



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 013-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DE GUSELKUMAB EN EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS VULGAR ACTIVA,
MODERADA A SEVERA CON RESPUESTA INADECUADA O
INTOLERANCIA A SEIS LÍNEAS DE TRATAMIENTO: TERAPIA
TÓPICA CONVENCIONAL (BECLOMETASONA O CLOBETASOL),
FOTOTERAPIA, TERAPIA CONVENCIONAL SISTÉMICA (ACITRETIN,
METOTREXATE O CICLOSPORINA), OTROS ANTI-TNF
(ADALIMUMAB Y ETANERCEPT) DIFERENTES A INFLIXIMAB, ANTI-
IL17 (SECUKINUMAB), Y ANTECEDENTES DE TUBERCULOSIS
ACTIVA O LATENTE ANTE EL USO DE INFLIXIMAB

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Marzo, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Carlos Jesus Toro Huamanchumo - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Juan Rodrigo Vargas Fernández - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Celia Betzabet Moisés Alfaro - médica dermatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



CONFLICTO DE INTERÉS

La consultora en aspectos clínicos y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de guselkumab en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a seis líneas de tratamiento: terapia tópica convencional (beclometasona o clobetasol), fototerapia, terapia convencional sistémica (acitretin, metotrexate o ciclosporina), otros anti-TNF (adalimumab y etanercept) diferentes a infliximab, anti-IL17 (secukinumab), y antecedentes de tuberculosis activa o latente ante el uso de infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.



RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de guselkumab en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a seis líneas de tratamiento: terapia tópica convencional (beclometasona o clobetasol), fototerapia, terapia convencional sistémica (acitretin, metotrexate o ciclosporina), otros anti-TNF (adalimumab y etanercept) diferentes a infliximab, anti-IL17 (secukinumab), y antecedentes de tuberculosis activa o latente ante el uso de infliximab.

Mediante la Nota N° 20-GHNASS-ESSALUD-2021, la Dra. Evelyn Giuliana Castro Vargas, médico especialista en dermatología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico guselkumab no incluido dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO inicial, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en dermatología, Dra. Celia Betzabet Moisés Alfaro, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con psoriasis vulgar activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a seis líneas de tratamiento: terapia tópica convencional (beclometasona o clobetasol), fototerapia, terapia convencional sistémica (acitretin, metotrexate o ciclosporina), otros anti-TNF (adalimumab y etanercept) diferentes a infliximab, anti-IL17 (secukinumab), y antecedentes de tuberculosis activa o latente ante el uso de infliximab.
Intervención	Guselkumab 100 mg por vía subcutánea en la semana 0 y 4, y luego cada 8 semanas
Comparador	Adalimumab Etanercept Secukinumab

Desenlace	Psoriasis Area and Severity Index (PASI75 o PASI90) * The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) ** Body surface area (BSA) † Eventos adversos Dermatology Life Quality Index (DLQI) ††
------------------	---

* Reducción de al menos el 75 % o 90 % de la severidad basal de la enfermedad, evaluada con la escala Psoriasis Area and Severity Index (PASI) luego de al menos 12 semanas de iniciado el tratamiento.

** Los pacientes se clasifican como respondedores si alcanzan una puntuación de 0 o 1 en la semana 12, con una mejora de al menos 2 puntos de la puntuación inicial.

† Mejora en el área de Superficie corporal total (SCT) comprometida. Según la SCT, la psoriasis se clasifica en leve (< 3 %), moderada (3-9 %) y severa (> 10 %).

†† Reducción de al menos cuatro puntos en la escala DLQI (del inglés Dermatology Life Quality Index) la cual evalúa la calidad de vida de los pacientes con enfermedades dermatológicas.

II. ASPECTOS GENERALES

La psoriasis es la enfermedad dermatológica crónica e inmunitaria más frecuente, que afecta a más de 60 millones de adultos y niños en el mundo (WHO, 2016), con una prevalencia de alrededor de 2.5 % en el Perú (Rodríguez-Zúñiga, 2016). Esta enfermedad presenta varios fenotipos, donde destaca la presentación en placas, también conocida como psoriasis vulgar (Greb, 2016). Este fenotipo es el más común, y se caracteriza por la presencia de placas circunscritas, simétricas, con zonas eritematosas, gruesas y escamosas que aparecen frecuentemente en cuero cabelludo, tronco y extremidades (superficies extensoras) (Griffiths et al., 2021). La psoriasis suele clasificarse en leve, moderada y severa, y se rige de las mediciones de la Psoriasis Area and Severity Index (PASI), la Body surface area (BSA) y la calidad de vida medida a partir del Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Finlay, 2015; Robinson et al., 2012). La enfermedad severa se define cuando el paciente presenta un BSA de más del 10 %, y más de 10 puntos en la DLQI (Daudén et al., 2016).

Los pacientes con psoriasis vulgar que tienen un compromiso severo requieren cualquiera de los tratamientos sistémicos convencionales (metotrexato, ciclosporina o acitretin) y fototerapia. Cuando estos medicamentos no producen una respuesta adecuada, se administran terapias biológicas (Paolo Gisondi et al., 2017). Las terapias biológicas tienen una inhibición dirigida de las vías del sistema inmune que implican citoquinas específicas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL)-17 y la IL-23 (Fellner, 2016). La decisión de cuándo y cómo progresar en los algoritmos de tratamiento se basa en objetivos de tratamiento; los cuales están relacionados con medidas de resultados y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida (Mrowietz et al., 2011). Actualmente, el objetivo final del tratamiento es la remisión completa o casi completa de las lesiones cutáneas, y una mejora del 90 % o más del PASI que suelen evaluarse a las 12 o 16 semanas, que es el resultado más relevante del tratamiento en la enfermedad severa (Daudén et al., 2016; P. Gisondi et al., 2017; Piaserico et al.,

2014). Cuando no se alcanzan estos objetivos, se puede aumentar la dosis, reducir el intervalo de tiempo entre las administraciones o realizar combinaciones de medicamentos. Cuando estas estrategias no funcionan se indica el cambio de medicamento (Piaserico et al., 2014).

En EsSalud, la terapia biológica está indicada en aquellos pacientes con psoriasis vulgar que presentan falla terapéutica al tratamiento tópico, fototerapia y terapia sistémica convencional. Estos pacientes tienen disponibles varios agentes biológicos antagonistas del TNF, que incluyen infliximab, adalimumab y etanercept, y un anti-IL17A (secukinumab). La terapia biológica anti-TNF de primera línea de los pacientes con psoriasis vulgar severa incluye el uso de infliximab o etanercept, mientras que adalimumab está indicado en pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a ambos anti-TNF (infliximab, y etanercept). Posteriormente, según el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019¹, secukinumab ha sido aprobado en EsSalud para su uso por fuera del petitorio en pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional, y terapia biológica anti-TNF disponibles en EsSalud. En el contexto de EsSalud, siendo que la evidencia científica no ha establecido tratamientos específicos para pacientes que fallan a múltiples líneas de tratamiento, queda a opinión del especialista y se acepta la práctica de reintentar por mayor tiempo de tratamiento alguna de las alternativas ya utilizadas por el paciente y que el médico tratante estime de mayor posibilidad de éxito en el paciente en específico.

En el Perú, guselkumab cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Tremfya®, descrito en la Tabla 2 (DIGEMID, 2021). Sin embargo, guselkumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Tabla 2. Registro sanitario de guselkumab, etanercept, adalimumab y secukinumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Laboratorio	Presentación	Costo unitario	Costo anual
Tremfya® (guselkumab)	BE01120	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	Solución inyectable de 100 mg	S/ 11,918.00 (*)	S/ 95,344.00
Enbrel (etanercept)	BE00583	PFIZER S.A.	Solución inyectable de 50 mg/ml	S/ 735.22 (**)	S/ 38,231.44

¹ IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar severa, con falla terapéutica a terapia sistémica convencional, fototerapia y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral disponibles en EsSalud. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

Humira (adalimumab)	BE00956	ABBVIE SAS	Solución inyectable de 40 mg/0.8ml	S/ 2,109.23 (**)	S/ 54,839.98
Cosentyx (secukinumab)	BE01029	NOVARTIS PHARMA STEIN AG	Solución inyectable de 150 mg	S/ 1,949.36 (**)	S/ 66,278.24

(*) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 22 de enero 2021.

(**) Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de acceso: 22 de enero de 2021.

En ese sentido, el objetivo del presente documento es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de guselkumab en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a seis líneas de tratamiento: terapia tópica convencional (beclometasona o clobetasol), fototerapia, terapia convencional sistémica (acitretin, metotrexate o ciclosporina), otros anti-TNF (adalimumab y etanercept) diferentes a infliximab, anti-IL17 (secukinumab), y antecedentes de tuberculosis activa o latente ante el uso de infliximab.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica amplia y exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de guselkumab en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a seis líneas de tratamiento: terapia tópica convencional (beclometasona o clobetasol), fototerapia, terapia convencional sistémica (acitretin, metotrexate o ciclosporina), otros anti-TNF (adalimumab y etanercept) diferentes a infliximab, anti-IL17 (secukinumab), y antecedentes de tuberculosis activa o latente ante el uso de infliximab.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos bibliográficas PubMed, The Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de la información generada en las páginas web de grupos o instituciones que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in HealthCare (IQWiG), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en las principales instituciones o sociedades especializadas en reumatología: la American Academy of Dermatology (AAD), la British Association of Dermatologists (BAD), la European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), y la International Psoriasis Council (IPC). Además, se llevó a cabo una búsqueda manual en el motor de búsqueda Google utilizando los términos: "Psoriasis guidelines"; revisando en las diez primeras páginas

de resultados, a fin de poder identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda o que no hayan sido publicadas en las bases de datos bibliográficas consideradas. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en *ClinicalTrials.gov* para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en curso o que no hayan sido publicados aún.

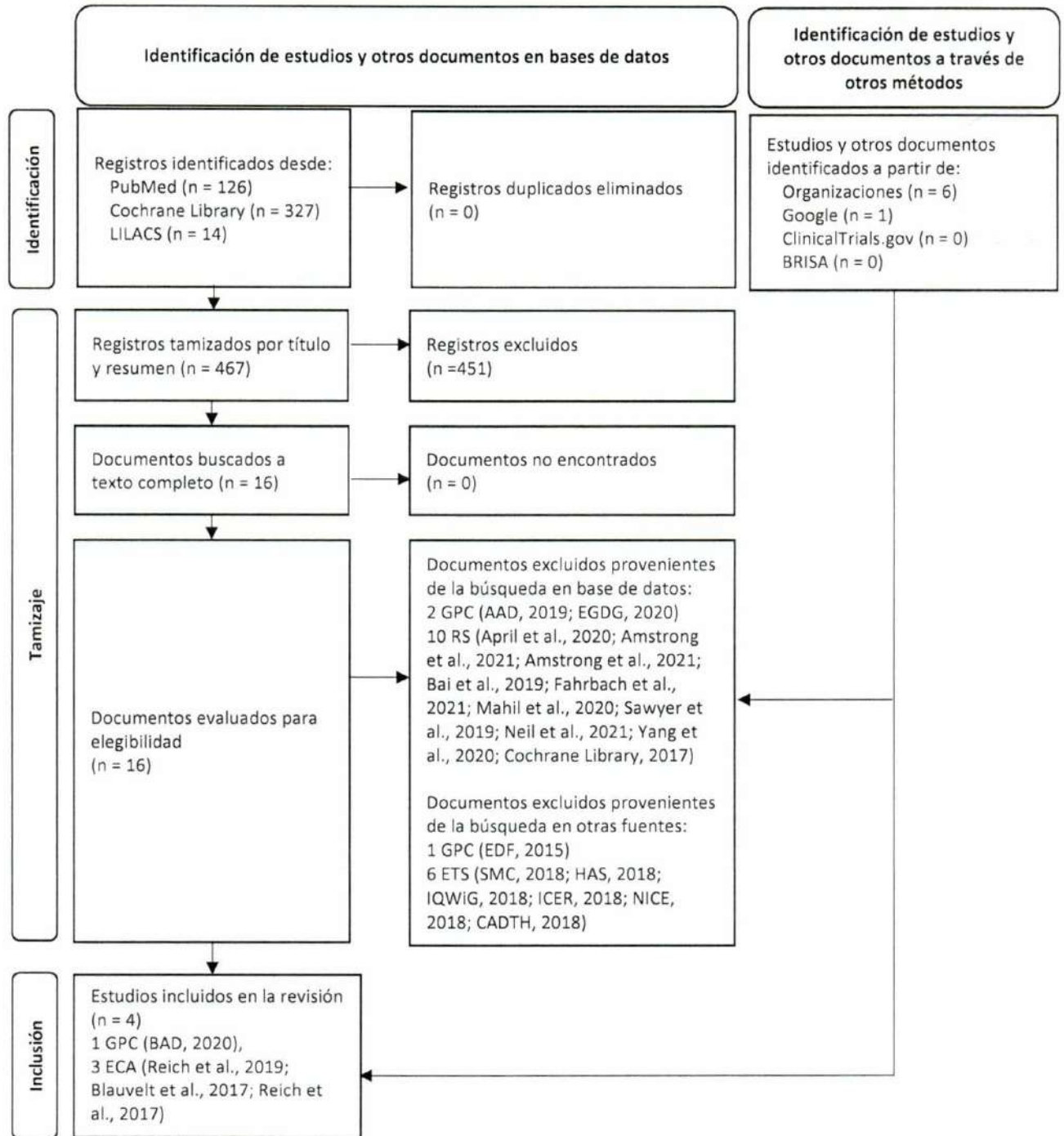
Se elaboraron estrategias de búsqueda sensibles en bases de datos bibliográficas y sitios web para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO. Las estrategias de búsqueda incluyeron términos relacionados con la intervención, población de interés y tipo de estudio. Se emplearon términos MeSH², así como, términos de lenguaje libre, junto con operadores booleanos para cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library y LILACS junto con los resultados obtenidos y estudios seleccionados se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario y en la Figura 1.



² Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; AAD: American Academy of Dermatology, EGDG: EuroGuiDerm, EDF: European Dermatology Forum, SMC: Scottish Medicines Consortium, HAS: Haute Autorité de Santé, IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in HealthCare, ICER: Institute for Clinical and Economic Review, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, BAD: British Association of Dermatologists.
 Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta enero de 2021, se identificaron: una guía de práctica clínica (GPC) (BAD, 2020), y tres ECA fase III (Reich et al., 2019; Blauvelt et al., 2017; Reich et al., 2017). Por otro lado, se excluyeron tres GPC (AAD, 2019; EGDG, 2020; EDF, 2015) debido a que no brindan recomendaciones específicas para pacientes que han fallado a múltiples terapias. Además, se excluyeron seis ETS (SMC, 2018; HAS, 2018; IQWiG, 2018; ICER, 2018; NICE, 2018; CADTH, 2018) porque realizaron evaluaciones de guselkumab en una población que no corresponde a la población PICO.


V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En la GPC realizada por la BAD en 2020 (Smith et al., 2020), indican que los pacientes que han fallado a la terapia tópica, fototerapia y terapia convencional sistémica y se encuentran en enfermedad severa, pueden recibir cualquier terapia biológica luego de evaluar los siguientes factores relacionados a la necesidad del paciente: presencia de artritis psoriásica, edad, comorbilidades actuales o pasadas, planes de concepción, peso corporal, opinión del paciente sobre su preferencia de la vía de administración, probabilidad de adherencia al tratamiento y el costo del tratamiento. Luego, si los pacientes fallan al primer biológico elegido, se deben considerar nuevamente los factores antes mencionados para cambiar por otro biológico. Cabe precisar que el comité de la BAD considera falla primaria cuando no alcanzan una reducción del 50 % (PASI50) con respecto al índice de gravedad y área de psoriasis (PASI) inicial ni una mejora clínica de ≥ 4 puntos en el DLQI. Además, consideran que el tiempo que debe pasar para establecer falla primaria se basa en un número de semanas diferente entre las terapias biológicas (a las 10 semanas de iniciar tratamiento con infliximab, a las 12 semanas para etanercept y secukinumab, y a las 16 semanas para adalimumab). Por otro lado, falla secundaria es considerada cuando los pacientes responden inicialmente a la terapia biológica, pero posteriormente pierden esta respuesta. Finalmente, cuando los pacientes fallan al segundo o subsecuente biológico, la GPC recomienda que se debe buscar a un clínico con experiencia en terapia biológica y se debe considerar cualquiera de las siguientes estrategias: (i) aconsejar sobre los posibles factores modificables que podrían contribuir con la pobre respuesta (obesidad y pobre adherencia); (ii) optimizar la terapia adyuvante (optimización de la terapia tópica, uso de metotrexato parenteral en lugar de la vía oral); (iii) cambiar a un agente biológico alternativo; (iv) considerar otras terapias no biológicas (terapia tópica intrahospitalaria, fototerapia o terapia sistémica estándar). Aunque el comité elaborador de la GPC calificó esta recomendación como fuerte (según la metodología GRADE), mencionan que todas estas terapias recomendadas han sido incluidas en base a la opinión de los expertos del panel, debido a la ausencia de evidencia científica sobre estas estrategias en la población objetivo.


Ante la ausencia de evidencia en la población objetivo, el comité de la BAD menciona que para considerar el fracaso de tratamiento y la elección del siguiente biológico, se debe evaluar la situación del paciente sobre los mecanismos que conllevan a una



pérdida de respuesta (primaria o secundaria), los niveles del fármaco y anticuerpos contra el mismo (inmunogenicidad), y la relevancia de los factores que explican la eficacia diferencial de los biológicos. En cuanto al orden de los biológicos a utilizar, el comité hace la precisión cuando los pacientes se encuentran en primera y segunda línea de tratamiento; sin embargo, no hay evidencia de un orden jerárquico cuando los pacientes fallan a la segunda o subsecuente línea. En este sentido, las cuatro estrategias recomendadas por la BAD deben ser evaluadas por el médico tratante para observar el contexto clínico en el que se encuentra el paciente y poder decidir qué estrategias deben ser usadas en la población objetivo.



En cuanto a la estrategia de cambiar a un agente biológico alternativo, el comité de la BAD señaló que, dentro de las alternativas, los pacientes pueden utilizar etanercept en pacientes donde esté indicado el uso de anti-TNF y otros agentes biológicos hayan fracasado o no puedan utilizarse. Por otro lado, infliximab se utilizaría en pacientes con enfermedad muy severa o cuando otros agentes biológicos hayan fracasado o no puedan utilizarse. Sin embargo, no hacen comentario alguno acerca de la posibilidad de que los pacientes que ya han utilizado alguna de estas terapias puedan retomar su uso luego de haber tenido una respuesta inadecuada a ella. Respecto a guselkumab, el comité lo menciona solamente como una alternativa adicional a las múltiples alternativas que se pueden utilizar en estos pacientes. En base a esta mención sobre guselkumab, se realizará la descripción del estudio pivotal de guselkumab (Langley et al., 2018), debido a que el comité de la BAD lo incluye como evidencia en pacientes que han fallado a múltiples terapias biológicas. Este ECA realizado por Langley et al. no compara la eficacia y seguridad de guselkumab con ustekinumab, sino que, en pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a ustekinumab, compara aquellos que cambiaron de ustekinumab a guselkumab frente a continuar con ustekinumab.



En el ECA realizado por Langley et al., se incluyó a un total de 872 pacientes, donde 871 recibieron ustekinumab como periodo de etiqueta abierta, de los cuales, el 85.6 % no había recibido terapia biológica. Por otro lado, 585 pacientes continuaron con el uso de ustekinumab, es decir, la gran mayoría de participantes incluidos en este estudio tuvieron una respuesta adecuada a este medicamento. En la semana 16, un total de 135 pacientes con un IGA ≥ 2 fueron aleatorizados a guselkumab 100 mg y 133 a continuar con ustekinumab. Cabe preciar que, dentro de las características de la población incluida, se observa que 18 de 135 pacientes que fueron aleatorizados y cambiaron de ustekinumab a guselkumab tenían una contraindicación, respuesta inadecuada o eran intolerantes a al menos una de las terapias biológicas anti-TNF (etanercept, infliximab o adalimumab), y adicionalmente, al ser aleatorizados al grupo guselkumab, tenían una respuesta inadecuada a ustekinumab. Por otro lado, en el grupo que continuó con ustekinumab, 16 de 133 pacientes tenían una contraindicación, respuesta inadecuada o eran intolerantes a al menos una de las terapias biológicas anti-TNF (etanercept, infliximab o adalimumab). En este sentido, en la fase de etiqueta abierta del estudio, solo el 6.9 % (60/871) de los participantes incluidos había fallado a las terapias biológicas anti-TNF y, por lo tanto, se encontraba en una segunda o tercera

línea de tratamiento, lo que no corresponde a la población objetivo del presente dictamen donde los pacientes han fallado a múltiples terapias biológicas.

A pesar de que, los resultados de eficacia del ECA realizado por Langley et al. favorecieron a guselkumab frente a ustekinumab, y los resultados de seguridad sugieren que tuvieron similares proporciones de pacientes con al menos un evento adverso serio, este estudio no está diseñado para comparar la eficacia y seguridad entre ambos medicamentos, sino que está diseñado para comparar guselkumab y ustekinumab, luego de que los pacientes han fallado a ustekinumab. De esta manera, no se puede comparar la eficacia entre ambos tratamientos al no ser aleatorizados desde el inicio del estudio. Adicionalmente, 18 de los 135 pacientes aleatorizados a cambiar de ustekinumab a guselkumab y 16 de los 133 pacientes aleatorizados a continuar con ustekinumab tuvieron una contraindicación, respuesta inadecuada o eran intolerantes a al menos una de las terapias biológicas anti-TNF (etanercept, infliximab o adalimumab), lo que hace que los pacientes en este estudio se encontrarían en segunda o tercera línea de tratamiento, lo que se diferencia de la población objetivo de interés para el presente dictamen; aún más, cuando no se han realizado análisis por subgrupos en este grupo de pacientes. Por lo tanto, no se puede establecer si los resultados de este ECA pueden ser extrapolables a una población que ha fallado a múltiples terapias biológicas (que es la de interés de la PICO actual), ni tampoco se puede valorar si alguno es más eficaz que el otro ya que no se hizo una comparación *de novo* entre ambos medicamentos.

Como parte de la evidencia seleccionada para el presente dictamen, se revisaron los estudios pivotaes de guselkumab, que comparan este medicamento con otros biológicos, como adalimumab (Blauvelt et al., 2017; Reich et al., 2017) y secukinumab (Reich et al., 2019). En el ECA realizado por Blauvelt et al. que compara la eficacia y seguridad de adalimumab frente a guselkumab, el 20.9 % del total de pacientes aleatorizados (n = 837) había recibido agentes biológicos (no se precisa la cantidad o qué biológicos recibieron los participantes o si tuvieron una respuesta inadecuada a los mismos). Asimismo, los participantes fueron tratados previamente con terapia convencional sistémica (61.8 %), fototerapia (54.3 %) y agentes tópicos (91.1 %). Proporciones similares se encuentran en el ECA realizado por Reich et al. en 2017, que compara la eficacia y seguridad de los mismos medicamentos, donde se observa que el 20.6 % del total de participantes aleatorizados recibió terapia biológica, el 64.4 % recibió terapia convencional sistémica, el 57.0 % recibió fototerapia y el 95.6 % recibió agentes tópicos. En el ECA realizado por Reich et al. en 2019, que compara la eficacia y seguridad entre secukinumab y guselkumab, se reportó que el 29 % de los pacientes aleatorizados utilizó previamente terapia biológica. En cuanto a otras terapias recibidas por los participantes de este ECA, el 54 % recibió terapia sistémica convencional, el 52 % recibió fototerapia y el 95 % recibió agentes tópicos, mientras que el 39 % no recibió previamente tratamientos sistémicos convencionales y terapias biológicas. De esta manera, los tres ECA descritos muestran una mayor proporción de participantes



que no utilizaron terapia biológica al momento de ser incluidos en el estudio, además, en relación a la proporción de participantes que utilizaron una terapia biológica, los ECA no establecen si tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a este tratamiento ni detallan en que línea de tratamiento se encontraban.

En relación a los resultados de eficacia clínica, los dos estudios pivotaes que comparan guselkumab con adalimumab (Blauvelt et al., 2017; Reich et al., 2017) mostraron una significativa mayor proporción de pacientes en el grupo guselkumab que alcanzó una respuesta PASI90, PASI75, IGA 0 e IGA 0 a 1, a las 24 semanas (Blauvelt et al., 2017) y 48 semanas de seguimiento (Reich et al., 2017). Resultados similares se obtuvieron en el estudio que comparó guselkumab con secukinumab, a las 48 semanas de seguimiento (Reich et al., 2019). En cuanto al perfil de seguridad, se reportaron proporciones similares en la ocurrencia de al menos un evento adverso serio entre guselkumab y secukinumab (6 % en el grupo guselkumab vs. 7 % en el grupo secukinumab; RR: 0.89; IC 95%: 0.57 a 1.40 [p = 0.625])³. Resultados similares se obtuvieron en el ECA realizado por Blauvelt et al. (4.9 % en el grupo guselkumab vs. 4.5 % en el grupo adalimumab; RR: 1.08; IC 95%: 0.54 a 2.15 [p = 0.827])⁴, mientras que en el ECA realizado por Reich et al. fue 3.6 % para ambos grupos. Aunque estos resultados sugieren un potencial beneficio a favor de guselkumab, no se enfocan específicamente (ni hay análisis por subgrupos) en población que haya fallado a múltiples terapias biológicas, por lo que no pueden extrapolarse a la población de interés del presente dictamen.

De acuerdo a la evidencia evaluada, cuando los pacientes fallan al segundo o subsecuente biológico puede considerarse el cambio a un biológico alternativo sin especificarse el orden jerárquico cuando los pacientes fallan a múltiples terapias biológicas. En tal sentido, en el contexto de EsSalud, los pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa tienen disponibles varios agentes biológicos anti-TNF, que incluyen infliximab, adalimumab y etanercept, y un anti-IL17A (secukinumab). El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con los anti-TNF (infliximab y etanercept), como terapia biológica de primera línea para el tratamiento de los pacientes con psoriasis severa con falla terapéutica a terapia convencional sistémica, fototerapia y terapia tópica. Cuando los pacientes presentan falla o respuesta inadecuada a estos dos biológicos, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 055-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 recomienda el uso de adalimumab (otro anti-TNF) como un biológico alternativo en este grupo de pacientes. Adicionalmente, según el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, cuando los pacientes fallan o tienen una respuesta inadecuada a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica anti-TNF disponibles en EsSalud (infliximab, adalimumab y etanercept), el IETSI recomienda el uso de secukinumab. Por lo tanto, en concordancia con la pregunta PICO validada con

³ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de Stata: *csi 33 37 383 380*

⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de Stata: *csi 16 15 313 318*

los especialistas, estas alternativas biológicas son opciones terapéuticas que podrían continuarse a pesar de que los pacientes han fallado al tratamiento. Esto se corresponde con la guía de la BAD, que recomienda mejorar la respuesta al tratamiento biológico, a través de estrategias como: i) aconsejar sobre los posibles factores modificables que podrían contribuir con la pobre respuesta, y ii) optimizar la terapia adyuvante; lo que permitiría continuar con el mismo biológico en pacientes que han fallado a múltiples terapias. Además, no se ha encontrado evidencia científica que permita argumentar que guselkumab es mejor alternativa que continuar con un biológico utilizado previamente en pacientes que han recibido previamente múltiples líneas de biológicos.

En cuanto al uso de infliximab como alternativa terapéutica en la población PICO, se debería tener en cuenta el riesgo de infección por tuberculosis activa. Al respecto, se realizó una búsqueda sistemática adicional de revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis, identificándose una RS de reporte de casos, estudios observacionales y un ECA (Snast et al., 2019), cuyo objetivo fue identificar las características clínicas y la tasa de mortalidad de la tuberculosis activa en pacientes con psoriasis que reciben terapias biológicas. Los resultados indican que dentro de los agentes biológicos que estaban asociados con una tuberculosis activa, la mayoría presentó tuberculosis activa durante el tratamiento con infliximab (38 %), pero no reportaron resultados para los pacientes que fueron tratados con guselkumab. Adicionalmente, los resultados deben tomarse con precaución debido a que no se sabía cuál era el número total de personas que habían utilizado los biológicos (infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, certolizumab, golimumab o efalizumab), lo cual no permitiría evaluar el riesgo de tuberculosis activa para cada biológico o realizar comparaciones entre los mismos. Además, debido a la inclusión reciente de guselkumab para el tratamiento de psoriasis, no hay evidencia sobre el riesgo de tuberculosis activa en los pacientes que son tratados con este biológico. Por lo tanto, no se podría establecer si guselkumab podría estar asociado a un mayor o menor riesgo de desarrollar tuberculosis activa comparado con infliximab.

No obstante, en la etiqueta de infliximab de la EMA⁵, destaca que en los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento, debe considerarse el uso de la terapia antituberculosa antes de iniciar el tratamiento con infliximab. En relación al antecedente de tuberculosis latente o activa, la EMA recomienda que todos los pacientes deben ser evaluados mediante: i) una historia clínica detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con una persona con la enfermedad, y ii) deben realizarse pruebas de tamizaje adecuadas (e. g. prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax y/o ensayo de liberación de interferón gamma). Por otro lado, en la etiqueta de infliximab de la FDA⁶, se menciona que en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente (induración de 5 mm en la prueba cutánea de tuberculina) o activa (mediante la

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf

⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103772s5359lbl.pdf

elaboración de una historia clínica detallada), en quienes no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento, y en pacientes con una prueba de tuberculosis negativa pero que tengan factores de riesgo para tener tuberculosis, deben ser tratados con terapia antituberculosa antes de iniciar infliximab. Además, la FDA recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para ayudar a decidir si el inicio de la terapia antituberculosa es apropiado para un paciente de manera individual. Adicionalmente, ambas entidades (FDA y EMA) recomiendan que los pacientes que son tratados con infliximab deben ser evaluados periódicamente durante y después del tratamiento, para detectar la reactivación de la tuberculosis y puedan ser tratados oportunamente.

En este sentido, en los pacientes con psoriasis moderada a severa que han fallado a diversas líneas de tratamiento a dosis plenas (sobre todo las terapias biológicas anti-TNF y anti-IL17) y con buena adherencia al tratamiento y que tienen antecedentes de tuberculosis activa (mediante la elaboración de una historia clínica detallada) o latente (mediante pruebas de tamizaje como prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax y/o ensayo de liberación de interferón gamma), se puede utilizar infliximab siempre que hayan recibido tratamiento antituberculoso, y hayan sido evaluados por un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis, siendo que el balance riesgo beneficio en estos pacientes con infliximab sea positivo ante la escasez de alternativas terapéuticas, y siendo que infliximab es un medicamento que se considera de elección cuando la psoriasis es moderada a severa como se indica en EsSalud. Por otra parte, no se han publicado estudios comparativos entre guselkumab e infliximab para corroborar si guselkumab tiene menor riesgo de reactivar la tuberculosis, por ello, se desconoce si dicha alternativa es mejor que infliximab para pacientes con tuberculosis activa o latente.

La estrategia de continuar con las terapias biológicas etanercept, secukinumab y adalimumab, e incluso, utilizar infliximab luego de que los pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente reciban terapia antituberculosa, continúa siendo alternativa a ser usada por los pacientes con las características mencionadas en la pregunta PICO en cuestión. Así, se debe evaluar si guselkumab puede constituir una ventaja económica sobre estos medicamentos. Para ello, se realizó un análisis de costo-minimización, limitado al costo del medicamento, mediante el cual se estimó que el costo anual del tratamiento de la psoriasis con guselkumab 100 mg fue de S/ 95,344.00⁷, mientras que el costo de secukinumab fue de S/ 66,278.24⁸, adalimumab fue de S/ 54,839.98⁹, y etanercept fue S/ 76,462.88¹⁰. Asimismo, en cuanto al tratamiento sistémico convencional, el costo anual de metotrexate fue de S/ 31.20¹¹, acitetrin fue de

⁷ Obtenido del sistema SAP de EsSalud

⁸ Obtenido del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos de DIGEMID

⁹ Obtenido del sistema SAP de EsSalud

¹⁰ Obtenido del sistema SAP de EsSalud

¹¹ Obtenido del sistema SAP de EsSalud

S/ 876.00¹² y ciclosporina fue de S/ 2162.88¹³ (en una persona con un peso corporal de 70 kg). Así, el costo anual de guselkumab sería mayor al costo de los otros biológicos y tratamiento sistémico convencional por paciente tratado en el lapso de un año. Por lo tanto, la indicación y financiación de guselkumab en lugar de los otros biológicos para el tratamiento de psoriasis sin ganar beneficios adicionales para la salud de los pacientes, resultaría en gasto injustificado de recursos.

Con todo lo expuesto, se han valorado los siguientes aspectos: i) los pacientes que fallan a múltiples terapias han sido escasamente estudiados y siendo que la evidencia es escasa, se acepta que el manejo de los pacientes queda a criterio del médico tratante del caso específico; ii) actualmente, EsSalud cuenta con biológicos (etanercept, infliximab, adalimumab y secukinumab) como alternativas de tratamiento para estos pacientes; iii) la GPC de BAD recomienda cualquiera de las cuatro estrategias en pacientes que han fallado a un segundo o posterior biológico, además de aconsejar sobre los posibles factores modificables que podrían contribuir con la pobre respuesta (obesidad y pobre adherencia), optimizar la terapia adyuvante (optimización de la terapia tópica, uso de metotrexato parenteral en lugar de la vía oral), cambiar a un agente biológico alternativo (sin mencionar el uso de guselkumab de manera específica), y considerar otras terapias no biológicas (terapia tópica intrahospitalaria, fototerapia o terapia sistémica estándar); iv) no hay evidencia sobre la eficacia y el perfil de seguridad de guselkumab en la población de interés; v) se puede utilizar infliximab siempre que los pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente hayan recibido tratamiento antituberculoso, siendo que el balance riesgo beneficio con este producto farmacéutico sea positivo ante la escasez de alternativas terapéuticas, aún más, cuando no hay estudios comparativos entre guselkumab e infliximab que establezcan que tratamiento genera menos riesgo de tuberculosis; y vi) el costo anual de guselkumab sería mayor al costo de los otros biológicos y terapia convencional sistémica.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de guselkumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a seis líneas de tratamiento: terapia tópica convencional (beclometasona o clobetasol), fototerapia, terapia convencional sistémica (acitretin, metotrexate o ciclosporina), otros anti-TNF (adalimumab y etanercept) diferentes a infliximab, anti-IL17 (secukinumab), y antecedentes de tuberculosis activa o latente ante el uso de infliximab, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.




¹² Obtenido del sistema SAP de EsSalud

¹³ Obtenido del sistema SAP de EsSalud



Se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la población de la PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Blauvelt, A., Papp, K. A., Griffiths, C. E. M., Randazzo, B., Wasfi, Y., Shen, Y. K., Li, S., & Kimball, A. B. (2017). 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>
- Daudén, E., Puig, L., Ferrándiz, C., Sánchez-Carazo, J. L., & Hernanz-Hermosa, J. M. (2016). Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30. <https://doi.org/10.1111/jdv.13542>
- DIGEMID. (2021). *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos*. 2021. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
- 
- Fellner, C. (2016). More biologic therapies expected to treat advanced plaque psoriasis. *P and T*, 41(6).
- Finlay, A. Y. (2015). Patient-reported outcome measures in psoriasis: Assessing the assessments. In *British Journal of Dermatology* (Vol. 172, Issue 5). <https://doi.org/10.1111/bjd.13775>
- Gisondi, P., Altomare, G., Ayala, F., Bardazzi, F., Bianchi, L., Chiricozzi, A., Costanzo, A., Conti, A., Dapavo, P., De Simone, C., Foti, C., Naldi, L., Offidani, A., Parodi, A., Piaserico, S., Prignano, F., Rongioletti, F., Stingeni, L., Talamonti, M., & Girolomoni, G. (2017). Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(5). <https://doi.org/10.1111/jdv.14114>
- 
- Gisondi, Paolo, Del Giglio, M., & Girolomoni, G. (2017). Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2427. <https://doi.org/10.3390/ijms18112427>
- Greb, J. E. (2016). Psoriasis Nature Primer. *Nature Primer*, 2.
- Griffiths, C. E. M., Armstrong, A. W., Gudjonsson, J. E., & Barker, J. N. W. N. (2021). Psoriasis. *The Lancet*, 397(10281), 1301–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)
- Langley, R. G., Tsai, T. F., Flavin, S., Song, M., Randazzo, B., Wasfi, Y., Jiang, J., Li, S., & Puig, L. (2018). Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *British Journal of Dermatology*, 178(1). <https://doi.org/10.1111/bjd.15750>
- Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C. E. M., Nast, A., Franke, J., Antoniou, C., Arenberger, P., Balieva, F., Bylaite, M., Correia, O., Daudén, E.,

- Gisondi, P., Iversen, L., Kemény, L., Lahfa, M., Nijsten, T., Rantanen, T., ... Yawalkar, N. (2011). Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. *Archives of Dermatological Research*, 303(1). <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1080-1>
- Piaserico, S., Cazzaniga, S., Chimenti, S., Giannetti, A., MacCarone, M., Picardo, M., Peserico, A., Naldi, L., Griseta, V., Miracapillo, A., Azzini, M., Mocchi, L., Michelini, M., Offidani, A., Bernardini, L., Campanati, A., Ricotti, G., Giacchetti, A., Norat, M., ... Trevisan, G. P. (2014). Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: Results from the Italian Psocare Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.019>
- Reich, K., Armstrong, A. W., Foley, P., Song, M., Wasfi, Y., Randazzo, B., Li, S., Shen, Y. K., & Gordon, K. B. (2017). 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>
- Reich, K., Armstrong, A. W., Langley, R. G., Flavin, S., Randazzo, B., Li, S., Hsu, M. C., Branigan, P., & Blauvelt, A. (2019). Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*, 394(10201). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31773-8)
- Robinson, A., Kardos, M., & Kimball, A. B. (2012). Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(3). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.01.022>
- Rodríguez-Zúñiga, M. J. (2016). Psoriasis y síndrome metabólico en el Perú. *ACTA MEDICA PERUANA*, 33(2). <https://doi.org/10.35663/amp.2016.332.73>
- Smith, C. H., Yiu, Z. Z. N., Bale, T., Burden, A. D., Coates, L. C., Edwards, W., MacMahon, E., Mahil, S. K., McGuire, A., Murphy, R., Nelson-Piercy, C., Owen, C. M., Parslew, R., Uthman, O. A., Woolf, R. T., Manounah, L., Ezejimofor, M. C., Exton, L. S., & Mohd Mustapa, M. F. (2020). British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *British Journal of Dermatology*, 183(4). <https://doi.org/10.1111/bjd.19039>
- Snast, I., Bercovici, E., Solomon-Cohen, E., Avni, T., Shitenberg, D., Hodak, E., & Pavlovsky, L. (2019). Active Tuberculosis in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapy: A Systematic Review. In *American Journal of Clinical Dermatology* (Vol. 20, Issue 4). <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00432-y>
- WHO, W. H. O. (2016). Global Report on Psoriasis. In *World Health Organization are available on the WHO website (www.who.int) or can be purchased from WHO Press, World Health Organization.*



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 22 de diciembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Parapsoriasis[Mesh] OR Parapsorias*[tiab] OR Psoriasis[Mesh] OR Psoriasis[tiab] OR Plaque*[tiab] OR Digitate Dermatos*[tiab] OR Maculopapular Erythroderma[tiab] OR Parakeratosis[tiab] OR Pustulosis[tiab]) AND (Guselkumab[Supplementary Concept] OR Guselkumab[tiab] OR Tremfya[tiab] OR CNTO*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	126

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 22 de diciembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Parapsoriasis] explode all trees	9
	#2 Parapsorias*:ti,ab,kw	15
	#3 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	3569
	#4 Psoriasis:ti,ab,kw	8629
	#5 Plaque*:ti,ab,kw	17605
	#6 (Digitate NEAR/3 Dermatos*):ti,ab,kw	0
	#7 (Maculopapular NEAR/3 Erythroderma):ti,ab,kw	0
	#8 Parakeratosis:ti,ab,kw	21
	#9 Pustulosis:ti,ab,kw	159
	#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	22893
	#11 Guselkumab:ti,ab,kw	359
	#12 Tremfya:ti,ab,kw	9
	#13 CNTO*:ti,ab,kw	217
	#14 #11 OR #12 OR #13	544
	#15 #10 AND #14	327

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 22 de diciembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 Guselkumab OR Tremfya OR CNTOS\$ [Words]	14