (en los 6 últimos meses) o cualquier inmunosupresor sistémico o fototerapia (en los 4 últimos meses) también se excluyeron.

En los estudios VOYAGE 1 y 2 se evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab comparándolo con placebo y adalimumab en 1.829 pacientes (837 VOYAGE 1 y 992 VOYAGE 2). El diseño de los estudios es idéntico hasta la semana 24, y divergen en la segunda fase (semanas 24 a 48). En ambos estudios, la variable coprimaria principal fue el porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación de IGA de desaparición de las lesiones o lesiones mínimas (IGA 0/1) y una respuesta PASI 90 en la semana 16 en comparación con placebo. Una variable secundaria mayor fue la de comparar la tasa de pacientes que alcanzaron IGA 0/1 o PASI 90 en la semana 24 de guselkumab frente a adalimumab. La eficacia de guselkumab también se evaluó con respecto a la enfermedad cutánea global, la enfermedad regional (cuero cabelludo, manos y pies, y uñas), la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes, como variables secundarias.

La variable co-primaria PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) es el índice que mide la superficie afectada y su gravedad. La respuesta PASI 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejora (reducción) en la puntuación basal del PASI  $\geq 90$ . No respuesta sería mejoría PASI  $< 50$ . La variable IGA 0/1 es la desaparición de las lesiones o lesiones mínimas.

Las características basales de los pacientes fueron similares en las poblaciones de los estudios VOYAGE 1 y 2, con una media de BSA del 27,9 $\pm$ 16,7% y 28,5 $\pm$ 16,5%, una mediana de puntuación basal del DLQI de 14 y 14,5, una puntuación basal en IGA grave en el 25% y 23% de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 19% y 18% de los pacientes en los estudios VOYAGE 1 y 2 respectivamente. La mediana de puntuación basal del PASI fue de 19 en ambos estudios.

En los dos estudios VOYAGE 1 y 2, cuando se comparó guselkumab con adalimumab en la semana 16 se encontró que para IGA 0/1, PASI 90 y PASI 75 guselkumab fue estadísticamente superior. En la semana 24, se observó una proporción significativamente mayor de sujetos en el grupo de guselkumab que lograron respuestas IGA 0/1 y PASI 90 en comparación con el grupo

adalimumab. Las puntuaciones de IGA y PASI, fueron consistentes para cada grupo de tratamiento en ambos estudios y comparables en los 2 estudios.

La eficacia y seguridad a más largo plazo del guselkumab se está evaluando en extensiones de 4 años en los estudios VOYAGE 1 y 2.

A continuación se describen los resultados de eficacia de los estudios fase III, VOYAGE 1 y 2 y NAVIGATE.

### Estudio VOYAGE 1 (PSO3001)

Los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (n = 329) recibieron 100 mg en las semanas 0, 4 y 12, y luego cada 8 semanas (c8s) hasta la semana 48. Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab (n = 334) recibieron 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 1, seguido de 40 mg cada 2 semanas (c2s) hasta la semana 48. Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo (n = 174) recibieron placebo en la semana 0, 4 y 12 y después guselkumab 100 mg en las semanas 16 y 20 y luego c8s. Los sujetos que fueron asignados aleatoriamente a guselkumab y adalimumab, continuaron en el mismo brazo hasta la semana 48 para permitir una evaluación robusta de la duración de las respuestas durante un año de tratamiento continuo.

De todos los pacientes incluidos en el estudio, el 32% no había recibido anteriormente tratamiento biológico ni sistémico convencional. Para los pacientes que recibieron tratamiento previo, 54% fototerapia. 62% tratamiento sistémico convencional y un 21% tratamiento biológico, incluyendo un 11% que había recibido al menos un fármaco anti-TNFa y aproximadamente el 10% había recibido un fármaco anti-IL-12/IL-23.

En la semana 16, se observa que una proporción estadísticamente significativa mayor de sujetos en el grupo guselkumab alcanzan el PASI 90 (73,3%) en comparación con placebo (2,9%) (p<0,001) y que una proporción estadísticamente significativa mayor de sujetos lograron puntuaciones IGA 0/1 con guselkumab (85,1%) y con adalimumab (65,9%) cuando se compararon con placebo (6,9%) (p<0,001). Las respuestas PASI 100 y PASI 75, así como las puntuaciones IGA 0 fueron significativamente mayores para guselkumab vs. placebo. Los resultados de eficacia de la co-variable primaria del estudio VOYAGE 1 se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Resultados de eficacia de la co-variable primaria a la semana 16 de los estudios VOYAGE 1.**

|           | VOYAGE 1<br>Número de pacientes (%) |                         |                         |
|-----------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|           | Placebo<br>(N=174)                  | Guselkumab<br>(N=329)   | Adalimumab<br>(N=334)   |
| Semana 16 |                                     |                         |                         |
| PASI 90   | 5 (2,9)                             | 241 (73,3) <sup>c</sup> | 166 (49,7) <sup>b</sup> |
| IGA 0/1   | 12 (6,9)                            | 280 (85,1) <sup>c</sup> | 220 (65,9) <sup>b</sup> |

IGA 0/1 = desaparición de las lesiones o lesiones mínimas; PASI= índice de actividad e intensidad de la psoriasis

<sup>b</sup> p<0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en los criterios de valoración secundarios fundamentales.

<sup>c</sup> p<0,001 para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables principales.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de eficacia de las variables secundarias del estudio VOYAGE 1.

**Tabla 2: Resultados de las variables secundarias de eficacia del estudio VOYAGE 1**

|                  | VOYAGE 1<br>Número de pacientes (%) |                       |                         |
|------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
|                  | Placebo<br>(N=248)                  | Guselkumab<br>(N=496) | Adalimumab<br>(N=248)   |
| <b>Semana 24</b> |                                     |                       |                         |
| PASI 90          | -                                   | 264(80,2)             | 177 (53,0) <sup>b</sup> |
| IGA 0/1          | -                                   | 277 (84,2)            | 206 (61,7) <sup>b</sup> |
| <b>Semana 48</b> |                                     |                       |                         |
| PASI 90          | -                                   | 251(76,3)             | 160 (47,9) <sup>b</sup> |
| IGA 0/1          | -                                   | 265 (80,5)            | 185 (55,4) <sup>b</sup> |

IGA 0/1 = desaparición de las lesiones o lesiones mínimas; PASI= índice de actividad e intensidad de la psoriasis

<sup>b</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en los criterios de valoración secundarios fundamentales.

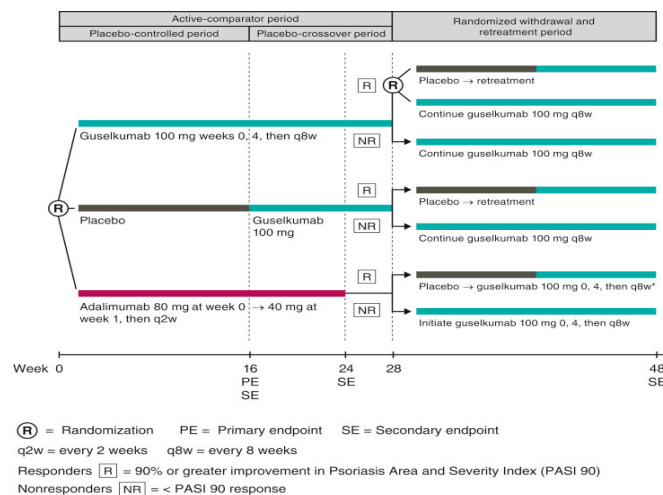
### Estudio VOYAGE 2 (PSO3002)

Los pacientes aleatorizados (2:1:1) al grupo de guselkumab (n = 496) recibieron 100 mg en las semanas 0, 4 y 12, y luego cada 8 semanas (c8s) hasta la semana 20. Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab (n = 248) recibieron 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 1, seguido de 40 mg cada 2 semanas (c2s) hasta la semana 23. Los pacientes aleatorizados al grupo placebo (n = 248) recibieron este en las semanas 0, 4 y 12 y guselkumab 100 mg en las semanas 16 y 20 y luego c8s.

Este estudio tuvo una primera fase controlado con placebo (semanas 0-16), y con comparador activo adalimumab (semanas 0-28). La segunda fase del VOYAGE 2 (semana 24 a 48) presenta un diseño diferente respecto al estudio VOYAGE 1, al permitir que se llevaran a cabo retiradas y/o retratamiento aleatorizados con guselkumab en los tres brazos del estudio, para obtener información complementaria sobre la eficacia y seguridad de guselkumab; evaluar qué ocurre en los pacientes cuando se mantiene el tratamiento con guselkumab frente a aquellos pacientes que se les retira y evaluar la respuesta a guselkumab en pacientes no respondedores a adalimumab.

Los pacientes aleatorizados a recibir guselkumab que alcanzaron una respuesta PASI ≥ 90 en la semana 28, se volvieron a aleatorizar (1:1) para continuar con guselkumab c8s (tratamiento de mantenimiento) o recibir placebo (retirada del tratamiento). Los pacientes sin respuesta PASI 90 del grupo de adalimumab empezaron a recibir guselkumab en las semanas 28 y 32 y luego c8s. Se siguió a todos los pacientes durante un máximo de 48 semanas tras la primera administración del tratamiento del estudio. El diseño del estudio VOYAGE se muestra en la Figura 1.

**Figura 1. Diseño estudio VOYAGE 2 (16).**



El 29% de los pacientes incluidos en este estudio, no había recibido anteriormente tratamiento biológico ni sistémico convencional. Los pacientes que recibieron tratamiento previo, el 57% fue fototerapia, el 64% tratamiento sistémico convencional y el 21% tratamiento biológico, incluyendo un 11% que había recibido al menos un anti-TNFα y aproximadamente el 10% había recibido un fármaco anti-IL-12/IL-23.

En la semana 16 una proporción estadísticamente significativa mayor de sujetos en el grupo guselkumab alcanzan el PASI 90 (70%) en comparación con placebo (2,4%) (p<0,001) y una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes lograron puntuaciones IGA 0/1 con guselkumab (84,1%) y con adalimumab (67,7%) cuando se compararon con placebo (8,5%) (p<0,001). Las respuestas PASI 100 y PASI 75, así como las puntuaciones IGA 0 fueron significativamente mayores para guselkumab que para placebo.

Los resultados de eficacia de la co-variable primaria del estudio VOYAGE 2 se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Resultados de eficacia de la co-variable primaria a la semana 16 de los estudios VOYAGE 2.**

| Semana 16 | VOYAGE 2<br>Número de pacientes (%) |                         |                         |
|-----------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|           | Placebo<br>(N=248)                  | Guselkumab<br>(N=496)   | Adalimumab<br>(N=248)   |
| PASI 90   | 6 (2,4)                             | 347 (70,0) <sup>c</sup> | 116 (46,8) <sup>b</sup> |
| IGA 0/1   | 21 (8,5)                            | 417 (84,1) <sup>c</sup> | 168 (67,7) <sup>b</sup> |

IGA 0/1 = desaparición de las lesiones o lesiones mínimas; PASI= índice de actividad e intensidad de la psoriasis

<sup>b</sup> p<0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en los criterios de valoración secundarios fundamentales.

<sup>c</sup> p<0,001 para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables principales.

En la Tabla 4 se muestran los resultados de eficacia de la variable secundaria del estudio VOYAGE 2.

**Tabla 4: Resultados de las variables secundarias de eficacia del estudio VOYAGE 2**

| Semana 24 | VOYAGE 2<br>Número de pacientes (%) |                       |                         |
|-----------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
|           | Placebo<br>(N=248)                  | Guselkumab<br>(N=496) | Adalimumab<br>(N=248)   |
| PASI 90   | -                                   | 373 (75,2)            | 136 (54,8) <sup>b</sup> |
| IGA 0/1   | -                                   | 414 (83,5)            | 161 (64,9) <sup>b</sup> |

IGA 0/1 = desaparición de las lesiones o lesiones mínimas; PASI= índice de actividad e intensidad de la psoriasis

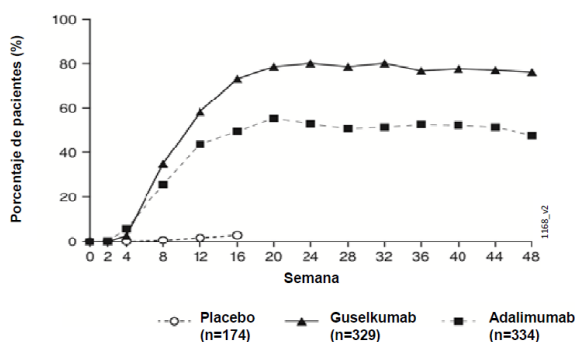
<sup>b</sup> p<0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en los criterios de valoración secundarios fundamentales.

### Respuesta a lo largo del tiempo

Guselkumab demostró un inicio de acción rápido en los estudios VOYAGE 1 y 2. La eficacia clínica, medida por la respuesta IGA 0/1 y PASI 90, se produjo ya en la semana 2, con una mejora significativamente mayor frente a placebo (p<0,001). Por otro lado, en ambos estudios, el porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la semana 48 (VOYAGE 1) (ver Figura 2). Evaluado por aclaramiento completo de psoriasis (respuesta PASI 100 e IGA 0), se observó en la semana 48 que el 47,4% y 50,5% de sujetos en el grupo guselkumab lograron una respuesta PASI 100 e IGA 0, respectivamente.

Los resultados en otras escalas de medición de actividad de la enfermedad como son PASI (100, 75, 50) e IGA 0/1 o IGA 0 son consistentes con los obtenidos con el PASI 90 en la comparación de guselkumab con adalimumab.

**Figura 2: Porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 por visita (pacientes aleatorizados en la semana 0) en VOYAGE 1**



En el estudio VOYAGE 2 una de las variables secundarias fue la pérdida de respuesta PASI 90 (en los respondedores PASI 90 en la semana 28) que se comparó entre el grupo de mantenimiento de guselkumab y el grupo de retirada/retratamiento (placebo). La tasa de pacientes que mantienen respuesta PASI 90 fue superior durante el seguimiento en el brazo que continuaba el tratamiento con guselkumab frente al brazo placebo, siendo la diferencia a las 48 semanas estadísticamente significativa (88,6% vs. 36,8% para guselkumab y placebo respectivamente, p<0,001). Por otra parte la

pérdida de respuesta PASI fue temprana, se observó ya a las 4 semanas, tras la retirada del tratamiento con guselkumab, con una mediana del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta PASI 90 de 15,2 semanas.

En el estudio VOYAGE 2 también se evaluó la eficacia del re-tratamiento con guselkumab. Veinte sujetos que experimentaron pérdida del efecto terapéutico (es decir, pérdida  $\geq 50\%$  de su mejora PASI semana 28) después de la retirada del tratamiento fueron seguidos durante al menos 4 semanas desde el reinicio de guselkumab. Dentro de esas 4 semanas de seguimiento, la mayoría de los sujetos (65%, 13/20) lograron al menos una respuesta PASI 50. Sin embargo, el número de sujetos que recibieron un nuevo re-tratamiento 8 semanas o más antes de la semana 48 fue pequeño y, por lo tanto, limita la interpretación de los resultados para el re-tratamiento posterior con guselkumab.

En VOYAGE 2, el 66,1% de los 112 pacientes tratados con adalimumab que no consiguieron una respuesta PASI 90 en la semana 28, la alcanzó después de 20 semanas de tratamiento (semana 48 de estudio) con guselkumab (100 mg en las semanas 28 y 32, seguido de c8s a partir de entonces), observándose de manera temprana (desde las 4 semanas desde inicio de guselkumab) la mejoría. Se observó una tendencia similar para las puntuaciones IGA hasta la semana 48.

La eficacia de guselkumab en los estudios VOYAGE 1 y 2 fue independiente de la edad, sexo, raza, peso corporal, localización de las placas, intensidad basal del PASI, artritis psoriásica concomitante y tratamiento previo con un fármaco biológico. Así mismo guselkumab fue eficaz en pacientes no tratados previamente con fármacos sistémicos convencionales, no tratados previamente con fármacos biológicos y tratados anteriormente con medicamentos biológicos.

### Enfermedad regional

En los estudios VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativas de la psoriasis en el cuero cabelludo (escala ss-IGA), manos y pies (escala hf-PGA), uñas (escala f-PGA) y del índice de intensidad de la psoriasis ungueal (NAPSI), en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los tratados con placebo en la semana 16 (p<0,001), como se detalla en la Tabla 5). Guselkumab demostró superioridad frente a adalimumab en la psoriasis del cuero cabelludo y en la psoriasis de manos y pies en la semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la semana 48 (VOYAGE 1) (p $\leq$ 0,001). Por último, los tratamientos con adalimumab y guselkumab produjeron una mejoría importante de la psoriasis ungueal, sin que se observase diferencias significativas entre ellos en ambos estudios, en la semana 24.

**Tabla 5: Resumen de las Respuestas de Enfermedad Regional en VOYAGE 1 y VOYAGE 2**

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

<sup>a</sup> Incluye únicamente los pacientes con una puntuación  $\geq 2$  en ss-IGA, f-PGA y hf-PGA en el momento basal o una puntuación basal en NAPSI > 0.

<sup>b</sup> Incluye solo los pacientes con una mejoría de grado  $\geq 2$  en ss-IGA y/o hf-PGA con respecto al momento basal.



<sup>c</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo en el criterio de valoración secundario fundamental.

<sup>d</sup> no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

<sup>e</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

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

En la Tabla 6 se recoge un resumen de los resultados comunicados por los pacientes en los estudios VOYAGE 1 y 2. En ambos estudios hubo reducciones estadísticamente significativas en las puntuaciones del índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), y de los síntomas (prurito, dolor, escozor, quemazón y tirantez de la piel) y signos (sequedad de la piel, agrietamiento, descamación, exfoliación o desprendimiento, enrojecimiento y hemorragia) de psoriasis comunicados por los pacientes, medidos con el diario de síntomas y signos de psoriasis (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*, PSSD), en los pacientes tratados con guselkumab comparado con los tratados con placebo en la semana 16. La media de la magnitud de la reducción desde la basal a la semana 16 fue -11,2 y -13,3 con guselkumab en comparación con placebo, en los estudios VOYAGE 1 y 2, respectivamente. Esta reducción se considera clínicamente significativa. No se realizaron comparaciones frente a adalimumab.

Además de lo anterior, en el estudio VOYAGE 2, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario SF-36), la ansiedad y depresión (escala HADS) y las limitaciones relacionadas con el trabajo (cuestionario WLQ), en donde los pacientes tratados con guselkumab experimentaron en la semana 16, una mejoría significativamente superior tanto para guselkumab como para adalimumab en comparación con placebo con respecto al momento basal.

**Tabla 6. Resultados comunicados por los pacientes.**

|  | VOYAGE 1   |                          |                         | VOYAGE 2   |                          |                         |
|--|------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
|  | Placebo    | Guselkumab               | Adalimumab              | Placebo    | Guselkumab               | Adalimumab              |
| <b>DLQI</b> , pacientes con puntuación basal                               | 170        | 322                      | 328                     | 248        | 495                      | 247                     |
| Variación con respecto al valor basal, media (desviación estándar)         |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Semana 16  | -0,6 (6,4) | -11,2 (7,2) <sup>c</sup> | -9,3 (7,8) <sup>b</sup> | -2,6 (6,9) | -11,3 (6,8) <sup>c</sup> | -9,7 (6,8) <sup>b</sup> |
| <b>PSSD</b> Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0 | 129        | 248                      | 273                     | 198        | 410                      | 200                     |
| Puntuación de los síntomas = 0, n (%)                                      |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Semana 16  | 1 (0,8)    | 67 (27,0) <sup>a</sup>   | 45 (16,5) <sup>b</sup>  | 0          | 112 (27,3) <sup>a</sup>  | 30 (15,0) <sup>b</sup>  |
| <b>PSSD</b> Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0   | 129        | 248                      | 274                     | 198        | 411                      | 201                     |
| Puntuación de los signos = 0, n (%)  |            |                          |                         |            |                          |                         |
| Semana 16  | 0          | 50 (20,2) <sup>a</sup>   | 32 (11,7) <sup>b</sup>  | 0          | 86 (20,9) <sup>a</sup>   | 21 (10,4) <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

<sup>b</sup> no se hicieron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

<sup>c</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo en los criterios de valoración secundarios fundamentales.

### Estudio NAVIGATE (PSO3003)

El estudio NAVIGATE, evalúa el beneficio del tratamiento con guselkumab en sujetos que demostraron una respuesta inadecuada (IGA<sub>0/1</sub>) a ustekinumab después de 16 semanas de tratamiento. La población objetivo incluida en la semana 0 para NAVIGATE compartió criterios claves de elegibilidad similares a los definidos para los estudios VOYAGE 1 y 2.

Los pacientes incluidos (n=871) recibieron ustekinumab en régimen abierto (45 mg ≤100 kg y 90 mg >100 kg) en las semanas 0 y 4.

En la semana 16, 268 pacientes con una puntuación IGA ≥ 2 fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con ustekinumab (n=133) o iniciar el tratamiento con guselkumab (n=135) en las

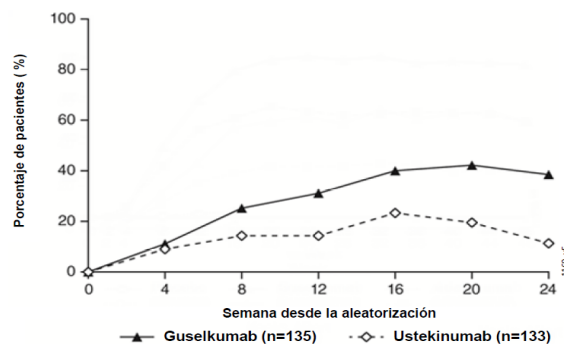
semanas 16, 20 y c8s posteriormente. Los pacientes con un IGA 0/1 continuaron recibiendo ustekinumab en abierto (n=585). Las características basales de los pacientes eran semejantes a las observadas en VOYAGE 1 y 2. Desde la semana 16 las visitas fueron cada 4 semanas hasta la semana 44 para guselkumab, mientras que las visitas para ustekinumab en abierto fueron cada 12 semanas hasta la semana 40. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento adicional hasta la semana 52 para evaluaciones de eficacia y una vista final de seguridad en la semana 60.

La variable principal fue el número de visitas en las que los pacientes obtuvieron una puntuación en IGA de 0/1 y experimentaron una mejoría de grado ≥2 en relación con la semana 16 desde la semana 28 hasta la semana 40, con un máximo de cuatro visitas.

Las principales variables secundarias para pacientes asignados aleatoriamente fueron el número de visitas en la que los pacientes alcanzaron un PASI 90 desde la semana 28 a la 40 y la proporción de pacientes que alcanzaron un IGA 0/1 y al menos una mejoría de grado ≥2 relativa a la semana 16 en la semana 28.

Entre los pacientes con una respuesta inadecuada a ustekinumab en el momento de la aleatorización, se observó que guselkumab estuvo asociado con un número de visitas significativamente más elevado en la que los pacientes alcanzaron un IGA 0/1 y al menos una mejoría de grado 2 en relación con la semana 16 desde la semana 28 hasta la 40 en comparación con el grupo de ustekinumab (media 1,5 vs. 0,7; p<0,001). La media del número de visitas en la que los pacientes tuvieron un PASI 90 en relación con la basal, entre la semana 28 y la 40, fue significativamente más elevada en el grupo de guselkumab que en el de ustekinumab (2,2 vs. 1,1; p<0,001). Adicionalmente, a las 12 semanas tras la aleatorización, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 (31,1% vs. 14,3%, respectivamente; p=0,001). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas tras la aleatorización (11,1% y 9,0%, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo 24 semanas tras la aleatorización (Figura 3).

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



La tasa de abandonos de tratamiento por falta de eficacia fue más alta en el grupo de ustekinumab que en el grupo de guselkumab (7,5% vs. 2,2%).

## Seguridad

La frecuencia de las reacciones adversas fue determinada a partir del análisis de los datos recogidos de 823 pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que recibieron guselkumab durante dos estudios en fase III controlados con placebo (VOYAGE 1 y 2), en los que se informaron 6 muertes pero ninguna de ellas pareció estar asociada a guselkumab.

La proporción de sujetos con efectos adversos (EA) en el grupo de guselkumab fue del 49,2% y fue comparable con la de los grupos placebo (46,7%) y adalimumab (49,9%) hasta la semana 16. Atendiendo a la clasificación por órganos, durante el período controlado con placebo, las infecciones e infestaciones fueron los que presentaron una frecuencia más elevada de EA (22,8% guselkumab vs. 20,6% placebo y 23,6% adalimumab).

Hasta la semana 28, la proporción de sujetos con EA fue del 60,8% en el grupo de guselkumab y del 64,4% en el grupo de adalimumab, siendo también las infecciones e infestaciones los que presentan más elevada frecuencia (33,5% y 36,0% en los grupos guselkumab y adalimumab, respectivamente), y en este grupo los EA más comunes fueron la nasofaringitis (12,5% guselkumab y 14,5% adalimumab) y las infecciones del tracto respiratorio superior (7,4% guselkumab y 6,0% adalimumab).

En general, los EA hasta la semana 28 y 48 fueron similares para los grupos guselkumab y adalimumab, con la excepción de algunas reacciones en el lugar de la inyección como eritema, prurito, dolor e hinchazón, que fueron más bajos para el grupo guselkumab (1,03/100 sujetos-año guselkumab vs. 4,77/100 sujetos-año adalimumab).

La gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1%) que en el grupo de placebo (0,7%). Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a suspender guselkumab durante el periodo de 48 semanas.

La proporción de pacientes con EA graves fue baja en el grupo guselkumab y similar a la del grupo placebo hasta la semana 16 y comparable con adalimumab en las semanas 28 y 48. La tasa global de EA graves en el grupo de guselkumab fue estable en los tres períodos de análisis. La tasa ajustada de EA graves hasta la semana 48 fue de 6,05/100 sujetos-año. Los EA graves más frecuentes en sujetos tratados con guselkumab fueron eventos relacionados con la infección (1,13/100 sujetos-año guselkumab vs. 2,17/100 sujetos-años adalimumab).

Las infecciones graves, tumores malignos, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis y enfermedad del suero) y EA cardiovasculares se identifican como riesgos potenciales importantes con guselkumab por lo que se llevará un seguimiento de los mismos en los estudios en curso y en el periodo postcomercialización. Otros EA de interés fueron las reacciones en el sitio de inyección, EA de la psoriasis y reacciones inmunes, así como eventos neuropsiquiátricos. Destacar que se informó un suicidio, cuatro eventos de ideación suicida y un caso de comportamiento suicida en sujetos tratados con guselkumab a partir de la semana 100; por lo cual y aunque por el momento no se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con guselkumab y un mayor riesgo de ideación y comportamiento suicida, se hará un seguimiento en la fase posterior a la comercialización.

Debido al corto periodo de exposición a guselkumab, hasta el momento no se pueden establecer conclusiones sobre la posible etiología / causalidad de las enfermedades malignas observadas. En el grupo de guselkumab las neoplasias malignas informadas fueron 6 casos de cáncer de piel no melanoma (NMSC) y 3 casos de malignidad distintos de NMSC. En el grupo de adalimumab, hubo

un caso de NMSC, y ninguno caso de neoplasia maligna distinto de de NMSC.

Aproximadamente el 5,5% (96/1.730) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco, si bien, la mayoría (79,2%) presentaron títulos bajos y no se asociaron con una respuesta clínica reducida hasta 48 semanas de tratamiento.

No hubo un aumento en la tasa de eventos para los EA con exposición más prolongada a guselkumab, y los tipos de eventos informados fueron similares en los tres períodos de análisis.

La frecuencia de interrupción del tratamiento con guselkumab debido a EA fue similar para los brazos de tratamiento en ambos estudios.

No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de adalimumab o ustekinumab a guselkumab.

En el grupo de guselkumab, los EA relacionados con el sistema nervioso se asociaron con mayor número de pacientes que suspendieron hasta la semana 16 (n=3, 0,4%). El cáncer de próstata fue el único EA individual que dio como resultado la suspensión del fármaco del estudio en más de un sujeto en el grupo de guselkumab (n=2) hasta la semana 28. La mayoría de los EA que llevaron a la interrupción del tratamiento con guselkumab fueron eventos únicos.

La información sobre la seguridad a largo plazo y el tratamiento de ciertas subpoblaciones de pacientes, como pacientes pediátricos, pacientes con insuficiencia hepática y renal grave, embarazadas y lactantes, así como el tratamiento de personas mayores no se conoce.

## DISCUSIÓN

El objetivo último del tratamiento de la psoriasis es conseguir el blanqueamiento completo de los síntomas cutáneos, tanto a corto como a largo plazo (9). A la hora de seleccionar un tratamiento se deberán tener en cuenta las características de la enfermedad (gravedad, localización, afectación articular) así como factores relacionados con el paciente (edad, tratamiento previo) y con el propio tratamiento (eficacia y seguridad) (11).

En la psoriasis moderada a grave puede ser necesaria la utilización de terapia sistémica para conseguir un control de la enfermedad.

Las guías clínicas actuales, teniendo en cuenta aspectos no solo clínicos sino también de costes, recomiendan el uso de terapia sistémica con fármacos convencionales como primer escalón en la mayoría de los pacientes con indicación de tratamiento sistémico; el uso de fármacos biológicos se reserva para aquellos pacientes que no responden adecuadamente o que presentan contraindicaciones o intolerancia a dichos tratamientos, incluido terapia PUVA (17-18).

Esta aproximación por pasos parece bien justificada en el caso particular de la psoriasis, dado que en la mayoría de los sujetos puede considerarse una enfermedad relativamente benigna y el retraso en implementar un tratamiento efectivo, generalmente, no conlleva consecuencias graves para el paciente (6).

Entre los tratamientos sistémicos con agentes biológicos aprobados para su uso en la psoriasis moderada a grave se incluyen los antagonistas del TNF $\alpha$ : adalimumab, etanercept e infliximab; y los inhibidores de las citoquinas proinflamatorias: ustekinumab (inhibidor de la IL-12 e IL-23), y secukinumab, brodalumab e ixekizumab que son inhibidores de IL-17 y el guselkumab (inhibidor de la IL-23).

Guselkumab ha demostrado de manera robusta una elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placa moderada-grave en pacientes previamente tratados con fototerapia, tratamiento tópico y, terapia sistémica, incluidos fármacos biológicos. Los resultados de los estudios de eficacia de guselkumab (VOYAGE 1 y 2 y NAVIGATE), muestran beneficio con guselkumab en casi todas las

subpoblaciones estudiadas, con una mayor proporción de pacientes que logran IGA 0/1 frente a placebo en la semana 16, y frente a adalimumab en la semana 24, un 40-45% de los pacientes tuvieron blanqueamiento completo, lo cual se considera clínicamente relevante. El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la semana 48 (VOYAGE 1) (15). El perfil de seguridad es similar para los grupos de tratamientos, guselkumab presenta una mejor tolerabilidad (reacciones en el sitio de inyección con eritema 1,5% guselkumab vs. 5,3% adalimumab hasta semana 48) (14-15).

Las terapias nuevas emergentes para el tratamiento de la psoriasis, han elevado la meta del objetivo terapéutico desde la respuesta PASI 75 a la PASI 90, e incluso a la PASI 100. En el estudio NAVIGATE, guselkumab fue superior a ustekinumab en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento previo con ustekinumab (15). Entre las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, los pacientes tratados con guselkumab alcanzaron una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado  $\geq 2$  con una frecuencia dos veces mayor que los pacientes tratados con ustekinumab (media de 1,5 vs. 0,7 visitas, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, a las 12 semanas tras la aleatorización, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado  $\geq 2$  (31,1% vs. 14,3%, respectivamente;  $p = 0,001$ ) y una respuesta PASI 90 (48% vs. 23%, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas tras la aleatorización (11,1% y 9,0%, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo 24 semanas tras la aleatorización (14-15). Aunque se cumplió el objetivo principal del estudio y los resultados fueron favorables a guselkumab en el ensayo NAVIGATE, hay que tener en cuenta que no es un ensayo comparativo directo de ustekinumab frente a guselkumab en toda la población del estudio, sólo los pacientes que en la semana 16 tuvieron respuesta inadecuada a ustekinumab (IGA  $\geq 2$ ) se aleatorizaron bien a seguir con ustekinumab o a iniciar tratamiento con guselkumab. La comparación de estos dos grupos de tratamiento puede producir un sesgo favorable a guselkumab. Además hay que tener en cuenta que no hubo período de lavado por lo que puede limitar la validez de los hallazgos.

El perfil de seguridad de guselkumab es favorable a corto y medio plazo y similar al de otros fármacos biológicos, si bien los datos de seguridad a largo plazo son limitados. Los resultados después de 2 años de seguimiento, son consistentes con los observados al año, no habiéndose encontrado nuevas señales de seguridad (19).

Respecto a la conducta e ideación suicida (CIS) se debe tener en cuenta que los pacientes con psoriasis tienen un riesgo incrementado de depresión y suicidio ya establecido en varios estudios. No se ha establecido una relación causal entre guselkumab y CIS, si bien se realizará un seguimiento postautorización.

Actualmente no existen comparaciones directas de guselkumab con otras alternativas de tratamiento existentes en la actualidad más allá de las comparaciones con adalimumab y ustekinumab presentadas, lo que representa una limitación para poder caracterizar su eficacia/seguridad relativa frente a otras alternativas existentes, en particular con los inhibidores de la IL-17. Por otro lado, se ha considerado como no respondedores a adalimumab los pacientes que no alcanzan un PASI 90, en la mayoría de los estudios estos pacientes se consideran respondedores por lo que se pueden haber seleccionado pacientes con menor gravedad de la enfermedad.

La eficacia de las distintas opciones terapéuticas se han comparado de forma directa o indirecta en diferentes revisiones sistemáticas (20-21). Los criterios empleados con mayor frecuencia para la comparación son los porcentajes de pacientes que alcanzan una respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 50 para cada uno de los fármacos disponibles, siendo el PASI 75 a las 12-24 semanas la variable principal en la mayoría de los estudios disponibles con fármacos biológicos. Los estudios que incluyen comparaciones directas apoyan la superioridad de infliximab y adalimumab sobre metrotexato, de ustekinumab y secukinumab sobre etanercept, (si bien en estos dos últimos estudios la superioridad se basa en una comparación a 12 semanas, insuficiente para observar la respuesta completa de etanercept) (6), de secukinumab e ixekizumab sobre ustekinumab (6), brodalumab sobre ustekinumab (22) y la de guselkumab sobre adalimumab (15).

Por otra parte en una revisión Cochrane donde se hace una comparación indirecta entre las diferentes opciones de tratamiento en psoriasis, se concluye que a nivel de fármacos biológicos, en términos de alcanzar PASI 90, todos los agentes anti-IL-17 y guselkumab (un fármaco anti-IL-23) fueron significativamente más efectivos que los agentes anti-TNF $\alpha$ , infliximab, adalimumab y etanercept, pero no certolizumab. En esta misma evaluación se concluye que el fármaco más eficaz es ixekizumab [RR 32,45 (IC95%: 23,61 a 44,60)], seguido de secukinumab [RR 26,55, (IC95%: 20,32 a 34,69)], guselkumab [RR 21,03 (IC95%: 14,56 a 30,38)], certolizumab [RR 24,58 (IC95% 3,46 a 174,73)], y ustekinumab [RR 19,91 (IC95% 15,11 a 26,23)]. En este análisis únicamente se incorporó un ensayo clínico de infliximab, por lo que los datos relativos a infliximab han de interpretarse con cautela, ya que es posible que se haya minimizado su eficacia (23).

Se ha de ser prudente a la hora de establecer conclusiones firmes sobre la posible superioridad de uno u otro fármaco en base a las tasas de respuesta a corto plazo; no pueden descartarse diferencias en las características basales de los sujetos de estudio, sesgos e incluso diferencias por el momento de evaluación de la respuesta, que expliquen al menos parcialmente algunas de las diferencias observadas. Incluso las comparaciones directas a corto plazo pueden desfavorecer a fármacos con un inicio de acción más lento, sin que esto implique necesariamente menor eficacia a largo plazo (6). El tratamiento de pacientes adultos con psoriasis de moderada a grave (candidatos a tratamiento sistémico de acuerdo con las guías de práctica clínica) debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y el curso y momento evolutivo de la enfermedad (17), además debería tenerse en cuenta las preferencias del paciente, la disponibilidad de fármacos y el coste de los tratamientos, así como diferencias en las pautas y vías de administración.

Las variables primarias de eficacia con guselkumab se realizaron en la semana 16, por lo que no son comparables con las de los otros fármacos que en general son a la semana 12, y tampoco tenemos datos de eficacia a largo plazo.

Se debe suspender el tratamiento con guselkumab en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.

El perfil de seguridad de guselkumab es favorable a corto y medio plazo, y por el momento no han mostrado ningún problema de seguridad nuevo o inesperado respecto al perfil conocido de otros fármacos biológicos.

En cuanto a la inmunogenicidad, los pacientes que desarrollan anticuerpos antifármaco con guselkumab, no se asociaron con una menor eficacia, mientras que con ixekizumab se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

En definitiva, atendiendo a las recomendaciones clínicas actuales, el posicionamiento de guselkumab, en línea con los fármacos del grupo anti IL-17 (brodalumab, secukinumab e ixekizumab) y otros fármacos biológicos como son los inhibidores de TNF $\alpha$ , sería tras el tratamiento con terapia sistémica convencional, restringido a pacientes que no respondan o bien presenten contraindicaciones o intolerancia a esos fármacos (ciclosporina, metotrexato o acitretina, o PUVA) (6). En este contexto, guselkumab es una alternativa terapéutica con una elevada eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas, superior a algunos de los fármacos disponibles en segunda línea de tratamiento.

En casos excepcionales, debido a la gravedad y extensión de la enfermedad y al impacto que la misma tenga sobre el paciente concreto, podría considerarse un abordaje con guselkumab, como opción terapéutica tras un primer fracaso a tratamiento con fototerapia en pacientes candidatos a tratamiento sistémico (17).

## CONCLUSIÓN

Guselkumab presenta una elevada eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave.

Su perfil de seguridad es similar a otros biológicos, con un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo.

Debe tenerse en cuenta que los resultados de eficacia y seguridad obtenidos proceden de estudios a corto y medio plazo.

Guselkumab es una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA.

En pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, guselkumab podría ser una opción terapéutica adecuada

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento TREMFYA® (guselkumab) en la indicación de psoriasis en placa como:*

*- Alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA.*

*- Adicionalmente se restringe su uso al tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.*

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

## ABREVIATURAS

**PASI** (Psoriasis Area and Severity Index): Índice que mide superficie afectada y su gravedad. Se puntúa de 0-72. La respuesta PASI 50, 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejora (reducción) en la puntuación basal del PASI  $\geq$  50,  $\geq$  75,  $\geq$  90. PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones. No respuesta sería mejoría PASI < 50.

**sPGA** (static *Physician's Global Assessment*): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del médico sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema. Se puntúa de 0 a 5, donde 0 indica blanqueamiento completo y 5 indica enfermedad grave.

**DLQI** (*Dermatology Life Quality Index*): cuestionario estándar para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas.

**BSA** (*Body Surface Area*): Superficie corporal afectada.

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

**NAPSI** (*Nail Psoriasis Severity Index*): índice de intensidad de la psoriasis ungueal, instrumento específico de medida de la afectación ungueal.

**PSSD** (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*): diario de síntomas y signos de psoriasis

## REFERENCIAS

1. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314-20.
2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
3. Ferrándiz C, Carrascosa J.M, Toro M et al. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:504-509
4. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66–73.
5. World Health Organization. Global report on psoriasis 2016. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf?ua=1). (Acceso julio 2017)
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ixekizumab-Taltz-psoriasis.pdf>. (Acceso enero 2018).
7. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1899-912.
8. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14(3):485-96.
9. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl 2:1-18.
10. Cohen, B. E., Martires, K. J., y Roger. S. (2015). Psoriasis and the Risk of Depression in the US Population. National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012. *JAMA Dermatology*, 152, 73-70. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3605>
11. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):774-790.





12. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
13. Menter A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:137-74.
14. Ficha técnica de Tremfya® (guselkumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171234001/FT\\_1171234001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171234001/FT_1171234001.pdf) (Acceso enero 2018).
15. European Public Assessment Report de Tremfya® (guselkumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/004271/WC500239626.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004271/WC500239626.pdf) (Acceso enero 2018).
16. Reich, K et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparatorecontrolled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76:418-31. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-ncnd/4.0/> y <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>.
17. Puig L, Carrascosa JM, et al. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr*. 2013 Oct;104(8):694-709.
18. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Cruickshank M, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Sep;177(3):628-636.
19. Reich et al. Psoriasis Gene to Clinic 2017. Safety of Guselkumab in Patients With Plaque Psoriasis Through 2 Years: a Pooled Analysis From VOYAGE 1 and VOYAGE 2
20. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):274-303.
21. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, Mulani P. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol*. 2015 Feb;172(2):504-12.
22. European Public Assessment Report de Kyntheum® (brodalumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003959/WC500232916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf) (Acceso abril 2018).
23. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 22;12:CD011535..

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde.**

**Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha.**

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

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Acción Psoriasis y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC de REvalMed SNS.