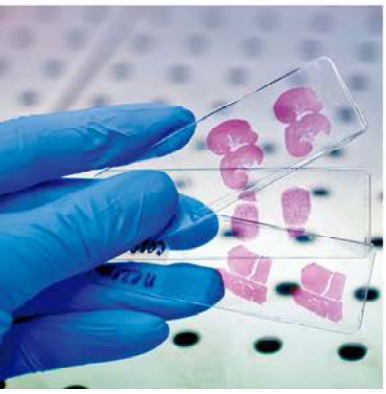
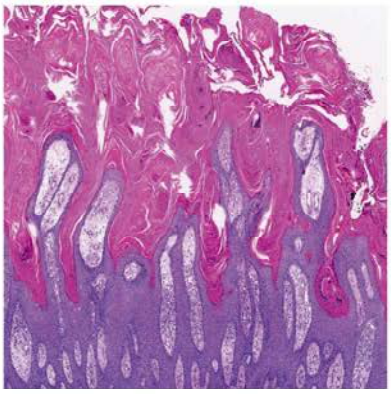




Tesis Doctoral

APORTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL AL ANÁLISIS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE

Enrique Herrera Acosta

Málaga, 2021

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

AUTOR: Enrique Herrera Acosta

https://orcid.org/0000-0001-8492-2165

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode
Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.
No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

“APORTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL AL ANÁLISIS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE”

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Dermatología

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud

Memoria presentada por

ENRIQUE HERRERA ACOSTA

para optar al grado de doctor

DIRECTORES:

Dr. Jorge Alonso Suarez Pérez

Dr. Ricardo Juan Bosch García

TUTOR:

Dr. José Aguilera Arjona

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña ENRIQUE HERRERA ACOSTA
Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada:

Realizada bajo la tutorización de JOSÉ AGUILERA ARJONA y dirección de RICARDO JUAN BOSCH GARCÍA Y JORGE ALONSO SUAREZ PÉREZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 11 de ENERO de 2021

Fdo.:

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

D. Ricardo Juan Bosch García,

Profesor Titular de dermatología en Málaga, adscrita al Área del departamento de medicina y dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

CERTIFICA Que D. Enrique Herrera Acosta

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **"Aportación de los estudios de práctica clínica real al análisis de la terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada y grave"**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga 11 de enero dos mil veintiuno

Dr Ricardo Juan Bosch García

Director de tesis

Dr. Jorge Alonso Suarez Pérez

Director de tesis

Dr. José Aguilera Arjona

Tutor/a de Tesis

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha sido el fruto del esfuerzo de muchas personas y de una inversión en tiempo que he podido robar gracias a la ayuda y compresión de mi familia y compañeros.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, Dr. Ricardo Bosch y al Dr. Jorge Suarez por su inestimable ayuda, paciencia y comprensión. Jorge, en este tiempo me has demostrado lo que realmente significa las palabras amistad y lealtad, nunca te podre agradecer tu generosidad y sobre todo la confianza que has tenido en mí, sin ti nunca lo hubiera logrado.

Al Dr. Aguilera, por estar siempre ahí cuando te he necesitado.

A mis compañeros del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, sobre todo al Dr. Garriga y al Dr. Patricio López, esta tesis es en gran parte vuestra.

A mis padres, por estar siempre a mi lado, por ponerme los pies en la tierra y enseñarme el significado de la palabra “familia” y ser un ejemplo constante de vida.

Al Prof. Herrera Ceballos, por enseñarme cada día todo lo que se puede ser a base de esfuerzo y tesón, por ser persona, jefe ejemplar y tener paciencia infinita. Nunca dejaste de creer en mí. Gracias Papá.

A mis hermanas, los tres juntos somos indestructibles.

Y por último a Lara, mi compañera de viaje, esto, como todo es para ti. Siento haber robado tiempo a nuestro mejor proyecto, Carla, Enrique y Gabriela. A ti, por ayudarme, por empujarme cuando estaba perdido, por ser ejemplo y enseñarme que nunca es “tarde”, si las cosas se miran con los ojos adecuados.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN 1

1. INMUNOPATOGÉNESIS 2
   1.1 La respuesta inmune innata 9
      1.1.1 Componentes celulares 9
      1.1.2 Macrófagos y neutrófilos 10
      1.1.3 Citoquinas 10
   1.2 La respuesta adaptativa 13
      1.2.1 Componentes celulares 13
2. TRATAMIENTO 16
   2.1 Agentes biológicos 18
      2.1.1 Inhibidores del TNF-alfa 19
      2.1.2 Inhibidores de la INTERLEUQUINA 17 (IL-17) 26
      2.1.3 Inhibidores de la interleuquina 23 (IL-23) y citoquinas relacionadas 32
   2.2 Estudios analizados 40
      2.2.1 ESTUDIO ERASURE: Secukinumab versus Placebo 40
      2.2.2 ESTUDIO FIXTURE: Secukinumab versus Etanercept y versus Placebo 43
      2.2.3 ESTUDIO CLEAR: Secukinumab versus Ustekinumab 47
      2.2.4 ESTUDIO IXORA : Ixekizumab versus Ustekinumab 49

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 50

1. HIPÓTESIS 51
2. OBJETIVOS 51

MATERIAL Y MÉTODOS 52

1. DISEÑO DEL ESTUDIO 53
2. POBLACIÓN A ESTUDIO 53
3. VARIABLES 54
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 54

RESULTADOS 56

1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES PROCEDENTES DE ENSAYOS CLÍNICOS CLEAR, E IXORA CON LOS PACIENTES DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL 57
2. ESTUDIOS COMPARATIVOS DE USTEKINUMAB, SECUKINUMAB E IXEKIZUMAB A 52 SEMANAS DE SEGUIMIENTO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL 60
   2.1. Secukinumab versus ustekinumab en pacientes con psoriasis de moderada-severa después de un año de tratamiento, práctica en vida real 61
   2.2. Secukinumab versus Ixekizumab en psoriasis moderada-severa tras un año de tratamiento en práctica clínica real 64
   2.3. Ixekizumab versus ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada-severa tras un año de tratamiento: practica en vida real 69

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

DISCUSIÓN **74**

CONCLUSIONES **83**

FUTUROS ESTUDIOS **86**

BIBLIOGRAFÍA **88**

APÉNDICE **112**

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Índice de tablas

Tabla 1. Comparación de las características clínicas de los pacientes en tratamiento con secukinumab de práctica clínica real respecto a los pacientes procedentes del ensayo clínico CLEAR. 57

Tabla 2. Comparación de las características clínicas de los pacientes en tratamiento con ustekinumab de práctica clínica real respecto a los pacientes procedentes del ensayo clínico IXORA. 58

Tabla 3. Comparación de las características clínicas de los pacientes en tratamiento con ixekizumab de práctica clínica real respecto a los pacientes procedentes del ensayo clínico IXORA. 59

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes incluidos según el grupo de estudio de secukinumab vs ustekinumab. 61

Tabla 5. Resultados de la respuesta terapéutica según el grupo de estudio a las 52 semanas de tratamiento entre secukinumab y ustekinumab. 63

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio comparando ixekizumab vs secukinumab. 65

Tabla 7. Respuesta PASI 75, 90 y 100 en los diferentes grupos de estudio. ..66

Tabla 8. Respuesta PASI (semana 52) en función del número de biológicos previos. 67

Tabla 9. Características de los pacientes incluidos en el estudio comparativo entre ustekinumab e ixekizumab. 70

Tabla 10. Respuesta PASI 75, 90 y 100 en los diferentes grupos de estudio. ..72

Tabla 11. Resultados PASI 90 y PASI 100 en la semana 52 comparando ustekinumab vs ixekizumab. 73

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Índice de figuras

Figura 1. Actividad proinflamatoria de los queratinocitos. 7

Figura 2. Citocina TH17, mediadores inflamatorios y efectos moleculares.....16

Figura 3 . Eficacia hasta la semana 52 en el estudio ERASURE. 43

Figura 4. Velocidad de respuesta en el estudio FIXTURE. 46

Figura 5. Eficacia hasta la semana 52 en el estudio FIXTURE. 47

Figura 6. Respuesta PASI de ixekizumab y secukinumab en semanas 12 y 52 (NRI). 68

Figura 7. Respuesta PASI 90 y 100 de secukinumab e ixekizumab en semana 52 (NRI) en función del número de tratamientos biológicos previos. 68

Figura 8. Respuestas PASI 75, 90 y 100 en la semana 52 de seguimiento de ixekizumab y ustekinumab. 72

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Abreviaturas

BSA: Área de superficie corporal

EMA: Agencia Europea para medicamentos

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos

IC: Intervalo de confianza

IFN: Interferón

IGA: Evaluación Global de investigador

IgG1: Inmunoglobulina humana G1

IL: Interleucina

IMC: Índice masa corporal

NRI: Non Responder Imputation

PASI: Psoriasis area and severity Index

TH1: Células T cooperadoras tipo 1

TH17: Células T cooperadoras tipo 17

TNF: Factor de necrosis tumoral

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

INTRODUCCIÓN

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La psoriasis es una enfermedad inmunológicamente mediada de base genética que afecta principalmente a la piel y, en menor grado, a las articulaciones y que cursa con hiperproliferación y diferenciación anormal de queratinocitos. Debido a su elevada prevalencia, su cronicidad, la afectación psicológica y física que produce y sus comorbilidades, el conocimiento de su patogenia y el manejo del paciente en todas sus dimensiones se ha convertido, hoy día, en un reto para el dermatólogo.

Aunque en los últimos años se ha avanzado enormemente en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad, en la actualidad aún no están claramente establecidos y nuestro conocimiento actual sobre su patogenia ha surgido del empleo de fármacos biológicos. Como se describe más adelante, se sabe que en el desarrollo de esta enfermedad participan factores tanto genéticos como ambientales y es universalmente aceptado que se trata de una patología inflamatoria mediada por células T (1). Sobre su base genética, actualmente se han identificado al menos 45 loci de susceptibilidad para la psoriasis (2). Por ejemplo, la psoriasis de inicio temprano se ha asociado con el complejo de histocompatibilidad HLA Cw6, una variante que se encuentra en la región PSOR1 en el cromosoma 6 (3). La opinión actual sobre la patogénesis de la psoriasis es que varios polimorfismos de un solo nucleótido conducen a vías moleculares disfuncionales que afectan a la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, a la proliferación epidérmica y a la formación de una barrera cutánea normal (4). De hecho, la incidencia de psoriasis es significativamente mayor entre los familiares de los pacientes con psoriasis en comparación con la población general (5). La concordancia de la psoriasis en gemelos monocigóticos es de 35%-73% y en gemelos dicigóticos entre el 12% y el 20% (4). De manera interesante, muchos de los loci asociados a la psoriasis están igualmente alterados en enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la enfermedad de Crohn.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Durante mucho tiempo la investigación sobre la etiopatogenia de la enfermedad se ha centrado principalmente en los mecanismos que desencadenan una alteración en la diferenciación y en la proliferación de los queratinocitos epidérmicos. Sin embargo, actualmente, es aceptado universalmente que es la alteración del sistema inmune cutáneo el mecanismo generador de dicha enfermedad, donde la presencia de infiltrado linfocitario dérmico por activación de los linfocitos T juega el papel central. De manera abreviada, la patogenia de la enfermedad puede resumirse mediante tres componentes característicos: a) un desequilibrio entre la respuesta inmune local y sus mecanismos reguladores; b) una respuesta inflamatoria exagerada y c) una renovación epidérmica incrementada.

La psoriasis se distribuye a nivel mundial con variaciones étnicas y geográficas. En Europa la prevalencia varía entre el 0,6% y el 6,5%, con una media alrededor del 2% (6–8). Afecta por igual a hombres y mujeres y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente alrededor de los 20-30 años y entre los 50-60 años (8).

Tanto la evolución irregular e imprevisible de la psoriasis como la variabilidad clínica de sus lesiones, dificulta medir la intensidad de la enfermedad y la valoración de su impacto para el paciente. Además del efecto emocional y personal, la psoriasis tiene una notable repercusión social sobre las actividades diarias. El paciente siente una estigmatización social, humillación y vergüenza por su enfermedad y con frecuencia manifiesta sensación de falta de control sobre su vida por sus brotes inesperados. De esta manera, la psoriasis puede afectar a su autoestima por observar limitada sus oportunidades sociales y afectivas. Los pacientes psoriásicos se sienten frustrados a consecuencia de la sensación de desesperanza respecto a la curación y por la falta de efectividad de los tratamientos de conseguir un buen control de la enfermedad a largo plazo (9,10).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La inflamación en la piel conduce a la lesión más común observada en la psoriasis: la placa eritemato-descamativa crónica que motiva la psoriasis en placas, como forma más común. La hiperproliferación epidérmica produce las escamas blancas clásicas y la infiltración de la piel por las células inflamatorias. Esta hiperproliferación se asocia a fenómenos de angiogénesis que condiciona el enrojecimiento y la elevación de las lesiones de la placa (11). Además, la psoriasis puede mostrar múltiples manifestaciones clínicas, motivando otros tipos de lesiones diferentes a la placa crónica, como son:

- *Psoriasis Guttata*: forma exantemática de placa pequeña y diseminada observada principalmente en niños y asociada con amigdalitis estreptocócica.
- *Psoriasis de uñas*: inflamación psoriásica del pliegue de la uña, junto con la aparición de una placa que puede ocurrir de forma aislada o en combinación con otras formas de psoriasis.
- *Psoriasis inversa*: lesiones eritematosas que afectan los pliegues de la piel y carece de escamas blancas.
- *Psoriasis pustulosa*: pústulas superficiales sobre una piel eritematosa que puede ser localizadas o generalizadas. Recientemente se ha sugerido que, al menos, la forma generalizada de psoriasis pustulosa es una entidad diferente y se ha relacionado con la deficiencia del antagonista del receptor de interleucina (IL) 36 o con mutaciones o variantes del miembro 14 de la familia de dominios de reclutamiento de caspasas (12,13).

La psoriasis se asocia con múltiples enfermedades localizadas en otros órganos. Los estudios observacionales han demostrado un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con psoriasis, especialmente aquellos con psoriasis de moderada a grave (14). Diversos trabajos señalan la presencia de una inflamación basal crónica presente en pacientes con psoriasis como explicación de la relación entre psoriasis y la comorbilidad cardiovascular, ya que esta inflamación fomenta la

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

formación de placas ateromatosas en la pared del vaso que induce resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Además, la psoriasis aparece como un factor de riesgo independiente para otros factores de riesgo más frecuentes en la población, como el tabaquismo o la obesidad.

La mayoría de los pacientes psoriásicos son susceptibles de ser tratados con terapia tópica según la extensión de las lesiones. No obstante, un 20-30% de los pacientes requerirán el uso de un fármaco sistémico motivado por la extensión, la afectación articular o por el impacto en la calidad de vida (15). Los tratamientos sistémicos clásicos se han asociado a efectos secundarios potencialmente graves, sobre todo, en terapias a largo plazo (16). Por ello, habitualmente se establecen estrategias de tratamiento rotatorio, secuencial o combinado para minimizar riesgo de estos efectos secundarios (17). Por otra parte, la fototerapia, que está en pleno auge en los últimos años, está actualmente limitada por su toxicidad acumulativa y no está exenta de los efectos secundarios por el uso del psoraleno y los efectos procarcinogénicos a largo plazo, derivados de una continua exposición a la radiación ultravioleta (18).

Por todo ello, surge la necesidad de encontrar un tratamiento ideal para la psoriasis que compartiera las siguientes características: a) que sea una terapia eficaz; b) que tenga buena tolerancia y seguridad a largo plazo, sin toxicidad acumulada y sin interacciones medicamentosas; c) que evite los rebrotes de la enfermedad; d) que consiga una elevada adherencia con un cumplimiento terapéutico alto; e) y que lleve a un elevado grado de satisfacción del paciente.

Con los avances en el conocimiento de la patogénesis de la psoriasis surge la nueva generación de tratamientos biológicos con anticuerpos monoclonales que permiten tratamientos a largo plazo (19). Se han autorizado medicamentos biológicos para su uso en formas moderadas y graves de psoriasis, tales como los antagonistas del

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

factor de necrosis tumoral (TNF) como etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab pegol, los antagonistas de la interleucina IL-12/23 como ustekinumab, los antagonistas de la IL-17 como secukinumab e ixekizumab y los antagonistas de la IL-23 como brodalumab, guselkumab y tildrakizumab. Recientemente, también se han aprobado un nuevo inhibidor oral de la fosfodiesterasa (apremilast) así como los esteres de dietil fumarato para el tratamiento de la psoriasis (17–19).

Desafortunadamente, estos fármacos más novedosos presentan problemas de seguridad a largo plazo e incertidumbres sobre la efectividad en la práctica clínica diaria para aquellos pacientes que tienen características diferentes a los reclutados en ensayos clínicos aleatorizados. Por este motivo, desde la aprobación en el año 2004 del primer anti-TNF para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas de intensidad moderada a grave, se han establecido varios registros que buscan evaluar la seguridad a largo plazo de los medicamentos biológicos en la vida real. De ellos, BIOBADADERM es el registro español de terapia sistémica en psoriasis, basado en la práctica clínica con doce servicios de dermatología en toda España que participan desde 2008.

Las nuevas terapias biológicas son productos de la ingeniería genética y están basadas en la implicación del sistema inmune en dicha patogenia, especialmente dirigidas al papel que juegan los linfocitos T, por lo que existe actualmente una batería de nuevos fármacos específicos para cada uno de los eventos bioquímico/celulares que ocurren en esta patología como son la activación de las células T, su migración a las zonas de la piel donde se producirán los fenómenos inflamatorios y la función efectora de las células T por la vía de la secreción de citoquinas. Las terapias biológicas son productos diseñados para su acción efectora de forma muy específica, existiendo actualmente formas con acción citotóxica, bloqueo de la activación y bloqueo de la síntesis y de la acción de citoquinas

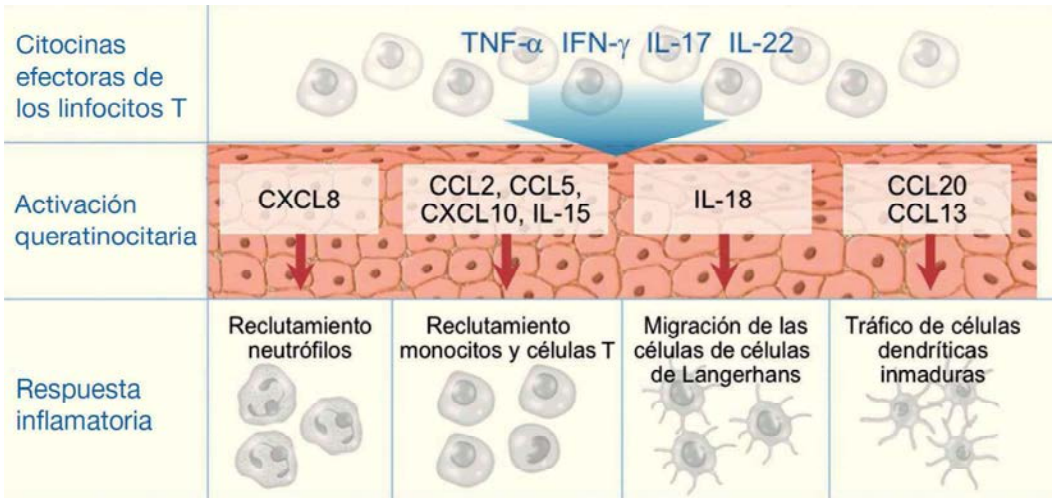
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

efectoras. Para ello, se usan proteínas de fusión receptor-anticuerpo, proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales (20).

1. INMUNOPATOGÉNESIS

La psoriasis es una enfermedad inmuno-mediada compleja que se produce en individuos genéticamente susceptibles y se presenta mediante el desarrollo de placas inflamatorias en la piel (Figura 1). Aunque los primeros conceptos de la patogénesis de la psoriasis se centraron en la hiperproliferación de los queratinocitos, actualmente la desregulación del sistema inmunitario se reconoce como un evento crítico en esta enfermedad. El conocimiento del papel del sistema inmunitario en la psoriasis ha tenido un impacto significativo en el desarrollo del tratamiento. Muchos agentes terapéuticos nuevos y emergentes se dirigen a aspectos inmunológicos específicos de la enfermedad psoriásica.

Figura 1. Actividad proinflamatoria de los queratinocitos.



Reproducida con permiso de Carrascosa et al.

Visión general

La participación del sistema inmunitario en la psoriasis se demostró por primera vez en los primeros estudios de los infiltrados complejos de leucocitos involucrados en

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

la inmunidad innata y adaptativa en piel psoriásica (21,22). Estudios posteriores han apoyado el concepto de que la interacción entre las células dendríticas, las células T, los queratinocitos, los polimorfonuclares neutrófilos y las citoquinas liberadas por las células inmunitarias contribuyen a la iniciación y perpetuación de la inflamación cutánea que es característica de la psoriasis (23). A continuación, describimos una secuencia básica de los incidentes inmunológicos que teóricamente se producen en la psoriasis (23):

- Estímulos antigénicos no conocidos contribuyen a la activación de células dendríticas plasmáticas y otras células inmunitarias en la piel.
- Las citoquinas proinflamatorias producidas por las células inmunitarias innatas, incluido el interferón (IFN)-alfa, estimulan la activación y migración de varias células dendríticas mieloides a la piel.
- Las células dendríticas mieloides producen citoquinas, en particular interleucina IL-23, que estimulan la atracción, diferenciación y activación de las células T.
- Las células T presentadoras producen citoquinas, entre ellas la IL-17A, que produce una acción sinérgica con otras citoquinas estimulando a los queratinocitos a proliferar y producir péptidos antimicrobianos proinflamatorios y citoquinas.
- Las citoquinas producidas por células inmunitarias y queratinocitos perpetúan el proceso inflamatorio a través de la participación en bucles de retroalimentación positiva.

A continuación, nos referiremos y revisaremos los componentes específicos de esta vía inmunológica.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1.1 LA RESPUESTA INMUNE INNATA

Los componentes celulares del sistema inmunitario innato que se han relacionado con la fisiopatología de la psoriasis incluyen las células presentadoras de antígenos, las células dendríticas y los macrófagos, así como los neutrófilos. Las citoquinas producidas por estas células que parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de la psoriasis incluyen al IFN-alfa, el TNF-alfa, y la IL-23. Algunos fármacos que mejoran la psoriasis mediante la modulación de la producción de estas citoquinas inflamatorias y de las células inmunitarias innatas responsables de su producción son el apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4), el tofacitinib (inhibidor de la Janus-Kinasa) y el BMS-986165 (un inhibidor de la tirosina Kinasa (24–26).

1.1.1 Componentes celulares

Actualmente se reconocen dos tipos de células dendríticas que están implicadas en la patogénesis de la psoriasis: las células dendríticas plasmocitoides y varios subtipos de células dendríticas mieloides.

Células dendríticas plasmocitoides. Las células dendríticas plasmocitoides constituyen un grupo único de células dendríticas que, habitualmente, están ausentes de la piel humana normal, pero que se incrementan en gran medida en lesiones tempranas de la psoriasis (27). Estas células son los principales productores de IFN-alfa, una citoquina clave implicada en la fase de iniciación de las respuestas autoinmunes y la inmunidad antiviral.

Células dendríticas mieloides. El número de células dendríticas mieloides está notablemente elevado en la piel psoriásica y, en particular, un subconjunto inflamatorio que expresan TNF-alfa y óxido nítrico sintasa inducible, 6-sulfo La cNAc células dendríticas [slanDCs], y de células dendríticas epidérmicas [eDC]) que son reclutadas en respuesta a la liberación de IFN-alfa y otras citoquinas y quimioquinas

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

proinflamatorias (28). Las células dendríticas mieloides son potentes células presentadoras de antígenos productoras de una serie de citoquinas inflamatorias que influyen en la actividad de las células T, tales como el TNF-alfa. Las células dendríticas mieloides también producen varias citoquinas como la IL-23, una citoquina que causa la diferenciación de las células T-CD4, precursoras de las células Th17 y la IL-12, una citoquina que estimula el desarrollo de las células Th1 y las células T-CD8 efectoras. Las células dendríticas mieloides también actúan sobre los queratinocitos a través de la producción de IL-20 (un modulador de la función de queratinocitos) y el óxido + (un agente vasodilatador) (29).

1.1.2 Macrófagos y neutrófilos

La importancia de los macrófagos en la psoriasis en humanos se desconoce. Los macrófagos se acumulan en la piel psoriásica cerca de la membrana basal y pueden contribuir a la psoriasis a través de la presentación de antígenos a las células T, así como mediante la producción de citoquinas (30).

Al igual que los macrófagos, se cree que los neutrófilos participan en la inflamación psoriásica. Los neutrófilos son prominentes en las lesiones de la psoriasis y se encuentran agrupados a lo largo de la epidermis constituyendo lo que se conoce como microabscesos Munro-Sabureau. La IL-8 es una de las principales quimiocinas atrayentes de los polimorfonucleares neutrófilos (31). Diversos estudios destacan su papel potencial como productores de IL-17A, una importante citoquina con múltiples efectos en las psoriasis (31).

1.1.3 Citoquinas

Interferón-alfa (INF-alfa). Las vías de interferón tipo I están reguladas en las primeras lesiones de la psoriasis (32). El IFN-alfa presente en la piel psoriásica se deriva en gran medida de células dendríticas plasmocitoides. La evidencia que apoya el papel clave del IFN-alfa en la psoriasis se fundamenta en la observación

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de que un tratamiento sistémico con IFN-alfa puede exacerbar esta enfermedad (33,34). Además, el tratamiento tópico con imiquimod, que induce la producción local de IFN-alfa en la piel, ha estimulado el desarrollo de placas de psoriasis en humanos y en ratones. Por otro lado, los ratones que carecen de un factor de transcripción que reprime la actividad del interferón alfa tipo I desarrollan enfermedad similar a la psoriasis (35).

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Se trata de una citoquina proinflamatoria crítica para muchas enfermedades inflamatorias, incluida la psoriasis (36). Las células dendríticas activadas, las células Th17 y Th1, y los queratinocitos en la piel psoriásica producen TNF-alfa y responden a sus efectos. TNF-alfa también funciona sinérgicamente con otras citoquinas para promover la patogénesis. El papel relevante del TFN-alfa en la patogenia de la psoriasis está sustentado en las siguientes observaciones:

- Presencia de niveles elevados de TNF-alfa en las lesiones de pacientes psoriásicos (37).
- Se observa una gran mejora clínica de la psoriasis en pacientes tratados con inhibidores del TNF-alfa (infliximab, adalimumab, etanercept y certolizumab pegol) (38–40).
- La eliminación de TNF-alfa circulante mediante la administración de etanercept (un inhibidor TNF-alfa) da como resultado una disminución del número de células dendríticas y células T junto con la reducción de la hiperplasia epidérmica en la piel psoriásica (41).

Por tanto, el papel central del TNF-alfa en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa hace de esta citoquina un objetivo clave para el bloqueo terapéutico.

Interleucina IL-23. La IL-23 es la citoquina reguladora responsable de la proliferación y la globalización de las células Th17, que son un subconjunto de células T con una relevancia creciente en muchas enfermedades autoinmunes,

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

incluyendo la psoriasis y la enfermedad de Crohn (42–44). La IL-23 es producida por las células dendríticas mieloides y a niveles bajos por los queratinocitos (42,43).

La importancia de IL-23 en la patogénesis de la psoriasis se fundamenta en los siguientes datos:

- La IL-23 está elevada en lesiones de psoriasis en comparación con la piel no afectada y se localiza en células dendríticas dérmicas y queratinocitos. Los niveles de IL-23 caen con un tratamiento efectivo de la psoriasis (45,46).
- La inyección de IL-23 en la piel normal del ratón produce cambios que son clínica e histológicamente similares a la psoriasis. Este proceso depende de la producción posterior de IL-22 e IL-17A (45). El bloqueo de Il-23 en un modelo de ratón impidió el desarrollo de la psoriasis en la piel xeno-injertada humana de pacientes con psoriasis (47).
- Los polimorfismos en los genes que codifican un componente del receptor de IL-23 y las subunidades p40 y p19 de la IL-23 se han relacionado con la psoriasis (48).
- Varios anticuerpos monoclonales altamente eficaces en el tratamiento de la psoriasis se unen selectivamente a la subunidad p19 de la IL-23 (guselkizumab, tildrakizumab, risankizumab y mirikizumab), bloqueando así los efectos mediados por la IL-23 en las células Th17 (49–52). Además, el agente biológico ustekinumab, que inhibe la señalización a través de la IL-23 y la IL-12 mediante la unión de la subunidad p40 compartida con estas citoquinas, es eficaz para la psoriasis (53).
- El BMS-986165 inhibe la señalización mediada por el receptor de la IL-23 mediante el bloqueo selectivo de la tirosin-quinasa 2. El tratamiento con este medicamento ha obtenido resultados muy esperanzadores en ensayos clínicos (26).

Interleucina IL-12. La IL-12, al igual que la IL-23, es producida por células dendríticas mieloides activadas y promueve la diferenciación de las células Th1. La evidencia indirecta del papel de la IL-12 en la psoriasis proviene de hallazgos de

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

niveles aumentados de células Th1 e IFN-gamma en la piel psoriásica (54,55). Sin embargo, el grado en que la IL-12 contribuye al desarrollo de la psoriasis se ha puesto en duda por el fracaso para detectar la regulación de la subunidad p35 de la IL-12 en la piel psoriásica (56). Además, modelos en ratón sugieren un papel regulador o protector para la IL-12 en la contraposición de la vía inmunológica IL-23/Th17 (57). Es posible que ustekinumab, un agente biológico eficaz para la psoriasis que se dirige a la vía de la IL-12 y la IL-23 (47,53), pueda funcionar principalmente a través de los efectos del fármaco sobre la vía de la IL-23.

1.2 LA RESPUESTA ADAPTATIVA

La importancia de las células T y sus citoquinas efectoras en la psoriasis se estableció desde el principio con el éxito de la ciclosporina, un inhibidor de la respuesta global de las células T (58). Por otro lado, el alefacept, que bloquean la activación de células T o inducen su muerte, ha demostrado una aceptable eficacia para la psoriasis (59). Además, la inhibición de la producción inflamatoria de citoquinas a través de inhibidores de la fosfodiesterasa 4, o mediante el bloqueo de la Janus-kinasa/tirosina quinasa 2 han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la psoriasis (26,59,60).

1.2.1 Componentes celulares

Desde hace 25 años se conoce que los linfocitos T y sus citoquinas son protagonistas esenciales en la cascada inflamatoria que desencadena la psoriasis. Algunos fármacos sistémicos clásicos, como la ciclosporina, obtienen un control de la enfermedad inhibiendo esta población celular (23). Posteriormente, otros inhibidores selectivos de la colonia de linfocitos T confirmaron estos resultados (24).

Células T CD4+

Las células T CD4+ cooperadoras TH17 y TH1 están muy implicadas en la patogénesis de la psoriasis. Inicialmente se creía que las células TH1 eran claves

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

en el desarrollo de la enfermedad, pero en el momento actual se ha identificado a las TH17 con un papel más predominante.

Células T cooperadoras tipo 17 (TH17). El descubrimiento de estas células ha supuesto nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis. La diferenciación de las células TH17 depende de la IL-1, la IL-6, el factor de crecimiento transformante-beta y la IL-23 generadas por las células dendríticas mieloides. Las células TH17 son productoras de IL-17A e IL-22, citoquinas que promueven la activación y crecimiento de los queratinocitos (61). Algunas terapias efectivas para la psoriasis, tales como la ciclosporina, el etanercept y el infliximab han mostrado una modulación de la vía TH17. En el momento actual, disponemos de secukinumab, un fármaco selectivo de la IL-17A, con elevadas cifras de eficacia (62). Por otro lado, el ixekizumab, un inhibidor selectivo de la IL-17A, ha superado varios ensayos clínicos fase III, estando disponible para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, en adultos candidatos a tratamiento sistémico (63).

Células T cooperadoras tipo 1. Producen varias citoquinas proinflamatorias entre las que destacan el IFN-gamma, la IL-2 y el TNF-alfa. El IFN-gamma es capaz de producir lesiones similares a psoriasis en piel sin enfermedad (61,64).

1.2.2 Citoquinas

Interleucina 17A

La IL-17A es una citoquina efectora producida por las células Th17 (41,65). Esta IL tiene muchas funciones que son relevantes para la psoriasis, incluyendo: a) la activación, el reclutamiento y la inhibición de la apoptosis en neutrófilos; b) la mejora de la angiogénesis; c) la promoción de la liberación de otras citoquinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-1 e IL-6) y d) la activación directa de los queratinocitos que conlleva a un aumento de la producción de quimioquinas (61,66–71). Los agentes terapéuticos

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

para la psoriasis que bloquean la acción de la IL-17A están disponibles comercialmente. Los anticuerpos monoclonales anti-IL-17A secukinumab y ixekizumab han mostrado resultados de eficacia equivalentes o mejores que otros agentes biológicos disponibles para moderar a la psoriasis grave en placa (72,73). Bimekizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la IL-17A y su homólogo cercano, la IL-17F, muestra resultados prometedores en ensayos clínicos (74). Del mismo modo, se logran resultados de alta eficacia en la psoriasis con brodalumab, un anticuerpo que bloquea la unión de la IL-17A a su receptor (75).

Interleucina 22

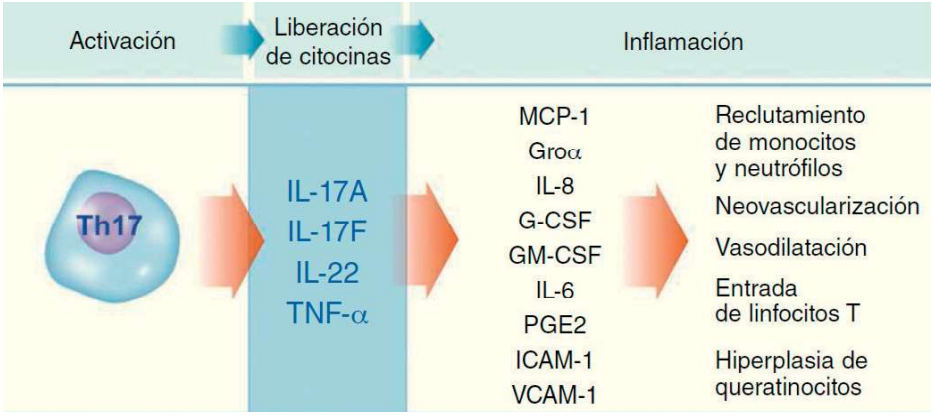
Los niveles de IL-22 aumentan en la sangre y en las placas de los pacientes con psoriasis. El tratamiento de la psoriasis disminuye estos niveles (76–78).

La IL-22 está producida por las células Th17 y Th22. Esta citoquina estimula el crecimiento y la desactivación de los queratinocitos y tiene poco efecto sobre las células inmunitarias.

En los queratinocitos, la señalización mediada por IL-22 a través de STAT3 estimula la hiperproliferación celular, la secreción de antimicrobianos y la producción de metaloproteinasas de la matriz que apoyan el aumento de la movilidad celular (76,79). Las terapias moleculares dirigidas a la IL-22 se encuentran, actualmente, en estudio mediante ensayos clínicos (80).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Figura 2. Citocina TH17, mediadores inflamatorios y efectos moleculares.



Reproducida con permiso de Carrascosa et al.

2. TRATAMIENTO

La psoriasis es una enfermedad crónica que puede tener un efecto significativo en la calidad de vida. Por lo tanto, el manejo de la psoriasis implica abordar tanto los síntomas físicos como los aspectos psicosociales de la enfermedad.

Aspectos físicos

Numerosas terapias tópicas y sistémicas están disponibles para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la psoriasis. Las modalidades de tratamiento se eligen sobre la base de la gravedad de la enfermedad, las comorbilidades presentes, la eficacia de los tratamientos, la evaluación de la respuesta individual del paciente y la preferencia del paciente incluido el coste y la conveniencia (81). Aunque la seguridad de los medicamentos desempeña un papel importante en la selección del tratamiento, debe buscarse un equilibrio entre seguridad y respuesta, ya que tratamientos inadecuados pueden motivar poca respuesta clínica inadecuada e insatisfacción del paciente (82).

La elección del del tratamiento para cada paciente depende de factores tales como las preferencias del paciente con respecto a la intensidad del tratamiento y la tolerancia de cada uno de los tratamientos específicos. El objetivo para los pacientes que desean la máxima resolución de la enfermedad cutánea es una elegir

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

un régimen que consiga mínima o ninguna afectación de la piel lograda con buena tolerancia. Un panel de expertos en psoriasis convocados por la Fundación Nacional de Psoriasis sugirió que una respuesta aceptable para la psoriasis en placa sería conseguir una afectación máxima del 3% de afectación de la superficie corporal (BSA) a los 3 meses de tratamiento o una mejora del índice PASI (Psoriasis Area and Severity Index) en comparación con el valor basal y una afectación del 1% de la BSA a los 6 meses de tratamiento (83). Sin embargo, las preferencias de algunos pacientes pueden hacer que toleren un mayor grado de afectación de la piel y un enfoque menos agresivo de la terapia.

Aspectos psicosociales

La psoriasis es una enfermedad frustrante para el paciente, por lo que se espera que el médico responsable tenga cierto grado de empatía con la situación clínica. En este contexto, resulta útil que el médico palpe las lesiones del paciente cuando sea apropiado para hacer saber al paciente y su familia que el trastorno de la piel no es repulsivo ni contagioso. Los médicos deben establecer objetivos razonables de tratamiento, explicando al paciente que el objetivo principal del tratamiento es el control de la enfermedad. Aunque el tratamiento puede proporcionar a los pacientes altos grados de mejora de la enfermedad, deben de saber que no hay cura para la psoriasis. Educar al paciente sobre la psoriasis es importante y la derivación a una organización como Acción Psoriasis Nacional es habitualmente muy útil. La psoriasis puede afectar la percepción de los pacientes sobre sí mismos y esto puede potencialmente iniciar o exacerbar trastornos psicológicos como la depresión (84,85). Los pacientes con enfermedad cutánea limitada pueden tener una discapacidad psicosocial significativa (86). Algunos pacientes con psoriasis pueden beneficiarse de asesoramiento psicológico o de tratamiento con medicamentos psicoactivos.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Elección de la terapia

En la mayoría de los pacientes, el punto de decisión inicial será entre la terapia tópica y sistémica, aunque es muy habitual que los pacientes en terapia sistémica también necesiten de algunos agentes tópicos. La terapia tópica puede proporcionar alivio sintomático, minimizar las dosis requeridas de medicamentos sistémicos e incluso ser psicológicamente catártica para algunos pacientes.

A efectos de la planificación del tratamiento, los pacientes pueden agruparse en categorías muy simples tales como: leve, moderada o grave. La enfermedad cutánea leve a menudo se puede controlar con agentes tópicos, mientras que los pacientes con enfermedad moderada o grave pueden necesitar fototerapia o terapia sistémica. La localización de la enfermedad y la presencia de artritis psoriásica también afectan la elección de la terapia. La psoriasis de la mano, el pie, los genitales o la cara puede ser debilitante funcional o socialmente y puede merecer un enfoque de tratamiento más agresivo (81,87).

La psoriasis en placas limitadas responde bien a los corticosteroides y emolientes tópicos. Las alternativas incluyen análogos de vitamina D, como calcipotriol y calcitriol, alquitrán y retinoides tópicos (tazaroteno). Para las zonas faciales o intertriginosas, el tacrolimus tópico o el pimecrolimus se pueden utilizar como alternativas o como agentes ahorradores de corticosteroides, aunque la mejoría puede no ser tan rápida. La fototerapia localizada es otra opción para la enfermedad recalcitrante.

2.1 AGENTES BIOLÓGICOS

Los agentes biológicos son opciones de tratamiento importantes para la psoriasis de tipo placa de moderada a grave (88–91). Los agentes biológicos disponibles para la psoriasis tienen una excelente eficacia a corto y largo plazo y tolerabilidad favorable. Algunos ejemplos de terapias biológicas son etanercept, infliximab,

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab, tildrakizumab y certolizumab pegol (65).

2.1.1 Inhibidores del TNF-alfa

Es conocido el hecho de que todos los inhibidores del TNF-alfa tienen un potencial para la activación de infecciones latentes como la tuberculosis, ya que se han observado una mayor frecuencia de infección en pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept, infliximab y adalimumab. Además, el riesgo de herpes zóster puede aumentar en pacientes que reciben tratamiento biológico en combinación con metotrexato (92,93). Los inhibidores del factor de necrosis tumoral biológico (TNF)-alfa utilizados para la psoriasis incluyen etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab pegol.

Etanercept

Está demostrado que el uso de etanercept es beneficioso en la psoriasis (65,94–97). Este fármaco está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea para medicamentos (EMA) para adultos con artritis psoriásica y para pacientes de cuatro años o más con psoriasis crónica en placas de moderada a grave. La dosificación estándar de etanercept para adultos es la inyección subcutánea de 50 mg dos veces por semana durante los tres meses iniciales de tratamiento, seguida de una inyección de 50 mg una vez por semana para la terapia de mantenimiento. La dosificación pediátrica estándar es de 0,8 mg/kg semanalmente, con una dosis máxima de 50 mg por semana. Etanercept es también un tratamiento eficaz para la artritis psoriásica.

Un ensayo aleatorizado de etanercept en 652 pacientes adultos con psoriasis en placa activa pero estable que involucró al menos el 10% de la superficie corporal encontró tres dosis de etanercept subcutáneo (25 mg semanales, 25 mg dos veces por semana, 50 mg dos veces por semana) significativamente superiores a placebo

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

(97). Después de 12 semanas, hubo al menos una mejora del 75% en un área de psoriasis y puntuación del índice de gravedad PASI en 14%, 34%, 49% respectivamente para cada una de las 3 dosis y 4% para el grupo placebo. Después de 24 semanas, se observó una mejora de este tipo en el 25%, 44% y 59%, respectivamente (ningún paciente recibió placebo durante más de 12 semanas). Etanercept fue bien tolerado y los acontecimientos adversos e infecciones se presentaron con frecuencias similares en los cuatro grupos.

Otro ensayo aleatorizado de 12 semanas encontró beneficios similares con 50 mg de etanercept subcutáneo dos veces por semana, y, en comparación con placebo, los pacientes que recibieron etanercept tuvieron mejoras significativas en las medidas de fatiga y depresión (98). En otro ensayo aleatorizado, etanercept fue eficaz para la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes (65). La seguridad a largo plazo de etanercept para la psoriasis está respaldada por un estudio de 96 semanas con etanercept 50 mg dos veces por semana (83).

Es conocido que el desarrollo de anticuerpos anti-etanercept se produce en hasta un 18% de los pacientes tratados con el fármaco para la psoriasis (99,100). Sin embargo, a presencia de anticuerpos anti-etanercept no parece reducir la eficacia del tratamiento a diferencia de los anticuerpos formados por otros anti-TNF (infliximab y adalimumab) para la psoriasis (101).

Infliximab

El uso de infliximab es beneficioso en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave y generalmente es bien tolerado (100). Además, las conclusiones de un examen sistemático sugieren que el inicio de la acción de infliximab es más rápido que otros agentes biológicos disponibles. La administración estándar de infliximab para adultos es mediante perfusión intravenosa de 5 mg/kg en las

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

semanas 0, 2 y 6, continuando con una perfusión cada 8 semanas. Infliximab es también un tratamiento eficaz para la artritis psoriásica (102).).

Infliximab fue eficaz para la psoriasis en un ensayo multicéntrico aleatorizado en 249 pacientes con psoriasis en placa grave. En comparación con placebo, los pacientes tratados con infliximab 3 mg/kg o 5 mg/kg administrados por vía intravenosa en las semanas cero, dos y seis lograron al menos una mejora del 75% en la puntuación PASI en la semana 10 del 6% con placebo frente a 72 % y 88% con cada una de las dosis de infliximab respectivamente)(102). La duración de la respuesta fue más duradera con la dosis más alta. Los pacientes tratados con infliximab tuvieron más acontecimientos adversos graves (12 casos frente a ninguno en el grupo placebo), incluidos cuatro casos que los autores consideraron que estaban razonablemente relacionados con el tratamiento: carcinoma de células escamosas, colecistitis, diverticulitis y pielonefritis con sepsis.

La eficacia de infliximab (5 mg/kg administrado en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22) se comparó con metotrexato (15 a 20 mg por semana) en el ensayo RESTORE1, con un diseño aleatorizado abierto de 26 semanas en pacientes con psoriasis de moderada a grave (38,103). En este estudio los pacientes que no lograron al menos un 50% de mejora en la semana 16 pudieron cambiar a al otro brazo de tratamiento. El ensayo encontró que los 653 pacientes tratados con infliximab el 78% lograron una mejora del 75% en la puntuación PASI en la semana 16 frente al 42% conseguido con metotrexato. Además, sólo el 1% los pacientes en tratamiento con infliximab solicitaron el cambio al otro brazo de tratamiento, mientras que esta cifra fue del 29% para el brazo de metotrexato (103). El 73% de los pacientes que pasaron de metotrexato a infliximab lograron una mejoría del 75% en la puntuación PASI, mientras que aquellos que cambiaron de infliximab a metotrexato sólo el 11% consiguió esta mejoría.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La terapia de mantenimiento con infliximab también parece ser efectiva (103). Un ensayo aleatorizado utilizando el cronograma de dosificación anterior con infliximab 5 mg/kg durante seis semanas, pero luego añadiendo la dosis de mantenimiento de infliximab 5 mg/kg cada ocho semanas durante 46 semanas, encontró que el 61% de los pacientes tenían al menos una mejora del 75% en la puntuación PASI en la semana 50 (104). Infliximab fue generalmente bien tolerado.

El uso de la terapia de mantenimiento fue apoyado además por un ensayo aleatorizado de 50 semanas donde los pacientes tratados con tratamiento continuo (3 o 5 mg/kg de perfusión cada ocho semanas después de la terapia de inducción a las cero, dos y seis semanas) mantuvieron la respuesta al tratamiento mejor que los pacientes que recibieron terapia intermitente "según sea necesario" empleando 3 o 5 mg/kg de perfusiones separadas por al menos cuatro semanas cuando la mejoría PASI disminuyó por debajo del 75% (105).

Además de experimentar un mejor mantenimiento de la respuesta, hay algunos datos que sugieren que los pacientes que reciben terapia de mantenimiento continuo con infliximab pueden ser menos propensos a experimentar reacciones graves relacionadas con la perfusión que los pacientes que reciben terapia de mantenimiento intermitente. En los ensayos que comparan los dos modos de terapia de mantenimiento, se han observado unas frecuencias ligeramente más altas de reacciones relacionadas con la perfusión entre los receptores de terapia de mantenimiento intermitente (5,106,107).

El ensayo RESTORE2 aleatorizado de 128 semanas diseñado para comparar la eficacia a largo plazo de la terapia de mantenimiento continuo (5 mg/kg de infliximab cada ocho semanas después de la inducción) y la terapia de mantenimiento intermitente mediante la pérdida porcentual de la mejora del PASI se canceló antes de su finalización en la semana 124. Esta cancelación se debió a que la reinducción

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

con hasta cuatro infusiones de 5 mg/kg de infliximab durante 14 semanas en los casos con una afectación mayor del 50% motivó una mayor proporción de reacciones adversas graves relacionadas con la perfusión en el grupo de terapia intermitente (8 de 219, 4%) frente al grupo de terapia continua (1 de 222 pacientes, < 1%) (108). La razón de esta observación no estaba clara. Quedaría por ver si otros regímenes de terapia de mantenimiento intermitente tendrían menos probabilidades de producir reacciones a la perfusión.

Se ha notificado que los anticuerpos anti-infliximab se producen entre el 5% y el 44% de los pacientes que reciben infliximab para la psoriasis (109). Los estudios realizados en psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide han sugerido que la producción de anticuerpos contra infliximab puede contribuir a la pérdida de respuesta a este anti-TNF en algunos pacientes (110).

Adalimumab

Este anti-TNF es un anticuerpo monoclonal humanizado con actividad contra el TNF-alfa. Se utilizó originalmente para pacientes con artritis reumatoide y también es eficaz para la artritis psoriásica. Adalimumab está aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa crónica de moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia. La administración estándar de adalimumab para adultos es una inyección subcutánea inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg administrados cada dos semanas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

El uso de adalimumab para la psoriasis está sustentado por diversos ensayos clínicos. Un ensayo aleatorizado en 147 pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave comparó adalimumab en inyección subcutánea de 40 mg cada dos semanas con 40 mg semanales y placebo (111).). Después de 12 semanas, los pacientes tratados con adalimumab cada 1 o 2 dos semanas lograron al menos

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

una mejora del 75% en la puntuación PASI del 80% y 53%, respectivamente frente al 4% con placebo. En una extensión abierta del estudio, las mejoras se mantuvieron durante 60 semanas.

Otro ensayo aleatorizado con 490 pacientes con psoriasis de moderada a grave que había logrado una mejora del 75% en la puntuación PASI después de 32 semanas de adalimumab demostró que el uso continuo de adalimumab dio lugar a un mayor porcentaje de pacientes que mantienen la respuesta a las 52 semanas (95% frente al 72%) (112). Este ensayo demostró que adalimumab era más eficaz que el placebo para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas de moderada a grave que afectaba las manos o los pies (112). La terapia con adalimumab fue más eficaz que con metotrexato en un ensayo aleatorizado en la que participaron 271 pacientes con psoriasis de moderada a grave (113). Después de 16 semanas, la enfermedad se aclaró o casi se aclaró en 15 de 49 pacientes en el grupo de adalimumab (31%) en comparación con 1 de 23 pacientes en el grupo placebo (4%).

Adalimumab puede ser una alternativa eficaz para los pacientes que no responden a etanercept (5,83,113). En un estudio abierto multicéntrico, los pacientes que no mejoraron con 50 mg de etanercept dos veces por semana o que empeoraron tras una reducción de la dosis de etanercept a 50 mg una vez por semana fueron tratados con 40 mg de adalimumab cada dos semanas (5,83,106). Después de 12 semanas, la psoriasis se aclaró en el 34% de los pacientes que habían fallado con etanercept y el 31% de los pacientes que tenían recurrencia de la enfermedad en la dosis más baja de etanercept. Los porcentajes de éxito del tratamiento se acercaron al 50% cuando se administró adalimumab (40 mg semanales o cada dos semanas) durante 12 semanas adicionales.

Se conoce que la formación de anticuerpos contra adalimumab se produce en entre el 6% y el 50% de los pacientes tratados con adalimumab para la psoriasis y pueden

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

reducir la respuesta al tratamiento (5,106). Sería necesario realizar más estudios para determinar si la determinación de los niveles séricos de adalimumab durante el tratamiento sería útil para mejorar las respuestas al tratamiento (106).

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol es el fragmento de unión a antígenos de anticuerpos humanizados pegilados con especificidad para TNF-alfa. En 2018, la FDA aprobó el medicamento para el tratamiento de adultos con psoriasis moderada a grave que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. La dosificación estándar de certolizumab es de 400 mg cada dos semanas. Un régimen opcional para los pacientes que pesan ≤90 kg es de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de 200 mg cada dos semanas. Una ventaja potencial de certolizumab pegol es una transferencia mínima a través de la placenta, ya que, a diferencia de otros productos biológicos anti-TNF, certolizumab pegol no se une el receptor neonatal Fc porque carece del fragmento cristalizable de la IgG. El medicamento también es eficaz para la artritis psoriásica.

El apoyo al uso de certolizumab proviene de ensayos aleatorizados de fase III (114). En los ensayos CIMPASI-1 y CIMPASI-2, los adultos con psoriasis de placa crónica de moderada a grave (234 adultos en CIMPASI-1 y 227 adultos en CIMPASI-2) fueron asignados aleatoriamente a 400 mg de certolizumab pegol cada dos semanas, 200 mg de certolizumab pegol cada dos semanas (después de cargar la dosis de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4), o placebo cada dos semanas (63). Pacientes que lograron al menos un PASI 50 continuaron el tratamiento durante 48 semanas. En la semana 16, un mayor número de pacientes en los grupos de certolizumab pegol 400 mg y certolizumab pegol 200 mg lograron un PASI 75 que en el grupo placebo. Las frecuencias de alcanzar una respuesta PASI 75 en CIMPASI-1 fueron del 76%, 67% y 7%, respectivamente. En CIMPASI-2, los

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

porcentajes de obtener un PASI 75 fueron de 83%, 81% y 12%, respectivamente. Las respuestas a certolizumab pegol se mantuvieron durante 48 semanas. Los efectos adversos más frecuentes entre los pacientes que recibieron certolizumab fueron nasofaringitis e infecciones de las vías respiratorias superiores. En total, se produjeron efectos adversos graves en 18 pacientes que recibieron certolizumab pegol 400 mg, 11 pacientes que recibieron certolizumab pegol 200 mg y 1 paciente en el grupo placebo.

Un ensayo de fase III separado (CIMPACT) asignó aleatoriamente 559 adultos con psoriasis crónica en placa de moderada a grave a certolizumab 400 mg, certolizumab 200 mg o placebo cada dos semanas durante 16 semanas o etanercept 50 mg dos veces por semana durante 12 semanas (63) El ensayo encontró que los regímenes de dosis de 400 y 200 mg son más eficaces que el placebo, con mayor respuesta a la dosis de 400 mg. A las 12 semanas, certolizumab 400 mg fue más eficaz que etanercept, y certolizumab 200 mg no fue inferior a etanercept para lograr un PASI 75. Al igual que en los ensayos CIMPASI, la nasofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias superiores fueron los efectos adversos más comunes (115).

2.1.2 Inhibidores de la INTERLEUQUINA 17 (IL-17)

Secukinumab

Es un anticuerpo de tipo IgG1/κ monoclonal, íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la IL-17A. Secukinumab actúa dirigiéndose a IL-17A inhibiendo su interacción con el receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células, incluidos los queratinocitos. Como resultado, secukinumab bloque la liberación de citoquinas proinflamatorias, de quimioquinas y de mediadores del daño tisular y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que participan en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. A la

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

piel llegan concentraciones clínicamente importantes de secukinumab y reducen los marcadores inflamatorios locales. Como consecuencia directa, el tratamiento con secukinumab disminuye el eritema, la induración y la descamación presentes en las lesiones de la psoriasis en placas.

La seguridad y la eficacia de secukinumab se evaluaron en cuatro ensayos de fase III (estudios ERASURE, FIXTURE, FEATURE y JUNCTURE), todo ellos aleatorizados, doble ciego y comparativos con placebo, llevados a cabo en pacientes con psoriasis en placas moderada o grave que eran candidatos de fototerapia o de tratamientos sistémicos (72,116,117). La eficacia y la seguridad de secukinumab 150 mg y 300 mg se evaluaron frente a placebo y etanercept. Además, en otro ensayo (estudio SCULPTURE) se evaluó un régimen terapéutico crónico en comparación con la pauta de "repetición del tratamiento en caso de necesidad".

De los 2.403 pacientes que participaron en los ensayos comparativos con placebo, el 79% carecía de antecedentes de tratamiento biológico, el 45% procedían de fracasos con tratamientos no biológicos y un 8% procedía de fracasos de tratamientos biológicos (el 6% de fracasos con anti-TNF y el 2% de tratamientos anti-p40). Entre el 15% y el 25% de los pacientes de los ensayos de fase III tenían artritis psoriásica al inicio (116).

En el primer ensayo sobre psoriasis (estudio ERASURE) se evaluaron 738 pacientes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de secukinumab recibieron dosis de 150 mg o 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego una vez al mes la misma dosis.

En el ensayo FIXTURE se evaluaron 1.306 pacientes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de secukinumab recibieron dosis de 150 mg o 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego una vez al mes la misma dosis. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del etanercept recibieron dosis de 50 mg dos

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

veces por semana durante 12 semanas y, luego, 50 mg una vez por semana. En ambos ensayos (ERASURE y FIXTURE) los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que no respondían al cabo de 12 semanas pasaron a recibir secukinumab (150 mg o 300 mg) a las semanas 12, 13, 14 y 15 y, luego una vez al mes, comenzando en la semana 16, la misma dosis. Desde la primera administración del tratamiento del ensayo, todos los pacientes fueron sometidos a un seguimiento de hasta 52 semanas de duración (118).

En el ensayo 3FEATURE se evaluaron 177 pacientes usando una jeringa precargada en comparación con el placebo después de 12 semanas de tratamiento para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la autoadministración de secukinumab con la jeringa precargada (116).

En el ensayo JUNCTURE se evaluaron 182 pacientes usando una pluma precargada en comparación con el placebo después de 12 semanas de tratamiento para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la autoadministración de secukinumab con la pluma precargada. En ambos ensayos (FEATURE y JUNCTURE) los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de secukinumab, recibieron dosis de 150 mg o 300 mg a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego una vez al mes la misma dosis. También se aleatorizaron pacientes para que recibiesen el placebo las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego una vez al mes la misma dosis. (73,118).

En el ensayo SCULPTURE se evaluaron 966 pacientes. Todos los pacientes recibieron secukinumab en dosis de 150 mg o 300 mg a las semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 y 12 y, luego, se les asignó de forma aleatoria un régimen de mantenimiento mensual con la misma dosis a partir de la semana 12, o bien una pauta de “repetición del tratamiento en caso de necesidad” con la misma dosis. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de “repetición del tratamiento en caso de

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

necesidad" que no consiguieron un mantenimiento satisfactorio de la respuesta, se recomendó un régimen de mantenimiento con dosis mensuales fijas (117).

Ixekizumab

En marzo de 2016, la FDA aprobó ixekizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra IL-17A, para el tratamiento en adultos de la psoriasis en placas de moderada a grave. Los ensayos de fase III han probado la eficacia de ixekizumab (119,120). La dosificación estándar de ixekizumab es de 160 mg en la semana 0, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Posteriormente, 80 mg se administran cada cuatro semanas. Ixekizumab también es eficaz para la artritis psoriásica.

En los ensayos UNCOVER-2 y UNCOVER-3, los pacientes con psoriasis en placas moderada a grave fueron asignados aleatoriamente para recibir 80 mg de ixekizumab cada dos semanas después de una dosis inicial de 160 mg, 80 mg de ixekizumab cada cuatro semanas después de una dosis inicial de 160 mg, etanercept (50 mg dos veces por semana), o placebo en una proporción 2:2:2:1 (119,120). En la semana 12, había más pacientes tratados con ixekizumab cada dos semanas o ixekizumab cada cuatro semanas que lograron un PASI 75 que los pacientes tratados con etanercept o placebo. En UNCOVER-2, los porcentajes de PASI 75 fueron de 90%, 78%, 42% y 2%, respectivamente. Los porcentajes de PASI 75 en UNCOVER-3 fueron del 87%, 84%, 53% y 7%, respectivamente. En un ensayo en fase III (UNCOVER-1) que comparó los mismos regímenes de dosis de dos y cuatro semanas para ixekizumab con placebo, los porcentajes de PASI 75 en la semana 12 fueron de 89% 83% y 4%, respectivamente (119).

Los períodos de inducción de 12 semanas en los ensayos UNCOVER fueron seguidos por períodos de extensión de 48 semanas. En UNCOVER-1 y UNCOVER-2, los pacientes que respondieron a ixekizumab en la semana 12

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

(psoriasis aclarada o mínima en la evaluación global de investigador (IGA)) fueron reasignados aleatoriamente para recibir 80 mg de ixekizumab cada cuatro semanas, 80 mg de ixekizumab cada 12 semanas o placebo. En la semana 60, el 74%, el 39% y el 7% de los pacientes, respectivamente, todavía tenían psoriasis aclarada. Los pacientes del UNCOVER-3 continuaron ixekizumab a una dosis de 80 mg cada cuatro semanas después del período de inducción a discreción del investigador y del paciente. En la semana 60, las frecuencias de aclaramiento de psoriasis entre los pacientes tratados inicialmente con ixekizumab cada dos semanas y cada cuatro semanas fueron del 75% y el 73%, respectivamente. Las frecuencias de efectos adversos graves fueron similares en los grupos de ixekizumab y placebo. En general, la neutropenia, la infección cándida y la enfermedad inflamatoria intestinal ocurrieron en el 12%, el 3% y menos del 1% de todos los pacientes expuestos a ixekizumab durante las semanas 0 a 60, respectivamente. La neutropenia fue generalmente transitoria y no causó en el cese de ixekizumab (119).

Brodalumab

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-17 receptor A que tiene una alta eficacia para la psoriasis. En febrero de 2017, la FDA aprobó brodalumab para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia y no han respondido o han perdido la respuesta a otras terapias sistémicas. Dosificación recomendada es 210 mg administrado en las semanas 0, 1, y 2 y luego cada dos semanas. En los Estados Unidos, el uso de esta droga requiere la participación en un programa de evaluación de riesgos debido a la aparición de ideas suicidas y suicidios ocurridos en pacientes tratados. Sin embargo, hasta el momento no se ha confirmado una relación causal entre el tratamiento con brodalumab y las ideas y el comportamiento suicida. Un análisis de los datos de cinco ensayos clínicos no encontró evidencia de causalidad (121).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Los datos de los ensayos aleatorizados de fase III apoyan la eficacia de brodalumab para la psoriasis en placas de moderada a grave (121). En dos ensayos de diseño idéntico (AMAGINE-2 y AMAGINE-3), se asignaron los pacientes en una proporción de 2:2:1:1 para recibir brodalumab 210 mg cada dos semanas, brodalumab 140 mg cada dos semanas, la dosificación estándar de ustekinumab el día 1, semana 4, y luego cada 12 semanas (45 dosis de mg si el peso corporal ≤100 kg, 90 mg dosis si peso corporal >100 kg) o placebo. En la semana 12, había más pacientes que lograron un PASI 75 entre los que recibieron 210 mg de brodalumab o 140 mg de brodalumab en comparación con los pacientes del grupo placebo (86%, 67% y 8%, respectivamente en el ensayo AMAGINE-2, y 85%, 69% y 6%, respectivamente en el ensayo AMAGINE-3) (122). Además, el grado de aclaramiento completo de la enfermedad de la piel por la escala PASI en la semana 12 fue mayor entre los pacientes que recibieron 210 mg de brodalumab en comparación con los pacientes que recibieron ustekinumab (44% frente a 22%, respectivamente en el AMAGINE-2 y 37% frente a 19%, respectivamente en el AMAGINE-3). En el ensayo AMAGINE-3 se observó un beneficio estadísticamente significativo de la dosis de 140 mg de brodalumab sobre ustekinumab para alcanzar un PASI 100 en la semana 12, pero no en AMAGINE-2. Las infecciones leves a moderadas de cándida fueron más frecuentes en los grupos de brodalumab que en los grupos de ustekinumab y placebo, y la neutropenia se produjo con mayor frecuencia en los grupos de brodalumab y ustekinumab que en el grupo placebo. Además, se produjeron dos suicidios en pacientes que recibieron brodalumab en fases de cruce y abierta del AMAGINE-2 (122).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.1.3 Inhibidores de la interleuquina 23 (IL-23) y citoquinas relacionadas

Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige contra la IL-12 y la IL-23. Está indicado para el tratamiento de adultos y niños de 12 años o más con psoriasis de moderada a grave que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica. La dosificación de ustekinumab se basa en el peso. La administración estándar de ustekinumab para adultos ≤100 kg es de 45 mg administrados en las semanas 0, 4 y cada 12 semanas a partir de entonces. Se recomienda una dosis de 90 mg administrada en el mismo régimen para adultos que pesen más de 100 kg. Ustekinumab también puede mejorar la artritis psoriásica (123).

Los ensayos de fase III han confirmado la eficacia de ustekinumab (123). Algunos ejemplos de datos de ensayos de fase III sobre el tratamiento con ustekinumab se resumen a continuación. En un ensayo aleatorizado en el que 766 pacientes presentaron psoriasis en placas de moderada a grave se evidenció que los pacientes tratados con ustekinumab 45 mg o 90 mg lograron al menos un PASI 75 en la semana 12 más frecuentemente que los tratados con placebo con frecuencias de 67% y 66% respectivamente frente al 3% de placebo (123). Ustekinumab se administró mediante inyección subcutánea mensualmente las dos primeras dosis y luego cada 12 semanas. Los pacientes que se mantuvieron en tratamiento generalmente obtuvieron mejoras en la psoriasis hasta por lo menos 76 semanas. Se observaron acontecimientos adversos graves en frecuencias similares en los brazos de ustekinumab y placebo.

En un segundo ensayo de diseño similar en el que 1230 pacientes presentaron psoriasis en placa de moderada a grave, los pacientes tratados con ustekinumab 45 mg o 90 mg lograron una puntuación PASI 75 en la semana 12 más frecuentemente

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

en comparación con los tratados con placebo con frecuencias de 67% y 76% respectivamente frente a 4% del grupo placebo (124). Los pacientes que lograron una respuesta parcial en la semana 28 fueron asignados aleatoriamente para continuar con una dosis cada 8 semanas. La dosificación más frecuente (45 mg) no mejoró la respuesta al año en pacientes que recibieron 45 mg frente a los que recibieron la de 90 mg, pero mejoró las frecuencias de mejora del 75% en los que recibieron 90 mg (69% frente a 33% con dosis continuas de 12 semanas). Se volvieron a observar acontecimientos adversos graves en frecuencias similares en los brazos de ustekinumab y placebo.

La utilidad de la monitorización terapéutica de fármacos para la optimización de la respuesta a ustekinumab está en investigación. Un estudio prospectivo de 491 adultos tratados con ustekinumab para la psoriasis encontró una asociación entre niveles más altos de ustekinumab sérico medidos de 1 a 12 semanas después del inicio del tratamiento y la consecución de una respuesta PASI 75 después de seis meses de tratamiento (odds ratio 1,38, IC del 95% 1,11-1,71) (125). Sin embargo, otras medidas de resultado de la respuesta PASI evaluadas en el estudio no demostraron una correlación similar. Por tanto, no se requiere el control farmacológico de los niveles de ustekinumab ni se requiere un componente estándar del tratamiento con ustekinumab (126).

Los datos de ensayos sobre el uso de ustekinumab en adolescentes con psoriasis son limitados. Un ensayo aleatorizado de 110 adolescentes (de 12 a 17 años) con psoriasis de moderada a grave (estudio CADMUS) encontró ustekinumab eficaz en esta población (127). La respuesta a ustekinumab (0,75 mg/kg si ≤60 kg, 45 mg si peso >60 kg pero ≤100 kg, y 90 mg si peso >100 kg) dado en las semanas 0, 4 y cada 12 semanas fue similar a la respuesta observada en la población adulta (125).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La eficacia de ustekinumab parece persistir con el tiempo. En uno de los ensayos aleatorizados de fase III anteriores (128), ustekinumab mantuvo un alto nivel de eficacia durante tres años (129). Otro aleatorizado demostró una eficacia superior de ustekinumab sobre etanercept para el tratamiento de la psoriasis (129). En este ensayo, 903 pacientes con psoriasis de moderada a grave recibieron 90 mg de ustekinumab en las semanas 0 y 4, 45 mg de ustekinumab en las semanas 0 y 4, o 50 mg de etanercept dos veces por semana. Después de 12 semanas, se observó una mejora del 75% en la puntuación PASI en 73,8%, 67,5% y 56,8% de los pacientes en los grupos de 90 mg de ustekinumab, 45 mg de ustekinumab y etanercept, respectivamente. Además, algunos pacientes que no respondieron a etanercept se beneficiaron del tratamiento con ustekinumab. Doce semanas después del cruce a 90 mg de ustekinumab administrado en las semanas 16 y 20, el 48,9% logró una mejora del 75% en la puntuación PASI. La incidencia de efectos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento.

Los datos son limitados sobre los mejores métodos para la transición de pacientes de otras terapias a ustekinumab. En un ensayo aleatorizado (estudio TRANSIT) realizado en 490 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que no tuvieron respuestas suficientes al metotrexato, las medidas de eficacia y seguridad de dosis estándar de ustekinumab después de 12 semanas fueron similares entre los pacientes que interrumpieron inmediatamente el metotrexato al inicio del tratamiento con ustekinumab y los pacientes que gradualmente retiraron el metotrexato durante las primeras cuatro semanas después de iniciar ustekinuman (130). Los pacientes con un peso igual o inferior a 100 kg y los pacientes que pesaban más de 100 kg fueron asignados a dosis de 45 mg y 90 mg, respectivamente. Los resultados de este estudio sugieren que puede no ser necesario una reducción del metotrexato durante la transición al tratamiento con ustekinumab. Aunque no hay datos extensos sobre el uso de ustekinumab con

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

metotrexato en pacientes con psoriasis, ustekinumab está aprobado por la FDA como tratamiento con o sin metotrexato concomitante en pacientes con artritis psoriásica.

Debido a su mecanismo de acción inmunomodulador, existe la preocupación de que ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y neoplasias malignas. Sin embargo, los datos de seguridad de cinco años no mostraron ningún signo de mayor riesgo de infección grave o neoplasia maligna acumulativo o relacionado con la dosis (104). El desarrollo de neumonía no infecciosa (por ejemplo, neumonía intersticial, neumonía eosinofílica, neumonía organizadora de neumonía, neumonitis por hipersensibilidad) también se ha notificado con poca frecuencia en el entorno del tratamiento con ustekinumab (131).

Aunque ustekinumab es eficaz para la artritis psoriásica, se ha publicado que la artritis psoriásica podría empeorar en ciertos pacientes durante el tratamiento con ustekinumab. La aparición de 4 casos de eventos cardiovasculares adversos importantes durante los estudios de fase II y III para ustekinumab y briakinumab, otro agente anti-IL-12/23, condujeron a la realización de un metaanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo que evaluaron la relación entre el tratamiento anti-IL-12/23 y los principales eventos cardiovasculares adversos en pacientes con psoriasis en placas crónica (104). El metanálisis encontró más acontecimientos cardiovasculares adversos importantes en pacientes que recibieron tratamiento activo con ustekinumab o briakinumab que en aquellos que recibieron placebo (10 de 3179 pacientes frente a 0 de 1474 pacientes). Aunque la diferencia en los acontecimientos no fue estadísticamente significativa, la duración de los ensayos fue corta (12 a 20 semanas), por lo que el metanálisis puede haber sido insuficiente para detectar una diferencia significativa (104).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Una revisión de los datos agrupados de los ensayos de fase II y fase III con hasta cinco años de seguimiento no reveló un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes (5). Además, el análisis de los datos de un gran estudio observacional de pacientes que recibieron terapia sistémica para la psoriasis (estudio PSOLAR) no encontró una asociación entre el tratamiento con ustekinumab y los principales eventos cardiovasculares adversos (131).

Se conoce que los anticuerpos anti-ustekinumab se producen en el 4% al 6% de los pacientes tratados con ustekinumab para la psoriasis quedando por confirmar si la formación de anticuerpos anti-ustekinumab disminuye la eficacia del tratamiento (132).

Guselkumab

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal lambda de inmunoglobulina humana G1 (IgG1) que se une a la subunidad p19 de la IL-23. La IL-39 también contiene esta subunidad p19, pero se cree que el mecanismo de acción en la psoriasis implica la inhibición de la señalización de la IL-23. La dosificación recomendada para guselkumab es de 100 mg en las semanas 0, 4, y luego cada ocho semanas. Guselkumab parece tener eficacia para la artritis psoriásica y se está evaluando para esta indicación.

Guselkumab ha resultado eficaz para la psoriasis en ensayos aleatorizados de fase III (133,134). En el ensayo VOYAGE 1 de 48 semanas, 837 adultos con psoriasis en placas de moderada a grave fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1:2 a guselkumab (100 mg en las semanas 0, 4, luego cada 8 semanas), placebo (dado en las semanas 0, 4 y 12) seguido de guselkumab (100 mg en las semanas 16 y 20, luego cada 8 semanas) o adalimumab (80 mg en la semana 0, 40 mg en la semana 1, luego 40 mg cada 2 semanas) (134). En la semana 16, un mayor número de pacientes tratados con guselkumab lograron al menos una mejora del

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

90% en la puntuación PASI 90 que los pacientes de los grupos adalimumab o placebo (73%, 50% y 3%, respectivamente). Guselkumab siguió siendo más eficaz que adalimumab después de 48 semanas. Los efectos adversos fueron comparables entre los grupos de tratamiento.

El ensayo fase III VOYAGE 2 de 48 semanas aleatorizó adultos con psoriasis en placa de moderada a grave en una proporción de 2:1:1 a guselkumab, placebo seguido de guselkumab, o adalimumab, con regímenes de dosificación similares a los de VOYAGE 1 (133). Al igual que en VOYAGE 1, guselkumab fue más eficaz que adalimumab y que placebo en la semana 16. En la semana 28, tras la pérdida de respuesta los pacientes continuaron (o iniciaron) guselkumab o pasaron a placebo seguido de guselkumab. Los pacientes tratados con Guselkumab que habían logrado al menos PASI 90 fueron randomizados a uno de estos grupos. Entre los pacientes randomizados, el tratamiento continuado se asoció con un mayor mantenimiento de la respuesta que la cesación; 89% frente al 37% mantuvo PASI 90 hasta la semana 48 en los grupos de terapia continua y cesación, respectivamente.

En otro ensayo de fase III (el estudio NAVIGATE), guselkumab fue eficaz en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que tuvieron respuestas inadecuadas a ustekinumab (134). Guselkumab mostró una mayor eficacia a largo plazo que secukinumab en un ensayo de fase 3 (estudio ECLIPSE) en el que 1048 adultos con psoriasis en placas moderadas a graves fueron asignados aleatoriamente a guselkumab (100 mg en las semanas 0 y 4, luego cada 8 semanas) o secukinumab (300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego cada 4 semanas) (108). En el ensayo, el 84% de los pacientes del grupo de guselkumab lograron la variable principal del ensayo de una respuesta PASI 90 en la semana 48 en comparación con el 70% de los pacientes del grupo de secukinumab, a pesar de una respuesta

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

inicial más rápida en el grupo de secukinumab. Aunque ambos tratamientos fueron generalmente bien tolerados y tuvieron un número similar de acontecimientos adversos, hubo tres apariciones de enfermedad de Crohn en el grupo de secukinumab en comparación con ninguno en el grupo de guselkumab y seis diagnósticos de cáncer de piel no melanoma en el grupo de guselkumab en comparación con dos en el grupo de secukinumab. Los resultados de este ensayo apoyan la selección de guselkumab sobre secukinumab cuando se desea una alta probabilidad de un mayor control a largo plazo de la psoriasis. Sin embargo, factores como la tolerancia a los riesgos del tratamiento, el coste y la disponibilidad de medicamentos también influyen en la selección de una terapia biológica para la psoriasis. Las infecciones del tracto respiratorio superior, las infecciones por herpes simple, artralgia, diarrea y gastroenteritis son los efectos adversos más comunes de guselkumab.

Tildrakizumab

Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal de kappa de IgG1 que se une a la subunidad p19 de la IL-23. En 2018, la FDA aprobó tildrakizumab para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia. La dosis recomendada es de 100 mg administrados por vía subcutánea en las semanas 0 y 4 y luego cada 12 semanas.

Los ensayos de fase III reSURFACE 1 y reSURFACE 2 apoyan la superioridad de tildrakizumab en comparación con placebo y etanercept (135). En reSURFACE 1, 772 adultos con psoriasis en placa de moderada a grave fueron asignados aleatoriamente para recibir tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg, o placebo en las semanas 0 y 4 y luego cada 12 semanas. Después de 12 semanas, el 62%, 64% y 6% de los pacientes en los grupos de 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente, lograron un PASI 75. En el ensayo reSURFACE 2 se asignó

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

aleatoriamente 1090 pacientes a grupos similares más un grupo de etanercept. Después de 12 semanas de tratamiento los porcentajes de PASI fueron de 66%, 61%, 6% y 48% de los pacientes en los grupos tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg, placebo y etanercept, respectivamente.

Los efectos adversos graves fueron similares entre los grupos tanto en reSURFACE1 como en reSURACE2. Un paciente del grupo tildrakizumab 100 mg murió por una causa poco clara durante reSURFACE 2.

Risankizumab

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad p19 de la IL-23 e IL-39 (136). En 2019, la FDA aprobó risankizumab para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia. La dosificación recomendada para risankizumab es de 150 mg en la semana 0 y la semana 4, luego cada 12 semanas.

Risankizumab tuvo mayor eficacia que ustekinumab y placebo en ensayos de fase III. En la fase ciega de 16 semanas de los ensayos UltIMMA-1 de 52 semanas y UltIMMa-2, los pacientes con psoriasis en placas moderadas a graves fueron asignados aleatoriamente a risankizumab (150 mg), ustekinumab (45mg o 90 mg en función del peso), o placebo en una proporción de 3:1:1 (132,137).

Las dosis en esta fase se administraron a cero y cuatro semanas. En UltIMMa-1, el 75%, 42% y 5% de los pacientes, respectivamente, lograron una mejora del 90% en la puntuación PASI a las 16 semanas. En UltIMMa-2, el 75%, 48% y 2% lograron este resultado, respectivamente. En general, la proporción de efectos adversos fue similar entre los tres grupos; sin embargo, las infecciones fueron más frecuentes en los grupos de risankizumab y ustekinumab que en el grupo placebo.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Risankizumab fue más eficaz para la psoriasis en placas que adalimumab en un ensayo aleatorizado. En un ensayo de fase III (estudio IMMvent) en el que 605 adultos con psoriasis en placa crónica de moderada a grave fueron asignados aleatoriamente a risankizumab (150 mg en las semanas 0 y 4, luego cada 12 semanas) o adalimumab (80 mg en la semana 0, luego 40 mg en la semana 1 y cada otra semana posterior), el 72% de los pacientes en el grupo de risankizumab lograron una mejora del 90% en la puntuación PASI 90 en la semana 16, en comparación con el 47% de los pacientes a los que se les administró adalimumab (138). Risankizumab también fue más eficaz que adalimumab en una segunda fase del estudio en la que se incluyeron 109 respondedores intermedios a adalimumab y randomizaron a risankizumab o continuación de adalimumab con un 66% frente al 21% de PASI 90 en la semana 44, respectivamente). Las frecuencias de efectos adversos fueron similares entre los grupos de risankizumab y adalimumab.

2.2 ESTUDIOS ANALIZADOS

A continuación, vamos a comentar cuatro estudios: ERASURE, FIXTURE, CLEAR e IXORA sobre los que más adelante, en el apartado Discusión, se compararán con nuestros resultados.

2.2.1 ESTUDIO ERASURE: Secukinumab versus Placebo

El estudio ERASURE es un ensayo clínico aleatorizado, fase 3, doble ciego y 52 semanas que tuvo lugar entre junio de 2011 y abril de 2013 en 88 hospitales en todo el mundo. Este estudio tuvo un período de detección de 1 a 4 semanas, un período de inducción de 12 semanas, un período de mantenimiento de 40 semanas y un período de seguimiento de ocho semanas (72).

El objetivo principal fue evaluar la superioridad de secukinumab sobre placebo en la semana 12 de seguimiento. Se establecieron dos objetivos primarios: 1) Proporción de pacientes que experimentaron una reducción del 75% o más en la

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

gravedad de la psoriasis desde el inicio utilizando la puntuación PASI (o proporción de pacientes que alcanzan PASI 75). 2) Proporción de pacientes que alcanzan 0 (claro) o 1 (casi claro) sobre la escala IGA modificada que tiene puntuaciones entre 0 y 4.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes: pacientes de 18 años o más con psoriasis en placa de moderada a grave que había sido diagnosticada al menos seis meses antes de la randomización. Además, la psoriasis en placas no debió responder bien a tratamientos tópicos, fototerapia, terapia sistémica o una combinación de estos tratamientos. Los pacientes tenían que tener una puntuación PASI basal de 12 o más, una puntuación de 3 o 4 en la escala IGA modificada, y una BSA del 10% o mayor. En el estudio 738 pacientes con psoriasis en placa fueron asignados inicialmente aleatoriamente a uno de los tres brazos: secukinumab 300 mg (administrado una vez por semana durante 5 semanas, luego cada 4 semanas), secukinumab 150 mg o placebo.

En el estudio ERASURE, la edad promedio de los participantes fue de 45 años, el 69% fueron hombres y el 79 % caucásicos. El peso promedio fue entre 87 kg y 90 kg, y el índice de masa corporal (IMC) promedió 30 kg/m^2. Los pacientes tenían una media de 17 años de evolución de la psoriasis. Entre los tres grupos de estudio, la puntuación de PASI promedio de referencia fue entre 21,4 y 22,5, y la BSA entre 29,7% y 33,3%. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tenían una puntuación de 3 (enfermedad moderada) en la escala IGA modificada y un tercio tenía una puntuación de 4 (enfermedad grave) en la escala IGA modificada. Entre el 19% y el 27% de los pacientes presentaban artritis psoriásica. Aproximadamente el 30% de los pacientes estaban en tratamiento con un agente biológico anterior. El 51–52% de los pacientes del grupo de secukinumab estaban en tratamiento previo

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

con un agente sistémico convencional en comparación con el grupo placebo que era en el 44% (72).

En general, se encontró que secukinumab era superior al placebo en todas las variables primarias y secundarias. Además, el secukinumab de 300 mg logró respuestas clínicas superiores con respecto a la dosis de 150 mg. Al final de 12 semanas, se encontró que la proporción de pacientes que alcanzaba PASI 75 era del 81,6 % en el brazo de secukinumab 300 mg, 71,6 % en el brazo de secukinumab 150 mg y 4,5 % en el brazo placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación IGA de 0 o 1 fue del 65,3 % con secukinumab 300 mg, 51,2% con secukinumab 150 mg y 2,4 % con placebo.

La respuesta PASI 90 en la semana 12 fue del 59 %, 39 %, y 1% en los pacientes aleatorizados a secukinumab con 300 mg, 150 mg y placebo, respectivamente. Las respuestas PASI 100 en la semana 12 fue del 29%, 13% y 1% en pacientes aleatorizados que tomaban secukinumab 300 mg, 150 mg y placebo, respectivamente.

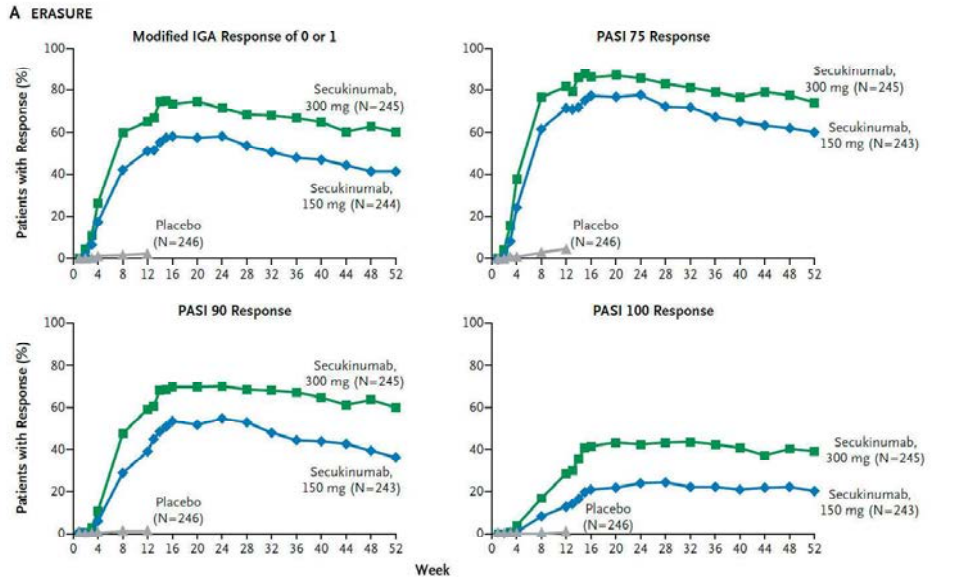
En comparación con placebo, ambas dosis de secukinumab también tuvieron una respuesta significativamente mayor en el picor, el dolor y la descamación (P<0,001). La proporción de pacientes que alcanzaron el índice 0-1 del Dermatology Life Quality Index fue significativamente mayor en ambos grupos de secukinumab en comparación con placebo (p <0,001). Por último, con respecto al mantenimiento (Figura 3), la tasa máxima de respuesta parece lograrse en torno a la semana 16, tras la cual la respuesta se estabilizó (132).

En general, las frecuencias de acontecimientos adversos fueron similares entre los grupos de secukinumab y placebo durante el período de inducción. Sin embargo, se observaron mayores frecuencias de pacientes con infecciones en el grupo de secukinumab (29% en el grupo de 300 mg y 27% en el grupo de 150 mg) en

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

comparación con placebo (16%). A lo largo del estudio, los efectos adversos más comunes fueron nasofaringitis, infecciones en la vía respiratoria superior y dolor de cabeza.

Figura 3 . Eficacia hasta la semana 52 en el estudio ERASURE.



La cifra muestra el mantenimiento de la respuesta con respecto a PASI 75, 90, y 100, y IGA 0 o 1 en secukinumab 300 mg y 150 mg a través de la semana 52 (72). Reproducida con permiso de los autores.

2.2.2 ESTUDIO FIXTURE: Secukinumab versus Etanercept y versus Placebo

El estudio FIXTURE es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, doble ciego y 52 semanas que tuvo lugar entre junio de 2011 y junio de 2013 en 231 hospitales de todo el mundo. Este estudio tuvo un período de cribado de 1 a 4 semanas, un período de inducción de 12 semanas, un período de mantenimiento de 40 semanas y un período de seguimiento de ocho semanas (72).

Al igual que el estudio ERASURE, el objetivo principal del estudio FIXTURE fue evaluar la superioridad de secukinumab sobre placebo en la semana 12 mediante la medida de 2 variables principales: 1) proporción de pacientes que alcanzaron un

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

PASI 75. 2) proporción de pacientes que alcanzaron 0 (aclaramiento) o 1 (casi aclaramiento) en la escala IGA modificada.

La diferencia clave entre el ERASURE y el estudio FIXTURE es que, en el estudio FIXTURE, etanercept es uno de los brazos a comparar. Los criterios de inclusión y los criterios de exclusión para el estudio FIXTURE son similares a los del estudio ERASURE, excepto que los pacientes que habían utilizado etanercept en cualquier momento antes del cribado fueron excluidos.

En este estudio, 1.306 pacientes con psoriasis en placa fueron asignados, aleatoriamente, a uno de los cuatro brazos: secukinumab 300 mg (administrado una vez por semana durante 5 semanas y luego cada 4 semanas), secukinumab 150 mg, etanercept 50 mg (administrado dos veces por semana durante 12 semanas y luego una vez por semana), o placebo (72).

La muestra de todos los brazos fue homogénea. La edad media de los participantes osciló entre 44 y 45 años; los pacientes varones fueron entre el 69% y el 73 %. Los pacientes caucásicos representaron más de dos tercios de la población del estudio. El peso medio de los participantes osciló entre 83-85 kg y el IMC promedió 28 kg/m^2. La puntuación media de PASI basal fue de 24, y la del BSA basal fue de entre 34%-35%. Aproximadamente el 60% de los pacientes tenían una puntuación de 3 (enfermedad moderada) en la escala IGA modificada y el 40 % tenía una puntuación de 4 (enfermedad grave). Con respecto a la artritis psoriásica la presentaban el 13,5 % de los pacientes del grupo de etanercept y el 15 % de los pacientes de los grupos de secukinumab y placebo. Entre el 11% y el 14 % de los pacientes estaban previamente en tratamiento con un agente biológico.

En general, secukinumab fue superior a placebo en todos los objetivos del estudio tanto primarios como secundarios. Al igual que los resultados del estudio

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

ERASURE, la dosis de 300 mg de secukinumab mostró respuestas clínicas superiores en comparación con la dosis de 150 mg.

Específicamente, en el estudio FIXTURE, al final de 12 semanas, las frecuencias de PASI 75 fueron del 77,1 % en el brazo de secukinumab 300 mg, del 67,0 % en el brazo de secukinumab 150 mg, del 44,0 % en el brazo de etanercept y del 4,9% en el brazo placebo. La proporción de pacientes con una puntuación de IGA de 0 o 1 fue significativamente mayor en cada una de las dosis de secukinumab en comparación con etanercept y placebo.

Con respecto a las variables secundarias, proporcionalmente, un mayor número de pacientes del grupo de secukinumab consiguió un Dermatology Life Quality Index de 0 o 1 en la semana 12 en comparación con el grupo de etanercept o placebo. En cuanto a la velocidad de respuesta durante el período de inducción (Figura 4) se vio que la mediana de tiempo hasta una reducción del 50% del PASI, desde el inicio fue significativamente más corta en ambas dosis de secukinumab (3 semanas para 300 mg y 4 semanas para 150 mg) en comparación con etanercept (7 semanas). Con respecto al mantenimiento (Figura 5), los porcentajes de respuesta con respecto al logro del PASI 75, 90 y 100 y IGA de 0 o 1. fueron más altas con secukinumab que etanercept hasta la semana 52.

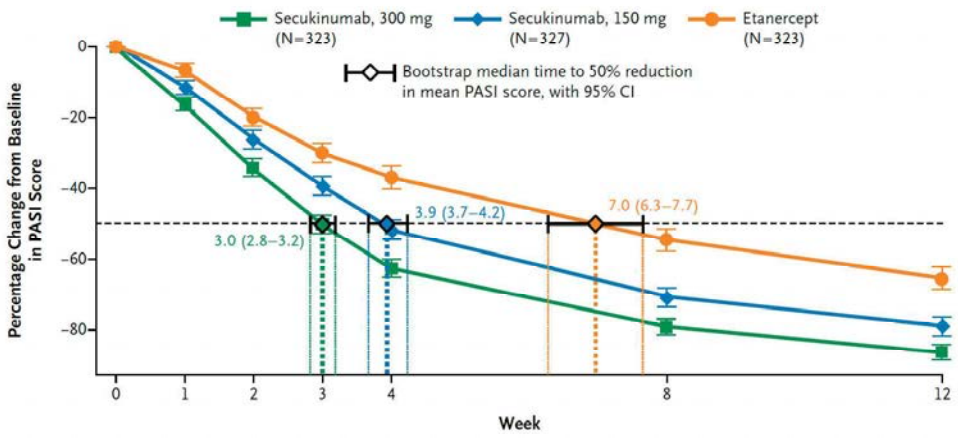
Durante los períodos de inducción y tratamiento del estudio FIXTURE, las frecuencias de acontecimientos adversos fueron similares, en general, entre los grupos de secukinumab y etanercept. Los acontecimientos adversos más comunes en los grupos de secukinumab fueron nasofaringitis, dolor de cabeza, diarrea.

Se observaron algunas diferencias en las frecuencias de eventos adversos entre secukinumab y etanercept. Aunque no es estadísticamente significativa, la frecuencia de aparición de una reacción en el lugar de la inyección fue inferior en los grupos de secukinumab (0,7%) en comparación con etanercept (11%). Las

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

infecciones por cándida fueron más frecuentes con secukinumab que con etanercept; sin embargo, ninguna dio lugar a la interrupción del tratamiento. Se observó una mayor frecuencia de candidiasis con el grupo de 300 mg de secukinumab (4,7%) en comparación con el grupo de 150 mg de secukinumab (2,3%); todos los casos de candidiasis se resolvieron por sí solos o con terapia estándar. Cabe destacar que se observaron frecuencias muy bajas de neutropenia tanto en los grupos de secukinumab (1% con neutropenia de grado 3) como en etanercept (0,3% con neutropenia de grado 4). Finalmente, se observaron anticuerpos anti-secukinumab en el 0,4% de los pacientes tratados con secukinumab. Los anticuerpos antisecukinumab no eran neutralizantes, y la presencia de anticuerpos no parecía estar asociada con una eficacia reducida o eventos adversos.

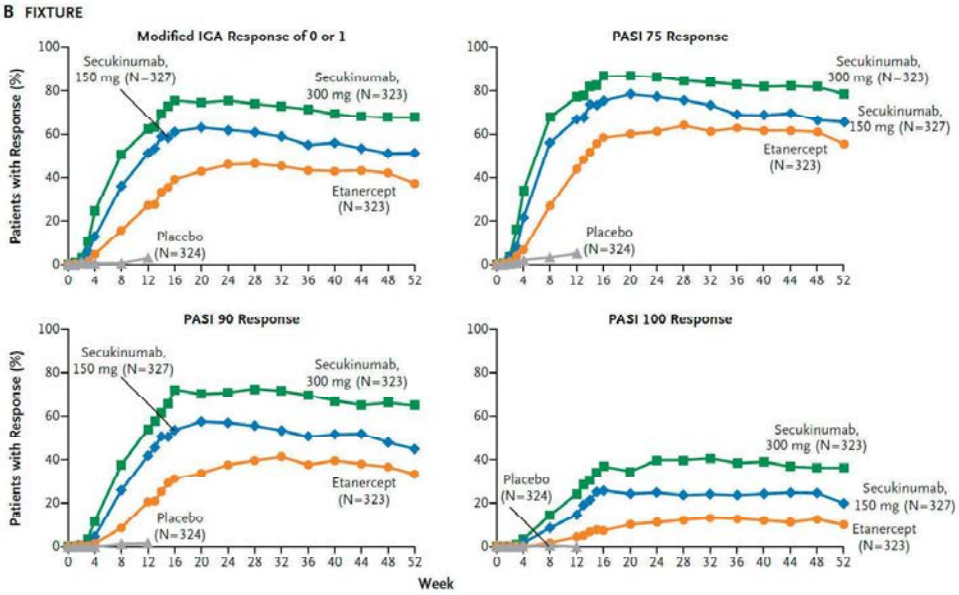
Figura 4. Velocidad de respuesta en el estudio FIXTURE.



La cifra muestra la mediana de tiempo hasta una reducción del 50% en la puntuación media de PASI en los brazos de secukinumab y etanercept. Adaptado de Langley et al (72). Reproducida con permiso de los autores.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Figura 5. Eficacia hasta la semana 52 en el estudio FIXTURE.



Esta cifra muestra el mantenimiento de la respuesta con respecto a los grupos PASI 75, 90 y 100, y IGA 0 o 1 en los grupos de secukinumab 300 mg y 150 mg y el grupo etanercept hasta la semana 52. Adaptado de Langley et al (72). Reproducida con permiso de los autores.

2.2.3 ESTUDIO CLEAR: Secukinumab versus Ustekinumab

CLEAR es un estudio de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego, con comparador activo, de grupos paralelos, de superioridad Fase IIIB, que comenzó en febrero de 2014 que compara la eficacia y seguridad de secukinumab con ustekinumab. Thaci et al (132) publicaron el análisis de 16 semanas del estudio CLEAR.

El objetivo principal del estudio CLEAR fue determinar la superioridad de secukinumab frente a ustekinumab utilizando la respuesta PASI 90 en la semana 16. Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que habían sido inadecuadamente controlados por tratamientos tópicos, fototerapia o terapia sistémica previa. Los criterios clave de exclusión fueron la exposición previa a ustekinumab o a cualquier biológico dirigido directamente a inhibidores de la IL-17. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 con secukinumab 300 mg o ustekinumab (dosis ficha técnica de 45 mg para pacientes ≤100 kg y 90 mg para pacientes >100 kg).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En el estudio se aleatorizaron un total de 676 pacientes. Las características demográficas y clínicas basales se equilibraron entre los dos grupos de estudio. Los pacientes tenían una edad media de 45 años, un IMC de 29 kg/m^2. Aproximadamente el 67% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo. Se observó un ligero desequilibrio numérico en la proporción de pacientes con artritis psoriásica, con un 21 % y un 16 % en los grupos de secukinumab y ustekinumab, respectivamente.

Con respecto a la variable primaria, en la semana 16, el 79 % de los pacientes aleatorizados con secukinumab y el 58 % de los aleatorizados al grupo de ustekinumab lograron la respuesta PASI 90 (p<0,0001). También se examinaron varios puntos de conexión secundarios clave. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con secukinumab logró respuesta PASI 100 en comparación con el grupo de ustekinumab en la semana 16 (44,3% frente a 28,4%, respectivamente, p<0,0001). Además, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con secukinumab logró un PASI 75 y una puntuación IGA 0 o 1 en la semana 16 en comparación con ustekinumab.

Con respecto a la eficacia durante el período de tratamiento inicial, el 50% de los pacientes tratados con secukinumab lograron PASI 75 en la semana 4 en comparación con el 21% en el brazo de ustekinumab (P<0,0001). La superioridad en la eficacia de secukinumab a ustekinumab también se observó con PASI 90, PASI 100 o IGA 0 o 1 en la semana 4. Además, la proporción de pacientes que alcanzaron un Dermatology Life Quality Index 0 o 1 fue significativamente mayor en los pacientes tratados con secukinumab en comparación con los pacientes tratados con ustekinumab (132).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.2.4 ESTUDIO IXORA: Ixekizumab versus Ustekinumab

Reich et al llevaron a cabo un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego comparando ixekizumab con ustekinumab (estudio IXORA-S) (139). Todos los casos incluidos fueron sujetos adultos (edad promedio 43 años) con psoriasis crónica en placas de aproximadamente una media 18 años de evolución, una puntuación PASI basal media de 20, y un promedio de BSA de 27%. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir o bien ixekizumab 160 mg a la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas hasta la semana 12 y después 80 mg cada 4 semanas (n = 136), o bien ustekinumab. En base al peso, en las semanas 0, 4, 16, 24, y 40 (n = 166) se excluyeron a los pacientes con tratamiento previo con cualquier otro inhibidor de la IL-17 o la IL-12/23. EL objetivo primario principal fue la proporción de pacientes con PASI 90 en la semana 12, que se alcanzó en el 72,8% de los pacientes tratados con ixekizumab y en el 42,2% de los pacientes tratados con ustekinumab ($p < 0,001$). A las 24 semanas, el 83,1% de los pacientes tratados con ixekizumab y el 59% de los pacientes tratados con ustekinumab lograron un PASI 90. Una diferencia estadísticamente significativa se mantuvo entre los 2 grupos de tratamiento en la semana 52, con PASI 90 en el 76,5% de los pacientes tratados con ixekizumab en comparación con el 59% de los pacientes tratados con ustekinumab ($p < 0,001$). Aunque el efecto máximo de ustekinumab puede no conseguirse en la semana 12, los datos de 24 y 52 semanas sugieren que ixekizumab es más eficaz que ustekinumab. Aunque las frecuencias de interrupción fueron similares, las reacciones en el lugar de inyección parecían ser más comunes con ixekizumab.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. HIPÓTESIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que evoluciona en brotes. Los fármacos biológicos han supuesto un avance en el tratamiento de las formas moderadas-severas de la enfermedad.

Los pacientes seleccionados para ensayos clínicos tienen características diferentes a los pacientes de práctica clínica real.

La comparación de los enfermos en práctica clínica real con los de los ensayos podría ser de utilidad para obtener datos que nos ayuden a elegir la terapia biológica más adecuada.

2. OBJETIVOS

1. Conocer las diferencias en las características clínicas entre los pacientes con psoriasis procedentes de ensayos clínicos y los de la unidad de psoriasis del Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
2. Evaluar la eficacia y seguridad en práctica clínica habitual de secukinumab, ixekizumab y ustekinumab.
3. Comparar la eficacia de secukinumab, ixekizumab y ustekinumab en práctica clínica habitual respecto a los ensayos clínicos publicados.
4. Analizar los motivos de abandono y los acontecimientos adversos de secukinumab, ixekizumab y ustekinumab en práctica clínica habitual respecto a los ensayos clínicos publicados.
5. Publicar todos los datos recogidos durante estos años en varios artículos en revistas indexadas de impacto.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La presente Tesis Doctoral se enmarca en el estudio de la eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos para la psoriasis moderada-grave. La metodología y sus principales resultados se han comunicado a la comunidad científica mediante tres publicaciones en revistas internacionales e indexadas (140–142). A continuación, resumimos los aspectos más relevantes de la metodología empleada. Al tener una metodología similar, realizaremos un resumen metodológico unificado para las tres publicaciones señalando alguna diferencia relevante en algún punto concreto.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de 3 estudios observacionales de cohortes retrospectivas realizadas con pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada-grave tratados con ustekinumab, secukinumab o ixekizumab durante 52 semanas. La ventana de tiempo en la cual se administraron los tratamientos fue desde marzo de 2009 hasta julio de 2019. El centro reclutador ha sido el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Los datos se obtuvieron de bases de datos digitalizadas o de las de historias clínicas electrónicas o en papel. Toda la información se recogió mediante un formulario estandarizado para los 3 estudios.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Todos los pacientes incluidos eran adultos con psoriasis en placa crónica, de moderada a grave, tratados con ustekinumab, secukinumab o con ixekizumab y que tuvieran al menos 52 semanas de seguimiento. Los criterios para iniciar una de estas terapias biológicas eran según lo indicado en la ficha técnica aprobada por la EMA y según las guías españolas sobre psoriasis. Por tanto, se consideraron candidatos a terapia biológica los pacientes con una psoriasis moderada-grave con un PASI > 10, que no responden, no tolera o tienen contraindicados tratamientos

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

con fototerapia, metotrexate o ciclosporina. Entre los criterios de exclusión figuraban estar participando en un ensayo clínico de cualquier naturaleza.

3. VARIABLES

La variable principal de los resultados clínicos fue la respuesta al tratamiento medida por el indicador PASI realizando mediciones en la visita inicial previa al inicio del tratamiento, así como en las semanas 12, 24 y 52. Asimismo se recogió la aparición de eventos adversos, el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento, el momento y el motivo. Finalmente, con motivos descriptivos se recogieron variables para caracterizar a la muestra entre las que se incluían la edad, el sexo, el IMC, las comorbilidades y los tratamientos realizados de forma previa al inicio del tratamiento con alguna de los tratamientos biológicos en evaluación.

Para su comparación, como referencia se utilizaron las series de tratamiento homólogas incluidas en los ensayos CLEAR (132) e IXORA (139).

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los estudios estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, Armonk, NY) versión 22.0. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables empleando medidas de centralización y de dispersión acorde a la distribución de probabilidad de las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron mediante las frecuencias absolutas y relativas de cada una de las categorías ajustadas por valores perdidos, si los hubiere. Los análisis bivariantes entre dos grupos se evaluaron mediante la prueba de la t de Student para datos independientes, previa evaluación de la homocedasticidad según la prueba de Levene. En caso de no cumplir los requisitos estadísticos previos a esta prueba, las diferencias entre grupo se exploraron con la estimación del estadístico

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

U de Mann-Whitney. Los estudios inferenciales bivariantes para variables categóricas se exploraron mediante la prueba de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según las frecuencias esperadas. Los estudios bivariantes con más de dos categorías se evaluaron mediante la prueba ANOVA de una o dos vías o su correspondiente no paramétrico como es la prueba de Kruskall–Wallis. El nivel de significación estadística se ha establecido en 0,05 realizando la corrección de Bonferroni para los estudios de comparación con múltiples categorías.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

RESULTADOS

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES PROCEDENTES DE ENSAYOS CLÍNICOS CLEAR, E IXORA CON LOS PACIENTES DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL

En la Tabla 1 se comparan las características clínicas de los pacientes que realizaron tratamiento con secukinumab en práctica clínica real con los procedentes del ensayo clínico CLEAR. El IMC en los pacientes de práctica real fue significativamente superior (31,6 ± 5,5 kg/m^2) respecto a los procedentes de ensayo clínico (29,2 ± 5,87 kg/m^2). Los pacientes en tratamiento con secukinumab en vida real presentaba, además, un índice de PASI medio basal significativamente menor, una distribución diferente por sexos y menor número de pacientes naïve (sin tratamientos biológicos previos). Según el uso previo de fármacos biológicos, el 64,4% de los pacientes de práctica clínica real de secukinumab habían tenido algún fallo a biológico respecto al 6,5% de los procedentes del ensayo clínico CLEAR.

Tabla 1. Comparación de las características clínicas de los pacientes en tratamiento con secukinumab de práctica clínica real respecto a los pacientes procedentes del ensayo clínico CLEAR.

	Secukinumab (n=59)	Secukinumab (n=337)	Valor p
Edad, media ± DE	48 ± 12,7	45 ± 13,96	0,100
IMC, media	31,6 ± 5,5	29,2± 5,87	0,003
PASI, media, ± DE	18,1± 10,3	21,7± 8,5	0,014
Sexo, varón, n (%)	35 (59,3)	229 (68,0)	0,023
Comorbilidades, n (%)			
Artritis psoriásica, n (%)	20 (33,9)	69 (20,5)	0,080
Tratamientos previos, n (%)			
Bio-naïve	21 (35,6)	219 (65,6)	0,000
No Fallo biológico previo	0 (0)	48 (14,2)	
Fallo biológico previo	38 (64,4)	36 (10,7)	

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 1. Comparación de las características clínicas de los pacientes en tratamiento con secukinumab de práctica clínica real respecto a los pacientes procedentes del ensayo clínico CLEAR (continuación).

	Secukinumab (n=59)	Secukinumab (n=337)	Valor p*
Tratamientos previos, n (%) Bio-naïve/fallo biológicos			
Bio-naïve	21 (35,6)	219 (93,5)	<0,001
Fallo biológico previo	38 (64,4)	15 (6,5)	

Valores expresados como media (desviación estándar) y mediante las frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable. Porcentajes expresados en relación al número total de individuos en cada estudio.

En la Tabla 2 se comparan las características clínicas de los pacientes que realizaron tratamiento con ustekinumab en práctica clínica real con los procedentes del ensayo clínico IXORA. El IMC en los pacientes de práctica real fue significativamente inferior (25,8 ± 4,6 kg/m^2) respecto a los procedentes de ensayo clínico (29,7±7 kg/m^2). Un porcentaje significativamente menor de sexo masculino (39,3% vs 67,5%) y menor número de pacientes naïve (39,3% vs 84,9%).

Tabla 2. Comparación de las características clínicas de los pacientes en tratamiento con ustekinumab de práctica clínica real respecto a los pacientes procedentes del ensayo clínico IXORA.

	Ustekinumab 45 mg (n=28)	Ustekinumab Ixora (n=166)	Valor p
Edad, media ± DE	41,3 ± 10,5	44,0 (13,3)	0,240
IMC, media	25,8 ± 4,6	29,7 (7,0)	0,007
PASI, media, ± DE	17,5 ± 6,3	19,8 (9,0)	0,108
Sexo, varón, n (%)	11(39,3)	112 (67,5)	0,004
Comorbilidades, n (%)			
Artritis psoriásica, n (%)	7 (25)		
Tratamientos previos, n (%) Bio-naïve/fallo biológicos			
Bio-naïve	11 (39,3)	141 (84,9)	<0,001
Fallo biológico previo	17 (60,7)	25 (15,1)	

Valores expresados como media (desviación estándar) y mediante las frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable. Porcentajes expresados en relación al número total de individuos en cada estudio.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En la Tabla 3 se comparan las características clínicas de los pacientes que realizaron tratamiento con ixekizumab en práctica clínica real con los procedentes del ensayo clínico IXORA. Los pacientes que habían realizado tratamiento con ixekizumab en práctica clínica real habían tenido fracaso a biológicos previos en mayor porcentaje respecto a los procedentes del ensayo clínico IXORA (64,9% vs 13,2%; p<0,05).

Tabla 3. Comparación de las características clínicas de los pacientes en tratamiento con ixekizumab de práctica clínica real respecto a los pacientes procedentes del ensayo clínico IXORA.

	Ixekinumab 45 mg (n=36)	Ixekinumab Ixora (n=136)	Valor p
Edad, media ± DE	47,5 ± 12,7	42,7 (12,7)	0,005
IMC, media	30,2 ± 5,3	28,8 (5,6)	0,173
PASI, media, ± DE	21,8 ± 14,3	19,9 (8,2)	0,449
Sexo, varón, n (%)	24 (66,7)	90 (66,2)	0,956
Comorbilidades, n (%)			
Artritis psoriásica, n (%)	7 (25)		
Tratamientos previos, n (%) Bio-naïve/fallo biológicos			
Bio-naïve	13 (36,1)	118 (86,8)	<0,001
Fallo biológico previo	23 (64,9)	18 (13,2)	

Valores expresados como media (desviación estándar) y mediante las frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable. Porcentajes expresados en relación al número total de individuos en cada estudio.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. ESTUDIOS COMPARATIVOS DE USTEKINUMAB, SECUKINUMAB E IXEKIZUMAB A 52 SEMANAS DE SEGUIMIENTO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

En este apartado se explican los resultados de tres artículos publicados de estudios comparativos de secukinumab con ustekinumab, ixekizumab con ustekinumab e ixekizumab con secukinumab. Pueden consultarse en el Apéndice. Sus referencias bibliográficas son las siguientes:

1. *Herrera-Acosta E, Garriga-Martina GG, Suárez-Pérez JA, Martínez-García EA, Herrera-Ceballos E. Comparative study of the efficacy and safety of secukinumab vs ixekizumab in moderate-to-severe psoriasis after 1 year of treatment: Real-world practice. Dermatol Ther. 2020 May;33(3):e13313. doi: 10.1111/dth.13313. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32181962.*
2. *Herrera-Acosta E, Garriga-Martina GG, Suárez-Pérez JA, Martínez-García E, Herrera-Ceballos E. Ixekizumab vs ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: Real-world practice. Dermatol Ther. 2020 Nov;33(6):e14202. doi: 10.1111/dth.14202. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32808703.*
3. *López Jiménez P, Suárez Pérez J, Herrera Acosta E, Aguilera Arjona J, Mendiola Fernández MV, Bosch García R, Herrera Ceballos E. Secukinumab versus ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: Real-world practice. Dermatol Ther. 2019 Jul;32(4):e12937. doi: 10.1111/dth.12937. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30983098.*

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.1. SECUKINUMAB VERSUS USTEKINUMAB EN PACIENTES CON PSORIASIS DE MODERADA-SEVERA DESPUÉS DE UN AÑO DE TRATAMIENTO, PRÁCTICA EN VIDA REAL

Se analizaron 59 pacientes en los que se inició tratamiento con secukinumab (n=29) o ustekinumab (n=30) en el período de estudio de 52 semanas. Las características de los pacientes incluidos según el grupo de estudio están resumidas en la Tabla 4. No se hallaron diferencias significativas entre las características de los dos grupos de tratamiento, salvo en la variable edad que fue superior en los pacientes tratados con secukinumab versus los pacientes tratados con ustekinumab (47,45 ± 9,455 versus 41,73 ± 10,272, p= 0,03). La artritis psoriásica fue el antecedente personal más común con frecuencias de 31,03% vs 21,90% en los pacientes en tratamiento con secukinumab vs ustekinumab respectivamente (Tabla 4). La puntuación media de PASI basal fue de 19,552 y 17,483 en los pacientes tratados con secukinumab versus ustekinumab, respectivamente. El porcentaje de pacientes biológicos-naïve fue del 31,03% para secukinumab y del 36,66% para ustekinumab, sin diferencias entre los grupos (Tabla 4). En el grupo tratado con ustekinumab, todos los tratamientos biológicos anteriores habían consistido en un tratamiento anti-TNF. En el grupo tratado con secukinumab, 10 pacientes (34,48%) previamente había recibido ustekinumab como la primera, segunda o tercera línea de tratamiento biológico y el 70% alcanzó PASI 90 con secukinumab.

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes incluidos según el grupo de estudio de secukinumab vs ustekinumab.

Variable	Secukinumab (n=29)	Ustekinumab (n=30)	Valor p*
Edad (años), media ± DS	47,45 ± 9,455	41,73 ± 10,272	0,030
Sexo, varón, n (%)	15 (51,72)	12 (40)	0,265
Peso, media (Kg)	75,2	71,9	0,102
PASI Basal, media ± DS	19,552 ± 1,6140	17,483 ± 1,1075	0,305

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes incluidos según el grupo de estudio de secukinumab vs ustekinumab (continuación).

Variable	Secukinumab (n=29)	Ustekinumab (n=30)	Valor p*
Comorbilidades, n (%)			
Artritis psoriásica, n (%)	9 (31,03)	7 (21,90)	0,206
Hipertensión, n (%)	3 (10.34)	1 (3,33)	0,353
Dislipemia, n (%)	5 (17,24)	4 (13,33)	0,731
Diabetes, n (%)	2 (6.90)	1 (3,33)	0,237
Depresión, n (%)	3 (10,34)	1 (3,33)	0,195
Tratamiento biológico previo, n (%)			
Naïve a biológicos, n (%)	9 (31,03)	11 (36, 66)	0,283
Tratamiento previo con 1 o más líneas biológicas, n (%)	20 (68,96)	19 (63,33)	0,185

Valores expresados como media (desviación estándar) y mediante las frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable. Porcentajes expresados en relación al número total de individuos en cada columna.

** Valor p calculado mediante la prueba de la t de Student para datos independientes o con la prueba Chi-cuadrado según la naturaleza de la variable.*

Los resultados de la efectividad de los tratamientos explorados están resumidos en la tabla 5. Dos pacientes (6,9%) se retiraron del grupo de secukinumab y tres pacientes (10,0%) se retiraron del grupo ustekinumab; ninguno de estos debido a cualquier efecto adverso grave de los medicamentos.

Un porcentaje mayor de pacientes tratados con secukinumab alcanzó PASI 75 y PASI 90 en la semana 52, sin diferencias estadísticamente significativas para el valor PASI 90 (Tabla5).

Se observaron mejores porcentajes de respuesta PASI 75 con secukinumab frente a ustekinumab después de 52 semanas en los pacientes naïve, así como en los pacientes tratados previamente con una línea o con dos o más líneas biológicas, con valores para estos grupos de 89%, 92% y 88%, respectivamente, para secukinumab y 72%, 100% y 62%, respectivamente, para ustekinumab. Estas diferencias fueron mayores para los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 90 después de 52 semanas de tratamiento, en 78%, 92% y 75%, respectivamente,

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

para secukinumab frente a 63%, 50% y 31%, respectivamente, para ustekinumab (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de la respuesta terapéutica según el grupo de estudio a las 52 semanas de tratamiento entre secukinumab y ustekinumab.

Respuesta PASI 52 semanas	Secukinumab (n=29)	Ustekinumab (n=30)	Valor p*
PASI 75	26 (89,65%)	22 (73,33%)	0,108
PASI 90	24 (82.75%)	13 (43.33%)	0,002
PASI 75	Secukinumab	Ustekinumab	Valor p*
Naïve a biológico	8/9 (89%)	8/11 (72)	0,586
1 línea biológica previa	11/12 (92%)	6/6 (100%)	1,000
2 o más biológicos previos	7/8 (88%)	8/13 (62%)	0,336
PASI 90, semana 52	Secukinumab	Ustekinumab	Valor p*
Naïve a biológico	7/9 (78%)	7/11 (63%)	0,642
1 línea biológica previa	11/12 (92%)	3/6 (50%)	0,083
2 o más biológicos previos	6/8 (75%)	4/13 (31%)	0,080

Valores expresados como media (desviación estándar) y mediante las frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable. Porcentajes expresados en relación al número total de individuos en cada columna, a menos que se indique lo contrario.

** Valor p calculado mediante la prueba Chi-cuadrado.*

Durante el periodo de seguimiento de 52 semanas, la mayor parte de los eventos adversos descritos fueron leves. Ambos tratamientos mostraron una seguridad y tolerabilidad con reacciones locales en punto de inyección. Durante el seguimiento, 4 casos (6,7%) presentaron nasofaringitis e infecciones de vías respiratorias altas, en el grupo de secukinumab y en 2 pacientes (7,1%) en el grupo de Ustekinumab. Las candidiasis mucocutáneas en aparecieron e 2 pacientes (3,3%) en el grupo de secukinumab.

Analíticamente se produjo una neutropenia leve en un paciente en tratamiento con secukinumab (1,6%) y elevación de transaminasas leve en 2 pacientes (3,3%) con secukinumab. En ningún caso estas alteraciones analíticas precisaron de interrupción o suspensión del tratamiento. En el grupo del ustekinumab, la mayoría de los eventos adversos analíticos fueron leves, sin requerir la suspensión del tratamiento en ningún caso.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.2. SECUKINUMAB VERSUS IXEKIZUMAB EN PSORIASIS MODERADA-SEVERA TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

En este estudio observacional retrospectivo unicéntrico, se analizaron los datos de eficacia y seguridad de un grupo de 59 pacientes en tratamiento con secukinumab, que fue comparado con otro grupo de 36 pacientes en tratamiento con ixekizumab.

Las características de los pacientes incluidos están resumidas en la Tabla 6. La media de edad de los pacientes era de 48 ± 12,7 años para el grupo de secukinumab y de 47,5 ± 12,7 años para el grupo de ixekizumab. En cuanto al sexo, 35 pacientes (59,3%) y 24 (66,7%) eran varones. La media del IMC era de 31,6 ± 5,5 kg/m^2 y de 30,2 ± 5,2 kg/m^2, respectivamente. El grupo de pacientes en tratamiento con secukinumab presentaba un PASI basal promedio de 18,1 ± 10,25, mientras que en el grupo de ixekizumab era de 21,8 ± 14,3. Las comorbilidades se encontraban presentes en un total de 46 pacientes (48,4%), siendo la más frecuente la presencia de artropatía psoriásica en 20 pacientes (33,9%) del grupo tratado con secukinumab y 11 (31,4%) en el grupo tratado con ixekizumab. Otras comorbilidades encontradas fueron la hipertensión arterial en 14 pacientes (23,7%) y 8 (22,2%), la presencia de diabetes Mellitus en 8 pacientes (13,6%) y 3 (8,3%), dislipemia en 15 pacientes (25,4%) y 1 (2,8%) o depresión en 6 pacientes (10,2%) y 4 (11,1%) entre los grupos tratados con secukinumab e ixekinumab respectivamente. Con menor frecuencia encontramos la presencia de hepatopatía crónica en 3 pacientes (5%) y 4 (11%), insuficiencia renal crónica en 3 pacientes (5%) y 1 (2,7%), cardiopatía isquémica y enfermedad inflamatoria intestinal en 1 paciente (1,6%) y 1 (2,7%) para los grupos de secukinumab e ixekizumab respectivamente. Dentro del grupo de ixekizumab 3 pacientes (8,3%) tenían historia previa de cáncer.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio comparando ixekizumab vs secukinumab.

	Secukinumab (n=59)	Ixekizumab (n=36)	Valor p*
Edad (años)	48 ± 12,7	47,5 ± 12,7	0,474
Sexo, varón (n)	35 (59,3)	24 (66,7)	0,806
Índice de masa corporal (kg/m2)	31,6 ± 5,5	30,2 ± 5,3	0,252
PASI (puntuación)	18,1 ± 10,3	21,8 ± 14,3	0,374
Comorbilidades			
Artritis psoriásica (n)	20 (33,9)	11 (31,4)	0,806
Diabetes (n)	8 (13,6)	3 (8,3)	0,440
Hipertensión (n)	14 (23,7)	8 (22,2)	0,866
Dislipemia (n)	15 (25,4)	1 (2,8)	0,004
Depresión (n)	6 (10,2)	4 (11,1)	0,885
Tratamientos previos (n)			
Metotrexato (n)	49 (83,1)	25 (69,4)	0,121
Acitretino (n)	27 (45,8)	13 (36,1)	0,355
Ciclosporina (n)	21 (35,6)	12 (33,3)	0,822
UVBe / PUVA (n)	20 (33,9)	11 (30,6)	0,736
Apremilast (n)	4 (6,8)	3 (8,3)	0,779
Etarnecept (n)	20 (33,9)	6 (16,7)	0,068
Adalimumab (n)	24 (40,7)	12 (33,3)	0,474
Infliximab (n)	7 (11,9)	3 (8,3)	0,586
Secukinumab (n)	0 (0)	7 (19,4)	N.A.
Ixekizumab (n)	0 (0)	0 (0)	N.A.
Ustekinumab (n)	21 (35,6)	11 (30,6)	0,614
Bio-naïve (n)	21 (35,6)	13 (36,1)	0,912
Fallo a 1 biológico previo (n)	15 (25,4)	12 (33,3)	0,407
Fallo a 2 o más biológicos previos (n)	23 (39)	11 (30,6)	0,406
Nº Biológicos previos	1,254 ± 1,22	1,250 ± 1,36	0,988

Valores expresados como media (desviación estándar) y mediante las frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable. Porcentajes expresados en relación al número total de individuos en cada grupo de estudio.

** Valor p calculado mediante la prueba de la t de Student para datos independientes o con la prueba Chi-cuadrado según la naturaleza de la variable.*

El análisis de eficacia se llevó a cabo comparando los grupos de secukinumab e ixekizumab en semana 12 y semana 52. Además, se realizó un subanálisis comparativo en diferentes subgrupos de pacientes, que se obtuvieron según el fracaso a terapias biológicas previas (pacientes bio-naïve, con fallo a una línea de tratamiento biológico, fallo a 2 o más líneas de tratamiento biológico, fallo a Ustekinumab, fallo a anti-IL sin fallo a anti-TNF, fallo a anti-TNF, fallo a anti-TNF sin

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

fallo a anti-IL, fallo a anti-IL y anti-TNF). Los resultados obtenidos, así como el nivel de significación estadística se encuentran recogidos en la Tabla 7 y la Tabla 8, y representados en las figuras 4,5 y 6. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 100 en las semanas 12 y 52 de seguimiento entre ambos grupos.

Tabla 7. Respuesta PASI 75, 90 y 100 en los diferentes grupos de estudio.

	Secukinumab (n=59)	Ixekizumab (n=29)	Valor p*
PASI 75, semana 12	46/57 (80,7%)	22/29 (75,9%)	0,278
PASI 90, semana 12	33/57 (57,9%)	18/29 (62,1%)	0,254
PASI 100, semana 12	25/57 (43,9%)	12/29 (41,4%)	0,929
PASI 75, semana 52	38/59 (64,4%)	23/36 (65,7%)	0,898
PASI 90, semana 52	29/59 (49,2%)	19/36 (54,3%)	0,630
PASI 100, semana 52	25/59 (42,4%)	14/36 (40,0%)	0,821
Fallo previo a Ustekinumab	**Secukinumab (n=21)**	**Ixekizumab (n=10)**	**Valor p***
PASI 75, semana 12	13/20 (65,0%)	6/8 (75,0%)	0,609
PASI 90, semana 12	9/20 (45,0%)	4/8 (50,0%)	0,811
PASI 100, semana 12	6 (30,0%)	3/8 (37,5%)	0,701
PASI 75, semana 52	13/21 (61,9%)	8/10 (80,0%)	0,314
PASI 90, semana 52	10/21 (47,6%)	6/10 (60,0%)	0,519
PASI 100, semana 52	7/21 (33,3%)	6/10 (60,0%)	0,160
Fallo previo a anti-IL* sin fallo a anti-TNF	**Secukinumab (n=4)**	**Ixekizumab (n=7)**	**Valor p***
PASI 75, semana 12	2/4 (50,0%)	4/5 (80,0%)	0,343
PASI 90, semana 12	1/4 (25,0%)	2/5 (40,0%)	0,635
PASI 100, semana 12	1/4 (25,0%)	2/5 (40,0%)	0,635
PASI 75, semana 52	2/4 (50,0%)	5/7 (71,4%)	0,477
PASI 90, semana 52	2/4 (50,0%)	4/7 (57,1%)	0,819
PASI 100, semana 52	2/4 (50,0%)	4/7 (57,1%)	0,819
Fallo previo a anti-TNF	**Secukinumab (n=34)**	**Ixekizumab (n=15)**	**Valor p***
PASI 75, semana 12	25/33 (75,8%)	11/15 (73,3%)	0,857
PASI 90, semana 12	17/33 (51,5%)	8/15 (53,3%)	0,907
PASI 100, semana 12	12/33 (36,4%)	5/15 (33,3%)	0,839
PASI 75, semana 52	21/34 (61,8%)	9/15 (60,0%)	0,907
PASI 90, semana 52	17/34 (50,0%)	6/15 (40,0%)	0,518
PASI 100, semana 52	13/34 (38,2%)	4/15 (26,7%)	0,433

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 7. Respuesta PASI 75, 90 y 100 en los diferentes grupos de estudio (continuación).

Fallo previo a anti-TNF sin fallo a anti-IL	Secukinumab (n=17)	Ixekizumab (n=7)	Valor p*
PASI 75, semana 12	14/17 (82,4%)	6/7 (85,7%)	0,841
PASI 90, semana 12	9/17 (52,9%)	4/7 (57,1%)	0,851
PASI 100, semana 12	7/17 (41,2%)	4/7 (57,1%)	0,476
PASI 75, semana 52	10/17 (58,9%)	4/7 (57,1%)	0,939
PASI 90, semana 52	9/17 (52,9%)	3/7 (42,9%)	0,653
PASI 100, semana 52	8/17 (47,1%)	2/7 (28,6%)	0,404
Fallo a anti-TNF y anti-IL	**Secukinumab (n=17)**	**Ixekizumab (n=6)**	**Valor p***
PASI 75, semana 12	11/16 (68,8%)	4/6 (66,7%)	0,926
PASI 90, semana 12	8/16 (50,0%)	3/6 (50,0%)	1,000
PASI 100, semana 12	5/16 (31,3%)	1/6 (16,7%)	0,494
PASI 75, semana 52	11/17 (64,7%)	3/6 (50,0%)	0,526
PASI 90, semana 52	8/17 (47,1%)	2/6 (33,3%)	0,560
PASI 100, semana 52	5/17 (29,4%)	2/6 (33,3%)	0,858

** Valor p calculado mediante la prueba Chi-cuadrado.*

Tabla 8. Respuesta PASI (semana 52) en función del número de biológicos previos.

Respuesta PASI		Secukinumab	Ixekizumab	Valor p*
PASI 75	Naïve a biológicos	15/21 (71,4%)	9/13 (69,2%)	0,891
	No naïve a biológicos	23/38 (60,5%)	13/16 (81,3%)	0,14
	1 biológico previo	11/16 (73,3%)	7/10 (70,0%)	0,946
	2 o más biológicos previos	12/23 (52,2%)	6/6 (100,0%)	0,039
PASI 90	Naïve a biológicos	10/21 (47,6%)	9/13 (69,2%)	0,217
	No naïve a biológicos	19/38 (50,0%)	9/16 (56,3%)	0,675
	1 biológico previo	10/16 (66,7%)	6/10 (60,0%)	0,899
	2 o más biológicos previos	9/23 (39,1%)	3/6 (50,0%)	0,69
PASI 100	Naïve a biológicos	10/21 (47,6%)	6/13 (46,2%)	0,934
	No naïve a biológicos	15/38 (39,5%)	6/16 (37,5%)	0,892
	1 biológico previo	9/16 (60,0%)	5/10 (50,0%)	0,756
	2 o más biológicos previos	6/17 (26,1%)	1/6 (16,7%)	0,595

** Valor p calculado mediante la prueba Chi-cuadrado.*

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Figura 6. Respuesta PASI de ixekizumab y secukinumab en semanas 12 y 52 (NRI).

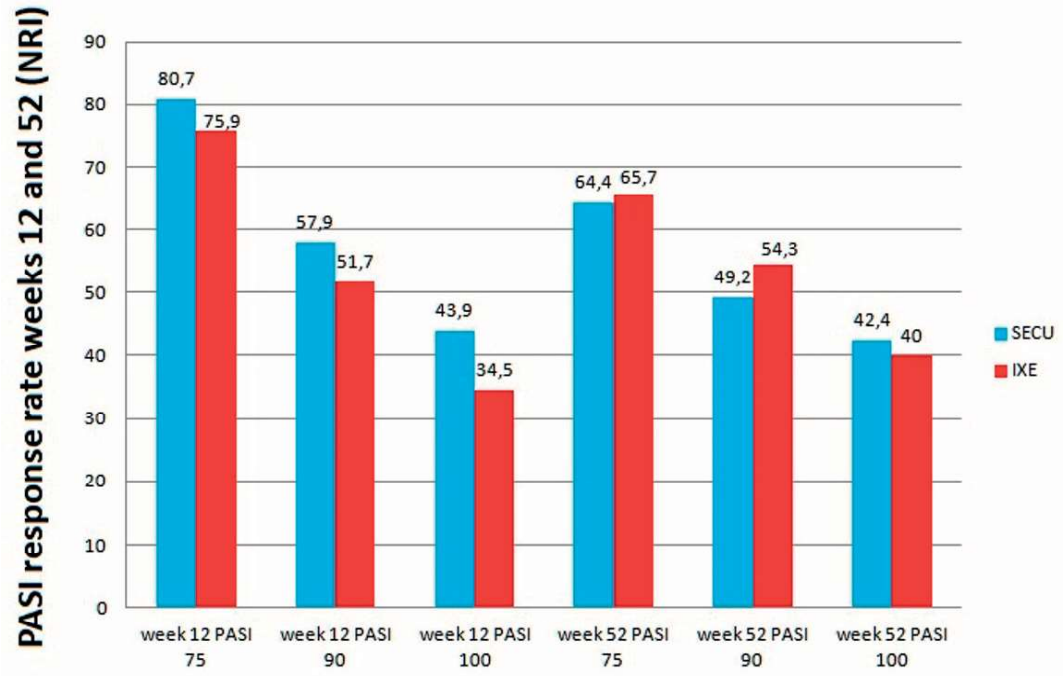
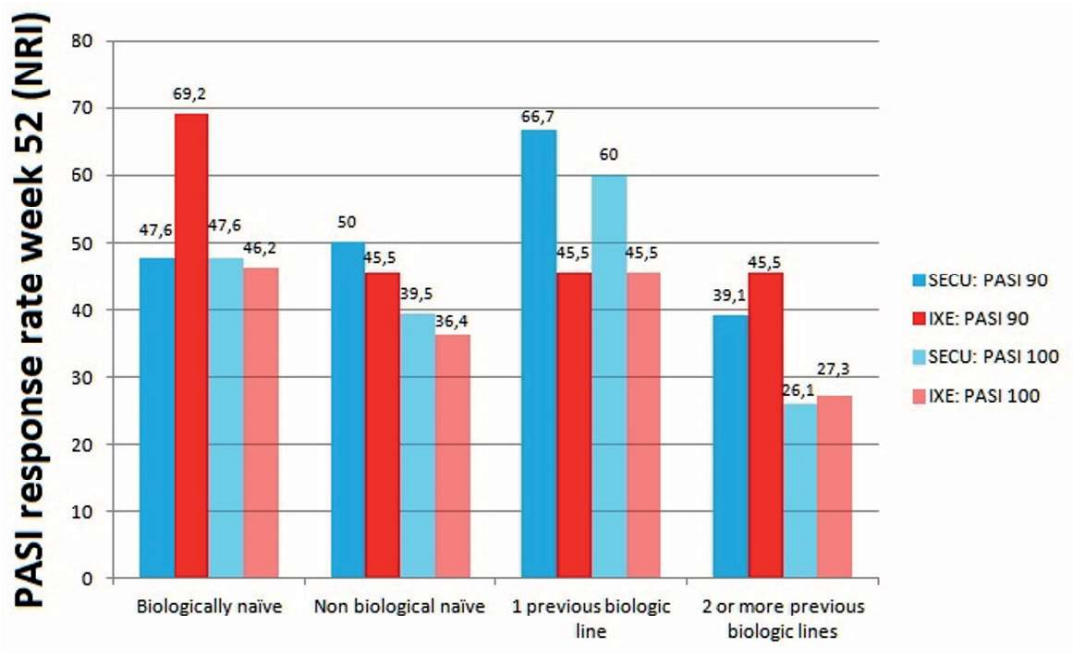


Figura 7. Respuesta PASI 90 y 100 de secukinumab e ixekizumab en semana 52 (NRI) en función del número de tratamientos biológicos previos.



Durante el periodo de seguimiento de 52 semanas, la mayor parte de los eventos adversos descritos fueron leves, destacando, aparte de las reacciones locales en punto de inyección, la presencia de nasofaringitis e infecciones de vías respiratorias

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

altas presentes en 4 pacientes (6,7%) en tratamiento con secukinumab y 4 (11,1%) en tratamiento con ixekizumab, así como aparición de candidiasis mucocutáneas en 2 pacientes (3,3%) y 4 (11,1%), respectivamente.

Analíticamente se produjo una neutropenia leve en un paciente en tratamiento con secukinumab (1,6%) y elevación de transaminasas leve en 2 pacientes (3,3%) con secukinumab y en 3 pacientes (8,3%) con ixekizumab. En ningún caso estas alteraciones analíticas precisaron de interrupción o suspensión del tratamiento.

El tratamiento sólo fue interrumpido debido a aparición de eventos adversos en tres pacientes (5%) dentro del grupo de secukinumab debido a toxicodermia eritematosa (compartida con ixekizumab) y disnea con la administración del fármaco e infecciones respiratorias de repetición. Por el contrario, en el grupo de pacientes con ixekizumab el tratamiento fue interrumpido en 2 ocasiones (5,5%), debido a toxicodermia eritematosa (compartida con secukinumab) y tras empeoramiento de componente pulmonar de sarcoidosis de diagnóstico previo.

2.3. IXEKIZUMAB VERSUS USTEKINUMAB EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-SEVERA TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO: PRACTICA EN VIDA REAL

En este estudio observacional retrospectivo unicéntrico, se analizaron los datos de eficacia y seguridad a 52 semanas de seguimiento, de un grupo de 28 pacientes en tratamiento con ustekinumab, que fue comparado con otro grupo de 35 pacientes en tratamiento con ixekizumab.

Las características clínicas de ambos grupos se resumen en la Tabla 9. Algunas de las características basales fueron estadísticamente diferentes entre los grupos como la edad (41,3 ± 10,5 años para ustekinumab frente 47,5 ± 12,8 años para ixekizumab, p=0,042), el sexo (39,3% de varones frente al 68,6% respectivamente)

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

y el IMC (25,8 ± 4,6 kg/m2 frente al 30,2 ± 5,4 kg/m2 respectivamente). No se hallaron diferencias respecto al PASI basal de ambos grupos. En cuanto a las comorbilidades, no se encontraron diferencias a excepción de la hipertensión arterial, que fue significativamente mayor en el grupo de ixekizumab (22,9% frente al 3,6%). La comorbilidad más frecuente fue la presencia de artropatía psoriásica con una frecuencia del 25% y 31,4% respectivamente.

Tabla 9. Características de los pacientes incluidos en el estudio comparativo entre ustekinumab e ixekizumab.

	Ustekinumab 45 mg (n=28)	Ixekizumab 80 mg (n=35)	Valor p*
Edad (años)	41,3 ± 10,5	47,5 ± 12,8	0,042
Sexo hombre(n)	11 (39,3)	24 (68,6)	0,020
IMC (kg/m²)	25,8 ± 4,6	30,2 ± 5,4	0,002
PASI (puntos)	17,5 ± 6,3	21,8 ± 14,3	0,147
Comorbilidades			
Artritis psoriásica n (%)	7 (25)	11 (31,4)	0,575
Diabetes (n)	0 (0)	3 (8,6)	0,112
Hipertensión (n)	1 (3,6)	8 (22,9)	0,030
Dislipemia (n)	4 (14,3)	1 (2,9)	0,095
Depresión (n)	1 (3,6)	4 (11,4)	0,252
Tratamientos previos (n)			
Metotrexato (n)	18 (64,3)	25 (71,4)	0,545
Acitretino (n)	8 (28,6)	13 (37,1)	0,473
Ciclosporina (n)	16 (57,1)	12 (34,3)	0,070
UVBe / PUVA (n)	12 (42,9)	11 (31,4)	0,349
Apremilast (n)	0 (0)	2 (5,7)	0,199
Etarnecept (n)	14 (50)	6 (17,1)	0,005
Adalimumab (n)	10 (35,7)	12 (34,3)	0,906
Infliximab (n)	7 (25)	3 (8,6)	0,076
Efalizumab (n)	4 (14,3)	3 (8,6)	0,473
Secukinumab (n)	0 (0)	7 (20,0)	
Ustekinumab (n)	0 (0)	10 (28,6)	
Bio-naïve (n)	11 (39,3)	13 (37,1)	0,862

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 9. Características de los pacientes incluidos en el estudio comparativo entre ustekinumab e ixekizumab (continuación).

Tratamientos previos (n)			
Fallo a 1 biológico previo (n)	4 (14,3)	11 (31,4)	0,112
Fallo a 2 o más biológicos previos (n)	13 (46,4)	11 (31,4)	0,223
Nº Biológicos previos	1,25 ± 1,17	1,25 ± 1,36	1,000

Valores expresados como media (desviación estándar) y mediante las frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable. Porcentajes expresados en relación al número total de individuos en cada grupo de estudio.
** Valor p calculado mediante la prueba de la t de Student para datos independientes o con la prueba Chi-cuadrado según la naturaleza de la variable.*

La eficacia de ambos tratamientos fue medida mediante la respuesta PASI 75, 90 y 100 en la semana 24 y 52 de seguimiento (Tabla 10, Figura 8). Ambos tratamientos mostraron unos resultados de eficacia en la semana 24 similares entre sí. No obstante, al medir mayores niveles de aclaramiento cutáneo en la semana 52, mediante la respuesta PASI 90 y PASI 100, ixekizumab consiguió una respuesta más notable (del 54,3% y 40% frente al 42,9% y 25), aunque no se alcanzó el umbral de significación estadística.

En cuanto al análisis en función del tratamiento biológico previo, ixekizumab volvió a destacar en cuanto a la respuesta PASI 90 y 100 en semana 52, tanto en pacientes naïve (69,2% y 46,2% de ixekizumab frente al 63,3% y 36,4% de ustekinumab), como en pacientes con fallo a biológico previo (45,5% y 36,4% frente al 29,4% y 17,6%, respectivamente). Esta respuesta mejor de ixekizumab aumentó al realizar el análisis de eficacia en pacientes con fallo a dos o más biológicos previos, con una tasa de respuesta PASI 90 y 100 en semana 52 del 45,5% y 27,3% de ixekizumab frente al 23,1% y 7,7% logrado por ustekinumab. No obstante, estas diferencias no alcanzaron el umbral de significación estadística pre-establecido.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

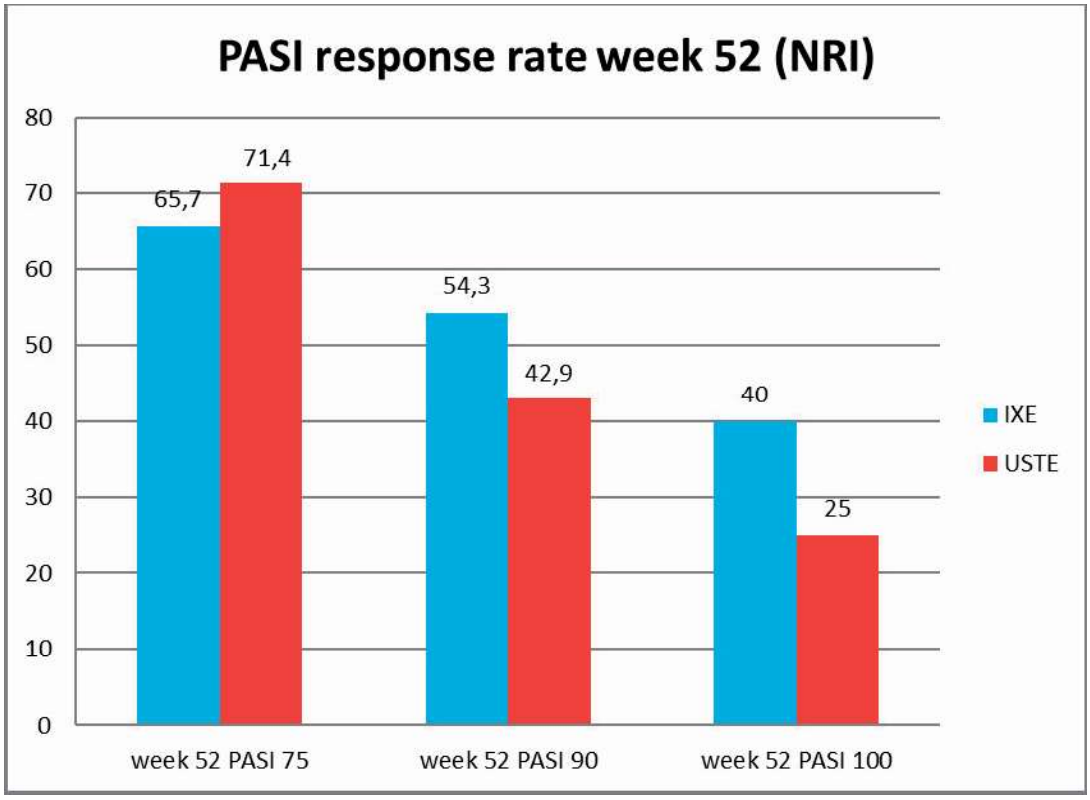
Tabla 10. Respuesta PASI 75, 90 y 100 en los diferentes grupos de estudio.

	Ustekinumab (n=28)	Ixekizumab (n=35)	Valor p*
PASI 75, semana 24	22/28 (78,6%)	23/31 (74,2%)	0,693
PASI 90, semana 24	17/28 (60,7%)	18/31 (58,1%)	0,836
PASI 100, semana 24	11/28 (39,3%)	14/31 (45,2%)	0,648
PASI 75, semana 52	20/28 (71,4%)	23/35 (65,7%)	0,628
PASI 90, semana 52	12/28 (42,9%)	19/36 (54,3%)	0,367
PASI 100, semana 52	7/28 (25,0%)	14/35 (40%)	0,209

Valores expresados mediante las frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable. Porcentajes expresados en relación al número total de individuos en cada grupo de estudio, salvo que se especifique de otra manera

** Valor p calculado mediante la prueba Chi-cuadrado.*

Figura 8. Respuestas PASI 75, 90 y 100 en la semana 52 de seguimiento de ixekizumab y ustekinumab.



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 11. Resultados PASI 90 y PASI 100 en la semana 52 comparando ustekinumab vs ixekizumab.

PASI 90, semana 52	Ustekinumab	Ixekizumab	Valor p*
IMC > 27	**1/10 (10,0%)**	**11/21 (52,4%)**	**0,024**
IMC < 27	11/18 (39,2%)	8/14 (57,1%)	n.s.
Edad > 45 años	**1/8 (12,5%)**	**11/21 (52,4%)**	**0,051**
Edad < 45 años	11/20 (55,5%)	8/14 (57,1%)	n.s.
Sexo: Masculino	**2/11 (18,2%)**	**12/24 (50,0%)**	**0,074**
Sexo: Femenino	10/17 (58,0%)	7/11 (63,0%)	n.s.
PASI 100, semana 52	**Ustekinumab**	**Ixekizumab**	**Valor p***
IMC > 27	**1/10 (10,0%)**	**6/21 (28,6%)**	**0,248 (n.s.)**
IMC < 27	6/18 (33,3%)	8/14 (57,1%)	n.s.
Edad > 45 años	**0/8 (0%)**	**7/21 (33,3%)**	**0,061**
Edad < 45 años	7/20 (35,0%)	7/14 (50,0%)	n.s.
Sexo: Masculino	**1/11 (9,1%)**	**8/24 (33,3%)**	**0,128**
Sexo: Femenino	6/17 (35,0%)	6/11 (54,0%)	n.s.

Valores expresados mediante las frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable. Porcentajes expresados en relación al número total de individuos en cada grupo de estudio, salvo que se especifique de otra manera
** Valor p calculado mediante la prueba Chi-cuadrado.*

Ambos tratamientos mostraron una seguridad y tolerabilidad similar durante el periodo de seguimiento de 52 semanas. Aparte de las reacciones locales en el punto de inyección, los eventos adversos más frecuentes fueron la presencia de infecciones del tracto respiratorio superior en 2 pacientes (7,1%) en tratamiento con ustekinumab y 4 (11,4%) con ixekizumab. Dentro del grupo de ixekizumab destacaron las candidiasis mucocutáneas en 4 pacientes (11,4%), las cuales no aparecieron dentro del grupo de ustekinumab. La mayoría de los efectos adversos fueron leves, sin requerir la suspensión del tratamiento en ningún caso en el grupo de ustekinumab. En las series de tratamiento de ixekizumab, el tratamiento tuvo que ser suspendido en 2 ocasiones (5,7%), debido a una toxicodermia (se observó en el mismo paciente con un tratamiento previo con secukinumab), y en otra a un empeoramiento de una sarcoidosis pulmonar diagnosticada previamente.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

DISCUSIÓN

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Los estudios de práctica clínica real suponen una importante fuente de conocimiento, complementario a los ensayos clínicos, que por lo general aportan datos relevantes sobre la eficacia y la seguridad de las intervenciones terapéuticas. En este sentido, antes de evaluar comparativamente los resultados entre ambos diseños, es necesario evaluar las características clínicas de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, debido a que, con frecuencia, suelen ser diferentes a los pacientes incluidos en nuestras series de práctica clínica real.

En la presente Tesis Doctoral hemos podido identificar algunas variables que eran notablemente diferentes en nuestra cohorte en comparación con los ensayos clínicos disponibles para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. En concreto, dos variables resultaron significativamente diferentes, la distribución por sexo y el fracaso a alguna terapia biológica previa. Por un lado, es posible que la diferencia en el porcentaje del sexo femenino respecto a los ensayos clínicos se deba a la dificultad para la inclusión las mujeres en edad fértil por la probabilidad de gestación. Por otro lado, respecto al fracaso a terapia biológica previa, en las tres series de práctica clínica real que hemos descrito en esta Tesis, habían fracasado al tratamiento con alguna terapia biológica un porcentaje mayor de pacientes respecto a las series homólogas de los ensayos clínicos. Este hallazgo resulta relevante, puesto que en varias publicaciones previas el fracaso de la terapia biológica previa es considerado como un factor predictor negativo en la persistencia de la enfermedad y eficacia de los tratamientos subsiguientes (143–151).

Nuestros datos aportan información novedosa y de vida real con un diseño longitudinal precisamente sobre los tres fármacos biológicos más utilizados en las unidades de psoriasis que son ustekinumab y secukicumab e ixekizumab. En este sentido, es necesario señalar que, en la práctica clínica, cuando se dispone de un nuevo tratamiento biológico, éste se debe utilizar en los pacientes más complicados

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

bien por tener una forma de la enfermedad más grave o bien por haber sido refractarios a tratamientos previos.

En el ensayo clínico CLEAR, la superioridad de secukinumab versus ustekinumab se demostró en la semana 52 en pacientes con psoriasis moderada a grave, con un PASI 90 de 76,2% alcanzado en la semana 52 con secukinumab frente a un 60,6% ($p < 0,0001$) con ustekinumab (138). Nuestros datos muestran que en vida real se han alcanzado porcentajes más elevados de PASI 90 en pacientes tratados con secukinumab que con ustekinumab (82,75% frente a 43,33% $p < 0,001$). Los pacientes del estudio CLEAR fueron más jóvenes (45,2 vs 44,6 años) que los de nuestro estudio (47,45 vs 41,73 años), con una mayor proporción de hombres en ambos grupos de tratamiento (68,8% vs 74,3%) que en nuestro estudio (51,72% vs 40,0%). Los pacientes procedentes de CLEAR también tuvieron un PASI basal más alto (21,7 vs 21,5) (132) que nuestros pacientes (19,55 vs 17,48), lo que probablemente muestra el menor uso de líneas biológicas anteriores. Según nuestros registros, el porcentaje de pacientes que habían recibido previamente otro tratamiento biológico fue mayor en nuestro estudio (68,96% de los pacientes con secukinumab vs 63,33% de los pacientes con ustekinumab) que en el estudio CLEAR (14,2% vs 13,0%, respectivamente) (132). El porcentaje de pacientes que presentaron artritis psoriásica y tratados con secukinumab vs ustekinumab fue mayor en nuestra cohorte (31,03% vs 21,90%, respectivamente) que en el estudio CLEAR (20,5% vs 15,9%, respectivamente). Recientemente, Ortiz-Salvador et al. analizaron la respuesta a secukinumab en 158 pacientes, mostrando una respuesta PASI 75 y 90 a las 52 semanas del 78,5% y 63,2% respectivamente, similares al 76% y 59% de nuestras series de tratamiento. Los datos de respuesta PASI 75 a 12 semanas obtenidos en nuestro estudio fueron del 80,7%, similares a los del 77,1-81,6% presentados en los ensayos clínicos (143).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En cuanto a ixekizumab, disponemos de valores de referencia obtenidos en ensayos clínicos randomizados (73,120,152) como IXORA, en el cuál, mediante análisis NRI, los niveles de respuesta PASI 75, 90 y 100 en semana 52 fueron del 88%, 76% y 52% respectivamente, y por tanto superiores al 65,7%, 54,3% y 40% obtenido en nuestra serie. Esta mejor respuesta obtenida en IXORA se mantuvo en el análisis a 24 semanas (91,2%, 83,1% y 49,3% frente al 74,2%, 58,1% y 45,2% de nuestra serie) (152).

Deza et al (153) incluyeron 85 pacientes en tratamiento con ixekizumab para psoriasis moderada-grave con un seguimiento de 52 semanas. Los resultados de eficacia en este estudio fueron similares a los obtenidos por nuestra serie: respuesta PASI 75, 90 y 100 a las 52 semanas (82,9%, 58,5% y 41,5% vs 82,3%, 64,7% y 41,2%, respectivamente). Esta similitud que se mantuvo mediante el análisis NRI (60,7%, 42,9% y 30,4 vs 65,7%, 54,3% y 40% obtenido por nuestra serie), así como en los resultados de eficacia en semana 24 (datos no mostrados).

Las diferencias obtenidas entre los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios de práctica clínica habitual pueden deberse a las diferencias existentes en las características clínicas entre ambas poblaciones. Entre ellas destacamos la menor edad de los pacientes de IXORA (139) (42,7 años frente a los 47,5 años de nuestra muestra o los 49,2 años de la serie de Deza et al (153)) o el menor fallo a biológicos previos (13,2% frente a nuestro 62,9% o al 80% de la serie de Deza et al (153)). En IXORA sólo un 13,2% de los pacientes habían fallado a algún biológico previo, sin llegar a especificar su clase (139,153).

Al igual que con ixekizumab, nuestra experiencia en práctica clínica diaria también mostró unos niveles de eficacia de ustekinumab menores a los descritos en IXORA (139), con una respuesta PASI 75, 90 y 100 en semana 52 del 71,4%, 42,9% y 25% respectivamente en nuestra cohorte, frente al 76%, 59% y 35,5% descrito en dicho

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

ensayo clínico. Estos niveles de respuesta también fueron consistentes en los reportados por CLEAR, un ensayo clínico de brazos paralelos en el cual se comparó la respuesta PASI a 52 semanas de ustekinumab frente a secukinumab (132).

Actualmente, se disponen también de datos procedentes de estudios realizados en práctica clínica diaria con ustekinumab (144,145). Entre ellos, destacamos el trabajo realizado por Elberdin et al (154). En el que realiza un seguimiento durante 8 años de 61 pacientes tratados con ustekinumab, en el que 37/61 (60,6%) alcanzaron una respuesta PASI 75 a los 12 meses, y 36/61 (59%) una respuesta PASI 90 (125).

Respecto al estudio comparativo de eficacia de ustekinumab vs. ixekizumab, disponemos como referencia de los resultados del ensayo clínico IXORA (152). Hasta la publicación de nuestras series (Apéndice 1), no existían estudios comparativos de ambos fármacos en práctica clínica habitual. En IXORA se observó una mayor eficacia de ixekizumab frente a ustekinumab en semana 52, tanto en respuesta PASI 75 (89,2% vs. 76,3% p=0,006), PASI 90 (77,4% vs. 55,9%, p=0,003) y PASI 100 (52,7% vs. 35,2%, p=0,014). Estas diferencias también fueron observadas en el análisis de respuesta temprana en las semanas 12 y 24.

En nuestro caso, a pesar de que ixekizumab alcanzó mejores porcentajes de respuesta en la semana 52, medido mediante las respuestas PASI 90 y 100 (54,3% y 40% para ixekizumab vs. 42,9% y 25% para ustekinumab), estas diferencias no llegaron a ser significativas, limitado probablemente por el menor tamaño muestral. Estudios comparativos indirectos de eficacia basados en metaanálisis en red también corroboran esta mayor respuesta de ixekizumab (155–157). Por ejemplo, Sawyer et al. obtuvieron un riesgo relativo (ixekizumab/ustekinumab) de alcanzar una respuesta PASI 75, 90 y 100 del 1,17 (1,01-1,68), 1,29 (1,01-2,08) y 1,5 (1,02%-2,8), respectivamente a las 52 semanas, observándose de nuevo una diferencia entre ambos que se incrementa al evaluar respuesta PASI 100 (127).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En cuanto al análisis comparativo de eficacia de secukinumab versus ixekizumab, los resultados obtenidos fueron similares, sin llegar a encontrar diferencias. No obstante, cabe destacar la rapidez de acción en la semana 12 de secukinumab (con respuesta PASI 75,90,100 de 80,7%, 57,9% y 43,9% frente a 75,9%, 51,7% y 34,5%, respectivamente). Si bien, los resultados finales de eficacia en la semana 52 son similares entre grupos, con una respuesta PASI 90 del 54,3% para ixekizumab y del 49,2% para secukinumab, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas. Las únicas referencias disponibles para esta comparativa son los resultados obtenidos por comparaciones indirectas, ya que no existen comparaciones directas procedentes de ensayos clínicos, ni práctica clínica real (156,158). En este sentido Sawyer LM et al. comparan secukinumab e ixekizumab con un seguimiento a 52 semanas, mientras que la mayoría de las publicaciones trabajan con periodos de seguimiento en torno a las 12 semanas (156). Estos autores tampoco hallaron diferencias en la respuesta PASI 75, 90 y 100 entre ambos tratamientos. Cabe destacar que brodalumab, el último fármaco anti-IL-17 comercializado, sí alcanzó una respuesta superior frente a las otras IL 17, por lo que será de interés realizar estudios comparativos en el futuro frente a brodalumab. Por otra parte, Warren et al. (159) realizaron otro estudio basado en comparaciones indirectas, esta vez con un seguimiento a 12 semanas, en el que sí se hallaron diferencias a favor de ixekizumab frente a brodalumab.

El fracaso de la terapia biológica previa se ha definido como un factor de riesgo asociado a una peor eficacia y supervivencia para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave. En un estudio anterior, Schwensen et al. presentaron un grupo de 69 pacientes tratados con secukinumab. El 92,8% de estos pacientes no habían respondido o habían experimentado efectos adversos con otro tratamiento biológico previamente. Por lo tanto, estos autores concluyeron que secukinumab es una alternativa eficaz para los pacientes que han fracasado en un tratamiento biológico

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

previo (160). En nuestra serie, podemos observar que tanto ustekinumab como secukinumab son opciones terapéuticas óptimas para pacientes naïve, así como para pacientes que han fracasado previamente en un tratamiento anti-TNF (Tabla 4), ya que la respuesta PASI 75 se alcanzó con ambos tratamientos después de 52 semanas en más del 60% de los pacientes que se habían sometido a dos tratamientos biológicos anteriores al menos. Aunque los resultados de la respuesta PASI 90 en pacientes con un tratamiento biológico previo no fueron estadísticamente significativos, los datos muestran una tendencia que indica que secukinumab podría ser más eficaz que ustekinumab, ya que la respuesta PASI 90 fue del 92% frente al 50%, respectivamente, en pacientes con una línea biológica anterior, y del 75% frente al 31%, respectivamente, en aquellos pacientes con al menos dos tratamientos biológicos anteriores.

Por otra parte, el ensayo IXORA mostró una respuesta superior de ixekizumab frente a ustekinumab en la respuesta PASI 90 (76,3% vs. 62,4%, $p<0,05$) y PASI 100 (55,1% vs. 39,7%, $p<0,05$). En aquellos pacientes con fracaso a biológico previo, se evidenció una disminución general de la eficacia para ambos tratamientos, aunque ésta fue más acusada en el grupo de ustekinumab. De esta forma, ixekizumab obtuvo una respuesta PASI 90 del 77,8% frente al 40% logrado por ustekinumab ($p<0,05$) y una respuesta PASI 100 del 33,3% frente al 12% con ustekinumab, no observándose diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro estudio también se mantuvo una mejor respuesta de ixekizumab frente a ustekinumab en dichos subgrupos, aunque sin llegar a alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Cabe destacar que, al subdividir el análisis en pacientes naïve y fallo a biológico previo, nuestros resultados de eficacia de ustekinumab e ixekizumab se aproximan a los logrados en el ensayo IXORA.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Dado que cada vez es más frecuente encontrar a pacientes que ya han presentado fracaso a tratamientos biológicos previos, creemos que es de interés estudiar el perfil de respuesta de secukinumab e ixekizumab en dichas situaciones, con el objetivo de conseguir un tratamiento con mayor probabilidad de respuesta. En nuestro estudio, al igual que en otros publicados en la literatura, se aprecia una disminución de la eficacia conforme aumenta el número de biológicos previos, en comparación con aquellos pacientes naïve, en los que la eficacia es mayor (148,153,161). En este último grupo, destacan los datos de eficacia de ixekizumab, logrando una respuesta PASI 90 del 69,2% frente al 47,6% logrado por secukinumab (p=0,217), ambos con una tasa de respuesta PASI 100 del 47% aproximadamente.

En cuanto al tipo concreto de biológico empleado previamente, secukinumab ha logrado una elevada eficacia en aquellos pacientes que habían fracasado previamente a algún fármaco anti-TNF (adalimumab, infliximab o etarnecept), con o sin fracaso añadido a fármacos anti-IL. Por otra parte, destaca la elevada eficacia de ixekizumab en aquellos pacientes que hubieran fracasado previamente a ustekinumab, con una respuesta PASI 100 en semana 52 del 60% frente al 33,3% obtenido por secukinumab (p=0,160). Estos resultados se mantuvieron al incluir únicamente a aquellos pacientes con fallo a anti-IL (ustekinumab o secukinumab) y excluir a aquellos con fallo a anti-TNF, a pesar del pequeño tamaño muestral.

No obstante, en ningún caso estas diferencias resultaron estadísticamente significativas. Ger TY et al. (149) estudiaron la eficacia de secukinumab en función de qué tipo de tratamiento biológico previo había fracasado, encontrando también un mejor perfil de respuesta para aquellos pacientes procedentes de anti-TNF frente a los procedentes de ustekinumab, probablemente porque comparten parcialmente el mismo mecanismo de acción al inhibir la IL-12/23 y, por tanto, la vía Th17 (149).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Por el contrario, hasta el momento actual, no se han realizado análisis similares con ixekizumab.

Finalmente, tanto ustekinumab, como secukinumab e ixekizumab mostraron un perfil de seguridad excelente a lo largo del seguimiento. La mayoría de los eventos adversos descritos fueron leves. Los pacientes con ixekizumab presentaron candidiasis mucocutáneas, aunque este evento adverso se considera dependiente de clase, debido a su acción inhibitoria a nivel de IL-17, de manera acorde a lo descrito previamente (162,163).

La principal limitación que tiene nuestro estudio, al ser retrospectivo, es la pérdida de datos en el seguimiento. Al ser un estudio no aleatorizado y no disponer de controles, podrían generarse sesgos de selección. Pese a estas limitaciones, nuestros resultados aportan una representación fiel de las prescripciones habituales de terapia biológica en psoriasis moderada-grave en dermatología. Consideramos que la realización de estudios posteriores a la comercialización es relevante para complementar la información procedente de los ensayos clínicos. Estos estudios nos permiten conocer la efectividad y seguridad de los fármacos en pacientes que, por sus características, no habrían sido incluidos en ensayos clínicos, más frecuentes en práctica clínica habitual.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CONCLUSIONES

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. Los pacientes de práctica clínica real tienen características diferentes a los procedentes de ensayo clínico

2. Los pacientes de práctica clínica real han recibido un número mayor de terapias biológicas previas.

3. En los ensayos clínicos hay una representación menor del sexo femenino respecto a la práctica clínica real.

4. La respuesta clínica PASI 75, PASI 90 y PASI 100 para secukinumab e ixekizumab en la práctica clínica real son inferiores a los obtenidos en ensayos clínicos.

5. Ustekinumab, secukinumab e ixekizumab son fármacos seguros, sin que se detecten eventos adversos graves durante el seguimiento.

6. Tras el fracaso de un fármaco anti-TNF, es aconsejable el cambio de diana terapéutica.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

7. No se han observado diferencias en la eficacia de secukinumab e ixekizumab en práctica clínica real. Ambos fármacos si mostraron superioridad respecto a ustekinumab

8. Consideramos que la realización de estudios posteriores a la comercialización es relevante para complementar la información procedente de los ensayos clínicos. Estos estudios nos permiten conocer la eficacia y seguridad de los fármacos en pacientes que, por sus características, no habrían sido incluidos en ensayos clínicos, a pesar de ser más frecuentes en práctica clínica habitual.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FUTUROS ESTUDIOS

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Nuestros resultados revelan que las características clínicas de los pacientes incluidos en ensayos clínicos son diferentes a los de la práctica clínica real. Por tanto, se requerirán futuros estudios de práctica clínica real con cada fármaco nuevo disponible.

Los ensayos pivotales no realizan estudios comparativos con todos los fármacos disponibles. Por tanto, se requerirán futuros estudios que comparen todos los fármacos en condiciones de práctica clínica real.

Nuestros estudios han sido realizados con los pacientes procedentes de un solo centro. Futuras investigaciones deberán confirmar nuestros resultados con un mayor tamaño muestral procedente de estudios multicéntricos.

Por último, serán necesarios estudios que comparen la práctica clínica real de diferentes unidades de referencia en el tratamiento de la psoriasis. Esto permitirá la realización de protocolos de tratamiento homogéneos y con mayor probabilidad de éxito.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. J Autoimmun. mayo de 2010;34(3):J314-21.

2. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol. enero de 2015;172(1):244-52.

3. Wilsmann-Theis D, Frambach Y, Philipp S, Weyergraf AJ, Jacobi A, Mossner R, et al. Systemic antipsoriatic combination therapy with fumaric acid esters for plaque-type psoriasis: report on 17 cases. Dermatology. 2015;230(2):119-27.

4. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol. octubre de 2009;51(4):758-64.

5. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. Br J Dermatol. febrero de 2014;170(2):261-73.

6. Li H, Lee DJ. Epidemiology and Immunopathogenesis of Psoriasis and Its Comorbidities. Curr Dermatol Rep. 1 de diciembre de 2018;7(4):321-9.

7. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. febrero de 2017;31(2):205-12.

8. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol. noviembre de 2007;25(6):535-46.

9. Ali FM, Cueva AC, Vyas J, Atwan AA, Salek MS, Finlay AY, et al. A systematic review of the use of quality-of-life instruments in randomized controlled trials for psoriasis. Br J Dermatol. 2016/06/09 ed. marzo de 2017;176(3):577-93.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

10. Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. Br J Dermatol. abril de 2012;166(4):797-802.

11. Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. Rheum Clin North Am. noviembre de 2015;41(4):665-75.

12. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. N Engl J Med. 18 de agosto de 2011;365(7):620-8.

13. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. Nat Commun. 2014/12/04 ed. 3 de diciembre de 2014;5:5621.

14. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol. octubre de 2013;133(10):2340-6.

15. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. Actas Dermo-Sifiliográficas. 1 de junio de 2014;105(5):504-9.

16. Sanz-Sánchez T, Romero-Maté A, Tardío JC, Donoso MCG, Córdoba S, Borbujo J. Acantholytic dermatosis in psoriatic patient with methotrexate toxicity. J Eur Acad Dermatol Venereol. noviembre de 2008;22(10):1236-7.

17. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S. Case studies in severe psoriasis: A clinical strategy. J Dermatol Treat. 2003;14 Suppl 2:26-46.

18. Gambichler T, Tigges C, Dith A, Skrygan M, Scola N, Altmeyer P, et al. Impact of etanercept treatment on ultraviolet B-induced inflammation, cell cycle regulation and DNA damage. Br J Dermatol. enero de 2011;164(1):110-5.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

19. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol. mayo de 2011;164(5):1091-6.

20. Perez JAS. Análisis de supervivencia de terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada-grave. 2017.

21. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. Arch Dermatol Res. 1983;275(3):181-9.

22. Braun-Falco O, Burg G. The inflammatory infiltrate in psoriasis vulgaris a cytochemical study | Das entzündliche Infiltrat bei Psoriasis vulgaris - Eine cytochemische Untersuchung. Arch Für Klin Exp Dermatol. 1970;236 3 297-314.

23. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease: Psoriasis. N Engl J Med. 2009;30 361 5 496-509.

24. Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. Br J Dermatol. octubre de 2015;173(4):949-61.

25. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. Cell Signal. 2014/06/03 ed. septiembre de 2014;26(9):2016-29.

26. Papp K, Gordon K, Thaci D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. N Engl J Med. 4 de octubre de 2018;379(14):1313-21.

27. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

role in inflammatory skin diseases. J Invest Dermatol. noviembre de 2002;119(5):1096-102.

28. Farkas A, Kemeny L. Interferon-alpha in the generation of monocyte-derived dendritic cells: recent advances and implications for dermatology. Br J Dermatol. agosto de 2011;165(2):247-54.

29. Wang F, Lee E, Lowes MA, Haider AS, Fuentes-Duculan J, Abello MV, et al. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: Gene regulation and cellular effects. J Invest Dermatol. 2006/04/29 ed. julio de 2006;126(7):1590-9.

30. Boehncke WH, Wortmann S, Kaufmann R, Mielke V, Sterry W. A subset of macrophages located along the basement membrane («lining cells») is a characteristic histopathological feature of psoriasis. Am J Dermatopathol. abril de 1995;17(2):139-44.

31. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. Exp Dermatol. 2015/04/02 ed. julio de 2015;24(7):529-35.

32. van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MC. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. J Invest Dermatol. 2004/02/14 ed. enero de 2004;122(1):51-60.

33. Ketikoglou I, Karatapanis S, Elefsiniotis I, Kafiri G, Moulakakis A. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B. Eur J Dermatol. 2005/03/11 ed. marzo de 2005;15(2):107-9.

34. Funk J, Langeland T, Schrumpf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. Br J Dermatol. noviembre de 1991;125(5):463-5.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

35. Patel U, Mark NM, Machler BC, Levine VJ. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. Br J Dermatol. marzo de 2011;164(3):670-2.

36. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther. febrero de 2008;117(2):244-79.

37. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. J Invest Dermatol. 1993/11/01 ed. noviembre de 1993;101(5):701-5.

38. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet. 15 de octubre de 2005;366(9494):1367-74.

39. Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, Burge D, Arendt C, Peterson L, et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. marzo de 2019;33(3):546-52.

40. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol. junio de 2005;152(6):1304-12.

41. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. J Exp Med. 24 de diciembre de 2007;204(13):3183-94.

42. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. Curr Opin Immunol. junio de 2007;19(3):281-6.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

43. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. J Invest Dermatol. 2008/04/15 ed. mayo de 2008;128(5):1064-7.

44. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. Immunol Rev. junio de 2008;223:87-113.

45. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. J Exp Med. 27 de noviembre de 2006;203(12):2577-87.

46. Chamian F, Lowes MA, Lin SL, Lee E, Kikuchi T, Gilleaudeau P, et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. Proc Natl Acad Sci U A. 8 de febrero de 2005;102(6):2075-80.

47. Tonel G, Conrad C, Laggner U, Di Meglio P, Grys K, McClanahan TK, et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. J Immunol. 15 de noviembre de 2010;185(10):5688-91.

48. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. PLoS Genet. 28 de marzo de 2008;4(3):e1000041.

49. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. marzo de 2017;76(3):405-17.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

50. Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M, Langley RG, Leonardi C, Lacour JP, et al. Efficacy and safety of risankizumab, an interleukin-23 inhibitor, in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: 16-week results from the phase III IMMhance trial. En London: Wiley; 2017. p. e248.

51. Reich K, Rich P, Maari C, Bissonnette R, Leonardi C, Menter A, et al. Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase II study. Br J Dermatol. julio de 2019;181(1):88-95.

52. Papp K, Thaci D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. Br J Dermatol. octubre de 2015;173(4):930-9.

53. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med. 8 de febrero de 2007;356(6):580-92.

54. Szabo SK, Hammerberg C, Yoshida Y, Bata-Csorgo Z, Cooper KD. Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD4+ and CD8+ subsets. J Invest Dermatol. diciembre de 1998;111(6):1072-8.

55. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. J Invest Dermatol. mayo de 2008;128(5):1207-11.

56. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. J Exp Med. 5 de enero de 2004;199(1):125-30.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

57. Kulig P, Musiol S, Freiberger SN, Schreiner B, Gyulveszi G, Russo G, et al. IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation. Nat Commun. 28 de noviembre de 2016;7:13466.

58. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. JAMA. 12 de diciembre de 1986;256(22):3110-6.

59. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. diciembre de 2002;47(6):821-33.

60. Papp KA, Kaufmann R, Thaci D, Hu C, Sutherland D, Rohane P. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. J Eur Acad Dermatol Venereol. marzo de 2013;27(3):e376-83.

61. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. J Invest Dermatol. septiembre de 2009;129(9):2175-83.

62. Egeberg A, Bryld LE, Skov L. Drug survival of secukinumab and ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. julio de 2019;81(1):173-8.

63. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 29 de marzo de 2012;366(13):1190-9.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

64. Wei L, Debets R, Hegmans JJ, Benner R, Prens EP. IL-1 beta and IFN-gamma induce the regenerative epidermal phenotype of psoriasis in the transwell skin organ culture system. IFN-gamma up-regulates the expression of keratin 17 and keratinocyte transglutaminase via endogenous IL-1 production. J Pathol. febrero de 1999;187(3):358-64.

65. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. N Engl J Med. 17 de enero de 2008;

66. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, Federici M, Nasorri F, Girolomoni G. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. J Invest Dermatol. 2000;Jul;115(1):81-7.

67. Laan M, Cui ZH, Hoshino H, Lotvall J, Sjostrand M, Gruenert DC, et al. Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. J Immunol. 15 de febrero de 1999;162(4):2347-52.

68. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, Massacrier C, Pin JJ, Oldham E, et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. J Immunol. 15 de junio de 2000;164(12):6621-32.

69. Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK, Yamamoto H, Kasayama S, Kirkwood KL, et al. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. J Biol Chem. 2003/11/06 ed. 23 de enero de 2004;279(4):2559-67.

70. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. Blood. 1 de abril de 2003;101(7):2620-7.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

71. Dragon S, Saffar AS, Shan L, Gounni AS. IL-17 attenuates the anti-apoptotic effects of GM-CSF in human neutrophils. Mol Immunol. 2008;Jan;45(1):160-8.

72. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 24 de julio de 2014;371(4):326-38.

73. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 28 de julio de 2016;

74. Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Griffiths CEM, Cross N, Peterson L, et al. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. J Am Acad Dermatol. 2018/04/03 ed. agosto de 2018;79(2):277-286.e10.

75. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. octubre de 2015;373(14):1318-28.

76. Wilson NJ, Boniface K, Chan M JR, BS B, WM M, JD B, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. Nat Immunol. 2007;Sep;8(9):950-7.

77. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. Eur J Immunol. 2006;May;36(5):1309-23.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

78. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. J Invest Dermatol. 2010;May;130(5):1373-83.

79. Y, DM D, P V, I K, J E-A, J W, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. Nature. 2007;Feb 8;445(7128):648-51.

80. Nograles KE, Krueger JG. Anti-cytokine therapies for psoriasis. Exp Cell Res. 15 de mayo de 2011;317(9):1293-300.

81. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. Lancet. 21 de julio de 2007;370(9583):272-84.

82. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet. 7 de enero de 2006;367(9504):29-35.

83. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. febrero de 2017;76(2):290-8.

84. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Arch Dermatol. agosto de 2010;146(8):891-5.

85. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. Dermatology. 2006;212(2):123-7.

86. Perrott SB, Murray AH, Lowe J, Mathieson CM. The psychosocial impact of psoriasis: physical severity, quality of life, and stigmatization. Physiol Behav. 15 de septiembre de 2000;70(5):567-71.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

87. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. JAMA Dermatol. 2013/08/16 ed. octubre de 2013;149(10):1180-5.

88. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. Br J Dermatol. septiembre de 2017;177(3):628-36.

89. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. J Am Acad Dermatol. julio de 2005;53(1 Suppl 1):S94-100.

90. Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. N Engl J Med. 20 de noviembre de 2003;349(21):1987-90.

91. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. J Rheumatol. julio de 2006;33(7):1447-51.

92. Adelzadeh L, Jourabchi N, Wu JJ. The risk of herpes zoster during biological therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. J Eur Acad Dermatol Venereol. julio de 2014;28(7):846-52.

93. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. Br J Dermatol. julio de 2017;177(1):47-62.

94. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. Br J Dermatol. enero de 2002;146(1):118-21.

95. Lebwohl MG, Kircik L, Callis Duffin K, Pariser D, Hooper M, Wenkert D, et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. septiembre de 2013;69(3):385-92.

96. Bagel J, Lynde C, Tyring S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. J Am Acad Dermatol. julio de 2012;67(1):86-92.

97. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2003/11/25 ed. 20 de noviembre de 2003;349(21):2014-22.

98. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2007/06/20 ed. junio de 2007;143(6):719-26.

99. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. J Am Acad Dermatol. agosto de 2003;49(2 Suppl):S112-7.

100. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol. octubre de 2004;51(4):534-42.

101. Haque EK, Azhar A, Corbett J, Frieder J, Wang X, Menter A. A Real-World Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Infliximab in the Treatment Moderate-to-Severe Psoriasis. Dermatol Ther Heidelb. octubre de 2020;10(5):1121-35.

102. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). Br J Dermatol. noviembre de 2011;165(5):1109-17.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

103. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006/11/14 ed. enero de 2007;56(1):31.e1-15.

104. Pan S, Tsakok T, Dand N, Lonsdale DO, Loeff FC, Bloem K, et al. Using Real-World Data to Guide Ustekinumab Dosing Strategies for Psoriasis: A Prospective Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Study. Clin Transl Sci. 2020/01/30 ed. marzo de 2020;13(2):400-9.

105. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). Br J Dermatol. 2013/04/30 ed. junio de 2013;168(6):1325-34.

106. Bito T, Nishikawa R, Hatakeyama M, Kikusawa A, Kanki H, Nagai H, et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. Br J Dermatol. abril de 2014;170(4):922-9.

107. Gorovits B, Baltrukonis DJ, Bhattacharya I, Birchler MA, Finco D, Sikkema D, et al. Immunoassay methods used in clinical studies for the detection of anti-drug antibodies to adalimumab and infliximab. Clin Exp Immunol. 2018/02/13 ed. junio de 2018;192(3):348-65.

108. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 7 de septiembre de 2019;394(10201):831-9.

109. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. enero de 2008;58(1):106-15.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

110. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. J Am Acad Dermatol. octubre de 2006;55(4):598-606.

111. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tyring SK, Wasel N, Vender R, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Arch Dermatol. abril de 2011;147(4):429-36.

112. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Maari C. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. J Am Acad Dermatol. 2010/05/25 ed. agosto de 2010;63(2):228-34.

113. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. marzo de 2008;158(3):558-66.

114. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Weglowska J, Piguet V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). J Am Acad Dermatol. agosto de 2018;79(2):266-276 e5.

115. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). J Am Acad Dermatol. 2018/04/17 ed. agosto de 2018;79(2):302-314.e6.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

116. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol. 2014/08/19 ed. febrero de 2015;172(2):484-93.

117. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). J Am Acad Dermatol. julio de 2015;73(1):27-36 e1.

118. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). J Eur Acad Dermatol Venereol. junio de 2015;29(6):1082-90.

119. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 8 de agosto de 2015;386(9993):541-51.

120. Tsuda K, Tanimoto T, Takenouchi S, Sakaue S, Komatsu T. Ixekizumab for psoriasis. Lancet. 16 de enero de 2016;387(10015):225-6.

121. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. octubre de 2015;373(14):1318-28.

122. McMichael A, Desai SR, Qureshi A, Rastogi S, Alexis AF. Efficacy and Safety of Brodalumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis and Skin of Color: Results from the Pooled AMAGINE-2/-3 Randomized Trials. Am J Clin Dermatol. abril de 2019;20(2):267-76.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

123. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. 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. 17 de mayo de 2008;371(9625):1665-74.

124. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. 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. 2008/05/20 ed. 17 de mayo de 2008;371(9625):1675-84.

125. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. J Am Acad Dermatol. octubre de 2010;63(4):571-9.

126. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, et al. 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). J Dermatol Sci. septiembre de 2011;63(3):154-63.

127. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol. octubre de 2015;73(4):594-603.

128. Tsakok T, Wilson N, Dand N, Loeff FC, Bloem K, Baudry D, et al. Association of Serum Ustekinumab Levels With Clinical Response in Psoriasis. JAMA Dermatol [Internet]. 18 de septiembre de 2019; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31532460

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

129. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. Br J Dermatol. abril de 2012;166(4):861-72.

130. Paul C, Puig L, Kragballe K, Luger T, Lambert J, Chimenti S, et al. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: a randomized clinical trial (TRANSIT). Br J Dermatol. febrero de 2014;170(2):425-34.

131. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EM, Guenther L, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. J Drugs Dermatol. 2015/01/22 ed. diciembre de 2014;13(12):1441-8.

132. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015/06/21 ed. septiembre de 2015;73(3):400-9.

133. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. marzo de 2017;76(3):418-31.

134. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2017/06/22 ed. enero de 2018;178(1):114-23.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

135. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaci D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 15 de julio de 2017;390(10091):276-88.

136. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. julio de 2015;136(1):116-124 e7.

137. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. 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. The Lancet. 25 de agosto de 2018;392(10148):650-61.

138. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. agosto de 2019;17;394(10198):576-586.

139. Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, Puig L, Dutronc Y, Henneges C, et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. J Am Acad Dermatol. enero de 2019;80(1):70-79 e3.

140. Herrera-Acosta E, Garriga-Martina GG, Suarez-Perez JA, Martinez-Garcia EA, Herrera-Ceballos E. Comparative study of the efficacy and safety of secukinumab vs ixekizumab in moderate-to-severe psoriasis after 1 year of

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

treatment: Real-world practice. Dermatol Ther. 2020/03/18 ed. mayo de 2020;33(3):e13313.

141. Herrera-Acosta E, Garriga-Martina GG, Suárez-Pérez JA, Martínez-García E, Herrera-Ceballos E. Ixekizumab vs ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: Real-world practice. Dermatol Ther. noviembre de 2020;33(6):e14202.

142. López Jiménez P, Suárez Pérez J, Herrera Acosta E, Aguilera Arjona J, Mendiola Fernández MV, Bosch García R, et al. Secukinumab versus ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: Real-world practice. Dermatol Ther. julio de 2019;32(4):e12937.

143. Ortiz-Salvador JM, Saneleuterio-Temporal M, Magdaleno-Tapial J, Velasco-Pastor M, Pujol-Marco C, Sahuquillo-Torralba A, et al. A prospective multicenter study assessing effectiveness and safety of secukinumab in a real-life setting in 158 patients. J Am Acad Dermatol. agosto de 2019;81(2):427-32.

144. Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH, et al. 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]). J Am Acad Dermatol. mayo de 2016;74(5):851-61 e4.

145. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, Barber K, Landells I, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. Br J Dermatol. 2020;Oct;183(4):664-672.

146. Conti A, Peccerillo F, Amerio P, Balato A, Bardazzi F, Bianchi L, et al. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponder

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

patients with psoriasis: results from a multicentre experience. Br J Dermatol. 2019;Jun;180(6):1547-1548.

147. Lopez Jimenez P, Suarez Perez J, Herrera Acosta E, Aguilera Arjona J, Mendiola Fernandez MV, Bosch Garcia R, et al. Secukinumab versus ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: Real-world practice. Dermatol Ther. julio de 2019;32(4):e12937.

148. Sherman S, Solomon Cohen E, Amitay-Laish I, Hodak E, Pavlovsky L. IL-17A Inhibitor Switching - Efficacy of Ixekizumab Following Secukinumab Failure. A Single-center Experience. Acta Derm Venereol. 1 de julio de 2019;99(9):769-73.

149. Ger TY, Huang YH, Hui RC, Tsai TF, Chiu HY. Effectiveness and safety of secukinumab for psoriasis in real-world practice: analysis of subgroups stratified by prior biologic failure or reimbursement. Ther Adv Chronic Dis. 2019;10:2040622319843756.

150. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;Sep;32(9):1507-1514.

151. Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, Suhodolcan AB, Marovt M, Leskovec NK, et al. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. Int J Dermatol. 2019;Jun;58(6):631-641.

152. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 28 de julio de 2016;375(4):345-56.

153. Deza G, Notario J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Ferran M, Del Alcazar E, et al. Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

patients: a multicentre retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;Mar;33(3):553-559.

154. Elberdin L, Fernandez-Torres R, Paradela S, Blanco E, Outeda M, Martin I, et al. Ustekinumab treatment for moderate to severe psoriasis. Eight-year real-world follow-up of 61 cases in a tertiary level hospital. J Dermatol Treat. 2019/04/10 ed. noviembre de 2020;31(7):698-701.

155. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Invest Dermatol. 2017;Aug;137(8):1646-1654.

156. Sawyer LM, Cornic L, Levin LÅ, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;Feb;33(2):355-366.

157. Xu G, Xia M, Jiang C, Yu Y, Wang G, Yuan J, et al. Comparative efficacy and safety of thirteen biologic therapies for patients with moderate or severe psoriasis: A network meta-analysis. J Pharmacol Sci. 2019;Apr;139(4):289-303.

158. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. diciembre de 2017;22;12(12):CD011535.

159. Warren RB, Brnabic A, Saure D, Langley RG, See K, Wu JJ, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with ixekizumab vs. secukinumab. Br J Dermatol. 2018;May;178(5):1064-1071.

160. Schwensen JF, Clemmensen A, Sand C, Gniadecki R, Skov L, Zachariae C, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 69 patients with moderate to

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

severe plaque psoriasis: A retrospective multicenter study. Dermatol Ther. 2017;(v;30(6)).

161. Lopez Jimenez P, Suarez Perez J, Herrera Acosta E, Aguilera Arjona J, Mendiola Fernandez MV, Bosch Garcia R, et al. Secukinumab versus ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: Real-world practice. Dermatol Ther. julio de 2019;32(4):e12937.

162. Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal Infections and New Biologic Therapies. Curr Rheumatol Rep. 2016;May;18(5):29.

163. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. Clin Microbiol Rev. 2020;Jun 10;33(3):e00035-19.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA