



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 010-DETS-IETSI-2023

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE GUSELKUMAB, SECUKINUMAB Y  
USTEKINUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS  
VULGAR EN PLACAS MODERADA A SEVERA, NO RESPONDEDOR  
A TERAPIA TÓPICA NI TERAPIA CONVENCIONAL SISTÉMICA, Y NO  
TRIBUTARIO A FOTOTERAPIA NI TERAPIA BIOLÓGICA CON ANTI-  
TNF POR ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE**



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

**Marzo, 2023**

## EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Miguel Ángel Guevara Cruz – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI – EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud



## CONSULTORES EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Evelyn Guiliana Castro Vargas, médica especialista en dermatología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

La Dra. Evelyn Guiliana Castro Vargas que participa como consultora en aspectos clínicos declaró presentar conflicto de interés con la empresa JOHNSON & JOHNSON (PERU) S.A., titular de registros de medicamentos evaluados.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 010-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

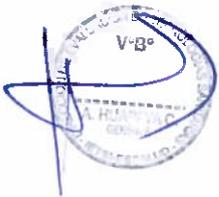
## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAD	The American Academy of Dermatology
Anti-TNF	Inhibidores del factor de necrosis tumoral
Anti-IL12/23	Inhibidores de las interleucinas 12 y 23
Anti-IL17	Inhibidores de la interleucina 17
Anti-IL23/19	Inhibidores de las interleucinas 23 y 19
BAD	The British Association of Dermatologists
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
BSA	Body surface area
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EA	Eventos adversos
EAS	Eventos adversos serios
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ED	Enfermedad desmielinizante
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EM	Esclerosis múltiple
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FSD	The French Society of Dermatology
GPC	Guía de práctica clínica
HAS	Haute Autorité de Santé
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IC	Intervalo de confianza
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IGA	The 5-point Investigator's Global Assessment
MA	Metaanálisis
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NPF	The National Psoriasis Foundation
PASI	Psoriasis Area and Severity Index,
PICO	Paciente, intervención, comparación, resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
PV	Psoriasis vulgar
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium



## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	11
A.	ANTECEDENTES .....	11
B.	ASPECTOS GENERALES.....	12
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	14
III.	METODOLOGÍA.....	17
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	17
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	17
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	18
IV.	RESULTADOS .....	19
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	20
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	23
i.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	23
ii.	REVISIONES SISTÉMICAS CON O SIN METAANÁLISIS .....	31
V.	DISCUSIÓN.....	41
VI.	CONCLUSIONES.....	47
VII.	RECOMENDACIONES.....	49
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
IX.	ANEXO.....	57
	ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO.....	57
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	58

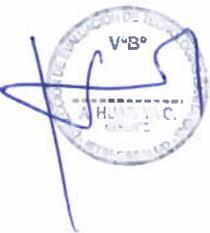


## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La psoriasis es una enfermedad inflamatoria y crónica común de la piel que tiene varias manifestaciones clínicas, entre ellas la presencia de placas eritematosas con escamas gruesas suprayacentes, correspondiente al subtipo clínico denominado psoriasis crónica en placas o psoriasis vulgar (PV). En Perú, en un hospital de Lima, se reportó que por cada 100 pacientes atendidos 2.9 pacientes presentaban psoriasis, y que el subtipo de PV representaba el 91.8 % de los casos.
- En el tratamiento de la psoriasis se incluyen los agentes biológicos denominados inhibidores del factor de crecimiento tumoral (anti-TNF), como adalimumab, etanercept e infliximab, los inhibidores de la interleucina (IL) 12/IL23, como ustekinumab, los inhibidores de la IL17 (anti-IL17), como secukinumab, y los inhibidores de la IL23/IL19 como guselkumab. La terapia biológica es generalmente indicada para el tratamiento de pacientes con PV que han fallado a otras terapias sistémicas o que no pueden tolerar o tienen contraindicación a dichas terapias (Puig et al. 2013). Este es el caso de los pacientes con psoriasis y enfermedad desmielinizante (ED), como la esclerosis múltiple (EM), en quienes el uso de anti-TNF está contraindicado.
- En el contexto de EsSalud, para el tratamiento de pacientes con PV que no responden a la terapia tópica ni a la terapia convencional sistémica y no son tributarios a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF se cuenta con la mejor terapia de soporte que consiste en el tratamiento tópicco con vaselina. Frente a este escenario, algunos especialistas de EsSalud consideran que, guselkumab, secukinumab o ustekinumab podría ser una opción de tratamiento alternativa, argumentando que uno de estos medicamentos ayudaría al paciente a alcanzar una respuesta óptima y sostenida, mejorar la calidad de vida y reducir el porcentaje de afectación de la superficie corporal.
- Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante.
- Luego de la búsqueda de evidencia científica, se incluyeron: cuatro guías de práctica clínica (GPC), elaboradas por la The American Academy of Dermatology y The National Psoriasis Foundation (AAD-NPF), el EuroGuiDerm, The British Association of Dermatologists (BAD) y The French Society of Dermatology (FSD); y una revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA) de ensayos clínicos controlados aleatorizado (ECA) elaborado por Sbidian et al. 2022.



- Las guías del EuroGuiDerm y la FSD coinciden en recomendar el uso de ustekinumab o secukinumab, como opciones de tratamiento para pacientes con psoriasis y ED; en cambio la guía de la AAD-NFP recomienda solo el uso solo de ustekinumab. La guía del EuroGuiDerm señala que, ustekinumab o secukinumab pueden ser usados en pacientes con psoriasis y enfermedades neurológicas concomitantes. Por su parte, la FSD recomienda con preferencia (mayor fuerza de recomendación) el uso de ustekinumab, y en otra recomendación recomienda considerar el uso de secukinumab, ambas para pacientes con psoriasis moderada a severa y ED. Ambas recomendaciones con nivel C de calidad de evidencia, aunque no brindan una definición del sistema de gradación de la evidencia. En contraste, la AAD-NFP señala en un comentario general que el uso de ustekinumab puede beneficiar a pacientes con EM, sin gradar la evidencia o la recomendación. De las guías del EuroGuiDerm, la FSD y la AAD-NFP, solo el EuroGuiDerm analizó evidencia que evaluó pacientes con psoriasis y ED, aunque fue evidencia de baja calidad metodológica (i.e. estudios de fase 2, retrospectivos y reportes de casos). Debido a estas limitaciones, las recomendaciones de las guías del EuroGuiDerm, la FSD y la AAD-NFP deben ser consideradas con cautela.



- La guía de la BAD recomienda ofrecer ustekinumab, secukinumab y guselkumab, entre otras opciones, a pacientes con psoriasis y EM. La BAD recomienda fuertemente ofrecer cualquiera de las terapias biológicas con licencia para el tratamiento de pacientes con psoriasis, entre ellas los anti-TNF, ustekinumab, secukinumab y guselkumab. No obstante, en otra recomendación, por consenso, recomienda no usar anti-TNF en pacientes con psoriasis y EM. La BAD para emitir su recomendación realizó un MA de ECA de fase 2 y 3, que comparó el uso de ustekinumab, secukinumab y guselkumab, versus placebo en pacientes con psoriasis. Los resultados del MA mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de guselkumab, secukinumab y ustekinumab, en comparación con placebo, y no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el abandono por eventos adversos (EA), ni en el reporte de infecciones serias y tuberculosis. Es importante resaltar que ninguno de los ECA analizados en el MA evaluó pacientes con psoriasis y ED. De esta manera, las recomendaciones de la BAD también deben ser consideradas con cautela.
- Debido a la falta de evidencia de tipo ECA que compare el uso de guselkumab, secukinumab y ustekinumab versus la mejor terapia de soporte (vaselina) en pacientes con PV moderada a severa que no han respondido a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributarios a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF, se decidió ampliar la población a pacientes con PV moderada a severa. En ese sentido, se incluyó en la evidencia la RS con MA de Sbidian et al., que analizó ECA que evaluaron pacientes con PV moderada a severa que habían recibido fototerapia y/o terapia sistémica con biológicos, incluyendo a

pacientes que no habían recibido previamente terapia sistémica con biológicos (i.e. anti-TNF), una de las características de la población objeto del presente dictamen.

- La RS con MA de Sbidian et al., analizó un total de 167 ECA de fase 2, 3 o 4, que evaluaron un total de 58,912 pacientes. Los resultados de esta RS con MA muestran que guselkumab, secukinumab y ustekinumab ofrecen un mayor beneficio en comparación con placebo en el PASI90 (desenlace principal del MA) y PASI75 durante la fase de inducción (desde la semana 8 hasta la 24). En el MA por pares, el análisis del PASI90 y PASI75 tuvo baja heterogeneidad, por lo que es válido interpretar los resultados del análisis combinado para dichas comparaciones. En línea con esto, en el MA en red, los autores tuvieron alta certeza en la evidencia para el análisis del PASI90. Adicionalmente, en el PASI90 a las 52 semanas (en el largo plazo) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de secukinumab en comparación con placebo; no obstante, se observaron limitaciones del único ECA que brinda información para este desenlace (i.e. discrepancias en el número total de pacientes analizados y aleatorizados, la imputación de datos perdidos como no respondedores) que generan incertidumbre sobre la validez de los resultados del PASI90 en el largo plazo.
- En relación con los resultados de la calidad de vida durante la fase de inducción de la RS con MA de Sbidian et al., evaluada con el índice de calidad de vida dermatológico (DLQI, por sus siglas en inglés) a pesar de que se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en comparación con placebo, en el MA por pares, estas diferencias no fueron clínicamente relevantes. Además, se observó alta heterogeneidad y diferencias estadísticamente significativas entre los ECA incluidos en el MA por pares del DLQI para la comparación entre ustekinumab versus placebo. En el MA en red, no se observaron diferencias estadística ni clínicamente significativas entre guselkumab, secukinumab y ustekinumab en comparación con placebo. Esta inconsistencia en los resultados genera dudas sobre la validez de los resultados de calidad de vida reportados.
- En relación con el perfil de seguridad de guselkumab, secukinumab y ustekinumab, en la RS con MA de Sbidian et al., no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de eventos adversos serios (EAS) durante la fase de inducción en comparación con placebo, con baja heterogeneidad en la MA por pares y certeza moderada en el MA en red. Por otro lado, en el reporte de EA durante la fase de inducción, a pesar de que se observó un reporte estadísticamente mayor de EA en los grupos de secukinumab (RR: 1.19; IC 95 %: 1.05 a 1.35; p = 0.005) y ustekinumab (RR: 1.07; IC 95 %: 1.01 a 1.13; p = 0.02) en comparación con placebo, los resultados estuvieron



cerca de la no significancia estadística (intervalo de confianza cercano a uno), lo que afecta negativamente la precisión de los resultados y, además, se observó heterogeneidad sustancial en la comparación de secukinumab y placebo. De igual forma, en el MA en red, los resultados del reporte de EA también estuvieron cerca de la no significancia estadística (secukinumab RR: 1.13; IC 95 %: 1.07 a 1.20;  $p \leq 0.05$ ; y ustekinumab RR: 1.08; IC 95 %: 1.03 a 1.15;  $p \leq 0.05$ ). Por estas razones, los resultados del reporte de EA deben ser interpretados con cuidado.

- Frente a los resultados de las comparaciones de cada una de las tecnologías objeto del dictamen (guselkumab, secukinumab y ustekinumab) y placebo, se tomaron en cuenta, para la toma de decisión del dictamen, los resultados de la RS con MA de Sbidian et al. de las comparaciones entre guselkumab, secukinumab y ustekinumab. Los resultados mostraron que secukinumab y guselkumab, en comparación con ustekinumab, ofrecerían un mayor beneficio para los pacientes con PV, y que tienen un perfil de seguridad similar. Por otro lado, al comparar secukinumab versus guselkumab, el PASI90 durante la fase de inducción fue estadísticamente mayor para secukinumab; pero el IC estuvo cerca de la no significancia en el MA en pares (RR: 0.91; IC 95 %: 0.84 a 0.98;  $p = 0.01$ ) y en el MA en red (RR: 1.09; IC 95 %: 1.02 a 1.16;  $p \leq 0.05$ ); lo que afecta negativamente la precisión de los resultados. No obstante, el PASI90 a las 52 semanas, muestra diferencias estadísticamente significativas a favor de guselkumab en comparación con secukinumab en el MA en pares (RR: 1.21; IC 95 %: 1.13 a 1.29;  $p < 0.001$ ), se tuvieron en cuenta las limitaciones del ECA ECLIPSE, como la pérdida del doble ciego antes de las 52 semanas, lo que pudo afectar la validez de estos resultados. Adicionalmente, no se observaron diferencias en el PASI75 durante la fase de inducción ni a las 52 semanas entre guselkumab y secukinumab. Sobre el desenlace de la calidad de vida, no se observaron diferencias estadística ni clínicamente significativas. Además, los resultados de los EA muestran que guselkumab tendría un perfil de seguridad comparable con secukinumab en términos de EAS.

- Es importante tener en cuenta que la única evidencia disponible a la fecha que ha evaluado estas dos tecnologías (guselkumab y secukinumab) de manera directa y que utilizó el estudio de Sbidian et al., 2022 para derivar sus conclusiones proviene del ECA ECLIPSE, publicado por Reich et al, 2019. Este ECA de fase III, doble ciego, aleatorizado (1:1), cabeza a cabeza, comparó la eficacia y seguridad entre guselkumab y secukinumab en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa elegibles para terapias sistémicas o fototerapia. El ECA ECLIPSE reportó que alrededor del 70 % de los pacientes aleatorizados no habían usado previamente terapia biológica, tal como la población de la pregunta PICO. Con relación a los resultados de eficacia, el ensayo clínico ECLIPSE mostró que guselkumab es superior a secukinumab en



los desenlaces de alta eficacia clínica tales como PASI90 en la semana 48 (84 % [451/534] vs. 70 % [360/514], respectivamente; RR: 1.21, IC 95 % 1.13 - 1.29, valor del  $p < 0.001$ ) e incluso en PASI100 a la semana 48 (58 % [311/534] vs. 48 % [249/514], respectivamente; RR: 1.20, IC 95 % 1.07 - 1.35, valor del  $p = 0.0016$ ). No presentaron resultados de calidad de vida o de DLQI. Asimismo, los resultados de EA mostraron que ambas terapias biológicas, guselkumab y secukinumab, al final del estudio a la semana 52, presentaban un perfil de seguridad comparable en términos de EAS (6 % [33/534] vs. 7 % [37/511]), discontinuación del tratamiento por EA (0.02 % [10/534] vs. 0.2 % [12/514]) e infecciones serias (1 % [6/534] vs. 1 % [5/511]). Estos resultados sugieren que bloquear la vía reguladora de la IL23 es más efectivo que apuntar directamente a la citoquina efectora IL17 para mantener una respuesta duradera y prevenir la recurrencia de la enfermedad psoriásica.

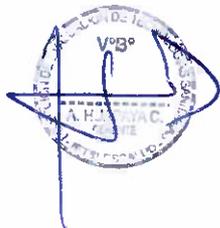


- Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) los pacientes con PV de moderada a severa, no respondedores a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante reciben tratamiento con vaselina a pesar de la no respuesta al tratamiento, lo que coloca al paciente en un contexto de vacío terapéutico en la institución; ii) hasta el momento de elaboración del presente dictamen, no se ha encontrado evidencia que evalúe el uso de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en la población objeto del presente dictamen; iii) la evidencia disponible, proveniente de pacientes con PV que han recibido fototerapia y/o terapia sistémica, muestra que guselkumab, secukinumab y ustekinumab tienen un balance riesgo beneficio superior al uso de placebo; iv) guselkumab y secukinumab tienen un balance riesgo beneficio superior a ustekinumab; v) La RS y MA de Sbidian et al., 2022, basados en el ECA ECLIPSE muestra que guselkumab presenta un perfil riesgo beneficio favorable, en comparación con secukinumab; dado que, si bien ambas tecnologías presentan un perfil de seguridad comparable en términos de EAS, discontinuación del tratamiento por EA e infecciones serias, guselkumab mostró ser más eficaz que secukinumab en términos de los desenlaces de alta relevancia clínica PASI90 y PASI100 a largo plazo; vi) El mecanismo de acción de guselkumab bloquea la vía reguladora de la IL23; lo cual, podría ser más efectivo que apuntar directamente a la citoquina efectora IL17 para mantener una respuesta duradera y prevenir la recurrencia de la enfermedad; vii) Con lo anteriormente mencionado, podemos concluir que el uso de guselkumab puede considerarse como una alternativa de tratamiento para pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante; viii) Esto sumado a que el costo anual de guselkumab sería menor al costo de secukinumab en

alrededor de S/ 1,454.32. En ese sentido, la aprobación de guselkumab sería una decisión costo oportuna para un sistema de salud público como EsSalud.



- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de guselkumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente informe preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante. Esta evaluación se realiza en respuesta a la solicitud de la médica, especialista en dermatología, Evelyn Guiliana Castro Vargas del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, quien siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico guselkumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:



**Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Sabogal**

<b>P</b>	Paciente mujer con diagnóstico de psoriasis en placa severa que no responde a terapia sistémica convencional (metrotexate, acitetrina, ciclosporina) y que por antecedente de enfermedad desmielinizante (secuela de poliomielitis) no puede recibir terapia biológica anti-TNFa.
<b>I</b>	Guselkumab 100 mg en vía subcutánea a la semana 0, 4 y luego, cada 8 semanas
<b>C</b>	No hay comparador disponible aprobado por EsSalud (contraindicación absoluta de anti-TNFa)
<b>O</b>	Respuesta clínica óptima y sostenida: PASI > 0 = 75 Mejorar la calidad de vida: disminuir DLQI Mejorar CSCT Lograr eficacia terapéutica Mejorar perfil de seguridad

P=población; I=intervención; C=comparador; O=outcome o desenlace.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica, especialista en dermatología, Evelyn Guiliana Castro Vargas, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. En esta reunión, se afinaron los términos de las preguntas PICO originales para facilitar la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. De esta manera la versión final de la pregunta PICO fue la siguiente:

**Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista**

<b>P</b>	Paciente adulto con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica <sup>¶</sup> ni terapia convencional <sup>‡</sup> sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante
<b>I</b>	Guselkumab <sup>Δ</sup> Secukinumab <sup>*‡</sup> Ustekinumab <sup>†</sup>
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte <sup>**</sup>
<b>O</b>	Severidad de la psoriasis: PASI75, PASI90, IGA, BSA Calidad de vida: DLQI Eventos adversos



<sup>¶</sup> Metrotrexato, acitetrina, ciclosporina.

<sup>‡</sup> Clobetasol, betametasona, triamcinolona, vaselina.

<sup>Δ</sup> 100 mg en vía subcutánea en la semana 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas.

<sup>\*</sup> 300 mg por inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego mensualmente.

<sup>†</sup> 45 mg en vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después, y posteriormente cada 12 semanas. En pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis inicial es de 90 mg por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg cuatro semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

<sup>\*\*</sup> El paciente sigue recibiendo vaselina a pesar de no respuesta.

PASI: Psoriasis Area and Severity Index, IGA: The 5-point Investigator's Global Assessment, BSA: Body surface area, DLQI: Dermatology Life Quality Index

## B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la psoriasis vulgar (PV) han sido descritos ampliamente en dictámenes preliminares previos N.º 052-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, N.º 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, N.º 029-DETS-IETSI-2022, y N.º 013-DETS-IETSI-2022.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria y crónica común de la piel que tiene varias manifestaciones clínicas, entre ellas la presencia de placas eritematosas con escamas gruesas suprayacentes, correspondiente al subtipo clínico denominado psoriasis crónica en placas o psoriasis vulgar (PV) (Feldman 2022a). A nivel mundial se estima que la prevalencia de psoriasis en adultos es de entre 0.51 % a 11.43 %, y que ocurre frecuentemente en edades avanzadas (Michalek, Loring, y John 2017). En Perú, en un estudio realizado en un hospital ubicado en Lima, se reportó que por cada 100 pacientes atendidos 2.9 pacientes presentaban psoriasis, y que el subtipo de PV representaba el 91.8 % de los casos (Ponce-Rodríguez y Mendoza 2012).

La severidad de la psoriasis en la práctica clínica se define por el porcentaje de afectación de la superficie corporal (Puig et al. 2013). De esta manera, los pacientes con psoriasis moderada a severa son aquellos que tienen la afectación de entre 5 y 10 % de

la superficie corporal o la afección de la cara, palma o planta del pie, o enfermedad que de otro modo es incapacitante (Feldman 2022b). La severidad de la psoriasis es generalmente definida usando medidas objetivas de la superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés), el índice de severidad del área de la psoriasis (PASI por sus siglas en inglés), o una de varias medidas de evaluación global del médico (PGA por sus siglas en inglés) (Langley y Ellis 2004). La psoriasis es una enfermedad que puede tener un efecto significativo en la calidad de vida del paciente (Feldman 2022b), y su impacto de en la calidad de vida de los pacientes puede evaluarse mediante el índice de calidad de vida dermatológico (DLQI por sus siglas en inglés) (Finlay y Khan 1994).

El objetivo del tratamiento de la psoriasis es variable, y depende de factores como la preferencia del paciente y la tolerancia a tratamientos específicos. Un objetivo razonable para los pacientes con psoriasis que desean la resolución máxima de la enfermedad de la piel es lograr una afectación mínima o nula de la piel con un régimen de tratamiento bien tolerado (Feldman 2022b). La psoriasis severa requiere de terapias sistémicas y fototerapia como metrotexato y ciclosporina, agentes biológicos inmuno-modificadores (Feldman 2022b). Los agentes biológicos usados en el tratamiento de la psoriasis incluyen los inhibidores del factor de crecimiento tumoral (anti-TNF), como adalimumab, etanercept e infliximab, los inhibidores de la interleucina (IL) 12/IL23, como ustekinumab, los inhibidores de la IL17 (anti-IL17), como secukinumab, y los inhibidores de la IL23/IL19 como guselkumab (Feldman 2022b). La terapia biológica es generalmente indicada para el tratamiento de pacientes con PV que han fallado a otras terapias sistémicas o que no pueden tolerar o tienen contraindicación a dicha terapia (Puig et al. 2013). Este es el caso de los pacientes con psoriasis y enfermedad desmielinizante (ED), como la esclerosis múltiple (EM)<sup>1</sup>, en quienes el uso de anti-TNF está contraindicado.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con PV que no responden a la terapia tópica ni a la terapia convencional sistémica y no son tributarios a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF, cuentan con la mejor terapia de soporte que consiste en el tratamiento tópico con vaselina. Frente a este escenario, algunos especialistas de EsSalud consideran que, guselkumab, secukinumab o ustekinumab podrían ser una opción de tratamiento alternativa; ya que podrían generar una respuesta óptima y sostenida, mejorar la calidad de vida y el porcentaje de afectación de la superficie corporal.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante.

<sup>1</sup> Enfermedad inmunomediada del sistema nervioso central

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

### GUSELKUMAB

Guselkumab (TREMIFYA®), FARMEb de tipo anti-IL23/19, es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une selectivamente a la subunidad p19 de la IL23 e inhibe su interacción con el receptor IL23. La IL23 es una citocina reguladora que participa de la respuesta inmune e inflamatoria normal. Gulsekumab inhibe la liberación de las citoquina y quimiocinas proinflamatorias (FDA 2020).

En Perú, la terapia con guselkumab está indicada para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico (JOHNSON & JOHNSON 2019). En la ficha técnica de guselkumab, se señala que 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 ocho semanas. Adicionalmente, se señala que se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no han respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento (JOHNSON & JOHNSON 2019). Guselkumab fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) en el 2017, para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (FDA 2020; EMA 2022b). En el contexto local, guselkumab cuenta con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), bajo el nombre de TREMFYA® y en presentación de solución inyectable (DIGEMID 2022). El número de registro sanitario de guselkumab es BE01120 y el titular del registro es la empresa Johnson & Johnson del Perú. Guselkumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) (MINSa 2018a), ni del Petitorio de EsSalud (EsSalud 2022).

En el Sistema Nacional de Información de precios de productos farmacéuticos (SNIPPF) de DIGEMID, se registra que el precio de una jeringa prellenada de 1 ml, con solución inyectable de guselkumab 100 mg/ml es de S/ 8,703.57 (Obtenido de los precios actualizados del portafolio Jansen 2020 emitido por Johnson & Johnson. Documento recibido por IETSI el 05 de marzo de 2020). De esta manera, el costo del tratamiento con guselkumab por paciente durante 12 meses, considerando un régimen de tratamiento de 100 mg en las semanas 0 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas; sería de S/ 60.925.20.

### SECUKINUMAB

Secukinumab (COSENTYX®), FARMEb de tipo anti-IL17, es un anticuerpo monoclonal humano que se une selectivamente a la citoquina proinflamatoria IL-17A y la neutraliza. Secukinumab actúa uniéndose a la IL17A e inhibiendo su interacción con el receptor de la IL17, que es expresado en varios tipos de células incluyendo los queratinocitos (EMA 2022c).



En Perú, la terapia con secukinumab está indicada para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos (Novartis 2019). En la ficha técnica de secukinumab se indica que, la dosis recomendada en pacientes con psoriasis en placas es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. Además, se señala que cada dosis de 300 mg se administra de forma repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg (Novartis 2019).

Secukinumab fue aprobado por la EMA y la FDA en el 2015, para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (EMA 2022c; FDA 2021). En el contexto local, secukinumab cuenta con autorización de comercialización de la DIGEMID, bajo el nombre de COSENTYX® (DIGEMID 2022), descrito en tabla 3. Secukinumab no forma parte del PNUME (MINSa 2018a), y en EsSalud, su uso ha sido aprobado por fuera del petitorio con el Dictamen Preliminar N.º 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 y Dictamen Preliminar N.º 052-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 para otras poblaciones con PV.



**Tabla 3.** Registro sanitario de secukinumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo Unitario	Costo del tratamiento $\ddagger$
COSENTYX® 150 mg/ml	BE01029	Novartis Biosciences Peru S.A.	Polvo para solución inyectable	ND $\dagger$	ND $\dagger$
COSENTYX® 150 mg/5 ml	BE01030	Novartis Biosciences Peru S.A.	Solución inyectable	ND $\dagger$	ND $\dagger$
COSENTYX® 150 mg/5 ml	BE01030	Novartis Biosciences Peru S.A.	Jeringa prellenada	S/ 1,949.36*	S/ 62.379.52

(\*) Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 02 de diciembre del 2022.

(†) No disponible

(‡) Considerando 12 meses de tratamiento con secukinumab 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego mensualmente.

## USTEKINUMAB

Ustekinumab (STELARA®), FARMEb de tipo anti-IL12/23, es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la subunidad de la proteína p40 donde se unen las citoquinas IL23 y IL12. Estas citoquinas, IL23 y IL12, participan en la respuesta inmune e inflamatoria, como lo activación de la células natural killer y la diferenciación y activación de las células T CD4+ (FDA 2022).

En Perú, la terapia con ustekinumab está indicada para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los adultos que no responden tienen contraindicados

o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato o PUVA (psoraleno y ultravioleta A) (JOHNSON & JOHNSON 2021).

En la ficha técnica de ustekinumab se indica que, la dosis inicial recomendada en pacientes con psoriasis en placas es de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después y posteriormente cada 12 semanas (JOHNSON & JOHNSON 2021). Además, se señala que se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento. En paciente con un peso corporal mayor de 100 kg, la dosis inicial de ustekinumab es de 90 mg administrado por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas (JOHNSON & JOHNSON 2021).



Ustekinumab fue aprobado por la EMA y la FDA en el 2009, para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (EMA 2022a; FDA 2022). En el contexto local, ustekinumab cuenta con autorización de comercialización de la DIGEMID, bajo el nombre de STELARA® (DIGEMID 2022), descrito en tabla 4. Ustekinumab no forma parte del PNUME (MINSA 2018b); ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).



**Tabla 4.** Registro sanitario de ustekinumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo Unitario	Costo del tratamiento‡
STELARA® 45 mg/5ml	BE00716	Johnson & Johnson del Perú S.A.	Solución inyectable	S/ 14,088.37*	S/ 84,530.22
STELARA® 130 mg/26 ml	BE01112	Johnson & Johnson del Perú S.A.	Concentrado para solución para perfusión	S/ 16,916.00*	S/ 101,496.00
STELARA® 90 mg/ ml	BE00718	Johnson & Johnson del Perú S.A.	Solución inyectable	ND†	ND†

(\*) Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 27 de octubre del 2022.

(†) No disponible

(‡) Considerando 12 meses de tratamiento con una dosis inicial de ustekinumab 45 mg seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), y en The Web of Science. Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1, 2, 3 y 4 del material suplementario).



### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).



Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos fue realizada por dos evaluadores del equipo técnico de IETSI de manera independiente. Primero, los dos evaluadores revisaron los títulos y resúmenes de los registros importados al aplicativo web Rayyan para preseleccionar los estudios a incluir. Luego, uno de los evaluadores revisó los estudios preseleccionados a texto completo y seleccionó la evidencia a incluirse en el presente dictamen.

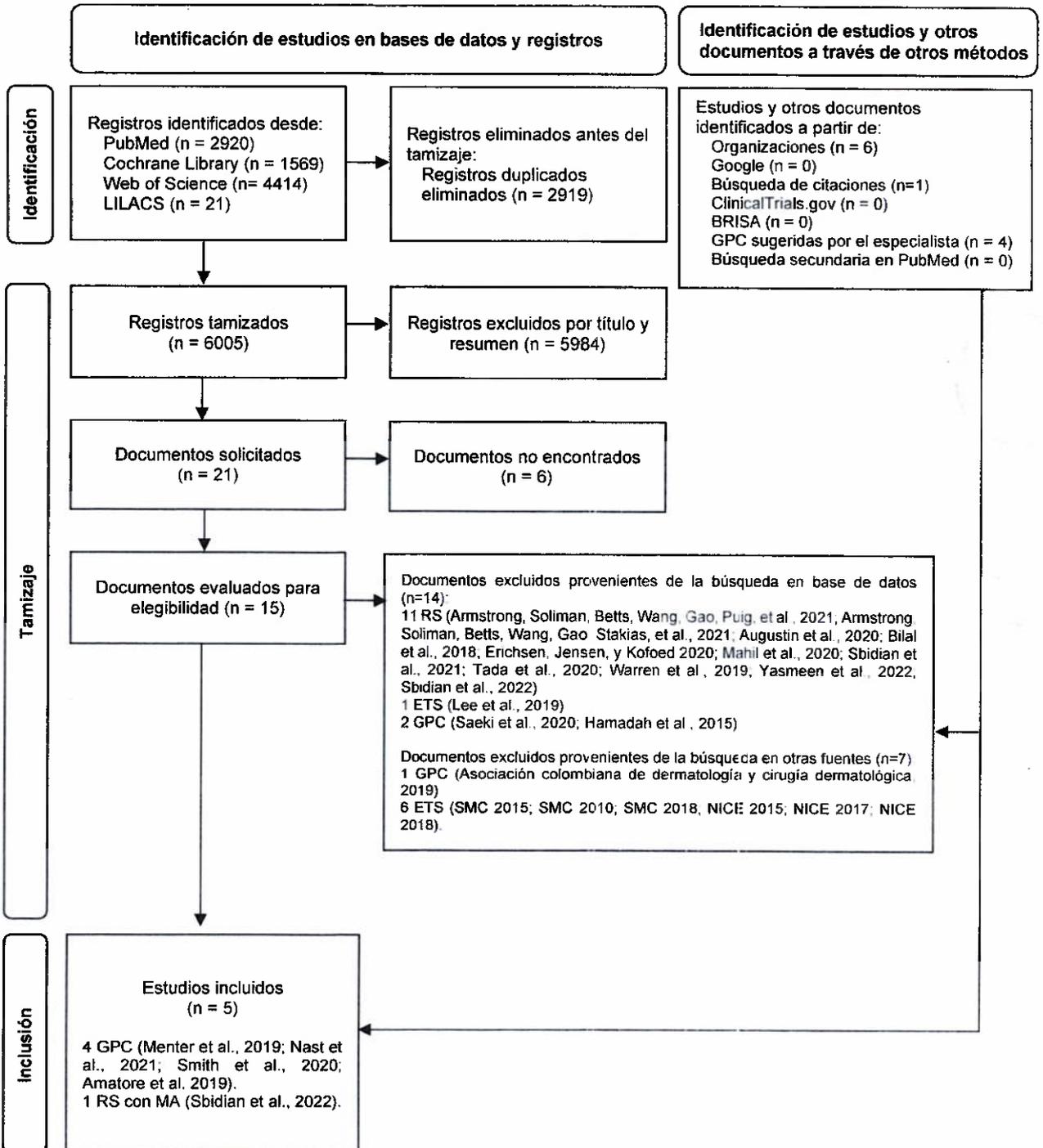


La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



## IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujo de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; 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; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SMC: • Scottish Medicines Consortium. Flujo de selección adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica (GPC)

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Menter et al., 2019. "Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics" (Menter et al. 2019).
- Nast et al., 2021. "EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations" (Nast et al. 2021).
- Smith et al., 2020. "British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update" (Smith et al. 2020).
- Amatore et al., 2019. "French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults" (Amatore et al. 2019).



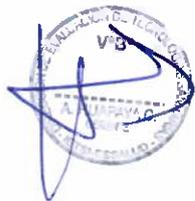
#### Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente GPC no fue incluida en la evidencia del presente dictamen porque no brindó recomendaciones para la población objeto del presente dictamen.

- Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica 2022. "Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia" (ASOCOLDERMA 2022).

Las siguientes GPC no fueron incluidas en la evidencia del presente dictamen porque no realizan una revisión sistemática de la evidencia, ni emplean un sistema de gradación de la evidencia.

- Saeki et al., 2020. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version)
- Hamadah et al., 2014. Saudi practical guidelines on biologic treatment of psoriasis (Hamadah et al. 2015).



## Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

### Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes ETS no fueron incluidas dentro de la evidencia del presente dictamen porque corresponden a un informe de respuesta rápida de una solicitud de información.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis” (NICE 2018).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis” (NICE 2017).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis” (NICE 2015).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). “Guselkumab 100mg solution for injection (Tremfya®) SMC No 1340/18” (SMC 2018).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). “Ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara®) SMC No. (572/09)” (SMC 2010).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). “Secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1054/15)” (SMC 2015).
- Institute for clinical and economic review (ICER). “ Psoriasis update 2018: what it means for dermatologists treating moderate-to-severe plaque psoriasis” (Lee et al. 2019).



## Revisiones Sistemáticas (RS)

### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

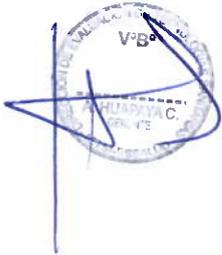
- Sbidian et al., 2022. “Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis” (Sbidian et al. 2022).

### Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes RS no fueron incluidas dentro de la evidencia del presente dictamen porque no analizan todos los estudios disponibles de secukinumab, ustekinumab y guselkumab y/o no presentan los resultados para todos los desenlaces de la PICO.

- Armstrong et al., 2021. “Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis” (Armstrong, Soliman, Betts, Wang, Gao, Puig, et al. 2021).

- Armstrong et al., 2021. “Long-Term Benefit–Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis” (Armstrong, Soliman, Betts, Wang, Gao, Stakias, et al. 2021).
- Augustin et al., 2020. “Real-world evidence of secukinumab in psoriasis treatment – a meta-analysis of 43 studies” (Augustin et al. 2020).
- Bilal et al., 2018. “A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis” (Bilal et al. 2018).
- Erichsen et al., 2020. “Biologic therapies targeting the interleukin (IL)-23/IL-17 immune axis for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis” (Erichsen, Jensen, y Kofoed 2020).
- Mahil et al., 2020. “Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis” (Mahil et al. 2020).
- Sbidian et al., 2021. “Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis” (Sbidian et al. 2021).
- Tada et al., 2020. “Short-term effectiveness of biologics in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis” (Tada et al. 2020).
- Warren et al., 2019. “Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses” (Warren et al. 2019).
- Xu et al., 2021. “Comparative efficacy and safety of biologics in moderate to severe plaque psoriasis: a multiple-treatments meta-analysis” (Xu et al. 2021).
- Yasmeen et al., 2022. “Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year” (Yasmeen et al. 2022).



### Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Menter et al., 2019. “Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics” (Menter et al. 2019)**

La presente GPC fue elaborada por The American Academy of Dermatology (AAD) en colaboración con The National Psoriasis Foundation (NPF). Los autores de la guía realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia de estudios publicados entre junio del 2008 y diciembre del 2017. La evaluación de la evidencia se realizó con el sistema denominado *Strength of Recommendation Taxonomy*. La elaboración de la guía fue financiada por la AAD y NPF.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó usando una escala de tres puntos basada en la calidad metodológica (i.e. ECA, estudios caso-control, estudios de cohorte retrospectivos o prospectivos, serie de casos) y el objetivo del estudio (diagnóstico, tratamiento, prevención, y/o tamizaje; o prognosis). Los niveles fueron: I, evidencia de buena calidad orientada al paciente (i.e. evidencia medida en desenlaces que importan al paciente: morbilidad, mortalidad, mejora de síntomas, reducción de costos, y calidad de vida); II, evidencia de calidad limitada orientada al paciente; III, otra evidencia incluyendo guía de consenso, opinión, estudios de casos, o evidencia orientada a la enfermedad (i.e. evidencia que mide desenlaces intermedios, fisiológicos, o subrogados que pueden o no reflejar mejoras en desenlaces para el paciente). Por otro lado, el sistema de gradación de recomendaciones se realizó con los siguientes niveles: A, recomendación basada en evidencia consistente de buena calidad orientada al paciente; B, recomendación basada en evidencia inconsistente o de calidad limitada orientada al paciente; y C, recomendación basada en consenso, opinión, estudios de casos, o en evidencia orientada a la enfermedad. Adicionalmente, se señala que en situaciones donde la evidencia basada en datos no estuvo disponible, los autores utilizaron la opinión de expertos para generar recomendaciones clínicas u optaron en no emitir una recomendación.

### Recomendaciones

En la sección de comentarios generales y circunstancias especiales del uso de inhibidores de IL12/23, se menciona:

- Los pacientes con historia de esclerosis múltiple concomitante y/o enfermedad inflamatoria intestinal pueden beneficiarse con la terapia con ustekinumab.

Es importante mencionar que en la sección de información adicional de uso de inhibidores TNF- $\alpha$ , se señala que la terapia con inhibidores TNF- $\alpha$  tiene una contraindicación relativa<sup>2</sup> en pacientes con EM preexistente.

Dentro de la evidencia que sustento el comentario de la guía, no se encontraron estudios que evaluaran pacientes con EM. Uno de los estudios analizados fue el ECA PHOENIX1, que evaluó el uso de ustekinumab versus placebo en pacientes con psoriasis de moderada a severa y candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico para la psoriasis (Leonardi et al. 2008), ECA que fue analizado en las RS con MA incluidas en la evidencia del presente dictamen. Asimismo, los autores analizaron los resultados del estudio observacional PSOLAR, que comparó el uso de ustekinumab versus anti-TNF en pacientes con psoriasis, comparación no objeto del presente dictamen (Strober et al. 2016).



### Análisis crítico

Es importante resaltar que la GPC de la AAD-NPF señala que ustekinumab podría beneficiar al paciente con psoriasis y esclerosis múltiple como comentario general, por lo que no da una gradación de la calidad de la evidencia ni de la fuerza de recomendación.

En relación con la calidad metodológica de la GPC de la AAD-NPF, se observó que los autores realizaron una RS de la evidencia; pero no describen claramente los criterios para la selección. Además, no se observó una relación explícita entre la recomendación y la evidencia analizada, porque no analizaron estudios que evaluaran pacientes con EM. Incluso no indican la calidad de la evidencia que analizaron, ni la fuerza de la recomendación. Por otro lado, en la guía no se señala que haya sido revisada por expertos externos a las instituciones elaboradoras, antes de ser publicada. Sobre el conflicto de interés, 14 de 32 autores declararon haber recibido algún beneficio de la empresa Janssen, fabricantes de secukinumab, y/o Novartis, fabricantes de guselkumab y ustekinumab. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar el riesgo de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017). Debido a estas limitaciones, la recomendación de la guía de la AAD-NPF debe ser considerada con cautela.

**Nast et al., 2021. “EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations” (Nast et al. 2021)**

El presente documento fue elaborado por el centro de desarrollo de guías denominado EuroGuiDerm, y con el objetivo de brindar una guía para la selección del tratamiento y manejo óptimo del paciente con PV moderada a severa. En el documento se señala que

<sup>2</sup> Cuando debe usarse un tratamiento o procedimiento particular con precaución

los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia; sin embargo, no se detalla el periodo de búsqueda. La evaluación de la evidencia se realizó con el sistema de GRADE; y la elaboración de la guía fue financiada por el EuroGuiDerm.

En el documento no se detallan los niveles de gradación de la evidencia; pero sí se describen los niveles de fuerza de recomendación que fueron: fuerte a favor (fraseo “nosotros recomendamos”), cuando se creía que todas las personas o la mayoría escogería esta opción; débil a favor (fraseo “nosotros sugerimos”), cuando se creía que las personas más informadas escogerían esta opción, pero que un número sustancial no lo haría; no recomendaron (fraseo “nosotros no podemos hacer una recomendación con respecto a”), cuando en ese momento no se podía hacer una recomendación en favor o en contra de la intervención debido a ciertas razones (i.e. evidencia no confiable, resultados contradictorios, etc); débil en contra (fraseo: nosotros sugerimos en contra), cuando creían que la mayoría de las personas informadas elegirían en contra de la intervención, pero un número sustancial no lo haría; fuerte en contra (fraseo: nosotros recomendamos en contra), cuando creían que todas las personas o la mayoría elegirían en contra de la intervención. Adicionalmente, se detalla que todos los textos y recomendaciones fueron sometidos a votación, con un mínimo de acuerdo mayor del 50 %.



### Recomendaciones

- Nosotros sugerimos el uso de fumaratos en pacientes con psoriasis y esclerosis múltiple (fuerza de recomendación: débil; fuerte consenso, acuerdo 100 %, y consenso de expertos).
- Nosotros recomendamos en contra del uso de la terapia con antagonistas TNF en pacientes con psoriasis con diagnóstico de esclerosis múltiple u otra enfermedad desmielinizante (fuerza de recomendación: fuerte en contra; fuerte consenso, acuerdo 100 %, y consenso de expertos).

Para emitir esta recomendación, los autores realizaron una revisión de estudios que evaluaron el uso de terapias sistémicas estándar (ciclosporina, fumarato, y metrotexato), intervenciones que no son objeto del presente dictamen, y de terapias biológicas (anti-TNF, secukinumab y ustekinumab); solo uno de estos estudios analizó pacientes con PV y EM. La evidencia de uso de ustekinumab provino de un estudio de fase 2 en pacientes solo con EM (Segal et al. 2008) y dos reportes de casos de pacientes con enfermedad de Crohn (Badat, Meissner, y Laharie 2014; Fukushima et al. 2019). Además, analizaron un estudio retrospectivo y un reporte de caso de pacientes solo con psoriasis que recibieron ustekinumab (Acer et al. 2020; Gratton et al. 2011). Por otro lado, la evidencia sobre secukinumab provino de un estudio de fase 2 que analizó su en pacientes solo con EM (Havrdová et al. 2016), y cuatro estudios de reportes de casos de pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas y EM concomitante. Dos de estos reportes de casos fueron de pacientes con PV y EM que no respondieron a

ustekinumab (Assefa et al. 2019; Venturini et al. 2020), y uno fue en pacientes con espondilitis anquilosante y ED (Cortese et al. 2019), poblaciones no objeto del presente dictamen. El estudio restante reportó el caso de una paciente de 68 años con PV y EM que recibió secukinumab, mejorando la condición dermatológica; pero no controlando la EM (Diebold et al. 2019). Adicionalmente, los autores señalan que no se han reportado casos nuevos de desmielinización central con secukinumab; sin embargo, se requiere de información sobre la seguridad en el largo plazo.

Sobre el uso de fumaratos, los autores de la GPC mencionan que el dimetil fumarato cuenta con aprobación de uso en EM, razón por lo que es la primera opción de tratamiento; sin embargo, se recomienda fuertemente el monitoreo del conteo de leucocitos periféricos. Los autores también señalan que, a excepción de los anti-TNF, cualquier tratamiento estándar o biológico puede ser usado en personas con enfermedad neurológica coexistente. En línea con esto, indican que ustekinumab y los anti-IL17, como secukinumab, representan opciones de tratamientos alternativas.



### Análisis crítico

La GPC del EuroGuiDerm, sugerida por los especialistas de EsSalud, recomienda por consenso, el uso de un medicamento que no se encuentra disponible en EsSalud para el tratamiento de paciente con PV y EM; sin embargo, menciona que ustekinumab y secukinumab pueden ser consideradas opciones de tratamientos alternativas para este grupo de pacientes. Es importante resaltar que esto último se basó en evidencia de baja calidad metodológica, provenientes de estudios de fase 2 y reportes de casos.

En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia; pero no brindan información sobre el proceso de búsqueda ni selección de la evidencia, y no emplean un sistema de gradación de la evidencia. Se observó una relación explícita entre la evidencia, aunque de baja calidad, y las recomendaciones, y la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada, que verificaron las recomendaciones y la evidencia revisada. En relación con el conflicto de interés, solo seis de los 25 autores declararon haber recibido algún beneficio de la empresa Janssen, fabricantes de secukinumab, y/o Novartis, fabricantes de guselkumab y ustekinumab. Por lo que, el riesgo de sesgo de dar recomendaciones a favor de guselkumab, secukinumab y ustekinumab es bajo (Lundh et al. 2017). Por estas razones, las recomendaciones del EuroGuiDerm también deben ser consideradas con precaución.

**Smith et al., 2020. “British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update” (Smith et al. 2020)**

El presente documento fue elaborado por The British Association of Dermatologists (BAD) y con el objetivo de brindar recomendaciones actualizadas sobre el uso de

terapias biológicas para el tratamiento de adultos, niños y personas jóvenes con psoriasis y artritis psoriásica. Esta GPC representa una actualización de la versión del 2017 (Smith et al. 2017). Los autores realizaron una búsqueda sistemática de estudios publicados hasta el 2018, y emplearon el sistema GRADE para evaluar la evidencia y formular sus recomendaciones. La elaboración de la guía fue financiada por la BAD.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles: alta, cuando los autores consideraban que era muy poco probable que nueva evidencia cambiaba su confianza en el efecto estimado; moderado, cuando los autores consideraban que era probable que nueva evidencia tuviera un impacto importante en su confianza en el efecto estimado y pueda cambiar el estimado; bajo, cuando los autores consideraban que era muy probable que nueva evidencia tuviera un impacto importante en su confianza en el efecto estimado y que era probable que cambie el estimado; muy bajo, cuando los autores consideraban que cualquier efecto estimado era muy incierto. Además, los autores emplearon un sistema de gradación de la fuerza de las recomendaciones: fuerte (fraseo: ofrecer o similares), cuando los beneficios de la intervención sobrepasaban los riesgos, muchos pacientes elegirían la intervención mientras que solo una proporción pequeña no lo haría; débil (fraseo: considerar), cuando los beneficios y los riesgos están finamente equilibrados, muchos pacientes elegirían la intervención, pero muchos no lo harían. En el caso de la no recomendación, el nivel fue fuerte en contra (fraseo: no ofrecer), cuando los riesgos eran mayores que el beneficio, muchos pacientes no elegirían la intervención mientras que una proporción pequeña lo haría.



### Recomendaciones

- No usar anti-TNF en personas con enfermedades desmielinizantes y considerar intervenciones alternativas en personas que tienen parientes de primer grado con enfermedad desmielinizantes (punto de buena práctica).
- Ofrecer cualquiera de las terapias biológicas con licencia, entre ellas ustekinumab, secukinumab, guselkumab, entre otras opciones, como primera línea de tratamiento (y como se referencia en las recomendaciones 18 y 19<sup>3</sup>) a adultos con psoriasis que cumplen con los criterios de terapia biológica (recomendación 4 y 5<sup>4</sup>), usando el flujo de toma de decisión para informar la elección del tratamiento (fuerza de la recomendación: fuerte).

<sup>3</sup> Recomendación 18, considerar etanercept en personas en las que están indicados los anti-TNF y otros agentes biológicos han fallado o no pueden ser usados, o cuando la vida media corta es importante. Recomendación 19, reservar infliximab para pacientes con enfermedad muy severa, o cuando los agentes biológicos disponibles han fallado o no pueden ser usados, o cuando la dosis basada en peso es una prioridad.

<sup>4</sup> Recomendación 4, ofrecer terapia biológica a personas con psoriasis que requieren terapia sistémica si metotrexato y ciclosporina han fallado o no son tolerados o están contraindicados. Recomendación 5, considerar terapia biológica temprano en el algoritmo de tratamiento en personas con psoriasis que cumplen los criterios de enfermedad Severa y que tienen artritis psoriásica activa o que tiene psoriasis persistente.

La primera recomendación se realizó por consenso, y no se referencia ningún estudio que sustente la recomendación. Por otro lado, para emitir la segunda recomendación, los autores realizaron un MA en red que evaluó el uso de guselkumab, secukinumab o ustekinumab, entre otras opciones, en comparación con placebo.

En el MA realizado por la BAD, la evidencia sobre ustekinumab provino de 10 ECA, disponibles en 8 publicaciones, que analizaron el uso de 45 mg o 90 mg de ustekinumab en comparación con placebo. Del total de ECA, dos fueron de fase 2 (Igarashi et al. 2012; Krueger et al. 2007) y el resto fue de fase 3, y dos ECA evaluaron el uso de solo 45 mg de ustekinumab (Tsai et al. 2011; Zhu et al. 2013). En relación a la población analizada, ocho ECA evaluaron pacientes con psoriasis en placas candidatos a fototerapia o terapia sistémica: PEARL (Tsai et al. 2011), LOTUS (Zhu et al. 2013), PHOENIX 1 (Leonardi et al. 2008), PHOENIX 2 (Papp et al. 2008), ULTIMMA-1 (Gordon et al. 2018), ULTIMMA-2 (Gordon et al. 2018), y los ECA de Igarashi et al. (Igarashi et al. 2012) y de Krueger et al. (Krueger et al. 2007); y dos analizaron pacientes con psoriasis en placas: AMAGINE-2 (Lebwohl et al. 2015) y AMAGINE-3 (Lebwohl et al. 2015). Todos estos ECA fueron incluidos en la RS con MA considerada en la evidencia del presente dictamen. Los resultados del MA mostraron que ustekinumab ofrecía un beneficio, en comparación con placebo, en términos del desenlace de aclaramiento de la psoriasis<sup>5</sup> (RR: 19.9; IC 95 %: 14.86 a 26.64; 10 estudios de tipo ECA; calidad alta), PASI75 (RR: 12.37; IC 95 %: 10.2 a 14.99; 10 ECA, calidad moderada), y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab y placebo en la tasa de abandono por EA (RR: 0.64; IC 95 %: 0.4 a 1.04; calidad moderada), ni en el reporte de infecciones serias y tuberculosis (RR: 1.09; IC 95 %: 0.47 a 2.54, calidad baja).

En el MA que comparó el uso de guselkumab 100 mg versus placebo, se incluyeron cuatro ECA que analizaron pacientes con psoriasis en placa candidatos a fototerapia o terapia sistémica. De ellos, solo un ECA fue de fase 2, denominado X-PLORE (Gordon et al. 2015) y el resto fue de fase 3. Los ECA de fase 3 fueron: VOYAGE 1 (Andrew Blauvelt et al. 2017), VOYAGE 2 (Reich et al. 2017), y un ECA elaborado por Ohtsuki et al. (Ohtsuki et al. 2018). Todos incluidos en la RS con MA considerada en la evidencia del presente dictamen. Los resultados del MA mostraron que guselkumab, en comparación con placebo, ofrecía un beneficio en términos del aclaramiento de la psoriasis (RR: 29.12; IC95%: 16.83 a 50.4; cuatro ECA, calidad alta), cambio en el DLQI (mediana inferior 9.2; IC 95 %: 9.91 a 8.49; cuatro ECA, calidad moderada), y PASI75 (RR: 12.87; IC 95 %: 9.37 a 17.67; cuatro ECA, calidad alta). Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre guselkumab y placebo, en la tasa de abandono por EA (RR: 1.66; IC 95 %: 0.54 a 5.07; dos ECA; calidad baja), en la tasa de abandono por EA con diferentes dosis de guselkumab (RR: 0.18; IC 95 %: 0.06 a 0.57;

<sup>5</sup> Actividad mínima residual/PASI>90/PGA 0 a 1

dos ECA; calidad alta), ni en el reporte de infecciones serias y tuberculosis (RR 0.71; IC 95 %: 0.09 a 5.26, calidad baja).

Para la evaluación de secukinumab, la BAD analizó los resultados de seis ECA, disponibles en cinco publicaciones, que compararon el uso de secukinumab (300 mg o 150 mg) versus placebo en pacientes con psoriasis que no fue controlada con terapia tópica y/o fototerapia y/o terapia sistémica. De ellos, dos analizaron solo el uso de secukinumab 150 mg (Rich et al. 2013; Langley et al. 2014), dosis que no cuenta con aprobación de uso de la DIGEMID en Perú. El resto de ECA fueron FEATURE (A. Blauvelt et al. 2015), FIXTURE (Langley et al. 2014), JUNCTURE (Paul et al. 2015) y GESTURE (Gottlieb et al. 2017), todos incluidos en la RS con MA considerada en la evidencia del presente dictamen. Los resultados del MA mostraron que secukinumab era mejor que placebo en términos del aclaramiento de la psoriasis (RR: 33.97; IC 95 %: 18.91 a 61.02; seis ECA, calidad alta), cambio en el DLQI (mediana inferior 9.01; IC 95 %: 9.57 a 8.45; cinco ECA, calidad moderada), PASI75 (RR: 17.77; IC 95 %: 12.52 a 25.22; cinco ECA, calidad alta), y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de abandono por EA (RR: 0.88; IC 95 %: 0.4 a 1.61; seis ECA; calidad baja), ni en el reporte de infecciones serias y tuberculosis (RR 0.68; IC 95 %: 0.2 a 2.25; cinco ECA; calidad baja).



### Análisis crítico

La GPC de la BAD, sugerida por los especialistas de EsSalud, recomienda por consenso, no usar anti-TNF en pacientes con psoriasis y ED; por lo que se puede usar guselkumab, secukinumab o ustekinumab, entre otras opciones. Es importante resaltar que, a pesar de que, los autores no analizaron estudios que evalúen el uso de guselkumab, secukinumab o ustekinumab en pacientes con PV y ED, realizaron un MA en red de ECA, que mostró que estas tecnologías ofrecían un mayor beneficio en términos del PASI75 que el uso de placebo, y que tenían un perfil de seguridad similar en comparación con placebo en pacientes con PV.



En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia, y detallan los términos usados para realizar la búsqueda de evidencia, los criterios de selección de la evidencia y las limitaciones y fortalezas de la evidencia seleccionada. Además, existe una relación explícita entre la evidencia y la recomendación. Por otro lado, la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada, que revisaron la veracidad de las recomendaciones y de la evidencia. En relación con el conflicto de interés, solo cuatro de 19 de los autores declararon haber recibido algún beneficio de la empresa Janssen, fabricantes de secukinumab, y/o Novartis, fabricantes de guselkumab y ustekinumab. Por lo que, el riesgo de sesgo a favor del medicamento de interés fue bajo (Lundh et al. 2017). Por estas razones, se tiene una alta confianza en las recomendaciones de la guía de BAD.

### **Amatore et al., 2019. “French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults” (Amatore et al. 2019)**

El presente documento fue elaborado por The French Society of Dermatology (FSD), con el objetivo de actualizar los algoritmos de toma de decisión de los médicos involucrados en el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada a severa. Los autores realizaron una búsqueda sistemática, solo para secukinumab y otras tecnologías no objeto del dictamen, de estudios publicados entre enero del 2014 y octubre del 2017, y, además, incluyeron GPC publicadas entre enero del 2012 y julio del 2016 que fueron gradadas con un AGREE  $\geq$  90. Las recomendaciones fueron elaboradas de acuerdo con las indicaciones de la HAS. La elaboración de la GPC fue financiada por *The Psoriasis Research Group* de la FSD.

A pesar de que los autores indican que la gradación de la evidencia se realizó con el sistema GRADE, emplean otros niveles de gradación y no brindan una definición de los niveles usados. Adicionalmente, no se señala que hayan usado un sistema de gradación de las recomendaciones.

#### **Recomendaciones**

- En pacientes adultos con psoriasis de moderada a severa y enfermedad desmielinizante, como tratamiento sistémico de segunda línea se prefiere ustekinumab (nivel de evidencia: Grado C – datos de largo seguimiento comparado con anti-IL17).
- En pacientes adultos con psoriasis de moderada a severa y enfermedad desmielinizante, como tratamiento sistémico de segunda línea considerar un anti-IL17 (nivel de evidencia: Grado C – efecto no negativo de secukinumab en esclerosis múltiple en estudio de fase 2).
- En pacientes adultos con psoriasis de moderada a severa y enfermedad desmielinizante, como tratamiento sistémico de segunda línea evitar los anti-TNF (nivel de evidencia: Grado C).

Los autores no referencian ningún estudio que haya sustentado la primera recomendación, solo señalan que ustekinumab puede ser usado en pacientes con enfermedad neurológica coexistente (datos disponibles de largo seguimiento). Sobre la recomendación de secukinumab, tampoco referencian ningún estudio; pero señalan que, hasta donde ellos saben, no existe ningún reporte de desarrollo de EM con el uso de secukinumab.

#### **Análisis crítico**

La GPC de la FSD recomienda el uso de ustekinumab (preferente) o secukinumab en pacientes con psoriasis moderada a severa ED. No obstante, los autores no indicaron los estudios en los que basaron sus recomendaciones.

En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia solo para algunos medicamentos, y no presentan de manera clara el proceso de elaboración de las recomendaciones. Además, no describen los niveles de gradación de la evidencia que emplearon, no describen las limitaciones y fortalezas de la evidencia, y no se señala si usaron un sistema de gradación de las recomendaciones. Asimismo, no se puede asegurar que haya una relación explícita entre la evidencia y la recomendación, porque no referenciaron los estudios que sustentaron sus recomendaciones. En la publicación, se indica que la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada. Sobre el conflicto de interés, uno de los cinco autores reportó haber recibido algún tipo de beneficio de la empresa Janssen, fabricantes de secukinumab, y/o Novartis, fabricantes de guselkumab y ustekinumab. Todas estas limitaciones afectan negativamente la confiabilidad en las recomendaciones de esta guía.



## ii. REVISIONES SISTÉMICAS CON O SIN METAANÁLISIS

**Sbidian et al., 2022. “Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review)” (Sbidian et al. 2022)**



La RS con MA de Sbidian et al., fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque es la RS con MA más reciente y analiza la mayor cantidad de ECA que evalúan el uso de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en pacientes con PV. Esta RS con MA es una actualización del MA de Sbidian et al. del 2021 (Sbidian et al. 2021), y tuvo como objetivo de comparar la eficacia y seguridad de los agentes sistémicos no-biológicos, moléculas pequeñas, y biológicos para personas con psoriasis moderada a severa usando el análisis de MA en red, y de proveer un ranking de estos tratamientos de acuerdo con su eficacia y seguridad. La elaboración de esta RS con MA fue financiada por The National Institute for Health Research, FSD, y el Ministerio de Salud de Francia.



Los autores realizaron una RS de acuerdo con The Guidance for the production and publication of Cochrane living systematic review. La búsqueda se realizó en tres bases de datos: Cochrane Library, MEDLINE y Embase, y consideró estudios publicados hasta octubre del 2021. Además, realizaron una búsqueda de registros de estudios en las páginas de la Organización Mundial de la Salud y clinicaltrials.gov. En relación con la literatura no publicada, los autores contactaron a los autores de estudios en desarrollo para determinar la inclusión o no de datos no publicados, también contactaron a las farmacéuticas y realizaron búsquedas en las revisiones enviadas a la FDA y EMA hasta octubre del 2021. Los autores incluyeron ECA de fase 2, 3 o 4, que evaluaron pacientes adultos con psoriasis moderada a severa o pacientes con artritis psoriásica con diagnóstico clínico de psoriasis moderada a severa en cualquier etapa de tratamiento, y sin excluir por idioma.

En el MA, los desenlaces primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzó el aclaramiento de la piel o casi clara, es decir al menos un PASI90 en la fase de inducción,<sup>6</sup> y la proporción de pacientes con EAS<sup>7</sup> en la fase de inducción. Los desenlaces secundarios fueron: proporción de pacientes con PASI75 en la fase de inducción, calidad de vida medida con una escala específica (DLQI, *Skindex*, *Psoriasis Disability Index* (PDI) o *Psoriasis Symptom Inventory* (PSI)), la proporción de pacientes con EA (no se incluye a los EAS) en la fase de inducción, proporción de pacientes que alcanzó el PASI75 a la semana 52 y la proporción de pacientes que alcanzó el PASI90 a la semana 52, entre otros.

## Resultados

La RS con MA elaborada por Sbidian et al. identificó 167 ECA que cumplían con los criterios de inclusión preestablecidos, y que analizaron un total de 58,912 pacientes. Los pacientes tuvieron una edad de entre 27 y 56.4 años, con un promedio de edad de 44.5 años, hubo más hombres que mujeres (39,591 y 18,814, respectivamente), el promedio de PASI en el basal fue de 20.4 (rango: 9.5 a 39.0), y la duración de la psoriasis fue de 16.5 años (rango: 4.5 a 21.5). No se reportó la edad y el sexo en 15 y 9 estudios, respectivamente.

A continuación, se presentan los resultados del MA por pares<sup>8</sup> (de evidencia directa) y del MA en red, para las comparaciones de guselkumab, secukinumab y ustekinumab versus placebo, respectivamente. Además, se presentan los resultados de las comparaciones entre secukinumab versus ustekinumab, y guselkumab versus secukinumab.

## PASI90 durante fase de inducción

En el MA por pares, para la comparación de guselkumab versus placebo, se incluyeron cinco ECA, que analizaron un total de 1767 pacientes (X-PLORE, Ohtsuki et al 2018, ORION, VOYAGE-1, y VOYAGE-2). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de guselkumab en el PASI90 (RR: 27.79; IC 95 %: 16.23 a 47.60;  $p < 0.001$ ), con alta confianza y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.92$ ). En la comparación de secukinumab versus placebo, se incluyeron 15 ECA, que analizaron un total de 4622 pacientes (ALLURE, Cai et al., 2020, ERASURE, FEATURE, FIXTURE, JUNCTURE, NCT03055494, NCT03535194, MATURE, Papp et al., 2013, Papp et al., 2021, Reich et al., 2015, Rich 2013, TRANSFIGURE, VIP-S). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente

<sup>6</sup> Evaluación desde la semana 8 a la 24 luego de la aleatorización. En caso de múltiples puntos de corte, se escogió el más largo.

<sup>7</sup> Los autores del MA emplearon la definición de *The International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, que incluye muerte, eventos que amenacen la vida, hospitalización inicial o prolongada, y EA que requieren intervención para prevenir daño permanente o deterioro.

<sup>8</sup> Análisis que permite agregar los datos de varios ECA de un fármaco A comparado con placebo o con otro fármaco B.

significativas a favor de secukinumab en el PASI90 (RR: 22.70; IC 95 %: 15.53 a 33.19;  $p < 0.001$ ), con alta confianza y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0$  %;  $p = 0.46$ ). En la comparación de ustekinumab versus placebo, se incluyeron 11 ECA, que analizaron un total de 4622 pacientes (AMAGINE-2, AMAGINE-3, BE VIVID 2021, Igarashi et al., 2012, Krueger et al., 2007, PEARL, PHOENIX-1, PHOENIX-2, UltIMMa-1, UltIMMa-1, VIP-U). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de ustekinumab en el PASI90 (RR: 18.37; IC 95 %: 12.56 a 26.85;  $p < 0.001$ ), con alta confianza y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 21.0$  %;  $p = 0.25$ ). En la comparación de secukinumab versus ustekinumab se incluyeron dos ECA (CLARITY y CLEAR), que analizaron un total de 1778 pacientes. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en el PASI90 (RR: 1.40; IC 95 %: 1.30 a 1.50;  $p < 0.001$ ), con alta confianza, y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0$  %;  $p = 0.71$ ). Por otro lado, en la comparación de guselkumab versus secukinumab se incluyó un ECA (ECLIPSE), que analizó 1048 pacientes. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en el PASI90 (RR: 0.91; IC 95 %: 0.84 a 0.98;  $p = 0.01$ ), con alta confianza.



En el MA en red, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PASI90 durante la fase de inducción a favor de guselkumab (RR: 24.11; IC 95 %: 20.37 a 28.54;  $p \leq 0.05$ ; con alta certeza), secukinumab (RR: 26.26; IC 95 %: 22.26 a 30.99;  $p \leq 0.05$ ; con alta certeza) y ustekinumab (RR: 18.90; IC 95 %: 16.00 a 22.34;  $p \leq 0.05$ ; con alta certeza), en comparación con placebo, respectivamente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PASI90 a favor de secukinumab al compararlo con ustekinumab (RR: 1.39; IC 95 %: 1.31 a 1.47;  $p \leq 0.05$ ; con alta certeza), y a favor de guselkumab al compararlo con ustekinumab (RR: 1.28; IC 95 %: 1.18 a 1.38;  $p \leq 0.05$ ; con alta certeza). En la comparación de secukinumab versus guselkumab, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PASI90 a favor de secukinumab (RR: .09; IC 95 %: 1.02 a 1.16;  $p \leq 0.05$ ; con alta certeza).



### EAS durante fase de inducción

En el MA por pares, para la comparación de guselkumab versus placebo, se incluyeron cinco ECA, que analizaron un total de 1767 pacientes (X-PLORE, Ohtsuki et al., 2018, ORION, VOYAGE-1, y VOYAGE-2). Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre guselkumab y placebo en el reporte de EAS (RR: 1.07; IC 95 %: 0.50 a 2.28;  $p = 0.87$ ), con confianza moderada y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0$  %;  $p = 0.89$ ). En la comparación de secukinumab versus placebo, se incluyeron 15 ECA, que analizaron un total de 4622 pacientes (ALLURE, Cai et al 2020, ERASURE, FEATURE, FIXTURE, JUNCTURE, NCT03055494, NCT03535194, MATURE, Papp et al., 2013, Papp et al., 2021, Reich et al., 2015, Rich 2013, TRANSFIGURE, VIP-S). Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre secukinumab y placebo en el reporte de EAS

(RR: 1.04; IC 95 %: 0.64 a 1.69;  $p = 0.88$ ), con confianza moderada y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.70$ ). En la comparación de ustekinumab versus placebo, se incluyeron 12 ECA, que analizaron un total de 4842 pacientes (AMAGINE-2, AMAGINE-3, BE VIVID 2021, Igarashi et al., 2012, Krueger et al., 2007, LOTUS, PEARL, PHOENIX-1, PHOENIX-2, UltIMMa-1, UltIMMa-1, VIP-U). Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab y placebo en el reporte de EAS (RR: 0.98; IC 95 %: 0.62 a 1.55;  $p = 0.92$ ), con confianza moderada y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.63$ ). En la comparación de secukinumab versus ustekinumab se incluyeron dos ECA (CLARITY y CLEAR), que analizaron un total de 1778 pacientes. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre secukinumab y ustekinumab en el reporte de EAS (RR: 1.26; IC 95 %: 0.70 a 2.30;  $p = 0.44$ ), con confianza moderada, y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.47$ ). Por otro lado, en la comparación de guselkumab versus secukinumab, se incluyó un ECA (ECLIPSE) que analizó 1048 pacientes. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre guselkumab y secukinumab en el reporte de EAS (RR: 0.86; IC 95 %: 0.55 a 1.35;  $p = 0.51$ ), con confianza moderada.

En el MA en red, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS durante la fase de inducción entre guselkumab (RR: 0.90; IC 95 %: 0.62 a 1.33;  $p > 0.05$ ; con moderada certeza), secukinumab (RR: 1.06; IC 95 %: 0.77 a 1.47;  $p > 0.05$ ; con moderada certeza) y ustekinumab (RR: 0.97; IC 95 %: 0.69 a 1.36;  $p > 0.05$ ; con moderada certeza), y el uso de placebo, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS al comparar secukinumab versus ustekinumab (RR: 1.10; IC 95 %: 0.75 a 1.61;  $p > 0.05$ ; con moderada certeza), guselkumab versus ustekinumab (RR: 0.94; IC 95 %: 0.59 a 1.48;  $p > 0.05$ ; con moderada certeza), y secukinumab versus guselkumab (RR: 1.18; IC 95 %: 0.82 a 1.69;  $p > 0.05$ ; con moderada certeza).

### **PASI75 durante fase de inducción**

En el MA por pares, para la comparación de guselkumab versus placebo, se incluyeron cinco ECA, que analizaron un total de 1767 pacientes (X-PLORE, Ohtsuki et al., 2018, ORION, VOYAGE-1, y VOYAGE-2). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de guselkumab en el PASI75 (RR: 12.65; IC 95 %: 9.24 a 17.31;  $p < 0.001$ ), y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.80$ ). En la comparación de secukinumab versus placebo, se incluyeron 14 ECA, que analizaron un total de 4540 pacientes (ALLURE, Cai et al., 2020, ERASURE, FEATURE, FIXTURE, JUNCTURE, NCT03055494, NCT03535194, MATURE, Papp et al., 2013, Papp et al., 2021, Reich et al., 2015, Rich 2013, TRANSFIGURE, VIP-S). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en el PASI75 (RR: 15.32; IC 95 %: 11.36 a 20.66;  $p < 0.001$ ), y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 16.0\%$ ;  $p = 0.28$ ). En la



comparación de ustekinumab versus placebo, se incluyeron 12 ECA, que analizaron un total de 4842 pacientes (AMAGINE-2, AMAGINE-3, BE VIVID 2021, Igarashi et al., 2012, Krueger et al., 2007, LOTUS, PEARL, PHOENIX-1, PHOENIX-2, UltIMMa-1, UltIMMa-1, VIP-U). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de ustekinumab en el PASI75 (RR: 11.36; IC 95 %: 8.84 a 14.61;  $p < 0.001$ ), y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 39.0\%$ ;  $p = 0.08$ ). En la comparación de secukinumab versus ustekinumab, se incluyeron dos ECA (CLARITY y CLEAR), que analizaron un total de 1778 pacientes. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en el PASI75 (RR: 1.14; IC 95 %: 1.10 a 1.19;  $p < 0.001$ ), y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.65$ ). En la comparación de guselkumab versus secukinumab, se incluyó un ECA (ECLIPSE), que analizó 1048 pacientes. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre guselkumab y secukinumab en el PASI75 (RR: 0.97; IC 95 %: 0.94 a 1.01;  $p = 0.20$ ).



En el MA en red, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PASI75 durante la fase de inducción a favor de guselkumab (RR: 12.60; IC 95 %: 11.10 a 14.29;  $p \leq 0.05$ ), secukinumab (RR: 12.99; IC 95 %: 11.67 a 14.46;  $p \leq 0.05$ ) y ustekinumab (RR: 11.33; IC 95 %: 10.22 a 12.56;  $p \leq 0.05$ ), en comparación con placebo, respectivamente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PASI75 a favor de secukinumab al compararlo con ustekinumab (RR: 1.15; IC 95 %: 1.07 a 1.22;  $p \leq 0.05$ ), y a favor de guselkumab al compararlo con ustekinumab (RR: 1.11; IC 95 %: 1.00 a 1.23;  $p \leq 0.05$ ). En la comparación de secukinumab versus guselkumab, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PASI75 (RR: 1.03; IC 95 %: 0.94 a 1.13;  $p > 0.05$ ).



### Calidad de vida durante fase de inducción

En el MA por pares<sup>9</sup>, para la comparación de guselkumab versus placebo, se incluyeron tres ECA, que analizaron un total de 1444 pacientes (Ohtsuki et al. 2018, VOYAGE-1, y VOYAGE-2). Los resultados mostraron una diferencia media estandarizada (DME) del DLQI entre guselkumab y placebo de -1.36 (IC 95 %: -1.54 a -1.18;  $p < 0.001$ ), con resultados a favor de guselkumab, y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 49.0\%$ ;  $p = 0.14$ ). En la comparación de secukinumab versus placebo, se incluyeron dos ECA que analizaron un total de 213 pacientes (MATURE y VIP-S). Los resultados mostraron una DME del DLQI entre secukinumab y placebo de -1.40 (IC 95 %: -1.71 a -1.09;  $p < 0.001$ ), a favor de secukinumab, y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.99$ ). En la comparación de ustekinumab versus placebo, se incluyeron nueve ECA que analizaron un total de 3359 pacientes (Igarashi et al., 2012, Krueger et al., 2007, LOTUS, PEARL, PHOENIX-1, PHOENIX-2, UltIMMa-1, UltIMMa-1, VIP-U). Los resultados mostraron una DME del DLQI entre

<sup>9</sup> En el MA por pares, todos los estudios analizaron el desenlace de calidad de vida con la escala DLQI, por lo que se presentan los resultados con esta escala.

ustekinumab y placebo de -1.35 (IC 95 %: -1.54 a -1.16;  $p < 0.001$ ) y se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 78.0\%$ ;  $p < 0.001$ ). No se analizó este desenlace para las comparaciones entre secukinumab versus ustekinumab ni guselkumab versus secukinumab.

En el MA en red, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida a favor de guselkumab (DME: -1.24; IC 95 %: -1.52 a -0.96;  $p \leq 0.05$ ), secukinumab (DME: -1.40; IC 95 %: -1.90 a -0.91;  $p \leq 0.05$ ) y ustekinumab (ME -1.39; IC 95 %: -1.61 a -1.16;  $p \leq 0.05$ ), en comparación con placebo, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida entre secukinumab versus ustekinumab (DME: -0.01; IC 95 %: -0.56 a -0.53;  $p > 0.05$ ), entre guselkumab versus ustekinumab (DME: -0.15; IC 95 %: -0.22 a -0.51;  $p > 0.05$ ), y entre secukinumab versus guselkumab (DME: -0.16; IC 95 %: -0.79 a -0.41;  $p > 0.05$ ).



### EA durante fase de inducción

En el MA por pares, para la comparación de guselkumab versus placebo, se incluyeron cinco ECA, que analizaron en total 1767 pacientes (X-PLORE, Ohtsuki et al 2018, ORION, VOYAGE-1, y VOYAGE-2). Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre guselkumab y placebo en el reporte de EA (RR: 1.00; IC 95 %: 0.90 a 1.11;  $p = 0.97$ ), y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.58$ ). En la comparación de secukinumab versus placebo, se incluyeron 14 ECA, que analizaron en total 4493 pacientes (ALLURE, Cai et al., 2020, CARIMA, ERASURE, FEATURE, FIXTURE, JUNCTURE, NCT03055494, MATURE, Papp et al., 2013, Papp et al., 2021, Reich et al., 2015, Rich 2013, VIP-S). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre secukinumab y placebo, siendo mayor el reporte de EA en el grupo de secukinumab (RR: 1.19; IC 95 %: 1.05 a 1.35;  $p = 0.005$ ), y se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 69.0\%$ ;  $p < 0.001$ ). En la comparación de ustekinumab versus placebo, se incluyeron 12 ECA que analizaron en total 4842 pacientes (AMAGINE-2, AMAGINE-3, BE VIVID 2021, Igarashi et ál., 2012, Krueger et al., 2007, LOTUS, PEARL, PHOENIX-1, PHOENIX-2, UltIMMa-1, UltIMMa-1, VIP-U). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab y placebo, siendo mayor el reporte de EA en el grupo de ustekinumab (RR: 1.07; IC 95 %: 1.01 a 1.13;  $p = 0.02$ ), y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.92$ ).

En la comparación de secukinumab versus ustekinumab, se incluyeron dos ECA (CLARITY y CLEAR) que analizaron un total de 1778 pacientes. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre secukinumab y ustekinumab en el reporte de EA (RR: 1.06; IC 95 %: 0.98 a 1.16;  $p = 0.16$ ) y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.39$ ). En la comparación de guselkumab versus secukinumab se incluyó un ECA (ECLIPSE) que analizó 1048 pacientes. Los



resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre guselkumab y secukinumab en el reporte de EA (RR: 0.96; IC 95 %: 0.90 a 1.02;  $p = 0.20$ ).

En el MA en red, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EA durante la fase de inducción a favor de secukinumab (RR: 1.13; IC 95 %: 1.07 a 1.20;  $p \leq 0.05$ ) y ustekinumab (RR: 1.08; IC 95 %: 1.03 a 1.15;  $p \leq 0.05$ ), en comparación con placebo, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EA en la comparación de guselkumab versus placebo (RR: 1.05; IC 95 %: 0.97 a 1.14;  $p > 0.05$ ), de secukinumab versus ustekinumab (RR: 1.05; IC 95 %: 0.97 a 1.12;  $p > 0.05$ ), de guselkumab versus ustekinumab (RR: 0.97; IC 95 %: 0.88 a 1.07;  $p > 0.05$ ), y de secukinumab versus guselkumab (RR: 1.08; IC 95 %: 0.98 a 1.18;  $p > 0.05$ ).



#### **PASI90 a las 52 semanas**

En el MA de secukinumab versus placebo, se incluyó un ECA que analizó a 82 pacientes (NCT03055494). En este MA, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre secukinumab en comparación con placebo, en la respuesta PASI90 a las 52 semanas (RR: 0.80; IC 95 %: 0.58 a 1.12;  $p = 0.19$ ). El PASI90 a las 52 semanas no se analizó para las comparaciones de ustekinumab versus placebo y guselkumab versus placebo.



En el MA que comparó secukinumab versus ustekinumab, se incluyeron dos ECA (CLARITY y CLEAR), que analizaron un total de 1778 pacientes. Los resultados de este MA mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en comparación con ustekinumab en la respuesta PASI90 a las 52 semanas (RR: 1.23; IC 95 %: 1.15 a 1.31;  $p < 0.001$ ) y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0.0$  %;  $p = 0.85$ ). Por otro lado, en el MA que comparó guselkumab versus secukinumab se incluyó un ECA (ECLIPSE), que analizó 1048 pacientes. Los resultados de este MA mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de guselkumab, en comparación con secukinumab, en la respuesta PASI90 a las 52 semanas (RR: 1.21; IC 95 %: 1.13 a 1.29;  $p < 0.001$ ).



#### **PASI75 a las 52 semanas**

El PASI90 a las 52 semanas no se analizó para las comparaciones de ustekinumab versus placebo, secukinumab versus placebo, y guselkumab versus placebo.

En el MA que comparó secukinumab versus ustekinumab, se incluyeron dos ECA (CLARITY y CLEAR), que analizaron un total de 1778 pacientes. Los resultados de este MA mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab, en comparación con ustekinumab, en la respuesta PASI75 a las 52 semanas (RR: 1.13; IC 95 %: 1.04 a 1.22;  $p = 0.003$ ) y no se encontró heterogeneidad significativa ( $I^2 = 71.0$  %;  $p = 0.06$ ). Por otro lado, en el MA que comparó guselkumab versus

secukinumab se incluyó un ECA (ECLIPSE), que analizó 1048 pacientes. Los resultados de este MA no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre guselkumab y secukinumab en la respuesta PASI75 a las 52 semanas (RR: 1.06; IC 95 %: 1.00 a 1.12;  $p = 0.06$ ).

### Análisis crítico

Se debe tener en cuenta que en la RS con MA de Sbidian et al. se analizaron estudios que evaluaron pacientes con PV moderada a severa que han recibido previamente fototerapia y/o terapia biológica, características que difieren con las características de la población de la PICO del presente dictamen. No obstante, ante la falta de evidencia de tipo ECA que compare guselkumab, secukinumab y ustekinumab versus la mejor terapia de soporte en la población de la PICO, los resultados de esta RS con MA fueron considerados en la toma de decisión del presente dictamen.



Según los criterios AMSTAR 2, la RM y MA de Sbidian et al. corresponde a una revisión de alta calidad, dado que no presentó ninguna falla en los dominios críticos evaluados. La heterogeneidad, presentada solo para el MA por pares, de los análisis de los dos desenlaces principales (PASI90 y EAS), el PASI75, reporte de EA y PASI90 a las 52 semanas para todas las comparaciones no fue alta (los I2 fueron menores de 75.0 %) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas, por lo que la validez externa de estos resultados es alta. En contraste, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la heterogeneidad para en el análisis del DLQI entre ustekinumab y placebo, con heterogeneidad considerable (mayor del 75.0 %); en el reporte de EAS entre secukinumab y placebo, con heterogeneidad sustancial (entre 50.0 % y 90.0 %); y en el análisis del PASI75 a las 52 semanas entre secukinumab y ustekinumab, con heterogeneidad sustancial.

Es importante resaltar que, en esta RS con MA no solo se analizaron las dosis aprobadas por la FDA y EMA de guselkumab y secukinumab, sino que se combinaron los brazos de tratamiento de secukinumab 150 mg y 300 mg, así como de guselkumab 40 mg, 50 mg y 100 mg. A pesar de esto, los autores realizaron un análisis de sensibilidad donde se analizaron los brazos de tratamiento de las dosis aprobadas por la FDA y EMA para los desenlaces primarios del MA (PASI90 y EAS) y en comparación con placebo. Los resultados de este MA coincidieron con los resultados del análisis principal de la RS con MA, guselkumab 100 mg (RR: 25.70; IC 95 %: 20.82 a 31.74; no se presenta valor  $p$ ), secukinumab 300 mg (RR: 27.53; IC 95 %: 22.77 a 33.28; no se presenta valor  $p$ ), ustekinumab 45 mg (RR: 19.50; IC 95 %: 16.14 a 23.57; no se presenta valor  $p$ ), y ustekinumab 90 mg (RR: 21.39; IC 95 %: 17.24 a 26.54; no se presenta valor  $p$ ) ofrecen un beneficio superior al uso de placebo en el PASI 90 y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS entre guselkumab 100 mg (RR: 0.91; IC 95 %: 0.61 a 1.36; no se presenta valor  $p$ ), secukinumab 300 mg (EAS RR: 1.10; IC 95 %: 0.78 a 1.56; no se presenta valor  $p$ ), ustekinumab 45 mg (RR: 1.04; IC 95 %: 0.72 a 1.50; no se presenta valor  $p$ ), y

ustekinumab 90 mg (RR: 0.95; IC 95 %: 0.56 a 1.61; no se presenta valor p), en comparación con placebo. Adicionalmente, se debe mencionar que en los ECA CLEAR, CLARITY y ECLIPSE, que compararon secukinumab versus ustekinumab y secukinumab versus guselkumab, se evaluaron las dosis aprobadas por la FDA y EMA para cada uno de los medicamentos. Por lo que, los resultados de estas comparaciones muestran el efecto de las dosis aprobadas por la FDA y EMA de cada uno de los medicamentos.

Sobre los resultados del PASI90 de la comparación de guselkumab versus secukinumab en la fase de inducción, a pesar de las diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab, se debe tener en cuenta que, tanto en el MA por pares como en el MA en red, los IC estuvieron cerca de la no significancia estadística, lo que afecta negativamente la precisión de los resultados y genera incertidumbre sobre la diferencia en el efecto de secukinumab en comparación con guselkumab. Asimismo, en el MA en red, las diferencias estadísticamente significativas observadas en el PASI75 a favor de secukinumab y guselkumab en comparación con ustekinumab, respectivamente, también presentaron valores cercanos a la no significancia estadísticas, lo que genera incertidumbre sobre los resultados.

De igual forma, en el análisis del PASI90 a las 52 semanas (comparación en el largo plazo), a pesar de que se observó una diferencia estadística significativa a favor de guselkumab sobre secukinumab, se identificaron limitaciones en el ECA en el que se basó el MA. El ECA ECLIPSE, único ECA que brinda información para esta comparación, solo se mantuvo el doble ciego hasta la semana 44 de estudio. Al perderse el ciego, tanto los pacientes como los evaluadores conocían que tratamiento estaban recibiendo los pacientes, lo que aumenta el riesgo de que la evaluación del PASI90 a las 52 semanas, desenlace que se basa en la evaluación del especialista, se haya hecho a favor de la intervención de interés (sesgo de medición). Debido a esto, la interpretación de los resultados del desenlace de PASI90 a las 52 semanas para la comparación de guselkumab versus secukinumab es limitada. Adicionalmente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de secukinumab en comparación con placebo en el PASI90 a las 52 semanas; sin embargo, en esta comparación se consideraron los resultados del ECA de fase 4 ObePso-S (NCT03055494). En este ECA, se observaron limitaciones que afectan negativamente la validez de sus resultados, como: discrepancias en el número total de pacientes analizados y aleatorizados, las publicaciones disponibles son resúmenes que no pasaron por una revisión par, y la imputación de datos perdidos como no respondedores. Por estas razones, se genera incertidumbre sobre la validez de los resultados del PASI90 a las 52 semanas para la comparación entre secukinumab y placebo.

En relación con los resultados de calidad de vida, tanto en el MA por pares como en el MA en red, se observó que las diferencias estadísticamente significativas en el DLQI a favor de guselkumab, secukinumab y ustekinumab, en comparación con placebo, no



fueron clínicamente relevantes. Esto debido a que ninguna de las diferencias media estandarizada fue mayor a la diferencia mínima clínicamente importante que oscila entre 2.2 y 6.9 para el DLQI en pacientes con PV (Basra et al. 2008; Shikiar et al. 2006). En las comparaciones entre medicamentos (secukinumab versus guselkumab, secukinumab versus ustekinumab, y guselkumab versus ustekinumab), resultados del MA en red, las diferencias en la calidad de vida no llegaron a ser clínica ni estadísticamente significativas. Estas discrepancias en los resultados generan incertidumbre sobre el verdadero efecto de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en la calidad de vida.



Sobre el reporte de EA, a pesar de que, tanto en el MA por pares como en el MA en red, se observó un mayor reporte de EA con el uso de secukinumab y ustekinumab en comparación con placebo, se debe tener en consideración que los IC están cerca a la no significancia estadística. Lo que genera incertidumbre sobre la diferencia en el reporte de EA entre secukinumab y ustekinumab en comparación con placebo.

De esta manera, la RS con MA de Sbidian et al. reporta que guselkumab, secukinumab y ustekinumab ofrecen un mayor beneficio en comparación con placebo en el PASI90 y PASI75, y el DLQI (solo en el MA por pares) durante la fase de inducción. Al comparar guselkumab, secukinumab y ustekinumab, secukinumab y guselkumab fueron superiores a ustekinumab en el PASI90, PASI75 y PASI 75 a las 52 semanas, este último solo para la comparación entre secukinumab versus ustekinumab. Guselkumab y secukinumab fueron similares en el PASI75 y calidad de vida; y se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PASI90 y PASI 75 a las 52 semanas, a favor de secukinumab. No obstante, estas diferencias estuvieron cerca de la no significancia estadística. En relación con el perfil de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS entre guselkumab, secukinumab y ustekinumab y en comparación con placebo y entre los medicamentos.



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante. Los desenlaces de interés incluidos en la pregunta PICO fueron: PASI75, PASI90, IGA, BSA, DLQI y el reporte de EA.

Luego de la búsqueda de evidencia científica, se incluyeron: cuatro GPC, elaboradas por la AAD-NPF (Menter et al. 2019), el EuroGuiDerm (Nast et al. 2021), la BAD (Smith et al. 2020), y la FSD (Amatore et al. 2019), y una RS con MA de ECA (Sbidian et al. 2022).



Las guías del EuroGuiDerm y la FSD coinciden en recomendar el uso de ustekinumab o secukinumab, como opciones de tratamiento para pacientes con psoriasis y ED; en cambio la guía de la AAD-NFP recomienda solo el uso solo de ustekinumab. La guía del EuroGuiDerm a pesar de que recomienda, débilmente y por consenso, el uso de una tecnología no disponible en EsSalud señala que, ustekinumab o secukinumab pueden ser usados en pacientes con psoriasis y enfermedades neurológicas concomitantes. Por su parte, la FSD recomienda con preferencia (mayor fuerza de recomendación) el uso de ustekinumab, y en otra recomendación recomienda considerar el uso de secukinumab, ambas para pacientes con psoriasis moderada a severa y ED. Ambas recomendaciones con nivel C de calidad de evidencia, aunque no brindan una definición del sistema de gradación de la evidencia. En contraste la AAD-NFP señala en un comentario general que el uso de ustekinumab puede beneficiar a pacientes con EM, sin gradar la evidencia o la recomendación.

De las guías del EuroGuiDerm, la FSD y la AAD-NFP, solo el EuroGuiDerm analizó evidencia que evaluó pacientes con psoriasis y ED. Para emitir su recomendación, el EuroGuiDerm analizó evidencia de baja calidad metodológica (i.e. estudios de fase 2, retrospectivos y reportes de casos). Uno de estos estudios fue un estudio de reporte de caso de una paciente con PV y EM que recibió secukinumab y mejoró la psoriasis, pero no controló la EM (Diebold et al. 2019). Por su parte, la FSD no referenció ningún estudio que sustentará sus recomendaciones; pero señala que existen datos de largos periodos de seguimiento de ustekinumab y que no existen reportes de desarrollo de la EM con el uso de secukinumab. La AAD-NFP no analizó ningún estudio que evaluara pacientes con EM, en su lugar analizó un ECA y un estudio observacional que evaluó pacientes solo con PV (Leonardi et al. 2008; Strober et al. 2016). Debido a estas limitaciones, las recomendaciones de las guías del EuroGuiDerm, la FSD y la AAD-NFP deben ser consideradas con cautela.

A diferencia de las guías de la del EuroGuiDerm, la FSD y la AAD-NFP, la guía de la BAD recomienda ofrecer ustekinumab, secukinumab y guselkumab, entre otras opciones, a pacientes con psoriasis y EM. La BAD recomienda fuertemente ofrecer cualquiera de las terapias biológicas con licencia para el tratamiento de pacientes con psoriasis, entre ellas los anti-TNF, ustekinumab, secukinumab y guselkumab. No obstante, en otra recomendación, por consenso, recomienda no usar anti-TNF en pacientes con psoriasis y EM. La BAD para emitir su recomendación realizó un MA de ECA de fase 2 y 3, que comparó el uso de ustekinumab, secukinumab y guselkumab, entre otras opciones, versus placebo en pacientes con psoriasis. Los resultados del MA mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de guselkumab, secukinumab y ustekinumab, en comparación con placebo, en los desenlaces de aclaramiento de la psoriasis, PASI75, y DLQI, este último analizado solo para guselkumab y secukinumab. En relación con el perfil de seguridad, el MA no mostró diferencias estadísticamente significativas en el abandono por EA y en el reporte de infecciones serias y tuberculosis entre guselkumab, secukinumab y ustekinumab en comparación con placebo. Es importante resaltar que ninguno de los ECA analizados en el MA evaluó pacientes con psoriasis y ED. De esta manera, las recomendaciones de la BAD también deben ser consideradas con cautela.

Es importante resaltar que, debido a la falta de evidencia de tipo ECA que compare el uso de guselkumab, secukinumab y ustekinumab versus la mejor terapia de soporte (vaselina) en pacientes con PV moderada a severa que no han respondido a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributarios a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF, se decidió ampliar la población a pacientes con PV moderada a severa. En ese sentido, se incluyó en la evidencia la RS con MA de Sbidian et al., que analizó estudios que evaluaron pacientes con PV moderada a severa que habían recibido fototerapia y/o terapia sistémica con biológicos. Además, es importante mencionar que en los ECA tomados en cuenta en esta RS con MA, se incluyeron pacientes que no habían recibido previamente terapia sistémica con biológicos, como los anti-TNF, una de las características de la población objeto del presente dictamen.

La RS con MA de Sbidian et al., analizó un total de 167 ECA de fase 2, 3 o 4, que evaluaron un total de 58,912 pacientes. Los autores presentan los resultados de una MA por pares y de una MA en red. Los resultados del PASI de la RS con MA de Sbidian et al., muestran que guselkumab, secukinumab y ustekinumab ofrecen un mayor beneficio en comparación con placebo en el PASI90 (desenlace principal) y PASI75 durante la fase de inducción (desde la semana 8 hasta la 24). En el MA por pares, el análisis del PASI90 y PASI75 tuvo baja heterogeneidad, por lo que es válido interpretar los resultados del análisis combinado para dichas comparaciones. En línea con esto, en el MA en red, los autores tuvieron alta certeza en la evidencia para el análisis del PASI90, no se señala la certeza de la evidencia para el desenlace de PASI75. Adicionalmente, en el PASI90 a las 52 semanas (en el largo plazo) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de secukinumab en comparación



con placebo; sin embargo, se observaron limitaciones en el único ECA que brinda información para este desenlace (i.e. discrepancias en el número total de pacientes analizados y aleatorizados, la imputación de datos perdidos como no respondedores) que generan incertidumbre sobre la validez de estos resultados.

En relación con la calidad de vida en la fase de inducción de la RS con MA de Sbidian et al., evaluada con el DLQI, a pesar de que se observaron diferencias estadísticamente significativas, con valores más bajos en los grupos de guselkumab, secukinumab y ustekinumab que se traducirían en una mejor calidad de vida, estas diferencias no fueron clínicamente relevantes. Además, se observó heterogeneidad y diferencias estadísticamente significativas entre los ECA incluidos en el MA por pares del DLQI para la comparación entre ustekinumab versus placebo. En el MA en red, no se observaron diferencias estadística ni clínicamente significativas entre guselkumab, secukinumab y ustekinumab en comparación con placebo. Esta inconsistencia en los resultados genera dudas sobre la validez de los resultados de calidad de vida reportados.



En relación con el perfil de seguridad de guselkumab, secukinumab y ustekinumab, en la RS con MA de Sbidian et al., no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS durante la fase de inducción en comparación con placebo, con baja heterogeneidad en la MA por pares y certeza moderada en el MA en red. En el reporte de EA durante la fase de inducción, que no consideró a los EAS, a pesar de que se observó un reporte estadísticamente mayor de EA en los grupos de secukinumab (RR: 1.19; IC 95 %: 1.05 a 1.35;  $p = 0.005$ ) y ustekinumab (RR: 1.07; IC 95 %: 1.01 a 1.13;  $p = 0.02$ ) en comparación con placebo, los resultados estuvieron cerca de la no significancia estadística (IC cerca a uno) y, además, se observó heterogeneidad sustancial en la comparación de secukinumab y placebo. De igual forma, en el MA en red, los resultados del reporte de EA también estuvieron cerca de la no significancia estadística (secukinumab RR: 1.13; IC 95 %: 1.07 a 1.20;  $p \leq 0.05$ ; y ustekinumab RR: 1.08; IC 95 %: 1.03 a 1.15;  $p \leq 0.05$ ). Por estas razones, los resultados del reporte de EA deben ser interpretados con cuidado.

Frente a los resultados de las comparaciones de cada una de las tecnologías objeto del dictamen (guselkumab, secukinumab y ustekinumab) y placebo, se muestra un mayor beneficio de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en el PASI90, PASI75, y no diferencias en el reporte de EAS. Se tomaron en cuenta los resultados de la RS con MA de Sbidian et al., de las comparaciones entre guselkumab, secukinumab y ustekinumab, para la toma de decisión del dictamen.

Los resultados de la RS con MA de Sbidian et al., mostraron que secukinumab y guselkumab ofrecerían un mayor beneficio para los pacientes con PV, y que tienen un perfil de seguridad similar. En el PASI90 durante la fase de inducción y en comparación con ustekinumab, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en el MA por pares y en el MA en red, y a favor de guselkumab, esta última

comparación analizada solo en el MA en red. En el PASI75 durante la fase de inducción y en comparación con ustekinumab, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en el MA por pares y en el MA en red; aunque en este último el IC estuvo cerca de la no significancia estadística (RR: 1.15; IC 95 %: 1.07 a 1.22;  $p \leq 0.05$ ). En la comparación entre guselkumab y ustekinumab, analizada solo en el MA en red, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de guselkumab en el PASI75. En la calidad de vida durante la fase de inducción, no se observaron diferencias clínica ni estadísticamente significativas entre secukinumab versus ustekinumab ni guselkumab versus ustekinumab, analizado solo en el MA en red. En el PASI90 y PASI75 a las 52 semanas, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en comparación con ustekinumab. No obstante, en el análisis del PASI75 a las 52 semanas se observó heterogeneidad sustancial y el intervalo estuvo cerca de la no significancia estadística (RR: 1.13; IC 95 %: 1.04 a 1.22;  $p = 0.003$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS ni en el reporte de EA durante la fase de inducción.

Por otro lado, al comparar secukinumab vs. guselkumab, el PASI90 durante la fase de inducción fue estadísticamente mayor para secukinumab; pero el IC estuvo cerca de la no significancia en el MA en pares (RR: 0.91; IC 95 %: 0.84 a 0.98;  $p = 0.01$ ) y en el MA en red (RR: 1.09; IC 95 %: 1.02 a 1.16;  $p \leq 0.05$ ); lo que afecta negativamente la precisión de los resultados. No obstante, el PASI90 a las 52 semanas, muestra diferencias estadísticamente significativas a favor de guselkumab en comparación con secukinumab en el MA en pares (RR: 1.21; IC 95 %: 1.13 a 1.29;  $p < 0.001$ ), se tuvo en cuenta las limitaciones del ECA ECLIPSE, como la pérdida del doble ciego antes de las 52 semanas, lo que pudo afectar la validez de estos resultados. Adicionalmente, no se observaron diferencias en el PASI75 durante la fase de inducción ni a las 52 semanas entre guselkumab y secukinumab. Sobre el desenlace de la calidad de vida, no se observaron diferencias estadística ni clínicamente significativas. Además, los resultados de los EA muestran que guselkumab tendría un perfil de seguridad comparable con secukinumab en términos de EAS.

En la literatura se señala que la respuesta a agentes biológicos, como guselkumab, secukinumab y ustekinumab, puede variar dependiendo si el paciente recibió o no tratamiento previo para la PV (Sbidian et al. 2022). En relación con esto, existe evidencia en la literatura, proveniente de una RS con MA que evaluó el uso de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en comparación con placebo, tomando en cuenta estudios que analizaron  $\geq 90$  % de pacientes sin tratamiento biológico previo, una de las características de la población objeto del presente dictamen (Fahrbach et al. 2021). En esta RS con MA, al igual que los resultados de la RS con MA de Sbidian et al. (estudio considerado en la evidencia del presente dictamen), se observan mejoras estadísticamente significativas a favor de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en comparación con placebo, en los desenlaces de PASI90 e incluso PASI100 durante las 10 y 16 semanas de estudio (Fahrbach et al. 2021). Así, esta evidencia corrobora los



resultados de la RS con MA de Sbidian et al. tomados en cuenta para la toma de decisión del presente dictamen.

Es importante tener en cuenta que la única evidencia disponible a la fecha que ha evaluado estas dos tecnologías (guselkumab y secukinumab) de manera directa y que utilizó el estudio de Sbidian et al., 2022 para derivar sus conclusiones proviene del ECA ECLIPSE, publicado por Reich et al, 2019. Este ECA de fase III, doble ciego, aleatorizado (1:1), cabeza a cabeza, comparó la eficacia y seguridad entre guselkumab y secukinumab en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa elegibles para terapias sistémicas o fototerapia. El ECA ECLIPSE reportó que alrededor del 70 % de los pacientes aleatorizados no habían usado previamente terapia biológica, tal como la población de la pregunta PICO. Con relación a los resultados de eficacia, el ensayo clínico ECLIPSE mostró que guselkumab es superior a secukinumab en los desenlaces de alta eficacia clínica tales como PASI90 en la semana 48 (84 % [451/534] vs. 70 % [360/514], respectivamente; RR: 1.21, IC 95 % 1.13 - 1.29, valor del  $p < 0.001$ ) e incluso en PASI100 a la semana 48 (58 % [311/534] vs. 48 % [249/514], respectivamente; RR: 1.20, IC 95 % 1.07 – 1.35, valor del  $p = 0.0016$ ). No presentaron resultados de calidad de vida o de DLQI. Asimismo, los resultados de EA mostraron que ambas terapias biológicas, guselkumab y secukinumab, al final del estudio a la semana 52, presentaban un perfil de seguridad comparable en términos de EAS (6 % [33/534] vs. 7 % [37/511]), discontinuación del tratamiento por EA (0.02 % [10/534] vs. 0.2 % [12/514]) e infecciones serias (1 % [6/534] vs. 1 % [5/511]).

De esta manera, la evidencia proveniente de la RS y MA de Sbidian et al., 2022, basados en el ECA ECLIPSE, muestra que guselkumab presenta un perfil riesgo beneficio favorable, en comparación con secukinumab, Esto porque, si bien ambas tecnologías presentan un perfil de seguridad comparable en términos de EAS, discontinuación del tratamiento por EA e infecciones serias. Guselkumab mostró ser más eficaz que secukinumab en términos de los desenlaces de alta relevancia clínica PASI90 y PASI100 a largo plazo en los pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa elegibles para terapias sistémicas o fototerapia.

Estos resultados sugieren que bloquear la vía reguladora de la IL23 es más efectivo que apuntar directamente a la citoquina efectora IL17 para mantener una respuesta duradera y prevenir la recurrencia de la enfermedad psoriásica. Además, ambos mecanismos de acción (anti IL17 y anti IL23) no afectan a la vía del TNF. Cabe señalar que, la población de interés no tiene una opción terapéutica evaluada y disponible en EsSalud para el grupo de pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante. Ambos mecanismos de acción pueden ser utilizados en la población de interés. No obstante, con la evidencia indirecta proveniente de la RS y MA en red de Sbidian et al., 2022, el cual basa sus principales conclusiones en el ECA ECLIPSE,



guselkumab presentaría un perfil riesgo beneficio favorable en comparación con secukinumab. En consecuencia, existen argumentos técnicos para recomendar el uso de guselkumab en la población de la pregunta PICO. Asimismo, el precio de guselkumab evaluado en un horizonte de un año sería menor al de secukinumab (S/ 60,925. vs. S/ 62.379.52, respectivamente); por lo que, la aprobación de guselkumab significaría una decisión costo oportuna para un sistema de salud pública como es EsSalud.

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) los pacientes con PV de moderada a severa, no respondedores a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante reciben tratamiento con vaselina a pesar de la no respuesta al tratamiento, lo que coloca al paciente en un contexto de vacío terapéutico en la institución; ii) hasta el momento de elaboración del presente dictamen, no se ha encontrado evidencia que evalúe el uso de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en la población objeto del presente dictamen; iii) la evidencia disponible, proveniente de pacientes con PV que han recibido fototerapia y/o terapia sistémica, muestra que guselkumab, secukinumab y ustekinumab tienen un balance riesgo beneficio superior al uso de placebo; iv) guselkumab y secukinumab tienen un balance riesgo beneficio superior a ustekinumab; v) La RS y MA de Sbidian et al., 2022, basados en el ECA ECLIPSE muestra que guselkumab presenta un perfil riesgo beneficio favorable, en comparación con secukinumab; dado que, si bien ambas tecnologías presentan un perfil de seguridad comparable en términos de EAS, discontinuación del tratamiento por EA e infecciones serias, guselkumab mostró ser más eficaz que secukinumab en términos de los desenlaces de alta relevancia clínica PASI90 y PASI100 a largo plazo; vi) El mecanismo de acción de guselkumab bloquea la vía reguladora de la IL23; lo cual, podría ser más efectivo que apuntar directamente a la citoquina efectora IL17 para mantener una respuesta duradera y prevenir la recurrencia de la enfermedad; vii) Con lo anteriormente mencionado, podemos concluir que el uso de guselkumab puede considerarse como una alternativa de tratamiento para pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante; viii) Esto sumado a que el costo anual de guselkumab sería menor al costo de secukinumab en alrededor de S/ 1,454.32. En ese sentido, la aprobación de guselkumab sería una decisión costo oportuna para un sistema de salud público como EsSalud.



## VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen, se evaluó la mejor evidencia científica, disponible hasta la actualidad, en relación con la eficacia y seguridad de guselkumab, secukinumab y ustekinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante.
- La búsqueda sistemática de la evidencia culminó con la selección de cuatro GPC, elaboradas por la AAD-NPF, el EuroGuiDerm, la BAD y la FSD, y una RS con MA de ECA de Sbidian et al., 2022.
- Las guías del EuroGuiDerm y la FSD coinciden en recomendar el uso de ustekinumab o secukinumab, como opciones de tratamiento para pacientes con psoriasis y ED; en cambio la guía de la AAD-NFP recomienda solo el uso solo de ustekinumab. Por su lado, la guía de la BAD recomienda ofrecer ustekinumab, secukinumab y guselkumab, entre otras opciones, a pacientes con psoriasis y EM.
- La RS con MA de Sbidian et al., 2022 mostró un balance riesgo beneficio favorable para guselkumab, secukinumab y ustekinumab en comparación con placebo. Al comparar guselkumab, secukinumab y ustekinumab, el balance de riesgo beneficio de secukinumab y guselkumab fue superior al de ustekinumab.
- La RS y MA de Sbidian et al., 2022, basados en el ECA ECLIPSE, muestra que guselkumab presenta un perfil riesgo beneficio favorable, en comparación con secukinumab; dado que, si bien ambas tecnologías presentan un perfil de seguridad comparable en términos de EAS, guselkumab mostró ser más eficaz que secukinumab en términos de los desenlaces de alta relevancia clínica PASI90 y PASI100.
- El perfil de costo-oportunidad de guselkumab sería favorable, en comparación con secukinumab.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de secukinumab ni de ustekinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante y si aprueba el uso de guselkumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada a severa, no respondedor a terapia tópica ni terapia convencional sistémica, y no tributario a fototerapia ni terapia biológica con anti-TNF por antecedente de enfermedad desmielinizante, como producto



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 010-DETS-IETSI-2023  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE GUSELKUMAB, SECUKINUMAB Y USTEKINUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS VULGAR EN  
PLACAS MODERADA A SEVERA, NO RESPONDEDOR A TERAPIA TÓPICA NI TERAPIA CONVENCIONAL SISTÉMICA, Y NO TRIBUTARIO  
A FOTOTERAPIA NI TERAPIA BIOLÓGICA CON ANTI-TNF POR ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE



farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente informe preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con guselkumab. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-016.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acer, Ersoy, Ali İğrek, Hilal K. Erdoğan, y Zeynep N. Saracoğlu. 2020. «Ustekinumab in Psoriasis: Five-Year Real Life Experience from a Single Tertiary Centre». *Dermatologic Therapy* 33 (2): e13224. <https://doi.org/10.1111/dth.13224>.

Amatore, F., A.-P. Villani, M. Tauber, M. Viguier, B. Guillot, y Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). 2019. «French Guidelines on the Use of Systemic Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis in Adults». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 33 (3): 464-83. <https://doi.org/10.1111/jdv.15340>.



Armstrong, April W., Ahmed M. Soliman, Keith A. Betts, Yan Wang, Yawen Gao, Luis Puig, y Matthias Augustin. 2021. «Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis». *Dermatology and Therapy* 11 (3): 885-905. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00511-1>.

Armstrong, April W., Ahmed M. Soliman, Keith A. Betts, Yan Wang, Yawen Gao, Vassilis Stakias, y Luis Puig. 2021. «Long-Term Benefit–Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis». *Dermatology and Therapy* 12 (1): 167-84. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00647-0>.

ASOCOLDERMA, SOCIEDAD COLOMBIANA DE DERMATOLOGÍA Y CIRUGÍA DERMATOLÓGICA. 2022. «Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia». <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/1719/1429>.

Assefa, Girum T., Sakae Kaneko, Hiroaki Oguro, y Eishin Morita. 2019. «Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis with Secukinumab after Unsatisfactory Response to Ustekinumab in Multiple Sclerosis Patient». *The Journal of Dermatology* 46 (3): e112-13. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14619>.

Augustin, M., D. Jullien, A. Martin, y C. Peralta. 2020. «Real-World Evidence of Secukinumab in Psoriasis Treatment - a Meta-Analysis of 43 Studies». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 34 (6): 1174-85. <https://doi.org/10.1111/jdv.16180>.

Badat, Yaeesh, Wassilios G. Meissner, y David Laharie. 2014. «Demyelination in a Patient Receiving Ustekinumab for Refractory Crohn's Disease». *Journal of Crohn's and Colitis* 8 (9): 1138-39. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.004>.

Basra, M. K. A., R. Fenech, R. M. Gatt, M. S. Salek, y A. Y. Finlay. 2008. «The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: A Comprehensive Review of Validation Data and Clinical Results». *The British Journal of Dermatology* 159 (5): 997-1035. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x>.

Bilal, Jawad, Irbaz Bin Riaz, Muhammad Umar Kamal, Mazen Elyan, Dominick Sudano, y Muhammad Asim Khan. 2018. «A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis». *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 24 (1): 6-13. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000583>.

Blauvelt, A., J. C. Prinz, A. B. Gottlieb, K. Kingo, H. Sofen, M. Ruer-Mulard, V. Singh, et al. 2015. «Secukinumab Administration by Pre-Filled Syringe: Efficacy, Safety and Usability Results from a Randomized Controlled Trial in Psoriasis (FEATURE)». *The British Journal of Dermatology* 172 (2): 484-93. <https://doi.org/10.1111/bjd.13348>.

Blauvelt, Andrew, Kim A. Papp, Christopher E. M. Griffiths, Bruce Randazzo, Yasmine Wasfi, Yaung-Kaung Shen, Shu Li, y Alexa B. Kimball. 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): 405-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.

Cortese, Antonio, Ramona Lucchetti, Alessio Altobelli, Antonella Conte, Marco Primavera, Guido Valesini, Enrico Millefiorini, y Rossana Scrivo. 2019. «Secukinumab May Be a Valid Treatment Option in Patients with CNS Demyelination and Concurrent Ankylosing Spondylitis: Report of Two Clinical Cases». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 35 (octubre): 193-95. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.08.006>.

Diebold, Martin, Simon Müller, Tobias Derfuss, y Bernhard F. Décard. 2019. «A Case of Concomitant Psoriasis and Multiple Sclerosis: Secukinumab and Rituximab Exert Dichotomous Effects in Two Autoimmune Conditions». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 31 (junio): 38-40. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.03.009>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2022. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2022. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.

EMA, European Medicines Agency. 2022a. «ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: STELARA». [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf).

———. 2022b. «ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Tremfya». [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_en.pdf).

———. 2022c. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS cosentyx». [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_en.pdf).

Erichsen, C. Y., P. Jensen, y K. Kofoed. 2020. «Biologic Therapies Targeting the Interleukin (IL)-23/IL-17 Immune Axis for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 34 (1): 30-38. <https://doi.org/10.1111/jdv.15879>.

EsSalud. 2022. «Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 19-IETSI-ESSALUD-2022». [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_normatv.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html).

Fahrbach, Kyle, Grammati Sarri, David M. Phillippo, Binod Neupane, Samantha E. Martel, Sandeep Kiri, y Kristian Reich. 2021. «Short-Term Efficacy of Biologic Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and an Enhanced Multinomial Network Meta-Analysis». *Dermatology and Therapy* 11 (6): 1965-98. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00602-z>.

FDA, Food and Drug Administration. 2020. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: TREMFYA». [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761061s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761061s007lbl.pdf).

———. 2021. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: COSENTYX». [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125504\\_s050\\_s051lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125504_s050_s051lbl.pdf).



———. 2022. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: STELARA». [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/125261s1611bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125261s1611bl.pdf).

Feldman, Steven R. 2022a. «Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis -UpToDate».

———. 2022b. «Treatment of psoriasis in adults -UpToDate».

Finlay, A.y., y G.k. Khan. 1994. «Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a Simple Practical Measure for Routine Clinical Use». *Clinical and Experimental Dermatology* 19 (3): 210-16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>.

Fukushima, Tsuneo, Kouichi Nakajima, Hiroshi Nozawa, Haruo Nishino, Akira Sugita, Kazutaka Koganei, Ryou Futatsuki, Shigeki Yamaguchi, Shiori Asano, y Makoto Matsushima. 2019. «[A case of Crohn's disease complicated by Guillain-Barré syndrome during ustekinumab therapy]». *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi = The Japanese Journal of Gastro-Enterology* 116 (4): 324-29. <https://doi.org/10.11405/misshoshi.116.324>.

Gordon, Kenneth B., Kristina Callis Duffin, Robert Bissonnette, Jörg C. Prinz, Yasmine Wasfi, Shu Li, Yaung-Kaung Shen, Philippe Szapary, Bruce Randazzo, y Kristian Reich. 2015. «A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis». *The New England Journal of Medicine* 373 (2): 136-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501646>.

Gordon, Kenneth B., Bruce Strober, Mark Lebwohl, Matthias Augustin, Andrew Blauvelt, Yves Poulin, Kim A. Papp, et al. 2018. «Efficacy and Safety of Risankizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from Two Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled and Ustekinumab-Controlled Phase 3 Trials». *Lancet (London, England)* 392 (10148): 650-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31713-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31713-6).

Gottlieb, Alice, John Sullivan, Martijn van Doorn, Alexey Kubanov, Ruquan You, Anne Parneix, Sophie Hugot, y Marina Milutinovic. 2017. «Secukinumab Shows Significant Efficacy in Palmoplantar Psoriasis: Results from GESTURE, a Randomized Controlled Trial». *Journal of the American Academy of Dermatology* 76 (1): 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.058>.

Gratton, David, Philippe Szapary, Kavitha Goyal, Steven Fakhrazadeh, Véronique Germain, y Philippe Saltiel. 2011. «Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in a Patient Treated with Ustekinumab: Case Report and Review of the Literature». *Archives of Dermatology* 147 (10): 1197-1202. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.161>.

Hamadah, Issam R., Ali A. Al Raddadi, Khalid A. Bahamdan, Mohammad I. Fatani, Ali Alnahdi, Abdullah M. Al Rakban, Abdullah Alkhalifah, et al. 2015. «Saudi Practical Guidelines on Biologic Treatment of Psoriasis». *The Journal of Dermatological Treatment* 26 (3): 223-29. <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.946882>.

Havrdová, Eva, Anna Belova, Alla Goloborodko, Anne Tisserant, Andrew Wright, Erik Wallstroem, Hideki Garren, Ralph Paul Maguire, y Donald R. Johns. 2016. «Activity of Secukinumab, an Anti-IL-17A Antibody, on Brain Lesions in RRMS: Results from a Randomized, Proof-of-Concept Study». *Journal of Neurology* 263 (7): 1287-95. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8128-x>.

Igarashi, Atsuyuki, Takeshi Kato, Mai Kato, Michael Song, Hidemi Nakagawa, y The Japanese Ustekinumab Study Group. 2012. «Efficacy and Safety of Ustekinumab in Japanese Patients with Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis: Long-Term Results from a Phase 2/3 Clinical Trial». *The Journal of Dermatology* 39 (3): 242-52. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01347.x>.



JOHNSON & JOHNSON. 2019. «FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO: TREMFYA». [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT\\_P\\_B\\_BE01120\\_V01.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT_P_B_BE01120_V01.pdf).

\_\_\_\_\_. 2021. «FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO: STELARA». [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT\\_P\\_B\\_BE00718\\_V01.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT_P_B_BE00718_V01.pdf).

Krueger, Gerald G., Richard G. Langley, Craig Leonardi, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Yuhua Wang, Lisa T. Dooley, Mark Lebwohl, y CNTO 1275 Psoriasis Study Group. 2007. «A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriasis». *The New England Journal of Medicine* 356 (6): 580-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062382>.



Langley, Richard G., Boni E. Elewski, Mark Lebwohl, Kristian Reich, Christopher E. M. Griffiths, Kim Papp, Lluís Puig, et al. 2014. «Secukinumab in Plaque Psoriasis—Results of Two Phase 3 Trials». *The New England Journal of Medicine* 371 (4): 326-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314258>.



Langley, Richard G., y Charles N. Ellis. 2004. «Evaluating Psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment». *Journal of the American Academy of Dermatology* 51 (4): 563-69. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.012>.



Lebwohl, Mark, Bruce Strober, Alan Menter, Kenneth Gordon, Jolanta Weglowska, Lluís Puig, Kim Papp, et al. 2015. «Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis». *The New England Journal of Medicine* 373 (14): 1318-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503824>.

Lee, Erica B., Deeti J. Pithadia, Kelly A. Reynolds, y Jashin J. Wu. 2019. «Institute for Clinical and Economic Review (ICER) Psoriasis Update 2018: What It Means for Dermatologists Treating Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis». *The Journal of Dermatological Treatment* 30 (8): 772-74. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1573307>.

Leonardi, Craig L., Alexa B. Kimball, Kim A. Papp, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T. Dooley, Kenneth B. Gordon, y PHOENIX 1 study investigators. 2008. «Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: 76-Week Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PHOENIX 1)». *Lancet (London, England)* 371 (9625): 1665-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60725-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60725-4).

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Mahil, S.k., M.c. Ezejimofor, L.s. Exton, L. Manounah, A.d. Burden, L.c. Coates, M. de Brito, et al. 2020. «Comparing the Efficacy and Tolerability of Biologic Therapies in Psoriasis: An Updated Network Meta-Analysis». *British Journal of Dermatology* 183 (4): 638-49. <https://doi.org/10.1111/bjd.19325>.

Marczin, Nandor, Paola Carmona, Steffen Rex, y E. C. de Waal Eric. 2020. «Inotropes, Vasopressors and Vasodilators». En *Cardiac Surgery*, 69-79.

Menter, Alan, Bruce E. Strober, Daniel H. Kaplan, Dario Kivelevitch, Elizabeth Farley Prater, Benjamin Stoff, April W. Armstrong, et al. 2019. «Joint AAD-NPF Guidelines of Care for the Management and Treatment of Psoriasis with Biologics». *Journal of the American Academy of Dermatology* 80 (4): 1029-72. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>.

Michalek, I. M., B. Loring, y S. M. John. 2017. «A Systematic Review of Worldwide Epidemiology of Psoriasis». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 31 (2): 205-12. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>.

MINSA. 2018a. «Petitorio nacional único de medicamentos esenciales para el sector salud». Lima: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. [https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/149/PNUME\\_2018\\_Ed.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/149/PNUME_2018_Ed.pdf?sequence=3&isAllowed=y).

MINSA, Ministerio de salud de Perú. 2018b. «Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud».

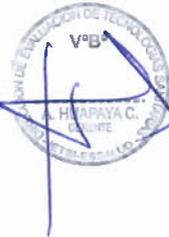


Nast, A., C. Smith, P. I. Spuls, G. Avila Valle, Z. Bata-Csörgö, H. Boonen, E. De Jong, et al. 2021. «EuroGuiDerm Guideline on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris - Part 2: Specific Clinical and Comorbid Situations». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 35 (2): 281-317. <https://doi.org/10.1111/jdv.16926>.



NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2015. «Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/chapter/1-Guidance>.

———. 2017. «Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/chapter/1-Guidance>.



———. 2018. «Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta521/resources/guselkumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82606835435461>.

Novartis. 2019. «FICHA TECNICA DEL MEDICAMENTO: Consentyx».

Ohtsuki, Mamitaro, Hiroshi Kubo, Hitomi Morishima, Ryosuke Goto, Richuan Zheng, y Hidemi Nakagawa. 2018. «Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study». *The Journal of Dermatology* 45 (9): 1053-62. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14504>.

Papp, Kim A., Richard G. Langley, Mark Lebwohl, Gerald G. Krueger, Philippe Szapary, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, et al. 2008. «Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: 52-Week Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PHOENIX 2)». *Lancet (London, England)* 371 (9625): 1675-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60726-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60726-6).

Paul, C., J.-P. Lacour, L. Tedremets, K. Kreutzer, S. Jazayeri, S. Adams, C. Guindon, R. You, C. Papavassilis, y JUNCTURE study group. 2015. «Efficacy, Safety and Usability of Secukinumab Administration by Autoinjector/Pen in Psoriasis: A Randomized, Controlled Trial (JUNCTURE)». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 29 (6): 1082-90. <https://doi.org/10.1111/jdv.12751>.

Ponce-Rodríguez, Mayra S., y Rossana Mendoza. 2012. «Características clínico-epidemiológicas de pacientes con psoriasis en un hospital nacional» 22 (3). [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v22\\_n3/pdf/a02v22n3.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v22_n3/pdf/a02v22n3.pdf).

Puig, L., J. M. Carrascosa, G. Carretero, P. de la Cueva, R. F. Lafuente-Urrez, I. Belinchón, M. Sánchez-Regaña, et al. 2013. «Spanish Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents, 2013. Part 1: On Efficacy and Choice of Treatment». *Actas Dermo-Sifiligráficas* 104 (8): 694-709. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2013.04.013>.

Reich, Kristian, April W. Armstrong, Peter Foley, Michael Song, Yasmine Wasfi, Bruce Randazzo, Shu Li, Y.-K. Shen, y Kenneth B. Gordon. 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): 418-31. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>.

Rich, P., B. Sigurgeirsson, D. Thaci, J.-P. Ortonne, C. Paul, R. E. Schopf, A. Morita, et al. 2013. «Secukinumab Induction and Maintenance Therapy in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Regimen-Finding Study». *The British Journal of Dermatology* 168 (2): 402-11. <https://doi.org/10.1111/bjd.12112>.



Sbidian, Emilie, Anna Chaimani, Ignacio Garcia-Doval, Liz Doney, Corinna Dressler, Camille Hua, Carolyn Hughes, Luigi Naldi, Sivem Afach, y Laurence Le Cleach. 2021. «Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub4>.



———. 2022. «Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub5>.



Segal, Benjamin M., Cris S. Constantinescu, Aparna Raychaudhuri, Lilianne Kim, Rosanne Fidelus-Gort, Lloyd H. Kasper, y Ustekinumab MS Investigators. 2008. «Repeated Subcutaneous Injections of IL12/23 P40 Neutralising Antibody, Ustekinumab, in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Phase II, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Dose-Ranging Study». *The Lancet. Neurology* 7 (9): 796-804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70173-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70173-X).

Shikar, Richard, Mary Kaye Willian, Martin M. Okun, Christine S. Thompson, y Dennis A. Revicki. 2006. «The Validity and Responsiveness of Three Quality of Life Measures in the Assessment of Psoriasis Patients: Results of a Phase II Study». *Health and Quality of Life Outcomes* 4 (septiembre): 71. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-71>.

SMC, Scottish Medicines Consortium. 2010. «ustekinumab, 45mg solution for injection». [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2456/ustekinumab\\_stelara\\_final\\_january\\_2010\\_amended\\_040210\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2456/ustekinumab_stelara_final_january_2010_amended_040210_for_website.pdf).

———. 2015. «secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®)». [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2292/secukinumab\\_cosentyx\\_final\\_may\\_2015\\_amended\\_050615\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2292/secukinumab_cosentyx_final_may_2015_amended_050615_for_website.pdf).

———. 2018. «guselkumab 100mg solution for injection (Tremfya®)». <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3473/guselkumab-tremfya-final-may-2018-amended-060618-for-website.pdf>.

Smith, C. H., Z. K. Jabbar-Lopez, Z. Z. Yiu, T. Bale, A. D. Burden, L. C. Coates, M. Cruickshank, et al. 2017. «British Association of Dermatologists Guidelines for Biologic Therapy for Psoriasis 2017». *The British Journal of Dermatology* 177 (3): 628-36. <https://doi.org/10.1111/bjd.15665>.

Smith, C. H., Z. Z. N. Yiu, T. Bale, A. D. Burden, L. C. Coates, W. Edwards, E. MacMahon, et al. 2020. «British Association of Dermatologists Guidelines for Biologic Therapy for Psoriasis 2020: A Rapid Update». *The British Journal of Dermatology* 183 (4): 628-37.

<https://doi.org/10.1111/bjd.19039>.

Strober, Bruce E., Robert Bissonnette, David Fiorentino, Alexa B. Kimball, Luigi Naldi, Neil H. Shear, Kavitha Goyal, et al. 2016. «Comparative Effectiveness of Biologic Agents for the Treatment of Psoriasis in a Real-World Setting: Results from a Large, Prospective, Observational Study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR])». *Journal of the American Academy of Dermatology* 74 (5): 851-861.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.017>.

Tada, Yayoi, Rei Watanabe, Hisashi Noma, Yasumasa Kanai, Takanobu Nomura, y Kenji Kaneko. 2020. «Short-Term Effectiveness of Biologics in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis». *Journal of Dermatological Science* 99 (1): 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.06.003>.

Tsai, Tsen-Fang, Ji-Chen Ho, Michael Song, Philippe Szapary, Cynthia Guzzo, Yuang-Kuang Shen, Shu Li, et al. 2011. «Efficacy and Safety of Ustekinumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Taiwanese and Korean Patients (PEARL)». *Journal of Dermatological Science* 63 (3): 154-63. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.05.005>.

Venturini, M., A. Zanca, A. Venturuzzo, M. Filippini, M. Frassi, A. Tincani, y P. G. Calzavara-Pinton. 2020. «Secukinumab for Patients with Plaque Psoriasis Affected by Multiple Sclerosis: A Mini-Review with a Representative Case Report». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 34 (2): e110-12. <https://doi.org/10.1111/jdv.16035>.

Warren, Richard B., Kyoungah See, Russel Burge, Ying Zhang, Alan Brnabic, Gaia Gallo, Alyssa Garrelts, y Alexander Egeberg. 2019. «Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses». *Dermatology and Therapy* 10 (1): 73-86. <https://doi.org/10.1007/s13555-019-00337-y>.

Xu, Shanshan, Xing Gao, Jixiang Deng, Jijia Yang, y Faming Pan. 2021. «Comparative Efficacy and Safety of Biologics in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Multiple-Treatments Meta-Analysis». *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 19 (1): 47-56. <https://doi.org/10.1111/ddg.14308>.

Yasmeen, Najeeda, Laura M. Sawyer, Kinga Malottki, Lars-Åke Levin, Eydna Didriksen Apol, y Gregor B. Jemec. 2022. «Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year». *Journal of Dermatological Treatment* 33 (1): 204-18. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1743811>.

Zhu, Xuejun, Min Zheng, Michael Song, Yaung-Kaung Shen, Daphne Chan, Philippe O. Szapary, Baoxi Wang, y LOTUS Investigators. 2013. «Efficacy and Safety of Ustekinumab in Chinese Patients with Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis: Results from a Phase 3 Clinical Trial (LOTUS)». *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 12 (2): 166-74.



## IX. ANEXO

### ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir guselkumab, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante<sup>1</sup> al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico de acuerdo a la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Pacientes con psoriasis vulgar severa, no respondedores a terapia tópica y sistémica convencional y no tributario a terapia biológica antagonista al factor de necrosis tumoral por antecedente de enfermedad desmielinizante
<b>Grupo etario</b>	Pacientes adultos (mayores de 18 años).
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	Un año.
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento<sup>2</sup></b>	<p>Se deben cumplir con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis severa: Definida con la evaluación objetiva de la enfermedad (PASI/BSA) y DLQI.</li> <li>- No respuesta a terapia tópica</li> <li>- No respuesta a terapia sistémica convencional</li> <li>- No tributario a terapia anti-TNF</li> <li>- Diagnóstico de enfermedad desmielinizante</li> <li>- Exclusión de tuberculosis</li> <li>- Anticoncepción confiable</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento<sup>2</sup> y al seguimiento con el Anexo N° 07</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación objetiva de la enfermedad (PASI/BSA) y DLQI.</li> <li>- CVRS (como DLQI)</li> <li>- Controles de laboratorio para pacientes tributarios a terapia biológica</li> <li>- Historial médico y examen físico, incluidas las infecciones, incluido el seguimiento de los signos y síntomas de la tuberculosis.</li> <li>- Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM*) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia** del centro asistencial, de corresponder</li> </ul>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de adherencia al tratamiento.</li> <li>- Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto**.</li> <li>- Falla terapéutica primaria o secundaria.</li> <li>- Otros, según ficha técnica aprobada por DIGEMID.</li> </ul>

<sup>1</sup> El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de dermatología.

<sup>2</sup> El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

\*RAM: reacción adversa a medicamentos; \*\*Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" ([http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/RS\\_002-1ETS1-2019.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/RS_002-1ETS1-2019.pdf))



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de noviembre de 2022	
Estrategia	#1 (Psoriasis[Mesh] OR Psoria*[tiab] OR Pustulosis[tiab]) AND (Guselkumab[Supplementary Concept] OR Guselkumab[tiab] OR Tremfya[tiab] OR Secukinumab[Supplementary Concept] OR Secukinumab[tiab] OR Cosentyx[tiab] OR Ustekinumab[Mesh] OR Ustekinumab[tiab] OR Stelara[tiab])	2920



Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de noviembre de 2022	
Estrategia	#1 ((MH Psoriasis OR Psoria\$ OR Pustulosis) AND (Guselkumab OR Tremfya OR Secukinumab OR Cosentyx OR MH Ustekinumab OR Ustekinumab OR Stelara) [Words])	21



Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de noviembre de 2022	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	3724
	#2 Psoria*:ti,ab,kw	10487
	#3 Pustulosis:ti,ab,kw	177
	#4 #1 OR #2 OR #3	10533
	#5 Guselkumab:ti,ab,kw	462
	#6 Tremfya:ti,ab,kw	22
	#7 Secukinumab:ti,ab,kw	1042
	#8 Cosentyx:ti,ab,kw	57
	#9 MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees	243
	#10 Ustekinumab ti,ab,kw	1057
	#11 Stelara:ti,ab,kw	94
	#12 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2375
	#13 #4 AND #12	1569



Tabla 4. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science	Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de noviembre de 2022	
Estrategia	#1 (TS=Psoriasis OR TI=Psoria* OR AB=Psoria* OR TI=Pustulosis OR AB=Pustulosis) AND (TS=Guselkumab OR TI=Guselkumab OR AB=Guselkumab OR TI=Tremfya OR AB=Tremfya OR TS=Secukinumab OR TI=Secukinumab OR AB=Secukinumab OR TI=Cosentyx OR AB=Cosentyx OR TS=Ustekinumab OR TI=Ustekinumab OR AB=Ustekinumab OR TI=Stelara OR AB=Stelara)	4414