

# Persistencia de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral frente a antagonistas de interleucinas en psoriasis moderada-grave

SÁEZ-BELLÓ M<sup>1</sup>, CLIMENTE-MARTÍ M<sup>2</sup>, LLOPIS-SALVIA P<sup>2</sup>, SANTOS-ALARCÓN S<sup>1</sup>, SANCHÍS-SÁNCHEZ C<sup>1</sup>, GÓMEZ-HERRERO D<sup>3</sup>, MATEU-PUCHADES A<sup>4</sup>

1 Servicio de Dermatología. Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana. València (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. València (España)

3 Servicio de Farmacia. Hospital VITHAS Valencia 9 Octubre. València (España)

4 Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Doctor Peset. València (España)

Fecha de recepción: 03/07/2020 - Fecha de aceptación: 20/08/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000400007>

Trabajo presentado en el 4º Congreso Nacional de Psoriasis – Madrid (España) – 18-19 de enero de 2019.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar y comparar el tiempo de persistencia y analizar los motivos de suspensión con fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) frente a antagonistas de interleucinas (anti-IL) en primera línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional realizado entre 01/2010 y 05/2019. Se incluyeron pacientes adultos diagnosticados de psoriasis moderada-grave en tratamiento con anti-TNF o anti-IL en primera línea de tratamiento biológico. Se estudiaron variables demográficas y relacionadas con el tratamiento, calculándose el tiempo de persistencia con el fármaco de estudio, así como las suspensiones de tratamiento. **Resultados:** Se incluyeron 94 pacientes (39 mujeres) con una media de 49 años (desviación estándar 13,0), 46 (48,9%) pacientes tratados con anti-TNF (35/46 adalimumab y 11/46

etanercept) y 48 (51,1%) pacientes tratados con anti-IL (26/48 secukinumab, 15/48 ustekinumab y 7/48 ixekizumab). El tiempo de persistencia en primera línea de tratamiento biológico fue de 18,4 (rango intercuartílico (RIQ) 22,2) meses, siendo 9,3 (RIQ 21,7) meses superior en los pacientes tratados con anti-IL (24,7 vs. 15,4 meses;  $p=0,002$ ).

A la finalización del seguimiento el 38,3% (36/94) de la población había interrumpido el tratamiento, debido a: falta de efectividad (34,8% (16/46) anti-TNF vs. 14,6% (7/48) anti-IL;  $p=0,003$ ), eventos adversos (2,2% (1/46) anti-TNF) y otros motivos (17,4% (8/46) anti-TNF vs. 8,3% (4/48) con anti-IL;  $p>0,05$ ). **Conclusiones:** El tiempo de persistencia en primera línea de tratamiento biológico fue de 18,4 meses, siendo significativamente superior en los pacientes tratados con anti-IL. El principal motivo de suspensión fue la falta de efectividad en ambos grupos de tratamiento.

Palabras clave: **Psoriasis/tratamiento farmacológico, resultados en salud, fármacos biológicos/aplicaciones terapéuticas.**

## Persistence of treatment with tumor necrosis factor antagonists versus interleukin antagonists in moderate-severe psoriasis

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate and compare the time of persistence and to analyse the discontinuation reasons with tumor necrosis factor antagonists (anti-TNF) vs. interleukin antagonists (anti-IL) as first line with biological treatments in patients with psoriasis.

**Material and methods:** Retrospective observational study carried out between 01/2010 and 05/2019. Adult patients diagnosed with moderate to severe psoriasis in treatment with anti-TNF or anti-IL as first line with biological

treatments were included. Demographic and treatment-related variables were studied, calculating the time of persistence with the study drug, as well as treatment discontinuations.

**Results:** We included 94 patients (39 women) with a mean of 49 years (standard deviation 13.0), 46 (48.9%) patients treated with anti-TNF (35/46 adalimumab and 11/46 etanercept) and 48 (51.1%) patients treated with anti-IL (26/48 secukinumab, 15/48 ustekinumab and 7/48 ixekizumab).

Persistence time with biological treatment

in first line was 18.4 (interquartile range (IQR) 22.2) months, being 9.3 (IQR 21.7) months higher in patients treated with anti-IL (24.7 vs. 15.4 months;  $p=0.002$ ).

At the end of the follow-up, 38.3% (36/94) of the population had discontinued their treatments. The reasons for discontinuation were: lack of effectiveness (34.8% (16/46) anti-TNF vs. 14.6% (7/48) anti-IL;  $p=0.003$ ), side effects (2.2% (1/46) anti-TNF) and other reasons (17.4% (8/46) anti-TNF vs. 8.3% (4/48) anti-IL;  $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The persistence time with biological treatment in first line was 18.4 months, being significantly higher in the anti-IL group. The main reason of discontinuation was lack of effectiveness in both groups of treatment.

Key words: **Psoriasis/drug therapy, treatment outcome, biological drug/therapeutic use.**

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente que afecta a 2,3% de la población en España<sup>1</sup> y a un 1-3% de la población en mundial<sup>2</sup>. En los últimos años, se ha confirmado la asociación de las formas graves de psoriasis con una serie de comorbilidades de riesgo cardiovascular, así como con un deterioro importante de la calidad de vida<sup>3</sup>.

En este contexto, los objetivos del tratamiento de la psoriasis son tanto el control de la afectación cutánea, como el control de la inflamación sistémica a largo plazo y la prevención de la aparición y progresión de las comorbilidades sistémicas. Actualmente las posibles opciones de tratamiento son: psoralenos, acitretina, apremilast, agentes inmunomoduladores sistémicos y agentes biológicos. Entre estos últimos se encuentran los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como adalimumab, etanercept, certolizumab e infliximab, e inhibidores de interleucinas (anti-IL) como ustekinumab (anti-IL 12/23), secukinumab, ixekizumab y brodalumab (anti-IL 17) y guselkumab, tildrakizumab y risankizumab (anti-IL 23). Diferentes fármacos autorizados por las agencias reguladoras en base a ensayos clínicos que, con diferentes diseños y objetivos demuestran su superioridad frente a placebo o frente a comparadores activos, pero no aclaran si existen diferencias relevantes entre ellos. A consecuencia de ello por el momento existen escasas evidencias en cuanto al fármaco biológico a utilizar en primera línea<sup>4</sup>, siendo necesario posicionar las diferentes opciones terapéuticas considerando criterios clínicos y de eficiencia.

En este contexto, resulta fundamental la confirmación de estos resultados en práctica clínica real, donde algunos autores se han planteado cuál debería ser un indicador adecuado para la evaluación de la efectividad, surgiendo un consenso en la propuesta del tiempo de persistencia. Éste se define como el tiempo que los pacientes permanecen en tratamiento con una terapia específica<sup>5</sup>, y se propone como un marcador general del éxito del tratamiento y de la adherencia al mismo, ya que representa simultáneamente información sobre la efectividad, la seguridad y la satisfacción del paciente siendo, además, una medida útil y accesible en la evaluación de terapias biológicas en psoriasis<sup>5</sup>.

Así pues, el presente estudio se planteó con el objetivo principal de evaluar y comparar el tiempo de persistencia, y secundariamente, analizar los motivos de suspensión, con fármacos anti-TNF frente a anti-IL en primera línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada/grave.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional realizado en un hospital general universitario público perteneciente a un departamento de salud de 270.000 habitantes.

Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años diagnosticados de psoriasis moderada/grave en tratamiento con anti-TNF o anti-IL que iniciaron dicho tratamiento biológico en primera línea durante el periodo del 01/2010 al 12/2018.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que el motivo principal de la prescripción era la presencia de artropatías concomitantes (artritis psoriásica o bien espondilitis anquilosante) con sintomatología no controlada.

Las variables demográficas recogidas fueron sexo y edad, y las relacionadas con el diagnóstico, como el tiempo

desde el diagnóstico de la patología hasta el inicio del tratamiento con fármacos biológicos, la presencia de artropatías concomitantes reconocidas por un reumatólogo y la gravedad al inicio del tratamiento biológico, expresada en términos de índice de severidad del área de psoriasis (PASI). Las variables relacionadas con el tratamiento recogidas fueron: fármaco de estudio, tratamiento previo y concomitante al periodo de evaluación, y pauta posológica, así como tiempo con la dosis de ficha técnica, intensificado u optimizado.

Se calculó el tiempo de persistencia con el fármaco de estudio, calculando la diferencia entre la fecha de inicio y la fecha de suspensión. En el caso de que el paciente continuara en tratamiento, la persistencia se calculó a partir de la fecha de finalización del seguimiento (31/05/2019). De producirse alguna suspensión del tratamiento, el tiempo de persistencia se calculó hasta la primera suspensión. Las pérdidas de seguimiento, entendidas como pacientes que no acudieron a la consulta con el dermatólogo ni con el farmacéutico en un periodo superior a un año, se consideraron como fallos en el análisis del tiempo de persistencia. Se recogió también el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento, así como los motivos de suspensión, pudiendo ser estos: la falta de efectividad, entendido PASI  $\geq 5$ , la presencia de eventos adversos o bien otros motivos. En el caso de presentarse algún evento adverso, se evaluó la relación causal a través del algoritmo de Naranjo<sup>6</sup>.

Los resultados de las variables categóricas se describieron a través de frecuencias (%) y se compararon a través de la Chi de Pearson. Se utilizó el riesgo relativo como medida de asociación entre anti-TNF y anti-IL. Los resultados de las variables cuantitativas (excepto el tiempo de persistencia) se describieron a través de medias y desviación estándar (DE) en el caso de que fueran normales, siendo previamente confirmado este supuesto a través del test de normalidad de Shapiro-Wilk, y a través de medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) en el caso de que no fueran normales. Sus resultados se compararon a través de T de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA o a través de Kruskal-Wallis. Se realizó un análisis del tiempo de persistencia a través de la elaboración de curvas de Kaplan-Meier, que fueron comparadas a través de la prueba de Mantel-Haenszel, calculándose la probabilidad de persistencia en función del tiempo. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico STATA v13.0.

El presente estudio se llevó a cabo en consonancia con el código ético de la Organización Mundial de la Salud sobre estudios con humanos (Declaración de Helsinki). Todos los pacientes participantes fueron informados debidamente y cumplieron y firmaron el consentimiento informado. Los investigadores asignaron un código de identificación a cada uno de sus pacientes para así mantener la confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales). El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del hospital.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reclutaron 94 pacientes, 46 pacientes tratados con anti-TNF (48,9%; 35 con adalimumab y 11 con etanercept) y 48 pacientes tratados con anti-IL (51,1%; 25 con secukinumab, 16 con ustekinumab y 7 con ixekizumab). El 41,5% (39/94) fueron mujeres, con

una media de 49 (DE 13) años de edad, con diagnóstico de psoriasis en los 3 (RIQ 5,1) años previos al inicio del tratamiento con fármacos biológicos, siendo los pacientes tratados con anti-TNF diagnosticados con anterioridad respecto al grupo tratado con anti-IL (3,9 (RIQ 5,1) años con anti-TNF vs. 2,3 (RIQ 5) años con anti-IL;  $p>0,05$ ). El 24,5% de la población (23/94) también presentó afectación articular, siendo su prevalencia un 15,9% superior en el grupo de anti-TNF (32,6% vs. 16,7%;  $p>0,05$ ). Respecto a la gravedad al inicio del tratamiento biológico, expresada en términos de PASI, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento (13,2 (DE 4,3) con anti-TNF vs. 12,6 (DE 5,1) con anti-IL;  $p>0,05$ ). Las características demográficas y diagnósticas en los pacientes tratados con anti-TNF y anti-IL se resumen en la tabla 1, y desglosadas por fármaco, en la tabla 1 del material suplementario.

La proporción de pacientes en tratamiento inmunosupresor previo y concomitante al periodo de estudio fue superior en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF (previo 71,7% vs. 60,4%;  $p=0,247$  y concomitante 23,9% vs. 8,3%;  $p=0,039$ ). Estos resultados se detallan en la tabla 2 del material suplementario.

Al analizar los pacientes tratados con anti-TNF y anti-IL, se encontraron diferencias en la mediana del tiempo que permanecieron con la pauta posológica intensificada (3,7

meses con anti-TNF vs. 13,1 meses con anti-IL;  $p=0,003$ ). Al desglosar por fármaco, ustekinumab fue el que requirió que un 37,5% (6/16) de los pacientes tratados recibieran pautas posológicas intensificadas durante periodos de tiempo más prolongados (13,1 (RIQ 8,3) meses con ustekinumab vs. 4,1 (RIQ 2,8) meses con adalimumab vs. 3,6 (RIQ 1,2) meses con etanercept). En la tabla 2 se resumen las pautas posológicas y el tiempo en tratamiento con las diferentes pautas en los pacientes tratados con anti-TNF y anti-IL, y desglosadas por fármaco en la tabla 3 del material suplementario.

La mediana del tiempo de persistencia en primera línea de tratamiento biológico fue de 18,4 (RIQ 22,2) meses, siendo 9,3 (RIQ 21,7) meses superior en los pacientes tratados con anti-IL (24,7 (RIQ 22,9) vs. 15,4 (RIQ 20,4);  $p=0,002$ ).

Ustekinumab fue el fármaco que presentó mayor persistencia, con una mediana de 28,0 (RIQ 19,5) meses, seguido de secukinumab con 26,4 (RIQ 21,5), adalimumab 15,7 (RIQ 23,6), etanercept 15,1 (RIQ 23,7) e ixekizumab 11,4 (RIQ 2,9) meses respectivamente ( $p=0,010$ ), datos que se ilustran en las figuras 1 y 2. Las probabilidades de persistencia con el tiempo, así como el número de pacientes en riesgo, se describen en la tabla 4 del material suplementario.

**Tabla 1. Variables demográficas y diagnósticas en los pacientes tratados con anti-TNF vs. anti-IL**

	Anti-TNF (n=46)	Anti-IL (n=48)	p	Total (n=94)
Mujeres (%)	20 (43,5)	19 (39,6)	$>0,05^*$	39 (41,5)
Edad (años; media y DE)	48,8 (12,2)	49,2 (13,7)	$>0,05^A$	49,0 (13,0)
Tiempo desde el diagnóstico (años; mediana y RIQ)	3,9 (5,1)	2,3 (5)	$>0,05^+$	3 (5,1)
Artropatías (n AP y n EA; %)	15 (1 AP y EA; 14 AP; 32,6%)	8 (1 AP y EA; 7 AP; 16,7%)	$>0,05^*$	23 (2 AP y EA; 21 AP; 24,5%)
PASI (media y DE)	13,2 (4,3)	12,6 (5,1)	$>0,05^A$	12,8 (4,6)

Anti-TNF: antagonista del factor de necrosis tumoral; anti-IL: antagonista de interleucina; DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico; AP: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; PASI: índice de severidad del área de psoriasis; \*: Chi de Pearson; ^: T de Student; +: U de Mann-Whitney.

**Tabla 1 material suplementario. Variables demográficas y diagnósticas por fármaco**

	Adalimumab (n=35)	Etanercept (n=11)	Secukinumab (n=25)	Ustekinumab (n=16)	Ixekizumab (n=7)	p	Total (n=94)
Mujeres (%)	17 (48,6)	3 (27,3)	9 (36)	8 (50)	2 (28,6)	$<0,05^*$	39 (41,5%)
Edad (años; media y DE)	47,6 (11,8)	52,6 (13,5)	47,6 (12,5)	55,1 (14,4)	41,3 (12,7)	$<0,05^A$	49,0 (13,0)
Tiempo desde el diagnóstico (años; mediana y RIQ)	3,7 (5,8)	4,2 (3,5)	2,6 (3,7)	2,3 (5,8)	0,6 (5,6)	$<0,05^+$	3 (5,1)
Artropatías (n AP y n EA; %)	10 (1 AP y EA; 9 AP; 28,6)	5 (5 AP; 45,5)	4 (1 AP y EA; 3 AP; 16)	3 (3 AP; 18,8)	1 (1 AP; 14,3)	$<0,05^*$	23 (2 AP y EA; 21 AP; 24,5)

DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico; AP: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; \*: Chi de Pearson; ^: T de Student; +: U de Mann-Whitney.

Tabla 2 material suplementario. Tratamiento previo y concomitante al periodo de estudio por fármaco

	Anti-TNF (n=46)	Adalimumab (n=35)	Etanercept (n=11)	Anti-IL (n=48)	Secukinumab (n=25)	Ustekinumab (n=16)	Ixekizumab (n=7)	p**	Total (n=94)
<b>Previo</b>									
Corticoide tópico (%)	44 (95,7)	35 (40,2)	9 (10,3)	43 (89,6)	24 (27,6)	14 (16,1)	5 (5,7)	<b>0,037</b>	87
Vitamina D tópica (%)	40 (87,0)	33 (42,3)	7 (9,0)	38 (79,2)	21 (26,9)	12 (15,4)	5 (6,4)	>0,05	78
Fototerapia (%)	21 (45,7)	17 (38,6)	4 (9,1)	23 (47,9)	12 (27,3)	8 (18,2)	3 (6,8)	>0,05	44
Acitretino (%)	14 (30,4)	11 (32,4)	3 (8,8)	20 (41,7)	10 (29,4)	8 (23,5)	2 (5,9)	>0,05	34
Apremilast (%)	2 (4,3)	2 (20)	0	8 (16,7)	3 (30)	4 (40)	1 (10)	>0,05	10
Inmunomoduladores (%)	33 (71,7)	24 (38,7)	9 (14,5)	29 (60,4)	15 (24,2)	9 (14,5)	5 (8,1)	>0,05	62
Metotrexato	31 (67,4)	23 (39,7)	8 (13,8)	27 (56,3)	15 (25,9)	7 (12,1)	5 (8,6)	>0,05	58
Leflunomida	3 (6,5)	1 (25)	2 (50)	1 (2,1)	1 (25)	0	0	>0,05	4
Ciclosporina	4 (8,7)	2 (20)	2 (20)	6 (12,5)	3 (30)	3 (30)	0	>0,05	10
<b>Concomitante</b>									
Corticoide tópico (%)	32 (69,6)	24 (40,7)	8 (13,6)	27 (56,3)	14 (23,7)	10 (16,9)	3 (5,1)	>0,05	59
Vitamina D tópica (%)	31 (67,4)	23 (41,8)	8 (14,5)	24 (50)	12 (21,8)	9 (16,4)	3 (5,5)	>0,05	55
Fototerapia (%)	2 (4,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (2,1)	0	1 (33,3)	0	>0,05	3
Acitretino (%)	1 (2,2)	1 (100)	0	0	0	0	0	>0,05	1
Apremilast (%)	0	0	0	0	0	0	0	>0,05	0
Inmunomoduladores (%)	11 (23,9)	8 (53,3)	3 (20)	4 (8,3)	1 (6,7)	3 (20)	0	>0,05	15
Metotrexato		7 (58,3%)	2 (16,7%)		1 (8,3%)	2 (16,7%)	0	>0,05	12
Leflunomida		0	0		0	0	0	>0,05	0
Ciclosporina		1 (33,3%)	1 (33,3%)		0	1 (33,3%)	0	>0,05	3

\*\* : comparación entre los diferentes fármacos.

**Tabla 2. Pautas posológicas en los pacientes tratados con anti-TNF vs. anti-IL y tiempo en tratamiento con las diferentes pautas**

	<b>Anti-TNF (n=46)</b>	<b>Anti-IL (n=48)</b>	<b>p</b>	<b>Total (n=94)</b>
Pauta posológica según ficha técnica (%)	31 (67,4)	36 (75)	>0,05*	67 (71,3)
Tiempo pauta posológica según ficha técnica (meses; mediana y RIQ)	13,4 (18,8)	15,2 (20,6)	>0,05 <sup>Δ</sup>	14,6 (18,9)
Pauta posológica optimizada (%)	7 (15,2)	6 (12,5)	>0,05*	13 (13,8)
Tiempo pauta posológica optimizada (meses; mediana y RIQ)	26,2 (23,4)	22,3 (30,5)	>0,05 <sup>Δ</sup>	26,2 (23,1)
Pauta posológica intensificada (%)	8 (17,4)	6 (12,5)	>0,05*	14 (14,9)
Tiempo pauta posológica intensificada (meses; mediana y RIQ)	3,7 (2,5)	13,1 (8,3)	<b>0,003<sup>Δ</sup></b>	5,7 (8,5)

Anti-TNF: antagonista del factor de necrosis tumoral; anti-IL: antagonista de interleucina; RIQ: rango intercuartílico; \*: Chi de Pearson; <sup>Δ</sup>: U de Mann-Whitney.

**Tabla 3 material suplementario. Pautas posológicas en los pacientes tratados por fármacos y tiempo en tratamiento con las diferentes pautas**

	<b>Adalimumab (n=35)</b>	<b>Etanercept (n=11)</b>	<b>Secukinumab (n=25)</b>	<b>Ustekinumab (n=16)</b>	<b>Ixekizumab (n=7)</b>	<b>p</b>	<b>Total (n=94)</b>
Pauta posológica según ficha técnica (%)	22 (62,9)	9 (81,8)	20 (80)	9 (56,3)	7 (100)	>0,05*	67 (71,3)
Tiempo pauta posológica según ficha técnica (meses; mediana y RIQ)	13,4 (18,6)	15,1 (23,7)	20,5 (18,5)	20,4 (21,8)	11,4 (2,9)	>0,05 <sup>Δ</sup>	14,6 (18,9)
Pauta posológica optimizada (%)	7 (20,0)	0	5 (20)	1 (6,3)	0	>0,05*	13 (13,8)
Tiempo pauta posológica optimizada (meses; mediana y RIQ)	26,2 (23,4)	-	27,1 (15,7)	2,84	-	>0,05 <sup>Δ</sup>	26,2 (23,1)
Pauta posológica intensificada (%)	6 (17,1)	2 (18,2)	0	6 (37,5)	0	<b>0,015*</b>	14 (14,9)
Tiempo pauta posológica intensificada (meses; mediana y RIQ)	4,1 (2,8)	3,6 (1,2)	-	13,1 (8,3)	-	<b>0,008<sup>Δ</sup></b>	5,7 (8,5)

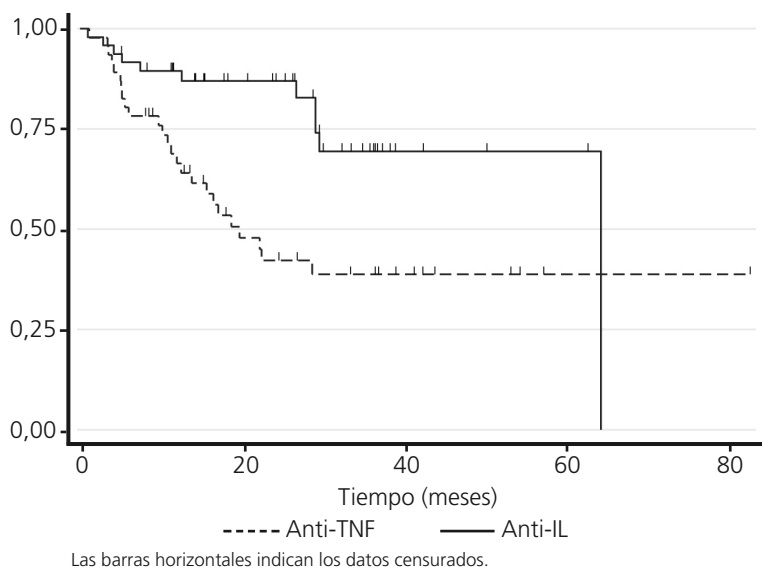
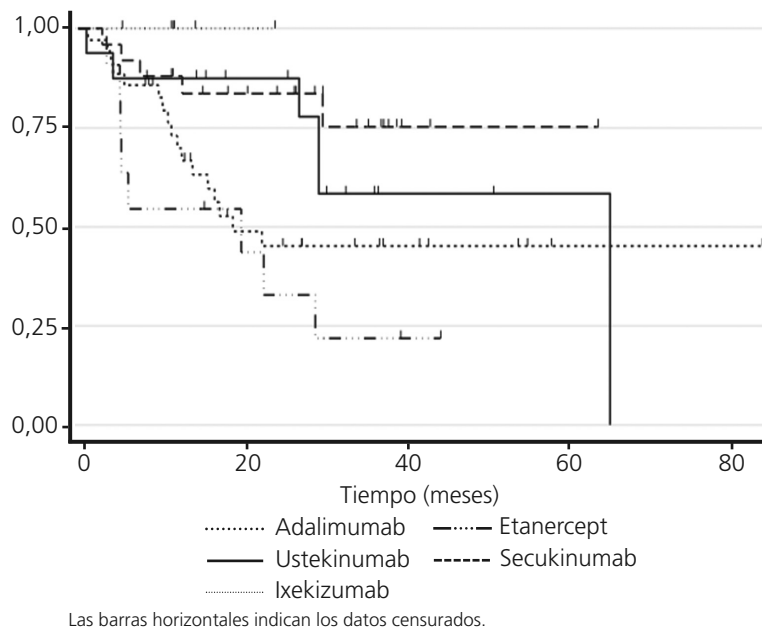
RIQ: rango intercuartílico; \*: Chi de Pearson; <sup>Δ</sup>: U de Mann-Whitney.

En el momento de finalización del seguimiento el 38,3% de los pacientes (36/94) habían interrumpido el tratamiento con el fármaco de estudio (un paciente fue pérdida de seguimiento). El 54,3% (25/46) de los pacientes en tratamiento con anti-TNF interrumpieron el tratamiento frente al 22,9% (11/48) del grupo de anti-IL (riesgo relativo=2,37; p=0,002).

Los motivos de suspensión de tratamiento en el grupo de anti-TNF fueron: 34,8% (16/46) falta de efectividad, 2,2% (1/46) presencia de un evento adverso y 17,4% (8/46) otros motivos. Un paciente suspendió adalimumab a causa de la presentación de una psoriasis paradójica, reacción adversa clasificada como probable según el algoritmo de Naranjo<sup>5</sup>, que fue notificada al Centro de Farmacovigilancia. Los motivos de suspensión de tratamiento en el grupo de anti-IL fue-

ron: 14,6% (7/48) falta de efectividad y 8,3% (4/48) otros motivos. Las suspensiones por falta de efectividad fueron estadísticamente superiores en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF (riesgo relativo=2,37; p=0,003).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la suspensión por otros motivos (riesgo relativo=2,09; p>0,05). Los otros motivos por los cuales los pacientes interrumpieron el tratamiento con anti-TNF fueron: deseo gestacional (1/46), infecciones no relacionadas con el tratamiento (1/46), PASI 0 (4/46), voluntad del paciente (1/46) y pérdida de seguimiento (1/46); mientras que los otros motivos por los cuales los pacientes interrumpieron el tratamiento con anti-IL fueron: éxito (1/48), infecciones no relacionadas con el tratamiento (1/48), nódulo pulmonar a estudio (1/48) y voluntad del paciente (1/48).

**Figura 1. Probabilidad de persistencia del fármaco en los pacientes tratados con anti-TNF vs. anti-IL****Figura 2. Probabilidad de persistencia por fármaco**

## DISCUSIÓN

En la práctica clínica, el tiempo de persistencia en primera línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada/grave fue de 18,4 (RIQ 22,2) meses, siendo significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con fármacos anti-IL (diferencia de 9,3 meses;  $p=0,002$ ). Por fármacos, ustekinumab fue el fármaco con mayor tiempo de persistencia, seguido de secukinumab, adalimumab, etanercept e ixekizumab.

Los pacientes tratados con anti-TNF presentaron mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la patología hasta el inicio del tratamiento con fármacos biológicos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que sugiere que la comercialización de los nuevos fármacos ha fomentado una indicación de trata-

miento más precoz, que podría haber condicionado una peor respuesta a los anti-TNF. Al respecto se han publicado datos en artritis reumatoide que apoyan la idea de que el uso precoz de fármacos biológicos modifica la actividad inflamatoria y la gravedad<sup>7,8</sup>, pero hasta ahora no se dispone de datos en psoriasis<sup>9</sup>.

La proporción de pacientes en tratamiento inmunosupresor previo y concomitante al periodo de estudio tendió hacia la superioridad en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, resultado probablemente condicionado por una mayor presencia de pacientes con afectación articular en dicho grupo. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con necesidad de optimizaciones y/o intensificaciones de tratamiento fueron similares entre ambos grupos.

En cuanto al análisis por fármaco, el que presentó mayor mediana de tiempo de persistencia fue ustekinumab. Respecto a la comparación del objetivo principal frente a otros estudios, destaca el metanálisis realizado en práctica clínica real publicado por Pei-Tzu *et al.*<sup>10</sup>. En el subgrupo de pacientes *naïve* a fármacos biológicos se concluye que el 87% de los pacientes tratados con ustekinumab continúan con el fármaco de estudio tras 4 años de seguimiento ( $n=321$ ), seguidos por un 63% con adalimumab ( $n=1.547$ ) y un 52% con etanercept ( $n=1.319$ )<sup>10</sup>.

También en una revisión sistemática publicada por No *et al.*<sup>11</sup> en pacientes *naïve* y pretratados se concluye que ustekinumab presenta una mayor mediana de tiempo de persistencia con 38 meses, seguido de adalimumab con 37 meses, infliximab con 27 meses y etanercept con 25 meses<sup>11</sup>. Resultados similares a los publicados por Villarasa *et al.*<sup>12</sup> en pacientes *naïve* y pretratados, en el que ustekinumab presenta un tiempo de persistencia superior a 48 meses, seguido por adalimumab con 30,5 (IC95% 24,1; 37,1) meses y etanercept con 24,8 (IC95% 19,4; 30,2) meses.

Las publicaciones anteriormente descritas presentan resultados próximos a los obtenidos en nuestro grupo de pacientes tratados con ustekinumab (tiempo de persistencia de 28 meses), superiores también a la del resto de fármacos evaluados. Sin embargo, los resultados obtenidos no son tan concordantes en el grupo de pacientes tratados con adalimumab (15,7 meses frente a 37 meses<sup>11</sup> y 30,5 meses<sup>12</sup> respectivamente). Estas discrepancias pueden ser debidas a una mayor proporción de pacientes con afectación articular en dicho subgrupo (28,6%), que han requerido durante el seguimiento tratamiento concomitante con inmunomoduladores (53,3%).

Tampoco hemos de perder de vista el factor de la intensificación de tratamiento respecto a la dosis descrita en ficha técnica: el 37,5% de los pacientes tratados con ustekinumab fueron intensificados durante 13,1 meses. Estos resultados

**Tabla 4 material suplementario. Probabilidad de persistencia**

Meses	Anti-TNF (n=46)		Anti-IL (n=48)		Total (n=94)	
	Probabilidad de persistencia (%; IC95%)	Nº pacientes en riesgo (%)	Probabilidad de persistencia (%; IC95%)	Nº pacientes en riesgo (%)	Probabilidad de persistencia (%; IC95%)	Nº pacientes en riesgo (%)
12	0,66 (0,5; 0,78)	29 (63)	0,89 (0,76; 0,95)	35 (72,9)	0,78 (0,68; 0,85)	64 (68,1)
24	0,42 (0,27; 0,57)	16 (34,8)	0,87 (0,73; 0,94)	27 (56,3)	0,64 (0,53; 0,74)	42 (44,7)
36	0,39 (0,23; 0,54)	11 (23,9)	0,69 (0,48; 0,83)	11 (22,9)	0,54 (0,42; 0,65)	21 (22,3)
48	0,39 (0,23; 0,54)	5 (10,9)	0,69 (0,48; 0,83)	4 (8,3)	0,54 (0,42; 0,65)	8 (8,5)
60	0,39 (0,23; 0,54)	2 (4,3)	0,69 (0,48; 0,83)	3 (6,3)	0,54 (0,42; 0,65)	4 (4,3)
72	0,39 (0,23; 0,54)	2 (4,3)	0	0	0,27 (0,02; 0,64)	2 (2,1)

Anti-TNF: antagonista del factor de necrosis tumoral; anti-IL: antagonista de interleucina; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

pueden haber condicionado la efectividad del fármaco respecto al resto de alternativas terapéuticas, que presentaron menor prevalencia de intensificaciones (17,1% para adalimumab) e inferior tiempo con dicha pauta posológica (4,1 (RIQ 2,8) meses), dado que es esperable una mejor respuesta clínica de pacientes que reciben esquemas de intensificación<sup>13</sup>. Sin embargo, se desconoce el efecto de las intensificaciones sobre la seguridad del tratamiento a largo plazo.

En estudios realizados en nuestro entorno clínico en pacientes *naïve* y pretratados con fármacos biológicos se obtuvo que entre un 45,3%<sup>14</sup> y un 36,4%<sup>15</sup> de los pacientes suspendieron la terapia por falta de efectividad, siendo el primer motivo de suspensión también en nuestra serie, especialmente en el subgrupo de pacientes tratados con anti-TNF (34,8% con anti-TNF vs. 14,6% con anti-IL).

En el presente estudio, sólo un paciente (1,1% de los pacientes incluidos) presentó una psoriasis paradójica, efecto adverso atribuido a adalimumab según el algoritmo de Naranjo. Ningún otro paciente suspendió el tratamiento con el fármaco de estudio a consecuencia de la presentación de efectos adversos. En una publicación de Warren *et al.*<sup>16</sup> realizada en 3.523 pacientes *naïve* a tratamiento biológico se presentaron suspensiones de tratamiento relacionados con la presencia de eventos adversos en un 5,4% de la población. Siguiendo la misma proporción, era esperable que localizáramos en nuestra población al menos a 4 pacientes que suspendieran tratamiento por este motivo. Sin embargo, en dicho estudio el 87% de la población estaba tratada con anti-TNF frente a un 48,9% en nuestro caso, a los que se les atribuyó.

Como fortalezas del estudio, hemos de tener en cuenta que la persistencia del fármaco se define como un marcador general del éxito del tratamiento. Sin embargo, algunos estudios únicamente evalúan el tiempo de persistencia del fármaco suspendido por motivos de pérdida de efectividad o presencia de efectos adversos<sup>10</sup>, sin valorar la presencia de otros factores que puedan sobrestimar la estimación de dicho parámetro.

Como limitaciones del estudio, hemos de destacar que los pacientes incluidos en el grupo de anti-TNF eran pacientes con mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la patología hasta el inicio del tratamiento, pretratados en mayor medida con inmunomoduladores, con mayor incidencia de

afectación articular y con menos tiempo con pautas posológicas intensificadas. Estas condiciones pueden haber determinado la menor persistencia observada en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF, con las limitaciones añadidas derivadas de la obtención de conclusiones a partir de estudios retrospectivos con un tamaño muestral reducido.

El hecho de realizar un análisis agrupado por grupo farmacológico, con un número reducido de pacientes en algunos subgrupos, no permite discriminar si los hallazgos son debidos a un efecto de clase o a las propias diferencias existentes entre los fármacos evaluados, como sugiere la publicación de Lunder *et al.*<sup>17</sup>, en la que se atribuye un mayor tiempo de persistencia a los anti-IL 12/23, seguidos de anti-IL 17 y anti-TNF, tendencia que se observa igualmente en nuestro estudio.

En el escenario inicial, la falta de disponibilidad de alternativas terapéuticas condicionaba la utilización de los fármacos biológicos<sup>18</sup>. Sin embargo, durante los últimos años se han ampliado las opciones de tratamiento. En este contexto, es necesario profundizar en el conocimiento de los mismos en relación a la idoneidad del fármaco en función de las comorbilidades del paciente<sup>19</sup>, de la pauta posológica, asegurando la seguridad de las intensificaciones a largo plazo, o de la adherencia al tratamiento, que nos proporcionen soporte a la decisión clínica, ampliando el análisis a todas las moléculas de reciente comercialización con indicación en psoriasis moderada/grave.

## CONCLUSIÓN

El tiempo de persistencia en primera línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada/grave fue de 18,43 meses, siendo significativamente superior para fármacos anti-IL. El fármaco con mayor tiempo de persistencia fue ustekinumab, aunque también fue el que se asoció a un mayor porcentaje de intensificaciones de su pauta posológica mantenidas durante más tiempo. El principal motivo de suspensión fue la falta de efectividad en ambos grupos de tratamiento, siendo las suspensiones por este motivo estadísticamente superiores en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF. El estudio de factores predictores de respuesta que dirijan la elección del tratamiento puede contribuir a la optimización y selección de la terapia biológica más adecuada para cada paciente.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):504-9. DOI: 10.1016/j.ad.2013.12.008.
- Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017;31(2):205-12. DOI: 10.1111/jdv.13854.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1029-72. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.057.
- De la Cueva Dobao P, Notario J, Ferrándiz C, López Esteban JL, Alarcón I, Sulleiro S, et al. Expert consensus on the persistence of biological treatments in moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019;33(7):1214-23. DOI: 10.1111/jdv.15600.
- Costanzo A, Malara G, Pelucchi C, Fatiga F, Barbera G, Franchi A, et al. Effectiveness end points in real-world studies on biological therapies in psoriasis: systematic review with focus on drug survival. *Dermatology.* 2018;234(1-2):1-12. DOI: 10.1159/000488586.
- Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(11):1211-20. DOI: 10.1093/rheumatology/40.11.1211.
- Van der Kooij SM, Le Cessie S, Geokoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Van Zeben D, Kerstens PJSM, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1153-8. DOI: 10.1136/ard.2008.093294.
- Carretero Hernández G, Ferrándiz C, Ribera Díaz R, Daudén Tello E, de la Cueva-Dobao P, Gómez-García FJ, et al. Descripción de los pacientes que reciben biológicos como primer tratamiento sistémico en el registro BIOBADADERM durante el periodo 2008-2016. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(7):617-23. DOI: 10.1016/j.ad.2018.04.004.
- Pei-Tzu L, Shu-Hui W, Ching-Chi C. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep.* 2018;30;8(1):16068. DOI: 10.1038/s41598-018-34293-y.
- No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):460-466. DOI: 10.1080/09546634.2017.1398393.
- Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): a retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1066-72. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.01.037.
- Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):179-88. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10583.x.
- Jorge Alonso Suárez Pérez. Análisis de supervivencia de terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada-grave. Tesis doctoral. Málaga: Departamento de Medicina y Dermatología. Facultad de Medicina; 2017. Consultada a 14/06/19. Disponible en: [https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/16338/TD\\_SUAREZ\\_PEREZ\\_Jorge\\_Alonso.pdf?sequence=1](https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/16338/TD_SUAREZ_PEREZ_Jorge_Alonso.pdf?sequence=1).
- Dávila-Seijo P, Daudén E, Carretero G, Ferrándiz C, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;30(11):1942-1950. DOI: 10.1111/jdv.13682.
- Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2632-40. DOI: 10.1038/jid.2015.208.
- 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;58(6):631-641. DOI: 10.1111/jid.14429.
- Van den Reek JMPA, Kievit W, Gniadecki R, Goeman JJ, Zweegers J, van de Kerkhof PCM, et al. Drug survival studies in dermatology: principles, purposes, and pitfalls. *J Invest Dermatol.* 2015;135(7):1-5. DOI: 10.1038/jid.2015.171.
- Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient? Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):27-40. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.057.