

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal, pero como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de guselkumab en el embarazo.

Se desconoce si guselkumab pasa a la leche materna. Debido a que las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, no se puede descartar un riesgo para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento siempre considerando el beneficio de la lactancia natural para el niño y el beneficio de guselkumab para la madre.

CONTRAINDICACIONES

No podrá administrarse guselkumab en los casos de alergia al mismo o a alguno de sus componentes. No debe administrarse tampoco en caso de infección activa importante o alto riesgo de padecerla.

Es preciso evaluar cuidadosamente su administración en pacientes con antecedentes de tuberculosis, neoplasia sólida o del sistema hematológico.

No se han descrito casos de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con guselkumab.

No existe contraindicación formal de administración en caso de diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca preexistente.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES EN EL TRATAMIENTO CON GUSELKUMAB

- ▶ Sólo el médico especialista está plenamente capacitado para indicar su administración en aquellos casos en los que otros tratamientos se hayan mostrado ineficaces.

- ▶ No debe iniciarse nunca este tratamiento por recomendación de otro enfermo o por propia cuenta.
- ▶ El tratamiento con guselkumab requiere controles clínicos y analíticos periódicos.
- ▶ Conviene avisar siempre al médico en caso de fiebre o de síntomas respiratorios (ahogo, tos persistente).
- ▶ Si está en tratamiento con guselkumab debe consultar a su médico antes de ponerse alguna vacuna.
- ▶ No debe dejar de tomar guselkumab ni modificar su dosis sin contactar previamente con el médico.
- ▶ **Trazabilidad:** A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, es necesario registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Referencias

1. **Ficha técnica Guselkumab®**, 2018
2. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. 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 comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76:418-431.
3. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of

patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol 2017;76:405-417.

Por el Grupo de Trabajo de Psoriasis de la AEDV (GPs)



GUSELKUMAB

¿QUÉ ES GUSELKUMAB Y CUAL ES SU MECANISMO DE ACCIÓN?

Guselkumab, es un anticuerpo monoclonal humano aprobado por la FDA en Julio de 2017 y por la EMA en Noviembre de 2017 para el tratamiento de la psoriasis moderada/grave. La seguridad y eficacia de guselkumab en la psoriasis ha sido demostrada tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual en aquellos países donde ya se ha comercializado.

Este medicamento es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1 λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad. La IL-23, 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. Se ha demostrado que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

¿CUÁL ES SU EFICACIA EN LOS ESTUDIOS PIVOTALES?

En dos estudios (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) se evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo y adalimumab en 1829 pacientes adultos. Los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (N = 825) recibieron 100 mg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas (c8s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 20 (VOYAGE 2). Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab (N = 582) recibieron 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 1, y seguido de 40 mg cada 2 semanas (c2s) hasta la semana 48 (VOYAGE 1) y la semana 23 (VOYAGE 2). Se siguió a todos los pacientes durante un máximo de 48 semanas tras la primera administración del tratamiento del estudio.

El tratamiento con guselkumab mejoró significativamente las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo y adalimumab en la semana 16 y en comparación con adalimumab en las semanas 24 y 48. Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la Semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la semana 48 (VOYAGE 1).

En VOYAGE 2, el 88,6 % de los pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con guselkumab en la semana 48 presentaron una respuesta PASI 90, en comparación con el 36,8 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento en la semana 28 ($p < 0,001$). La pérdida de la respuesta PASI 90 se advirtió ya a las 4 semanas

tras la retirada del tratamiento con guselkumab con una mediana del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta PASI 90 de 15 semanas aproximadamente. En VOYAGE 2, de los 112 pacientes tratados con adalimumab que no consiguieron una respuesta PASI 90 en la semana 28, el 66 % alcanzaron una respuesta PASI 90 después de 20 semanas de tratamiento con guselkumab. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de adalimumab a guselkumab.

Los datos de los estudios no clínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

¿CÓMO SE ADMINISTRA?

Guselkumab es un fármaco de dispensación hospitalaria, que se obtiene mediante una receta hospitalaria realizada por un dermatólogo.

Según su ficha técnica se administra una dosis inicial 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.

La duración del tratamiento y su frecuencia pueden variar según la respuesta obtenida atendiendo a criterios médicos basados en estudios científicos y la experiencia de su dermatólogo.

La eficacia máxima suele observarse a las 20-24 semanas de tratamiento.

La inyección es administrada por vía subcutánea (una inyección bajo la piel, como las de insulina). Al principio el personal médico o de enfermería puede inyectar el medicamento e instruir al paciente para que el mismo u otro miembro de su familia puedan administrarlo después en el domicilio. Si ello no fuera posible, pueden administrarlo en el ambulatorio.

¿SE DEBE REALIZAR ALGÚN TIPO DE CONTROL?

Guselkumab tiene efectos sobre el sistema inmunológico (el sistema de defensa de nuestro cuerpo contra las infecciones y la aparición del cáncer) y por ello deben tenerse ciertas precauciones.

Se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con guselkumab una analítica general junto con una prueba de embarazo en mujer en edad fértil, serologías para VIH y virus de la hepatitis B y C y la prueba de la tuberculosis (Mantoux o Quantiferon). La realización de radiografía de tórax se realizará según los protocolos vigentes en cada centro hospitalario. Es conveniente seguir las recomendaciones para despistaje de cáncer que marque el dermatólogo.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES?

Al igual que todos los tratamientos este fármaco puede producir efectos adversos, aunque la mayoría de las personas no los presentan. Los efectos secundarios son en general leves y no obligan a suspender el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos fueron leves y consistieron en infecciones del tracto respiratorio superior.

Otros efectos adversos frecuentes son:

- ▶ Gastroenteritis
- ▶ Infecciones cutáneas superficiales: Tiñas y herpes simple
- ▶ Diarrea
- ▶ Urticaria
- ▶ Artralgias
- ▶ Eritema en el lugar de inyección, siendo poco frecuente el dolor en el punto de inyección.

¿SE PUEDEN TOMAR OTROS MEDICAMENTOS JUNTO A GUSELKUMAB?

No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos o fototerapia.

No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del citocromo p450.

El uso de guselkumab es compatible con fármacos de uso habitual como analgésicos, antibióticos, antihistamínicos, antihipertensivos,.... Sin embargo, el médico debe conocer cualquier otro tratamiento que vaya a comenzar el paciente y también hay que informar si consulta a otros médicos de que está en tratamiento con guselkumab.

¿QUÉ RIESGOS EXISTEN DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA?

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