



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 006-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IXEKIZUMAB EN PACIENTES
ADULTOS CON PSORIASIS SEVERA CON RESPUESTA
INADECUADA O INTOLERANCIA A LA TERAPIA CONVENCIONAL
SISTÉMICA (CICLOSPORINA, METOTREXATE Y ACITRETIN) Y ALTO
RIESGO DE INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mayo, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Juan Diego Mendoza Saldaña - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dra. María Ysabel Pajuelo Lévano, especialista en dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la consultora en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ixekizumab en pacientes adultos con psoriasis severa con respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional sistémica (ciclosporina, metotrexate y acitretin) y alto riesgo de infección por tuberculosis. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar las solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de ixekizumab en pacientes adultos con psoriasis severa con respuesta inadecuada o intolerancia a terapia convencional sistémica (ciclosporina, metotrexate y acitretin) y presentan un alto riesgo de infección por tuberculosis (TB). Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. María Ysabel Pajuelo Lévano, médico especialista en dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, remitió al IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico ixekizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. María Ysabel Pajuelo Lévano, especialista en dermatología del HNERM, y el equipo técnico del IETSI. En esta reunión, se afinaron los términos de la pregunta PICO original para definir el escenario clínico de la evaluación y facilitar la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. De este modo se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Paciente adulto con psoriasis severa* con respuesta inadecuada** o intolerancia*** a terapia convencional sistémica (ciclosporina, metotrexate y acitretin) y alto riesgo de infección por tuberculosis [¥]
Intervención	Ixekizumab
Comparador	Infliximab Etanercept
Desenlace^{¥*}	Respuesta clínica: PASI [¥] [¥] [¥] , PASI75/90/100 [£] , sPGA(0/1) ^{££} , sPGA(0) ^{£££} , BSA [€] , NAPSI ^{€€} , PSSI ^{€€€} . Calidad de vida: score Itch NRS ^f , score DLQI ^{ff} Eventos adversos

*Se cumplen 2 de 3 criterios: PASI \geq 11 o BSA \geq 10 o sPGA \geq 3.

**Falta de eficacia primaria (no respuesta clínica significativa) o secundaria (se logró, luego se perdió una respuesta clínica significativa).

***Desarrollo de reacciones adversas graves asociadas a medicamentos.

¥ Por condiciones que debilitan el sistema inmunológico (ejemplo: HIV, etc).

¥*Desenlaces evaluados desde el punto de tiempo más temprano hasta el punto más tardío.

***Cambio desde el score inicial en la escala PASI (del inglés Psoriasis Area and Severity Index).

‡Reducción de al menos el 75 %, 90 % y 100 % de la severidad basal de la enfermedad, evaluada con la escala Psoriasis Area and Severity Index (PASI).

‡‡Pacientes que alcanzaron una respuesta de al menos un “0” (blanqueamiento completo) y “1” (afectación mínima) en el sPGA (del inglés Static Physician’s Global Assessment).

‡‡‡Pacientes que alcanzaron una respuesta de al menos un “0” en el sPGA.

€Mejora en el área de superficie corporal total (del inglés Body Surface Area) comprometida.

€€Cambio desde el score inicial en la escala NAPSÍ (del inglés Nail Psoriasis Severity Index).

€€€Cambio desde el score inicial en la escala PSSI (del inglés Psoriasis Scalp Severity Index).

†Cambio desde el score inicial en la escala Itch NRS (del inglés Itch Numerical Rating Scale).

††Cambio desde el score inicial en la escala DLQI (del inglés Dermatology Life Quality Index).

II. ASPECTOS GENERALES

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica papuloescamosa incapacitante que tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida (Griffiths et al., 2021). A nivel mundial, se estima que más de 125 millones de personas viven con esta afección, lo que representa aproximadamente un 2-3 % de la población total (National Psoriasis Foundation, 2022). Aunque la prevalencia de la psoriasis ha sido ampliamente estudiada en muchos países (Parisi et al., 2020), en el Perú, aún no se dispone de estudios que determinen su prevalencia.

En cuanto a la carga de enfermedad, la cantidad de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuidos a la psoriasis alcanzó los 5,569,471 y una tasa de AVAD estandarizada por edad de 70.0 por 100 000 habitantes en 2017, lo que significó un incremento del 73 % y 7 % respectivamente a lo largo de los últimos 27 años (Peng et al., 2021). Este aumento se refleja también en la carga económica asociada, que asciende a 35,200 millones de dólares, que incluyen 12,200 millones de dólares en costos médicos incrementales (34.7 %), 11,800 millones de dólares por la reducción de la calidad de vida relacionada con la salud (33.5 %) y 11,200 millones de dólares por pérdidas de productividad (31.8 %) (Vanderpuye-Orgle et al., 2015).

La psoriasis presenta varios fenotipos clínicos como la psoriasis vulgar o en placas, la psoriasis guttata, la psoriasis inversa, la psoriasis pustulosa, psoriasis palmoplantar y psoriasis eritrodérmica (Nestle et al., 2009). Se pueden presentar múltiples fenotipos a la vez y tener asociados problemas como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedad del hígado graso no alcohólico, diabetes y síndrome metabólico, especialmente los casos severos (Takeshita et al., 2017). La determinación de la gravedad de la psoriasis se basa en parámetros objetivos y subjetivos, como el grado de afectación de la piel, la localización de las lesiones, su grosor, los síntomas y su impacto en la calidad de vida, donde más de 40 herramientas diferentes se han empleado para este propósito (World Health Organization, 2021). Entre las medidas comunes para evaluar la gravedad se encuentran el índice de gravedad y área de psoriasis (PASI) y la evaluación global del médico (sPGA).

El tratamiento de la psoriasis abarca diversas opciones, incluyendo tópicos, como la fototerapia, agentes sistémicos orales y biológicos que se eligen en función de la gravedad, las comorbilidades y preferencia del paciente (Greb et al., 2016). Los pacientes con formas severas a menudo requieren terapia sistémica convencional o biológicos. Sin embargo, muchos pacientes experimentan fracasos terapéuticos debido a efectos adversos o pérdida de eficacia a lo largo del tiempo (Sutaria & Au, 2021). Entre las terapias biológicas se encuentran inhibidores de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) como adalimumab, certolizumab, etanercept e infliximab, inhibidores de la interleucina (IL) 17 como brodalumab, ixekizumab y secukinumab, inhibidores de IL-23 (guselkumab, risankizumab y tildrakizumab), inhibidores de IL-12/23 (ustekinumab) (Menter et al., 2019a). En el Petitorio Farmacológico de EsSalud se dispone de etanercept e infliximab (EsSalud, 2023).

El ixekizumab (Taltz®) es un anticuerpo monoclonal IgG4 que se une con alta afinidad a la IL 17A, una citocina proinflamatoria clave en la patogénesis de la enfermedad (Food and Drug Administration., 2022). La unión de este anticuerpo monoclonal a la citoquina bloquea su interacción con el receptor y, por lo tanto, disminuye las vías inflamatorias que están involucradas en la lesión celular. Ixekizumab fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y Agencia Europea de Medicina (EMA, por sus siglas en inglés) en el 2016, para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (European Medicines Agency, 2023; Food and Drug Administration., 2022). En el Perú, ixekizumab cuenta con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), bajo el nombre de Taltz® descrito en la Tabla 3. Sin embargo, ixekizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Tabla 3: Registro sanitario de ixekizumab en DIGEMID

Nombre	Presentación	Registro sanitario	Fabricante	País	Vigencia
Taltz® (Ixekizumab)	80 mg jeringa prellenada	BE01183	Eli Lilly and Company	Estados Unidos	01-11-2025

Fuente consultada del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos de DIGEMID realizada el 01 de febrero de 2024. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

La posología recomendada de ixekizumab para psoriasis de moderada a severa es 160 mg (dos inyecciones) a la primera dosis seguido de una inyección de 80 mg cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y posteriormente una dosis de 80 mg de mantenimiento cada 4 semanas. De acuerdo a EMA, los efectos secundarios más frecuentes son dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección e infecciones respiratorias superiores (European Medicines Agency, 2023). Cabe destacar que sus

contraindicaciones son la hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de excipientes, así como tener una infección clínicamente importante como la TB activa.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con psoriasis que requieren terapia biológica podrían recibir etanercept e infliximab. No obstante, los especialistas consideran que, hay pacientes con cuadros severos y respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional sistémica con alto riesgo de infección por TB, en quienes el ixekizumab podría ser una alternativa con beneficio clínico y reducir el riesgo de desarrollar TB activa. Los detalles de los costos de tratamiento se describen en la Tabla 4.

Tabla 4: Costo anual de tratamiento con tecnologías evaluadas

Nombre	Presentación	Precio unitario	Posología*	Costo anual del tratamiento
Taltz® (Ixezumab)	80 mg jeringa prellenada	S/ 5491.94\$	160 mg por inyección subcutánea en la semana 0, seguido de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg cada 4 semanas (Q4W).	S/ 98,854.92
Infliximab	100 mg AM	S/ 398.84*	5 mg/kg de peso corporal administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg de peso corporal en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.	S/ 14,358.24
Etanercept	50 mg AM	S/ 735.22*	25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Máximo 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1).	S/ 17,645.28

\$DIGEMID. SISTEMA NACIONAL DE INFORMACIÓN DE PRECIOS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS - SNIPPF. Recuperado el 22 de mayo de 2024 de <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

*Costo extraído del sistema SAP EsSalud consultado en diciembre de 2023.

+Posología extraída de fichas técnicas de cada producto farmacéutico, aprobadas por DIGEMID.

Por lo tanto, se realiza la presente evaluación de la tecnología sanitaria con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de ixekizumab en pacientes adultos con psoriasis severa con respuesta inadecuada o intolerancia a terapia convencional sistémica (ciclosporina, metotrexate y acitretin) y alto riesgo de infección por TB.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de ixekizumab en pacientes adultos con psoriasis severa con respuesta inadecuada o intolerancia a terapia convencional sistémica (ciclosporina, metotrexate y acitretin) y alto riesgo de infección por TB. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Guidelines International Network (GIN), la New Zealand Guidelines Group (NZGG), la National Health and Medical Research Council (NHMRC), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, por sus siglas en alemán), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Además, se realizó una búsqueda de las GPC en las principales instituciones o sociedades especializadas en dermatología y en psoriasis, tales como la American Academy of Dermatology (AAD), la British Association of Dermatologists (BAD), la European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), y la International Psoriasis Council (IPC). Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual en el motor de búsqueda *Trip* y Google utilizando los términos: "Psoriasis guidelines", revisando documentos de interés en las diez primeras páginas. Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web de registro de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) ClinicalTrials.gov y la International Clinical Trials Registry Platform. para identificar ECA en curso o aún no publicados.

Se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Se emplearon términos MeSH¹ y términos en lenguaje libre, junto con operadores booleanos, acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda para identificar la evidencia de ECA se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con Metaanálisis (MA) y ECA que evaluaran la eficacia y seguridad de ixekizumab en pacientes adultos con psoriasis severa con respuesta inadecuada o intolerancia a

¹ Encabezados de temas médicos (por sus siglas en inglés MeSH, Medical Subject Headings).

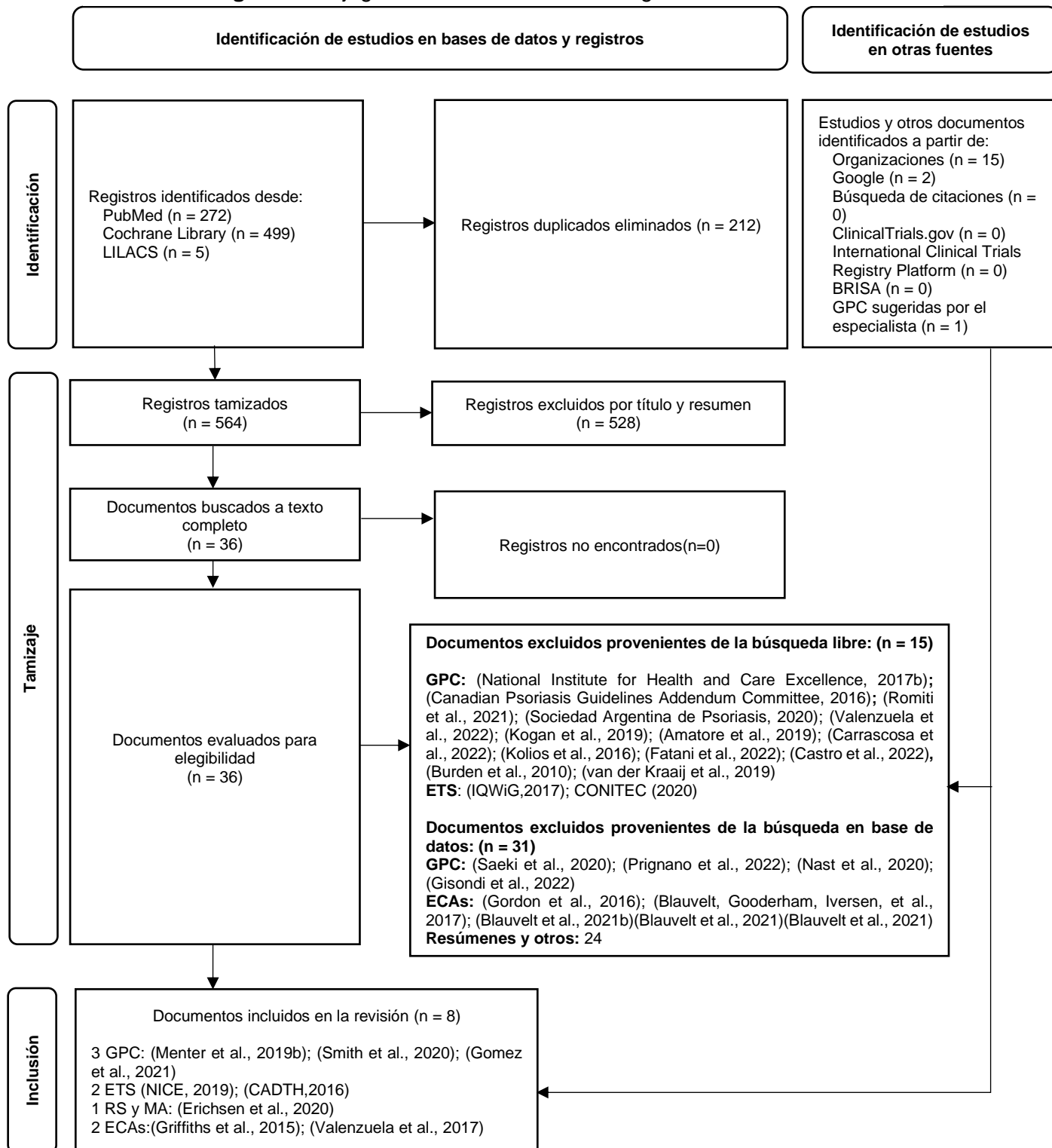
terapia convencional sistémica (ciclosporina, metotrexate y acitretin) y alto riesgo de infección por TB. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas a partir de ECA. Solo si no se encontrasen se admitieron MA en red. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que elaboraron recomendaciones basadas en la evidencia utilizando además sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas y que debieron de haber estado mencionadas o declaradas en la metodología de estas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los registros a incluir y/o los que requerían más información para decidir. Ante cualquier conflicto a este nivel, el registro fue incluido. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los registros que fueron preseleccionados. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del “Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II” (AGREE-II) para GPC, “A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2” (AMSTAR 2) para RS y “Risk Of Bias” (RoB) 2 de Cochrane para ECA. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; MA: metaanálisis ; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; 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; CADTH: The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 8 de febrero de 2024 y se seleccionaron documentos que abordaban parcialmente la pregunta PICO, dado que ninguno responde directamente a la pregunta PICO. Se identificaron tres GPC (Gomez et al., 2021; Menter et al., 2019a; Smith et al., 2020), dos ETS (“CADTH Common Drug Reviews,” 2016; National Institute for Health and Care Excellence, 2017a), una RS con metaanálisis (MA) que realizaron comparaciones directas solo entre la intervención y comparador de la pregunta PICO planteada (Erichsen et al., 2020), y tres ECA² (Griffiths et al., 2015; Valenzuela et al., 2017).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se incluyeron tres GPC como parte del análisis de la evidencia. La GPC de la AAD, en colaboración con “The National Psoriasis Foundation” (NPF) de los Estados Unidos, recomienda ixekizumab como opción de tratamiento en monoterapia para su uso en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave (Menter et al., 2019b)³. Esta tuvo una fuerza de recomendación A⁴ y tuvo un nivel de evidencia I-II⁵. Las recomendaciones se sustentan en varios ECA, entre ellos, los ensayos *UNCOVER-2* y *UNCOVER-3* (Griffiths et al., 2015) que abordan parcialmente la pregunta PICO en términos de la comparación de ixekizumab frente a etanercept. En la semana 12, los porcentajes de pacientes que alcanzaron PASI 75⁶ fueron los siguientes: con ixekizumab cada 4 semanas (Q4W), 84,2 %; con etanercept, 53,4 %. Además, los porcentajes de pacientes que alcanzaron PASI 90⁷ fueron los siguientes: con ixekizumab Q4W, 65,3 % y con etanercept, 25,7 %. Los porcentajes de pacientes que alcanzaron PASI 100⁸ fueron los siguientes: con ixekizumab Q4W, 35 % y con etanercept, el 7,3 %. Se ampliará el análisis en el estudio individual de cada ECA posteriormente. Esta guía también subraya la importancia de ejercer precaución al utilizar inhibidores de IL-17 en pacientes con condiciones preexistentes relacionadas con la inmunodepresión. Además, se recomienda realizar pruebas anuales de tuberculosis latente como la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés), “T-Spot” o “Quantiferon Gold” en pacientes con alto riesgo de TB basado en opinión de expertos. A pesar de que se comparan las drogas de interés y se ofrecen recomendaciones para pacientes con alto riesgo de TB, estas sugerencias no abordan la población de pacientes que no responden o son intolerantes a la terapia sistémica convencional.

² El documento de Griffiths et al, 2015 incluyó la publicación de dos ECAs (UNCOVER-2, UNCOVER-3)

³ La recomendación se brindó usando el sistema “*Strength of Recommendation Taxonomy*” desarrollado por editores de revistas “*American Family Physician*”, “*Family Medicine*”, “*Journal of Family Practice*” y “*BMJ USA*”

⁴ Basada en evidencia consistente y de buena calidad orientada al paciente.

⁵ Nivel I: Evidencia de buena calidad orientada al paciente. Nivel II: Evidencia de calidad limitada orientada al paciente.

⁶ Disminución del 75 % del PASI basal.

⁷ Disminución del 90 % del PASI basal.

⁸ Disminución del 100 % del PASI basal.

En cuanto a la calidad metodológica, este documento cumple parcialmente los dominios tres y seis del instrumento AGREE-II⁹ (Brouwers et al., 2010). Si bien se describe el proceso de búsqueda sistemática (bases de datos, términos de búsqueda, periodos de tiempo, etc.), solo hacen referencia a la combinación de términos, para realizar la búsqueda no aporta suficiente claridad. Además, no se describen claramente los criterios para la selección de estudios. Por otro lado, no se menciona ningún proceso de revisión por expertos externos a las instituciones elaboradoras, antes de ser publicada. Sobre el conflicto de interés, 14 de 32 autores declararon haber tenido algún vínculo como consultor, expositor o investigador con la empresa fabricante de ixekizumab. Debido a que, no se responde directamente a la pregunta PICO y las limitaciones metodológicas mencionadas, la recomendación de la guía de la AAD-NPF debe ser considerada con cautela.

La GPC del BAD del Reino Unido (Smith et al., 2020) recomienda ofrecer terapia biológica a personas con psoriasis que requieran terapia sistémica cuando el metotrexato y la ciclosporina han fallado, no son tolerados o están contraindicados, tiene un gran riesgo, y cuando existe un impacto significativo en el funcionamiento físico, psicológico o social (“Dermatology Life Quality Index” [DLQI] > 10 o síntomas depresivos o de ansiedad clínicamente relevantes) y es grave (BSA > 10 % o PASI ≥ 10 y presente afección de sitios de alto impacto como uñas, cara, cuero cabelludo, palmas, plantas, pliegues y genitales)¹⁰. Asimismo, recomienda ofrecer cualquiera de las terapias biológicas autorizadas (incluida ixekizumab) como tratamiento de primera línea a adultos con psoriasis siempre y cuando cumplan con los criterios para terapia biológica. Ambas fueron consideradas como recomendaciones fuertes para el uso de la intervención¹¹.

Como parte del análisis y síntesis de la evidencia, el equipo elaborador realizó un MA en red en la versión previa de 2017 (Smith et al., 2017). Se presentan las comparaciones entre ixekizumab, infliximab y etanercept, relevantes para la pregunta PICO. Para el resultado crítico de eficacia de curación/casi curación (definido como PASI 90¹²/ sPGA 0 o 1 o actividad residual mínima) a los 3-4 meses, ixekizumab mostró el mejor resultado (SUCRA¹³ 99,2, rango medio 1,1), infliximab (SUCRA 66,5, rango medio 3,3) y etanercept (SUCRA 28,1, rango medio 6,0). Para el resultado secundario de eficacia de PASI 75 a los 3-4 meses, ixekizumab fue clasificado como el mejor (SUCRA 96,4, rango medio 1,3), infliximab (SUCRA 81,2, rango medio 2,3) y etanercept (SUCRA 28,4, rango medio 6,0). En relación al cambio medio en DLQI a los 3-4 meses, infliximab (SUCRA 79,6, rango medio 2,4) superó a ixekizumab (SUCRA 69,9, rango medio 3,1) y

⁹ Instrumento para la evaluación de la calidad de guías de práctica clínica

¹⁰ Esta guía fue desarrollada con la metodología recomendada por BAD en referencia a la metodología GRADE.

¹¹ Recomendación fuerte: los beneficios superan los riesgos, la mayoría de los pacientes y médicos prefieren la intervención, y para los responsables de políticas, es un indicador de desempeño útil.

¹² Disminución del 90% del PASI basal.

¹³ SUCRA: Área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa, medida utilizada en comparaciones de MA en red.

etanercept (SUCRA 30,6, rango medio 5,9). Etanercept (SUCRA 46,0, rango medio 4,8) superó a ixekizumab (SUCRA 13,9, rango medio 7,0) e infliximab (SUCRA 3,6, rango medio 7,8) en el desenlace de retiro debido a eventos adversos (EA) a los 3-4 meses. Estos hallazgos se mantienen en la misma dirección en los MA en red efectuados durante la actualización de la GPC en 2020 (Smith et al., 2020). Adicionalmente, el grupo elaborador realizó un MA, comparó directamente ixekizumab con etanercept y estimó un riesgo relativo (RR) de 1,83 (intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,20-2,80) para el desenlace de "mejorado/no mejorado" en la psoriasis ungueal a los 3-4 meses. Estos hallazgos sugieren que los pacientes tratados con ixekizumab experimentan una mejora significativa en la psoriasis ungueal en comparación con aquellos tratados con etanercept. En resumen, ixekizumab presentó mejores resultados clínicos en comparación con los biológicos de referencia, infliximab exhibió mejores resultados en cuanto a calidad de vida y etanercept mostró la mayor tasa de discontinuación debido a EA. No obstante, al momento de interpretar estos resultados, se debe considerar las limitaciones propias de las comparaciones indirectas.

Por otra parte, la GPC también señala que antes de iniciar la terapia biológica se debe involucrar a los especialistas pertinentes y garantizar que se suprima la carga viral del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con la terapia antirretroviral en estos pacientes, quienes tienen alto riesgo de TB. Asimismo, se recomienda considerar la posibilidad de realizar pruebas de detección de TB latente con un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) solo o con un IGRA y una prueba de Mantoux simultánea.

En relación con la calidad metodológica, según los dominios tres y seis del instrumento AGREE-II (Brouwers et al., 2010). 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. En cuando a los conflictos de interés, no se declararon lazos entre los miembros del equipo elaborador y la empresa fabricante de la tecnología de interés.

La GPC elaborada por Academia Mexicana de Dermatología recomienda el uso de ixekizumab como opción de tratamiento en monoterapia para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (Gomez et al., 2021). Esta recomendación tiene un grado de recomendación SIGN A¹⁴. Según esta GPC, se debe iniciar tratamiento anti-IL-17 en pacientes con BSA \geq 10, o PASI \geq 10 o DLQI \geq 10 y cuando la psoriasis no ha respondido a las terapias sistémicas convencionales (ciclosporina y metotrexato), o

¹⁴ Al menos un MA, RS o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto; o una RS de ECA o evidencia calificada como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados según la escala SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

cuando el paciente es intolerante o están contraindicadas dichas terapias. Las recomendaciones brindadas se fundamentan en una serie de ECA. Sin embargo, para los propósitos de este dictamen, se destaca el análisis cuantitativo realizado por el equipo desarrollador, que comparó ixekizumab frente a etanercept de los ensayos clínicos UNCOVER-2 y UNCOVER-3 para los desenlaces PASI 75¹⁵, PASI 90¹⁶ y eventos adversos serios (EAS). Para PASI 90 se estimó un RR de 2,98 (IC 95 %: 2,24 a 3,98), a favor de ixekizumab, con heterogeneidad¹⁷ significativa entre los estudios (I^2 : 75,62 %). Para PASI 75, se obtuvo un RR de 1,79 (IC 95 %: 1,43-2,34) con heterogeneidad significativa entre los estudios (I^2 : 87,06 %). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias biológicas en el riesgo de EAS (RR de 1,07; IC 95 %: 0,55-2,06). Esto indica que, en términos de seguridad, ixekizumab no es superior en términos de EAS en comparación a etanercept. Esta GPC también subraya la importancia de realizar una prueba pretratamiento para TB latente sea PPD o QuantiFERON-TB Gold, así como un monitoreo general con radiografía de tórax para diagnóstico de TB.

En cuanto a la calidad metodológica según los dominios tres y seis del instrumento AGREE-II¹⁸ (Brouwers et al., 2010). Aunque se menciona el apoyo de un bibliotecólogo en la elaboración de las búsquedas, no se especifican las bases de datos consultadas, los periodos de búsqueda ni los términos de búsqueda utilizados. Además, no se describen claramente los criterios para la selección de estudios, no se señala que hubo un proceso de revisión de la guía antes de ser publicada y no se detalla un procedimiento específico de actualización de la GPC. Sobre el conflicto de interés, no se informa sobre los posibles vínculos de los autores de la GPC con la empresa fabricante de la tecnología. Se describe el proceso de formulación de recomendaciones, pero también se menciona que se usó el método Delphi en caso de no haber acuerdo en las recomendaciones.

Se evaluaron dos ETS para este dictamen. La primera, elaborada por el NICE evaluó ixekizumab para adultos con psoriasis en placas de moderada a grave (National Institute for Health and Care Excellence, 2017a). El informe final recomienda considerar a ixekizumab como una alternativa terapéutica para el tratamiento de la psoriasis en placas en adultos, bajo las siguientes condiciones: la enfermedad debe ser severa (PASI \geq 10 y un DLQI $>$ 10, y debe existir una falta de respuesta a las terapias sistémicas convencionales (como ciclosporina, metotrexato y PUVA¹⁹), o bien, estas opciones deben estar contraindicadas o resultar intolerables para el paciente, y el fabricante proporciona la tecnología con el descuento acordado en el esquema de acceso de pacientes. Sin embargo, estas recomendaciones son parcialmente aplicables

¹⁵ Disminución del 75 % del PASI basal.

¹⁶ Disminución del 90 % del PASI basal.

¹⁷ Suele considerarse que un valor I^2 superior al 35 % implica heterogeneidad.

¹⁸ Instrumento para la evaluación de la calidad de guías de práctica clínica

¹⁹ Terapia con psoraleno y radiación ultravioleta A.

a nuestra población objetivo debido a diferencias en los criterios de severidad de la enfermedad y la falta de recomendaciones para personas con alto riesgo de TB. La evidencia utilizada en esta evaluación provino de tres ECA doble ciego: UNCOVER-1, -2 y -3, que incluyeron un total de 3866 pacientes. En UNCOVER-1, ixekizumab fue comparado con placebo, mientras que UNCOVER-2 y UNCOVER-3 compararon ixekizumab tanto con placebo como con etanercept. En particular, los pacientes asignados al azar a ixekizumab tuvieron tasas de respuesta PASI 75 clínica y estadísticamente significativamente más altas que etanercept en la semana 12 (Odds ratio (OR) 13.28; IC 95 % 8.66 - 20.34 en UNCOVER-2; OR = 6.46; IC 95 %:4.42 - 9.45 en UNCOVER-3). Es importante destacar que la dosis recomendada de etanercept, según la ficha técnica aprobada por DIGEMID, es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Sin embargo, en los ECA UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3, la dosis utilizada fue de 50 mg de etanercept administrados dos veces por semana. En concordancia con la evaluación del comité de NICE, esta discrepancia en la dosis de etanercept podría haber subestimado el efecto de ixekizumab en comparación con etanercept. Asimismo, la mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) de ixekizumab fueron de leves a moderadamente graves, y no condujeron a la suspensión del tratamiento, mostrando una tolerabilidad similar a la de otros tratamientos biológicos aprobados. Respecto a la estimación de la costo-efectividad, se llevaron a cabo modelos de secuenciación de tres biológicos con cada uno de los siete tratamientos biológicos disponibles (ixekizumab, ustekinumab 90 mg, ustekinumab 45 mg, infliximab, adalimumab, etanercept y secukinumab) en el Reino Unido. Esta metodología se prefirió sobre la comparación de tratamientos individuales, ya que se consideró que reflejaba de manera más precisa la práctica clínica y permitía una evaluación más completa de las opciones de tratamiento a lo largo del tiempo. Las comparaciones por pares de las secuencias mostraron que ixekizumab, como primer tratamiento biológico en la vía de tratamiento, era costo-efectivo para el sistema de salud.

La ETS realizada por CADTH recomienda el uso de ixekizumab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave con respuesta inadecuada documentada, contraindicación o intolerancia a terapias sistémicas convencionales como metotrexato y ciclosporina ("CADTH Common Drug Reviews," 2016). De manera similar a la evaluación realizada por NICE, esta ETS fundamentó sus recomendaciones en UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3, siendo los dos últimos ensayos de particular interés para el presente dictamen dado que mostraron que ixekizumab fue superior a etanercept para mejorar sPGA, PASI 75 y la calidad de vida relacionada con la salud después de 12 semanas de tratamiento. En la ETS se informa que la proporción de pacientes que lograron al menos una mejora de 2 puntos en la sPGA en la semana 12 fue del 83 % y 81 % en el grupo de ixekizumab en comparación con el 36 % y 42 % en el grupo de etanercept en UNCOVER-2 y UNCOVER-3 respectivamente ($p < 0,001$). Asimismo, la proporción de pacientes que alcanzaron al menos una puntuación PASI 75 en la semana 12 fue del 90 % y 87 % en el grupo de ixekizumab en comparación con el

42 % y 53 % en el grupo de etanercept en UNCOVER-2 y UNCOVER-3 ($p < 0,001$). En relación a la calidad de vida, se encontró un beneficio para ixekizumab frente a etanercept en el cambio desde el inicio en la puntuación total del DLQI en la semana 12 ($p < 0.001$). El perfil de seguridad de ixekizumab fue comparable al de etanercept, con los efectos adversos más habituales reportados para ixekizumab siendo nasofaringitis, reacciones en el lugar de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, cefaleas y eritema en el sitio de inyección. En cuanto a los EAS, estos fueron considerados como infrecuentes ($< 1 \%$) e incluyeron condiciones como celulitis, apendicitis y depresión, sin que se observaran diferencias significativas entre los tratamientos con ixekizumab y etanercept. Las pérdidas debido a eventos adversos fueron mínimas ($< 1 \%$) y fueron mayores en pacientes tratados con ixekizumab en comparación con aquellos tratados con etanercept, y no condujeron a la interrupción del tratamiento ni resultaron en muertes relacionadas. En relación al costo-efectividad, la comparación directa entre ixekizumab e infliximab mostró que ixekizumab fue considerablemente más costoso, con un CEI de \$346,946 por AVAC adicional.

Se evaluó una RS con MA. Erichsen y cols. publicaron una RS cuyo objetivo fue evaluar y comparar la eficacia y seguridad de la terapia de inducción con productos biológicos dirigidos al eje inmunológico IL-23/IL-17 para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (Erichsen et al., 2020). La búsqueda de estudios se realizó en las bases de datos EMBASE y PubMed hasta el 2 de enero de 2019, incluyéndose 27 ECA elegibles de los cuales 4 ensayos fueron de ustekinumab, 4 de ixekizumab, 6 de secukinumab, 5 de brodalumab, 3 de guselkumab, 3 de tildrakizumab y 2 de risankizumab. Con la finalidad de responder la pregunta PICO del presente dictamen, se indagó las comparaciones directas con etanercept. Ixekizumab Q2W (RR = 3,14, IC 95 % 2,22-4,45) tuvo el mayor RR de alcanzar PASI 90, seguido por ixekuzimab Q4W (RR = 2,83, IC 95 % 2,29-3,49), secukinumab 300 mg (RR = 2,61, IC 95 % 2,06-3,31), secukinumab 150 mg (RR = 2,02, IC 95 % 1,58-2,59), tildrakizumab 100 mg (RR = 1,81, IC 95 % 1,40-2,34) y tildrakizumab 200 mg (RR = 1,71, IC 95 % 1,32-2,21). No hubo un aumento del riesgo de EA o EAS con ninguno de los biológicos en comparación con etanercept. Cabe mencionar que solo dos ECA abordaron específicamente la comparación de ixekizumab Q2W ($n = 736$ participantes) y etanercept ($n = 740$ participantes) para los desenlaces mencionados, el cual mostró ser superior en eficacia clínica y comparable en términos de seguridad y tolerabilidad en frente a etanercept. Sin embargo, este MA no responde directamente a la pregunta PICO debido a la población de interés, que incluía a pacientes sin respuesta o intolerantes a la terapia sistémica convencional, así como a aquellos con alto riesgo de TB; no obstante, contribuye a conocer la seguridad de la tecnología evaluada y sus comparadores.

En el análisis crítico se consideró que la RS tenía una confianza críticamente baja según la herramienta AMSTAR 2. La evidencia presentada en esta RS tiene algunas limitaciones que necesitan ser consideradas. Una de ellas es la ausencia de un protocolo establecido antes de la ejecución de la RS, lo que podría afectar la

transparencia y la replicabilidad del estudio. Por otro lado, se evaluó el riesgo de sesgo de publicación utilizando gráficos en embudo; sin embargo, los resultados de este análisis no fueron proporcionados en el informe. Además, es relevante señalar que uno de los autores de esta revisión mantuvo vínculos con la empresa fabricante de ixekizumab, lo que podría influir en la interpretación de los resultados y plantear preocupaciones sobre posibles conflictos de interés. En conjunto, estas limitaciones resaltan la importancia de interpretar los hallazgos de esta RS con precaución y considerar la posible influencia de los potenciales sesgos en la conclusión final.

Por otro lado, se evaluaron tres ECA²⁰. El UNCOVER-2 y UNCOVER-3 son ensayos clínicos prospectivos de fase 3, de diseño doble ciego y multicéntricos, conducido por Griffiths et al. que tuvieron por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ixekizumab en comparación con placebo o etanercept en pacientes con psoriasis generalizada de moderada a grave entre el 30 de mayo de 2012 y el 30 de diciembre de 2013; y entre el 11 de agosto de 2012 y el 27 de febrero de 2014 respectivamente (Griffiths et al., 2015). Los participantes elegibles fueron adultos de al menos 18 años de edad con diagnóstico confirmado de psoriasis en placas crónica durante al menos 6 meses antes de la aleatorización, BSA \geq 10 %, sPGA \geq 3 y un PASI \geq 12 en ambas visitas de selección y línea de base y ser candidatos para recibir fototerapia, terapia sistémica o ambas. Aunque según el material suplementario del estudio haber recibido terapia sistémica no biológico (PUVA, ciclosporina, corticosteroides, metotrexato, retinoides orales, entre otros) fue un criterio de exclusión, se informó en los resultados del estudio que alrededor del 93-98 % de los pacientes en cada grupo de estudio tenían antecedentes de haber recibido tratamiento previo. De estos pacientes, casi la mitad había recibido terapia sistémica no biológica en todos los brazos de tratamiento en ambos ECA, entre las que posiblemente se incluirían el metotrexato o la ciclosporina. Solo se exponen los detalles del tratamiento sistémico biológico previo mas no del sistémico no biológico en el material suplementario. Estos estudios llevan a cabo diversas comparaciones entre ixekizumab Q2W, ixekizumab Q4W, etanercept y placebo; no obstante, nos enfocamos en las comparaciones entre ixekizumab Q2W y etanercept a propósito del presente dictamen.

En UNCOVER 2, se incluyeron 351 pacientes en el grupo de ixekizumab y 358 en el grupo de etanercept en el análisis final de eficacia por intención a tratar. En relación a los desenlaces primarios a las 12 semanas, se observó que un 48.1 % (IC 97.5 % 41.2 – 55.0, $p < 0.0001$) más de pacientes tratados con ixekizumab Q2W lograron alcanzar un PASI75 en comparación con el grupo tratado con etanercept, mientras que para el desenlace sPGA 0/1, se observó una diferencia del 47.2 % (IC 97.5 % 39.9 % a 54.4 %, $p < 0.0001$) a favor de ixekizumab Q2W en comparación con etanercept. Además, se informó que ixekizumab Q2W fue superior a etanercept en los desenlaces clínicos de sPGA 0, PASI90, PASI100 y PASI en la semana 12.

²⁰ El documento de Griffiths et al, 2015 incluyó la publicación de dos ECAs (UNCOVER-2, UNCOVER-3)

En UNCOVER 3, se incluyeron 385 pacientes en el grupo de ixekizumab y 382 en el grupo de etanercept en el análisis final de eficacia por intención a tratar. Del mismo modo, los pacientes estaban bien equilibrados en cuanto a las características iniciales entre ambos grupos de tratamiento. En relación con los desenlaces primarios a las 12 semanas, se observó que un 33.9 % (IC 97.5 % 27.0 – 40.7, $p < 0.0001$) más de pacientes tratados con ixekizumab Q2W lograron alcanzar un PASI 75 en comparación con el grupo tratado con etanercept, mientras que para el desenlace sPGA 0/1, se observó una diferencia del 38.9 % (IC 97.5 % 31.7 % a 46.1 %, $p < 0.0001$) a favor de ixekizumab Q2W en comparación con etanercept. Además, también se informó que ixekizumab Q2W fue superior a etanercept en los desenlaces clínicos de sPGA 0, PASI90, PASI100 y PASI en la semana 12.

Adicionalmente, se evidenció una respuesta temprana con la intervención desde la semana 1. Una mayor proporción de pacientes alcanzó PASI 75 ya en la semana 1 para ixekizumab Q2W en comparación con etanercept en ambos estudios (UNCOVER-2: $p = 0,022$; UNCOVER-3: $p = 0,0003$). También, una mayor proporción de pacientes que recibieron ixekizumab Q2W alcanzaron PASI 90 en la semana 2 en comparación con etanercept en ambos estudios (UNCOVER-2: $p < 0,0001$; UNCOVER-3: $p = 0,0001$). Ixekizumab mostró una respuesta clínica favorable que se mantiene hasta la semana 12, con mejoras perceptibles desde las etapas iniciales del tratamiento, incluso a partir de la semana 1. Sin embargo, se necesita más ECA a largo plazo que comparen directamente ixekizumab con etanercept para evaluar la sostenibilidad de los efectos en el tiempo.

La calidad de vida medida por el cambio desde DLQI y “Numerical Rating Scale” (NRS) inicial, también mejoró en UNCOVER-2 y UNCOVER-3. DLQI mejoró a partir de la semana 2 y una mayor proporción de pacientes que recibieron ixekizumab Q2W alcanzaron un DLQI 0/ 1 en comparación con etanercept en ambos estudios ($p < 0,0001$). Asimismo, se observaron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que experimentaron una mejoría de 4 o más puntos en la escala NRS de prurito en el grupo ixekizumab 2QW en comparación con etanercept desde la semana 1 ($p < 0.0001$) en ambos estudios. Esta reducción fue clínicamente relevante, lo que sugiere que el tratamiento con ixekizumab proporcionó un alivio significativo del prurito en comparación con el tratamiento con etanercept desde el inicio del estudio. Ambos indicadores mostraron la misma tendencia hasta la semana 12 en ambos estudios.

En relación al perfil de seguridad, los datos agrupados de UNCOVER-2 y UNCOVER 3 revelan que una mayor frecuencia de EA, como reacciones en el sitio de inyección, infecciones respiratorias superiores y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, en pacientes tratados con ixekizumab Q2W en comparación con etanercept. Los EA serios, se revisaron individualmente de los resultados de seguridad obtenidos de clinicaltrials.gov, dado que la publicación original solo presentaba los resultados agrupados de ambos ECA. En UNCOVER 2, se registraron 8 EA serios entre 357

pacientes tratados con etanercept (2.24 %), mientras que en el grupo tratado con IXE2W se observaron 5 casos de EA serios entre 350 pacientes (1,43 %). En cuanto a UNCOVER 3, se reportaron 8 EA serios entre 382 pacientes tratados con etanercept (2,09 %), y 9 casos de EA serios entre 384 pacientes tratados con IXE2W (2,34 %). Dentro de estos, no se reportaron ningún EA serio que resultara en la interrupción del tratamiento o en fallecimiento.

Respecto del análisis crítico de los ECA, estos tuvieron un riesgo de sesgo bajo según la evaluación de RoB 2 de Cochrane²¹. No obstante, los ECA presentan sesgo de selección ya que la población del estudio estaba compuesta principalmente por personas de raza blanca, lo que puede limitar la generalización de los resultados a poblaciones más diversas en términos de genética y respuesta al tratamiento. La financiación del estudio por parte de Eli Lilly y la participación de todos los autores con vínculos con esta empresa, junto con el involucramiento de empleados de Eli Lilly en el análisis de datos y apoyo en la redacción del manuscrito, plantea un posible sesgo de publicación que podría influir en la presentación y la interpretación de los resultados del estudio (Lundh et al., 2017). Se debe mencionar que estos ECA podrían proporcionar cierta claridad respecto a la pregunta PICO de interés, ya que alrededor del 50 % de los participantes en UNCOVER-2 y el 45 % en UNCOVER-3 recibieron previamente tratamientos sistémicos no biológicos. No obstante, la falta de información detallada sobre estos medicamentos específicos utilizados y las razones de su interrupción no permite una evaluación precisa. Sin embargo, es plausible que este grupo incluya a pacientes que no respondieron adecuadamente o mostraron intolerancia al metotrexato o la ciclosporina. Finalmente, estos ECA señalan que los pacientes con VIH fueron excluidos de los análisis, lo que significa que la información obtenida no puede ser aplicable para esta población en particular, que representa un grupo de alto riesgo para la TB.

El análisis de subgrupos de Valenzuela y colegas (Valenzuela et al., 2017) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ixekizumab en pacientes latinoamericanos con psoriasis de moderada a grave en el estudio UNCOVER-3. El análisis incluyó a 102 pacientes latinoamericanos aleatorizados (2:2:2:1) y estratificados por centro para la administración de placebo (n = 14), etanercept 50 mg 2QW (n = 30), o ixekizumab 160 mg como dosis inicial y 80 mg Q2W (n = 29) o Q4W (n = 29). Un total de 76 (74,5 %) pacientes eran de Chile, 21 (20,6 %) pacientes eran de Argentina y 5 (4,9 %) pacientes eran de México. Las características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes latinoamericanos estuvieron equilibradas entre los brazos de tratamiento.

El régimen de ixekizumab Q2W (96,6 % IC 95 % 82,8-99,4) mostró una proporción significativamente mayor que etanercept (70,0 % IC 95 % 52,1-83,3) para alcanzar

²¹ Herramienta recomendada para evaluar el riesgo de sesgo en los ensayos aleatorios incluidos en las revisiones Cochrane.

sPGA 0/1 ($p < 0,001$). Se observaron mejoras significativas en los desenlaces frente a etanercept ($p < 0,001$) de PASI 90 y PASI 100. Para el desenlace coprimario PASI 75 y secundario DLQI a las 12 semanas, no se encontraron diferencias estadísticamente diferentes frente a etanercept. No obstante, este tratamiento mostró eficacia en comparación a etanercept en alcanzar resultados positivos tempranos en PASI 75 ($p < 0,001$), evidenciados desde la semana 2 de iniciado el tratamiento, lo que subraya la rapidez de su acción terapéutica y su potencial para proporcionar alivio precoz a los pacientes. En términos de seguridad y tolerabilidad, aunque ixekizumab Q2W mostró una incidencia más alta de EAS en comparación con etanercept durante las primeras 12 semanas de tratamiento, el perfil general de seguridad fue consistente con su mecanismo de acción y el perfil de seguridad previamente mostrado y no resultó en una tasa significativa de discontinuación del tratamiento. Los EA más comunes estuvieron relacionados con el sitio de inyección y nasofaringitis. No se reportaron muertes ni EA de preocupación particular como la TB activa en el periodo de estudio hasta la semana 12, lo cual es un problema de seguridad particular en América Latina. Adicionalmente, el ECA incluyó un análisis de la eficacia a largo plazo de ixekizumab Q4W hasta la semana 60. Sin embargo, este análisis se excluyó de la evaluación actual debido a la ausencia de datos con un control a largo plazo con etanercept, lo que limita la capacidad para evaluar los resultados extendidos.

La valoración del riesgo de sesgo conforme a la herramienta RoB 2 de Cochrane correspondería a un alto riesgo de sesgo. La presencia de patrocinio/financiamiento por parte de la compañía fabricante y el hecho de que 5 de los 7 autores mantengan vínculos con el fabricante de ixekizumab aumentan el riesgo de sesgo de publicación, lo que podría influir en la presentación y la interpretación de los resultados del estudio (Lundh et al., 2017). Aunque el estudio incluyó pacientes de Chile, Argentina y México, la mayoría de los participantes eran de raza blanca, lo que no refleja adecuadamente la diversidad étnica de la población latinoamericana. Este desequilibrio puede introducir un sesgo de selección en los resultados. Finalmente, el análisis de subgrupos después de que los datos ya fueron recolectados puede llevar a hallazgos que son resultado del azar en lugar de diferencias reales entre grupos. Esto es relevante dado que el estudio no fue diseñado originalmente con el poder estadístico para evaluar estos subgrupos específicos.

En general, la evidencia incluida se deriva principalmente de los ECA UNCOVER-2 y UNCOVER-3. Es crucial considerar que la evidencia con un grupo control de ixekizumab se limita al periodo de inducción hasta la semana 12. Más allá de esta etapa, existe una falta de un tratamiento control con etanercept en los estudios disponibles hasta 60 semanas, 108 semanas o incluso 5 años (Blauvelt et al., 2021; Blauvelt, Gooderham, Iverson, et al., 2017; Gordon et al., 2016). Esto es especialmente relevante dado que la psoriasis es una enfermedad crónica que demanda resultados sólidos, a largo plazo en términos de eficacia y seguridad.

Cabe destacar que, la población del presente dictamen fueron adultos con psoriasis severa con respuesta inadecuada o intolerancia a terapia convencional sistémica (ciclosporina, metotrexate y acitretin) y alto riesgo de infección por TB. En este sentido, la evidencia no permite determinar la eficacia y seguridad de ixekizumab en la población de interés de la pregunta PICO, ya que la población incluida en ambos ECA basales excluyó a pacientes que habían recibido terapias sistémicas no biológicas como PUVA, ciclosporina, corticosteroides, metotrexato y retinoides orales. Además, se excluyeron a pacientes con VIH, quienes son individuos con alto riesgo de TB.

En este dictamen se utilizaron como comparadores a infliximab y etanercept. Según la información de las fichas técnicas registradas en la DIGEMID, las principales contraindicaciones de uso de estos biológicos son la hipersensibilidad al componente principal o alguno de sus excipientes e infecciones activas (Jansen & Johnson & Johnson, 2022; Pfizer, 2019). Si bien se han documentado casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes tratados con estos biológicos, la evidencia se basa en reportes de casos (Abu Shaikha et al., 2012; Sánchez-Moya & Dauden, 2011; Solovan & Chiticariu, 2013) y estudios observacionales con una incidencia aproximada del 1 % (Ergun et al., 2015; Guinard et al., 2016). No obstante, es crucial señalar que, por las características inherentes de estos tipos de estudios, no es posible establecer una relación de causalidad entre la terapia anti TNF- α y la TB activa. Sumado a esto, no se encontraron resultados positivos en los tests de complejo Mycobacterium tuberculosis en el grupo tratado con etanercept en el estudio UNCOVER-2, así como no se reportaron casos nuevos de TB pulmonar en el grupo tratado con etanercept en UNCOVER-3. Finalmente, la GPC de AAD también sugiere que los pacientes con VIH pueden recibir inhibidores del TNF- α si están en terapia antirretroviral de gran actividad, tienen niveles normales de CD4 y carga viral indetectable. Por lo tanto, la terapia anti TNF- α no estaría contraindicada en pacientes con riesgo de TB, siempre y cuando se realice un seguimiento adecuado durante el tratamiento.

Además, el Dictamen Preliminar N° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, en el que se evaluó ustekinumab en comparación a etanercept/infliximab en pacientes adultos con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica que no respondieron adecuadamente a fototerapia y tratamiento sistémico convencional con un enfoque especial en el riesgo de reactivación de TB, no aprobó el uso de ustekinumab (IETSI-EsSalud, 2018). El ECA ACCEPT de etiqueta abierta, la principal fuente primaria de evidencia seleccionada para esta ETS previa, muestra que, a pesar de una diferencia del 10.7 % en los pacientes que logran un PASI 75 y del 13.3 % en aquellos que logran un PASI 90 a las 12/16 semanas con ustekinumab en comparación con etanercept, no se tradujo en un beneficio clínico evidente. No se observó una mejora clínicamente relevante en la calidad de vida del paciente ni una disminución significativa en la incidencia de EA serios. Además, se destaca el componente subjetivo del desenlace PASI y la naturaleza abierta del ECA, lo que debilita la solidez de estos hallazgos. Por otra parte, la evidencia de MA directa e indirecta utilizada en este dictamen previo señala que no hubo

diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab e infliximab en el número de sujetos de estudio que consiguió el objetivo terapéutico de PASI 90 y de PGA a las 12/16 semanas, o diferencias estadísticamente significativas a favor de infliximab en relación al desenlace PASI 75. Al analizar el riesgo de retiro del estudio por motivo de cualquier EA, ustekinumab presentó un OR de 0,24 (IC 95 %: 0,10-0,57) frente a infliximab. Es decir, tanto ustekinumab como infliximab son similares en términos de eficacia, pero ustekinumab podría estar asociado con un menor riesgo de retiro del estudio debido a EA en comparación con infliximab. Finalmente, el cuerpo de evidencia de esta ETS previa destaca que no se recomienda la utilización de agentes anti-TNF en pacientes con infecciones activas o con una susceptibilidad incrementada para desarrollar tuberculosis nueva. Sin embargo, esta recomendación es de grado C, lo que implica la ausencia de respaldo por ECA o MA. En su lugar, se fundamenta en un consenso de expertos, el cual se apoya en investigaciones sobre enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante. Por consiguiente, si bien se podrían emplear los agentes anti-TNF, se sugiere hacerlo con precaución y evaluando cuidadosamente el riesgo individual de cada paciente.

Para este dictamen, no se encontraron ECA fase 3 que comparen ixekizumab contra infliximab en relación a eficacia y seguridad en la población de interés. Es relevante destacar que ninguna puntuación de gravedad empleada para evaluar la psoriasis cumple con todos los criterios necesarios para ser considerada como una puntuación ideal (Puzenat et al., 2010). No obstante, entre todas las opciones, el PASI 75 es el más ampliamente estudiado y validado, especialmente en pacientes con enfermedad grave (Spuls et al., 2010). Esto es especialmente importante dado que la población objetivo de este dictamen se compone precisamente de pacientes con un grado severo de afección por psoriasis. Para la comparación entre ixekizumab e infliximab se acudió a un MA en red (Xu et al., 2019). Este estudio determinó que, para alcanzar un PASI 75, infliximab (SUCRA 0,962) fue superior a ixekizumab (SUCRA 0,783). En relación a la seguridad, ixekizumab (SUCRA 0,39) tuvo menos riesgo de cefalea que infliximab (SUCRA 0,130), pero infliximab (SUCRA 0,633) tuvo menos riesgo de infección que ixekizumab (SUCRA 0,145). Cabe destacar que no se informaron comparaciones indirectas en relación a calidad de vida medido con DLQI. Aun así, los pacientes con psoriasis prefieren biológicos con una vía de administración y un calendario de visitas menos frecuentes y un menor riesgo de infecciones graves (Tada et al., 2023). En consecuencia, infliximab sería una alternativa de tratamiento que no muestra problemas de seguridad en términos de un mayor riesgo de infecciones o TB con su uso, lo cual es un elemento importante a tener en consideración en la población de la presente pregunta PICO.

En conclusión, se consideraron los siguientes argumentos para tomar una decisión: 1) actualmente en el contexto de EsSalud, los pacientes con la condición de interés son tratados con inhibidores de TNF- α (etanercept e infliximab) que cuenta con una amplia experiencia de uso en la institución; 2) no se cuenta con ECA que evalúen

específicamente a la población objetivo del dictamen; 3) Tanto las GPC, ETS y RS utilizan como fuente de información primaria a los ECA UNCOVER-2 y UNCOVER-3, sin abordar exactamente a la población de interés del presente dictamen, por lo que, existe aún incertidumbre en la relación riesgo-beneficio de ixekizumab versus los biológicos disponibles en la institución para la población objetivo; 4) Los ECA UNCOVER-2 y UNCOVER-3 excluyeron a gran parte de la población del presente dictamen (pacientes que habían recibido terapia no biológica sistémica y pacientes con VIH) y solo tienen resultados a 12 semanas de seguimiento, lo que no permite observar resultados a largo plazo en esta enfermedad crónica; 5) algunas GPC consideran que, durante el uso de un biológico en pacientes con psoriasis y riesgo de TB, se debe realizar un monitoreo pretratamiento en la búsqueda de una posible infección activa; 6) la evidencia indirecta de un MA en red sugiere que infliximab no incrementa el riesgo de ocurrencia de infecciones serias; 7) la incertidumbre en la relación riesgo-beneficio de ixekizumab frente a los comparadores disponibles en la población objetivo del presente dictamen (etanercept e infliximab), no justifica la inversión de recursos en el financiamiento del tratamiento propuesto.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de ixekizumab para pacientes adultos con psoriasis severa con respuesta inadecuada o intolerancia a terapia convencional sistémica (ciclosporina, metotrexate y acitretin) y alto riesgo de infección por TB.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abu Shaikha, S., Mansour, K., & Riad, H. (2012). Reactivation of Tuberculosis in Three Cases of Psoriasis after Initiation of Anti-TNF Therapy. *Case Reports in Dermatology*, 4(1), 41–46. <https://doi.org/10.1159/000337145>
- Amatore, F., Villani, A. P., Tauber, M., Viguier, M., & Guillot, B. (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), 464–483. <https://doi.org/10.1111/JDV.15340>
- Blauvelt, A., Gooderham, M., Iversen, L., Ball, S., Zhang, L., Agada, N. O., & Reich, K. (2017). Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(5), 855–862. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2017.06.153>
- Blauvelt, A., Gooderham, M., Iverson, L., Ball, S., Agada, N., & Zhang, L. (2017). Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderateto-severe plaque psoriasis: results through 108 weeks of a randomized, phase III clinical trial (UNCOVER-3). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(6), AB112. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.445>
- Blauvelt, A., Lebwohl, M. G., Mabuchi, T., Leung, A., Garrelts, A., Crane, H., ElMaraghy, H., Patel, H., Ridenour, T., See, K., Gallo, G., & Paul, C. (2021). Long-term efficacy and safety of ixekizumab: A 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(2), 360–368. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2020.11.022>
- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., Fervers, B., Graham, I. D., Grimshaw, J., Hanna, S. E., Littlejohns, P., Makarski, J., & Zitzelsberger, L. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 182(18). <https://doi.org/10.1503/CMAJ.090449>
- Burden, A. D., Hilton Boon, M., Leman, J., Wilson, H., Richmond, R., & Ormerod, A. D. (2010). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: summary of SIGN guidance. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 341(7780), 987–989. <https://doi.org/10.1136/BMJ.C5623>
- CADTH Common Drug Reviews. (2016). In *CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Ixekizumab: (Taltz — Eli Lilly Canada Inc.): Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health © 2016 cadth.
- Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. (2016). 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 20(5), 375. <https://doi.org/10.1177/1203475416655705>
- Carrascosa, J. M., Puig, L., Belinchón Romero, I., Salgado-Boquete, L., del Alcázar, E., Andrés Lencina, J. J., Moreno, D., & de la Cueva, P. (2022). Practical update of the Recommendations Published by the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GPS) on the Treatment of Psoriasis with Biologic Therapy. Part 1. Concepts and General Management of Psoriasis with Biologic

- Therapy. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 113(3), 261–277.
<https://doi.org/10.1016/J.AD.2021.10.003>
- Castro, J. R., Manuel, A., Franco, D., César, F., González, F., Ángela, A., & Londoño García, M. (2022). Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia: ACTUALIZACIÓN 2022. *Revista de La Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. <https://doi.org/10.29176/2590843X.1719>
- Ergun, T., Seckin, D., Baskan Bulbul, E., Onsun, N., Ozgen, Z., Unalan, P., Alpsoy, E., & Karakurt, S. (2015). The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *International Journal of Dermatology*, 54(5), 594–599.
<https://doi.org/10.1111/IJD.12628>
- Erichsen, C. Y., Jensen, P., & Kofoed, K. (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. (2023). *Petitorio Farmacológico de EsSalud*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/>
- European Medicines Agency. (2023). *Taltz*.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>
- Fatani, M. I. A., Hamadah, I. R. A., Alajlan, M. A., Binamer, Y., Alharbi, A. H. S., Alruwaili, A. F. S., Aldayel, M. A. A., Alenzi, K. A. O., Mubarki, S. M., Khardaly, A. M., Alomari, B. A. A., Almudaiheem, H. Y., Al-Jedai, A., & Eshmawi, M. T. Y. (2022). Saudi consensus statement on biologic treatment of chronic plaque psoriasis (2020). *The Journal of Dermatological Treatment*, 33(4), 1916–1930.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1950601>
- Food and Drug Administration. (2022). *Taltz (ixekizumab)*.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125521s024lbl.pdf
- Gisondi, P., Fargnoli, M. C., Amerio, P., Argenziano, G., Bardazzi, F., Bianchi, L., Chiricozzi, A., Conti, A., Corazza, M., Costanzo, A., Dapavo, P., de Simone, C., Fabbrocini, G., Feliciani, C., Foti, C., Girolomoni, G., Guarneri, C., Marzano, A. V., Micali, G., ... Calzavara-Pinton, P. (2022). Italian adaptation of EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of chronic plaque psoriasis. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, 157(Suppl. 1 to No. 1), 1–78. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.07132-2>
- Gomez, M., Amaya, M., García, L., Rincón, C., Perea, F., Godinez, L., Serrano, L., Hierro, S., Estrada, L., Navarro, C., Aceves, M., Villanueva, G., García, R., Podoswa, N., López, A., Maldonado, C., Abaroa, F., & Arévalo, A. (2021). *Guía de práctica clínica: manejo de la psoriasis moderada a grave con tratamientos sistémicos convencionales y sistémicos biológicos en el entorno del Sistema de Salud Mexicano*. Academia Mexicana de Dermatología. https://071d2186-dd73-483c-9a76-5f7e2b5bca70.filesusr.com/ugd/f187f1_651eb668a34b494f9a4be43a8b8773cc.pdf
- Gordon, K. B., Blauvelt, A., Papp, K. A., Langley, R. G., Luger, T., Ohtsuki, M., Reich, K., Amato, D., Ball, S. G., Braun, D. K., Cameron, G. S., Erickson, J., Konrad, R. J., Muram, T. M., Nickoloff, B. J., Osuntokun, O. O., Secrest, R. J., Zhao, F., Mallbris, L., & Leonardi, C. L. (2016). Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 345–356.

https://doi.org/10.1056/NEJMOA1512711/SUPPL_FILE/NEJMOA1512711_DISCLOSURES.PDF

- Greb, J. E., Goldminz, A. M., Elder, J. T., Lebwohl, M. G., Gladman, D. D., Wu, J. J., Mehta, N. N., Finlay, A. Y., & Gottlieb, A. B. (2016). Psoriasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16082. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>
- Griffiths, C. E. M., Armstrong, A. W., Gudjonsson, J. E., & Barker, J. N. W. N. (2021). Psoriasis. *The Lancet*, 397(10281), 1301–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)
- Griffiths, C. E. M., Reich, K., Lebwohl, M., Van De Kerkhof, P., Paul, C., Menter, A., Cameron, G. S., Erickson, J., Zhang, L., Secrest, R. J., Ball, S., Braun, D. K., Osuntokun, O. O., Heffernan, M. P., Nickoloff, B. J., & Papp, K. (2015). Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from two phase 3 randomised trials. *The Lancet*, 386(9993), 541–551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60125-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60125-8)
- Guinard, E., Bulai Livideanu, C., Barthélémy, H., Viguier, M., Reguai, Z., Richard, M. A., Jullien, D., Beneton, N., Bara, C., Vabres, P., Grandvilllemin, A., Marguery, M. C., Amelot, F., Konstantinou, M. P., Bagheri, H., & Paul, C. (2016). Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a French nationwide retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(8), 1336–1341. <https://doi.org/10.1111/JDV.13633>
- IETSI-EsSalud. (2018). *Eficacia y seguridad de ustekinumab en comparación con infliximab y etanercept en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, con especial enfoque en el riesgo de reactivación de TBC*. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. . https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_009_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf
- Jansen, & Johnson & Johnson. (2022). *REMICADE® Infliximab*. DIGEMID. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00895_V01.pdf
- Kogan, N., Raimondo, N., Gusic, S. E., Izcovich, A., Abarca Duran, J. A., Barahona-Torres, L., Blanco, O., Quintana, G. B., Briones, M. C., Castro, C., Castro Vargas, E. G., Criniti, J., Diez de Medina, J. C., Franco, M., Gómez, M., Levrero, V. P., Martínez López, J. E., & Valenzuela, F. (2019). Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO - Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society). *International Journal of Dermatology*, 58 Suppl 1(S1), 4–28. <https://doi.org/10.1111/IJD.14471>
- Kolios, A. G. A., Yawalkar, N., Anliker, M., Boehncke, W. H., Borradori, L., Conrad, C., Gilliet, M., Häusermann, P., Itin, P., Laffitte, E., Mainetti, C., French, L. E., & Navarini, A. A. (2016). Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology*, 232(4), 385–406. <https://doi.org/10.1159/000445681>
- Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.PUB3>
- Menter, A., Strober, B. E., Kaplan, D. H., Kivelevitch, D., Prater, E. F., Stoff, B., Armstrong, A. W., Connor, C., Cordero, K. M., Davis, D. M. R., Elewski, B. E., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., Gottlieb, A. B., Kavanaugh, A., Kiselica, M., Korman, N. J., Kroshinsky,

- D., Lebwohl, M., ... Elmets, C. A. (2019a). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 1029–1072. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2018.11.057>
- Menter, A., Strober, B. E., Kaplan, D. H., Kivelevitch, D., Prater, E. F., Stoff, B., Armstrong, A. W., Connor, C., Cordoro, K. M., Davis, D. M. R., Elewski, B. E., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., Gottlieb, A. B., Kavanaugh, A., Kiselica, M., Korman, N. J., Kroshinsky, D., Lebwohl, M., ... Elmets, C. A. (2019b). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 1029–1072. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2018.11.057>
- Nast, A., Smith, C., Spuls, P. I., Avila Valle, G., Bata-Csörgö, Z., Boonen, H., De Jong, E., Garcia-Doval, I., Gisondi, P., Kaur-Knudsen, D., Mahil, S., Mälkönen, T., Maul, J. T., Mburu, S., Mrowietz, U., Reich, K., Remenyik, E., Rønholt, K. M., Sator, P. G., ... Dressler, C. (2020). EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(11), 2461–2498. <https://doi.org/10.1111/JDV.16915>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2017a). *Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis*. Technology Appraisal Guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta442>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2017b). *Psoriasis: assessment and management*. Clinical Guideline [CG153]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/>
- National Psoriasis Foundation. (2022). *Psoriasis Statistics*. <https://www.psoriasis.org/psoriasis-statistics/>
- Nestle, F. O., Kaplan, D. H., & Barker, J. (2009). Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 361(5), 496–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595>
- Parisi, R., Iskandar, I. Y. K., Kontopantelis, E., Augustin, M., Griffiths, C. E. M., & Ashcroft, D. M. (2020). National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*, 369. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1590>
- Peng, C., Xu, X., Chen, W., Li, X., Yi, X., Ding, Y., Yu, N., & Lu, J. (2021). Epidemiological Variations in the Global Burden of Psoriasis, an Analysis With Trends From 1990 to 2017. *Frontiers in Medicine*, 8, 585634. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.585634>
- Pfizer. (2019). *ENBREL® (Etanercept)*. DIGEMID. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00583_V01.pdf
- Prignano, F., Pescitelli, L., Trovato, E., Di Cesare, A., Cuccia, A., Mazzatenta, C., Pellegrino, M., Marsili, F., Castelli, A., Brandini, L., Niccoli, M. C., Taviti, F., Ricceri, F., Panduri, S., Buggiani, G., Ghilardi, A., Rubegni, P., Romanelli, M., & Pimpinelli, N. (2022). Tuscany consensus for the treatment of moderate-severe psoriasis: update and focus on practical guidelines for place in therapy of anti-IL-17 and anti-IL-23 biologics. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, 157(6), 469–479. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.22.07355-8>

- Puzenat, E., Bronsard, V., Prey, S., Gourraud, P. A., Aractingi, S., Bagot, M., Cribier, B., Joly, P., Jullien, D., Le Maitre, M., Paul, C., Richard-Lallemand, M. A., Ortonne, J. P., & Aubin, F. (2010). What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 24 Suppl 2(SUPPL. 2)*, 10–16. <https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2009.03562.X>
- Romiti, R., Carvalho, A. V. E. de, Duarte, G. V., & Dermatologia, G. de T. do C. B. de P. da S. B. de. (2021). Brazilian Consensus on Psoriasis 2020 and Treatment Algorithm of the Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia, 96(6)*, 778. <https://doi.org/10.1016/J.ABD.2021.03.007>
- Saeki, H., Terui, T., Morita, A., Sano, S., Imafuku, S., Asahina, A., Komine, M., Etoh, T., Igarashi, A., Torii, H., Abe, M., Nakagawa, H., Watanabe, A., Yotsuyanagi, H., & Ohtsuki, M. (2020). Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version). *The Journal of Dermatology, 47(3)*, 201–222. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15196>
- Sánchez-Moya, A. I., & Dauden, E. (2011). Incidence of tuberculosis infection in psoriatic patients on anti-TNF therapy: report of a case series with 144 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 25(6)*, 730–733. <https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2010.03836.X>
- Smith, C. H., Jabbar-Lopez, Z. K., Yiu, Z. Z., Bale, T., Burden, A. D., Coates, L. C., Cruickshank, M., Hadoke, T., MacMahon, E., Murphy, R., Nelson-Piercy, C., Owen, C. M., Parslew, R., Peleva, E., Pottinger, E., Samarasekera, E. J., Stoddart, J., Strudwicke, C., Venning, V. A., ... Mohd Mustapa, M. F. (2017). British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *British Journal of Dermatology, 177(3)*, 628–636. <https://doi.org/10.1111/BJD.15665>
- Smith, C. H., Yiu, Z. Z. N., Bale, T., Burden, A. D., Coates, L. C., Edwards, W., MacMahon, E., Mahil, S. K., McGuire, A., Murphy, R., Nelson-Piercy, C., Owen, C. M., Parslew, R., Uthman, O. A., Woolf, R. T., Manounah, L., Ezejimofor, M. C., Exton, L. S., & Mohd Mustapa, M. F. (2020). British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *British Journal of Dermatology, 183(4)*, 628–637. <https://doi.org/10.1111/BJD.19039>
- Sociedad Argentina de Psoriasis. (2020). *Guías Argentinas de tratamiento sistémico de la Psoriasis moderada a severa en pacientes adultos*. https://www.soarpsa.org/recursos/archivos/AG_psoriasis_2020_espanol.pdf
- Solovan, C., & Chiticariu, E. (2013). Psoriasis, Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy, and Tuberculosis: Report of Three Challenging Cases and Literature Review. *Infectious Diseases and Therapy, 2(1)*, 59–73. <https://doi.org/10.1007/S40121-013-0003-9/TABLES/2>
- Spuls, P. I., Lecluse, L. L. A., Poulsen, M. L. N. F., Bos, J. D., Stern, R. S., & Nijsten, T. (2010). How Good Are Clinical Severity and Outcome Measures for Psoriasis?: Quantitative Evaluation in a Systematic Review. *Journal of Investigative Dermatology, 130(4)*, 933–943. <https://doi.org/10.1038/JID.2009.391>
- Sutaria, N., & Au, S. C. (2021). Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. *The Journal of Dermatological Treatment, 32(6)*, 617–620. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1688756>

- Tada, Y., Itakura, A., Hosono, K., & Kawamura, T. (2023). Psoriasis patient preferences for the use of biologics during the coronavirus era. *The Journal of Dermatology*, 50(5), 596–607. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16703>
- Takeshita, J., Grewal, S., Langan, S. M., Mehta, N. N., Ogdie, A., Van Voorhees, A. S., & Gelfand, J. M. (2017). Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), 377. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2016.07.064>
- Valenzuela, F., Araya, I., Arellano, J., Armijo, D., Correa, H., Cruz, C. D. la, Galimany, L., Gugliemetti, A., Jaque, A., Pizarro, C., Riveros, T., María, P. S., & Valdes, P. (2022). Actualización guías clínicas chilenas para el manejo de la psoriasis. *Revista Chilena de Dermatología*, 36(3). <https://doi.org/10.31879/RCDERM.V36I3.392>
- Valenzuela, F., de la Cruz Fernandez, C., Galimberti, R. L., Gürbüz, S., McKean-Matthews, M., Goncalves, L., & Romiti, R. (2017). Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis: Subgroup analysis of Latin American patients in the phase 3 randomized UNCOVER-3 study. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 108(6), 550–563. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2017.02.005>
- van der Kraaij, G. E., Balak, D. M. W., Busard, C. I., van Cranenburgh, O. D., Chung, Y., Driessen, R. J. B., de Groot, M., de Jong, E. M. G. J., Kemperman, P. M. J. H., de Kort, W. J. A., Karsch, S. A., Lamberts, A., Lecluse, L. L. A., van Lümig, P. P. M., Menting, S. P., Prens, E. P., van den Reek, J. M. P. A., Seyger, M. M. B., Thio, H. B., ... Spuls (Chair), P. I. (2019). Highlights of the updated Dutch evidence- and consensus-based guideline on psoriasis 2017. *The British Journal of Dermatology*, 180(1), 31. <https://doi.org/10.1111/BJD.17198>
- Vanderpuye-Orgle, J., Zhao, Y., Lu, J., Shrestha, A., Sexton, A., Seabury, S., & Lebwohl, M. (2015). Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(6), 961-967.e5. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2015.02.1099>
- World Health Organization. (2021). Global Report on Psoriasis. World Health Organization. *World Health Organization. (2016). Global Report on Psoriasis. World Health Organization*, 44. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf .
- Xu, G., Xia, M., Jiang, C., Yu, Y., Wang, G., Yuan, J., & Duan, X. (2019). Comparative efficacy and safety of thirteen biologic therapies for patients with moderate or severe psoriasis: A network meta-analysis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 139(4), 289–303. <https://doi.org/10.1016/J.JPHS.2018.12.006>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de febrero de 2024		
Estrategia	#1	(Psoriasis[Mesh] OR Psoriasis[tiab] OR Pustulosis[tiab] OR Psoriatic*[tiab])	69525
	#2	(Ixezumab[Supplementary Concept] OR Ixezumab[tiab] OR IXE[tiab] OR Taltz[tiab])	1102
	#3	(Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	1810843
	#4	#1 AND #2 AND #3	272

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de febrero de 2024		
Estrategia	#1	MH Psoriasis	98
	#2	Psoriasis:ti,ab,kw	9873
	#3	Pustulosis:ti,ab,kw	194
	#4	Psoriatic*:ti,ab,kw	3987
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	11432
	#6	Ixezumab:ti,ab,kw	647
	#7	IXE:ti,ab,kw	365
	#8	Taltz:ti,ab,kw	12
	#9	#6 OR #7 OR #8	648
	#10	#5 AND #9	499

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de febrero de 2024		
Estrategia	#1	ixekizumab OR ixe OR taltz AND (db:("LILACS"))	5