

# Terapia biológica en la psoriasis moderada y grave. Estudios en práctica real de tratamientos a largo plazo y utilidad de la monitorización farmacocinética.

**Laida Elberdín Pazos**

---

**Tesis doctoral UDC / 2023**

Director: Eduardo Fonseca Capdevila

Tutor: Eduardo Fonseca Capdevila

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Universidade da A Coruña



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



SERVIZO  
GALEGO  
DE SAÚDE

ÁREA SANITARIA DA  
CORUÑA E CEE



# **TESIS DOCTORAL**

## **Terapia biológica en la psoriasis moderada y grave**

### **Estudios en práctica real de tratamientos a largo plazo y utilidad de la monitorización farmacocinética**

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en  
Ciencias de la Salud por la Universidad de A Coruña por la licenciada:

**Laida Elberdín Pazos**

**Director de tesis**

**Dr. Eduardo Fonseca Capdevila**

Doctor en Medicina y Cirugía

Jefe de Servicio de Dermatología

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña



## PROGRAMA OFICIAL DE DOUTORAMENTO EN CIENCIAS DA SAÚDE

Don Eduardo Fonsecacapdevila, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe de Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y Coordinador de la Línea de Investigación en Enfermedades de la Piel, Grupo de Investigación CellCOM-SB, INBIC, A Coruña .

Certifica que el trabajo titulado:

" TERAPIA BIOLÓGICA EN LA PSORIASIS MODERADA Y GRAVE. ESTUDIOS EN PRÁCTICA REAL DE TRATAMIENTOSA LARGO PLAZO Y UTILIDAD DE LA M ONITORIZACIÓN FARMACOCIN8" ICA"

Ha sidorealizado bajo sudirección por Dña. Iaida Elberdfn Pazos, licenciada en Farmacia por la Universidad de Santiago de Compostela, y se encu entra en condi ciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña en la modalidad compendio por artículos de investigación.

Y para que así conste a lo s efectos oport unos, firmola presente

En A Coruña, 28 de Febrero de 2023

FONSECA  
CAPDEVILA  
EDUARDO -

Firmado digitalmente por  
FONSECA CAPDEVILA  
EDUARDO\* Fecha: 2023.03.01  
16:04:08 +01'00'

---

Fdo. Eduardo Fonseca Capdevila





# AGRADECIMIENTOS



Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su apoyo y ayuda han contribuido a llevar a cabo esta tesis doctoral:

Al Dr. Eduardo Fonseca Capdevila, director de esta tesis, por haberme propuesto esta aventura y confiar en mí desde el primer momento. Por su constante apoyo y motivación a lo largo de estos años. Gracias también por hacerme sentir parte del Servicio de Dermatología de este hospital y haberme ayudado tanto en lo profesional como en lo personal cuando lo necesité.

Al Servicio de Dermatología del CHUAC por tratarme como parte del servicio. En especial a mis compañeras de la consulta de terapias biológicas de Dermatología, a la Dra. Rosa M<sup>a</sup> Fernández Torres por su profesionalidad y su valiosa contribución, a Eva Blanco Castro por su gran disposición y colaboración y a la Dra. Sabela Paradela de la Morena por su buena acogida en mis inicios en el campo de la Dermatología.

A la Dra. Gómez Besteiro y a Vanesa Balboa Barreiro, de la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del Hospital de A Coruña, por su colaboración en el análisis estadístico de los datos. Gracias por vuestro esfuerzo y paciencia.

A Dña. Isabel Martín Herranz, por darme la oportunidad de ser parte del Servicio de Farmacia del CHUAC y empujarme a salir de la Farmacia para formar equipo con otros profesionales sanitarios. Gracias por tu confianza desde mis primeros pasos en la farmacia hospitalaria.

A todos los profesionales que han formado y forman parte del Servicio de Farmacia del CHUAC. Gracias a cada uno de vosotros por lo que me habéis enseñado, por vuestro compañerismo y comprensión. En particular a María Outeda Macías, por su apoyo en el día a día y su continua motivación en este largo camino.

A los pacientes con psoriasis que aceptaron participar en este estudio, por su disponibilidad y colaboración.

A todos mis amigos, por estar ahí siempre, compartiendo alegrías, tristezas e inquietudes. Por hacerme sonreír y disfrutar de grandes momentos juntos.

A María, por ser así. Gran profesional y mejor persona. No tengo palabras para agradecer todo el apoyo que me has dado siempre, incluso en tus momentos más difíciles. Gracias por conseguir sacar lo mejor de mí y enseñarme a valorar cada momento. No cambies nunca.

A mi hermana Teba, por ser mi ejemplo a seguir desde pequeña, por cuidarme y mostrarme el lado bueno de las cosas. Por haberme dado a mis tan especiales sobrinos, Aldán y Adela. Gracias por insistir tanto a papá y mamá que querías tener una hermanita.

A mis padres, Carmen y José Luis, por vuestro cariño, comprensión y, sobre todo, paciencia. Por todos los esfuerzos que habéis hecho que me han permitido llegar hasta aquí, esta tesis es fruto de ello. Sois para mí ejemplo de grandes personas.

Muchas gracias.



# ÍNDICE



ABREVIATURAS .....	2
RESUMEN .....	6
1. INTRODUCCIÓN .....	20
1.1. Epidemiología .....	22
1.2. Fisiopatología .....	26
1.3. Tipos de psoriasis.....	30
1.4. Comorbilidades asociadas a la psoriasis.....	32
1.4.1. Artritis psoriásica .....	32
1.4.2. Otras enfermedades asociadas a la psoriasis .....	33
1.5. Escalas de gravedad de la psoriasis.....	34
1.6. Objetivo terapéutico .....	36
1.7. Tratamiento biológico.....	37
1.7.1. Inhibidor de la activación de los linfocitos T.....	40
1.7.2. Inhibidores del TNF $\alpha$ .....	41
1.7.3. Inhibidores de IL .....	41
1.8. Monitorización farmacocinética de terapias biológicas .....	45
2. OBJETIVOS .....	48
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	52
3.1. Población de estudio.....	54
3.2. Definiciones de los parámetros evaluados.....	55
3.3. Análisis estadístico.....	56
3.4. Consideraciones éticas y legales .....	57
4. ESTUDIO I. Terapia biológica para la psoriasis moderada y grave. Seguimiento de pacientes que iniciaron terapia biológica hace al menos 10 años en práctica clínica real .....	59
5. ESTUDIO II. Tratamiento con ustekinumab para la psoriasis moderada y grave. Seguimiento de 61 casos durante 8 años en un hospital de tercer nivel en práctica clínica real .....	75
6. ESTUDIO III. Monitorización farmacocinética de ustekinumab en psoriasis moderada y grave en práctica real .....	84
7. DISCUSIÓN.....	97
7.1. Terapia biológica a largo plazo en psoriasis moderada y grave .....	98
7.2. Tratamiento con ustekinumab en práctica clínica real .....	102
7.3. Monitorización farmacocinética de ustekinumab en psoriasis.....	106
8. CONCLUSIONES.....	111
9. BIBLIOGRAFÍA .....	116
10. ANEXOS.....	128



---

# ABREVIATURAS



AEDV	Academia Española de Dermatología y Venereología
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ADA	<i>Anti-drug antibodies</i>
AUA	<i>Anti-ustekinumab antibodies</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPS	Grupo de Psoriasis
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
anti-IL	Inhibidores de IL
anti-TNF	Inhibidores del TNF $\alpha$
IFN- $\gamma$	Interferón $\gamma$
IL	Interleucina
Th1	Linfocitos T auxiliares tipo 1
Th17	Linfocitos T auxiliares tipo 17
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
ROC	<i>Receiver-operator characteristic</i>
TDM	<i>Therapeutic drug monitoring</i>
TNF $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor alfa</i>
TNFR	<i>Tumor necrosis factor receptors</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



---

# RESUMEN



---

## Resumen

La psoriasis en placas es una enfermedad crónica de la piel que ocasiona placas eritematosas bien delimitadas y con escamas plateadas. Aunque puede afectarse cualquier punto de la piel, predominan en el cuero cabelludo, el área detrás de las orejas, los codos, las rodillas, el tronco, la cara, las palmas de las manos y plantas de los pies. Estas lesiones pueden causar prurito, escozor y dolor. Es también muy frecuente la existencia de alteraciones ungueales.

Se ha postulado que la psoriasis es una entidad sistémica, más que una enfermedad exclusivamente dermatológica, al describirse numerosas comorbilidades asociadas.

Se desconoce la etiología de la psoriasis. Se está investigando el papel del sistema inmunitario, así como la posible predisposición genética. Los estudios inmunológicos y genéticos han identificado a las citocinas IL-23 y Th17 como impulsores clave de su patogénesis.

Los pacientes con psoriasis moderada y grave son candidatos a tratamiento sistémico, incluyendo medicamentos biológicos. Los fármacos biológicos se dirigen a dianas terapéuticas específicas implicadas en la patogenia de la psoriasis, como son el factor de necrosis tumoral o las interleucinas (IL). La disponibilidad de la terapia biológica para el tratamiento de la psoriasis ha supuesto una revolución en la terapéutica de esta patología. En los ensayos clínicos se muestra que los fármacos biológicos son muy eficaces, sin embargo, en la mayoría se valora la respuesta a corto plazo. Es bien conocida la pérdida de respuesta a estos tratamientos a lo largo del tiempo. Además, las poblaciones de los ensayos clínicos, en ocasiones, no representan las poblaciones reales de pacientes. La experiencia en el tratamiento de la psoriasis ha mostrado variaciones relevantes entre los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y en práctica clínica.

---

La inmunogenicidad es una de las causas conocidas de pérdida de respuesta y problemas de seguridad de los fármacos biológicos. La monitorización farmacocinética de terapias biológicas consiste en la cuantificación de las concentraciones sanguíneas de fármacos biológicos y los anticuerpos anti-fármaco. La evidencia sobre el beneficio de la monitorización farmacocinética de terapias biológicas en pacientes con psoriasis es cada vez mayor, pero todavía limitada, especialmente para algunos de los fármacos.

Por lo tanto, es importante conocer la eficacia y seguridad en práctica real de la terapia biológica en el tratamiento de la psoriasis a largo plazo, así como la utilidad de su monitorización farmacocinética.

En la presente tesis se desarrollan tres estudios:

- **Estudio I:** El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta y la supervivencia del tratamiento con terapia biológica en práctica clínica real en pacientes con psoriasis en placas moderada y grave, que iniciaron el tratamiento hacía al menos 10 años. La duración de la terapia biológica fue de 140,4 (47,6-175,4) meses. El número de líneas de tratamiento fue de 2 (rango 1-8) por paciente. Se cambió el 62,1% de las líneas de tratamiento. Los principales motivos de cambio fueron: 24,3% fracaso secundario, 20,7% fracaso primario, 3,6% efectos secundarios. Ningún paciente tratado con anti-IL tuvo que suspender el tratamiento por efectos secundarios. Ustekinumab fue el fármaco con mayor supervivencia de tratamiento.
- **Estudio II:** El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo con ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada y grave según medidas secuenciales del *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* en práctica clínica

---

real. La duración del tratamiento con ustekinumab fue de 43,4 (3,4-104,8) meses. De los pacientes que continuaban a tratamiento, el porcentaje que mantuvo una respuesta PASI 0 fue de 68,9%, 73,9%, 67,50%, 80,6%, 96,2%, 91,7 % y 100,0% a los 3, 12, 24, 36, 60, 84 y 96 meses respectivamente. Ustekinumab se suspendió en el 26,2% de los pacientes, siendo los principales motivos de suspensión el fallo primario (37,5%) y el fallo secundario (25,0%) al tratamiento. En ningún paciente se suspendió el tratamiento por efectos adversos.

- **Estudio III:** El objetivo de este estudio fue evaluar la correlación entre las concentraciones mínimas en sangre de ustekinumab y anticuerpos anti-ustekinumab (AUA) con la respuesta clínica en pacientes con psoriasis en placa moderada y grave, en un entorno de práctica clínica. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de ustekinumab del grupo de respondedores óptimos (PASI $\leq$ 3) y de respondedores subóptimos (PASI $>$ 3): 0,7  $\mu$ g/ml (rango  $<$ 0,1-1,8) frente a 0,4  $\mu$ g/ml (rango  $<$ 0,1-0,8) respectivamente (p=0,007). Se concluyó que existe una correlación positiva entre la concentración de ustekinumab y la respuesta clínica (valor PASI $\leq$ 3) (p=0,009). Se detectaron AUA en el 3,4% de las muestras, todas en pacientes del grupo de respuesta subóptima.

En resumen, los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta tesis han permitido un conocimiento detallado de la eficacia y seguridad a largo plazo de la terapia biológica para la psoriasis en placas moderada y grave en práctica clínica real, así como la aplicación de la monitorización farmacocinética de ustekinumab y AUA. Entre los principales hallazgos encontrados cabe destacar el mantenimiento de la eficacia y seguridad del tratamiento con

---

terapia biológica a largo plazo en pacientes con psoriasis en placas moderada y grave, la mayor supervivencia del tratamiento con ustekinumab, el fracaso al tratamiento (tanto primario como secundario) como principal motivo de suspensión, la baja tasa de efectos adversos observada y la correlación entre las concentraciones sanguíneas de ustekinumab con la respuesta clínica (PASI $\leq$ 3) en extracciones de sangre realizadas antes de la administración del fármaco.

---

## Resumo

A psoríase en placas é unha enfermidade crónica da pel que causa placas eritematosas ben definidas e con escamas prateadas. Aínda que pode verse afectada calquera parte da pel, predominan no coiro cabeludo, a zona detrás das orellas, os cónbados, os xeonllos, o tronco, a cara, as palmas das mans e as plantas dos pés. Estas lesións poden causar prurito, escozor e dor. Tamén é moi frecuente a existencia de alteracións das uñas.

Postulouse que a psoríase é unha entidade sistémica, máis que unha enfermidade exclusivamente dermatolóxica, xa que se describen numerosas comorbilidades asociadas.

A etioloxía da psoríase é descoñecida. Estase investigando o papel do sistema inmunitario, así como a posible predisposición xenética. Estudos inmunolóxicos e xenéticos identificaron as citocinas IL-23 e Th17 como impulsores fundamentais da súa patoxénese.

Os pacientes con psoríase moderada e grave son candidatos a tratamento sistémico, incluídos os medicamentos biolóxicos. Os fármacos biolóxicos diríxense a dianas terapéuticas específicas implicadas na patoxénese da psoríase, como factor de necrose tumoral ou interleucinas (IL). A dispoñibilidade de terapia biolóxica para o tratamento da psoríase supuxo unha revolución na terapéutica desta patoloxía.

Nos ensaios clínicos móstrase que os fármacos biolóxicos son moi eficaces, non obstante, a maioría deles son estudos realizados para avaliar a resposta a estes fármacos a curto prazo. A perda de resposta a estes tratamentos co paso do tempo é ben coñecida. Ademais, as poboacións dos ensaios clínicos ás veces non representan as poboacións de pacientes reais. A experiencia no tratamento da psoríase mostrou variacións relevantes entre os resultados dos ensaios clínicos e os obtidos na práctica clínica.

---

A inmunoxenicidade é unha das causas coñecidas da perda de resposta ou dos problemas de seguridade dos fármacos biolóxicos. A monitorización farmacocinética das terapias biolóxicas consiste na cuantificación das concentracións sanguíneas de fármacos biolóxicos e dos anticorpos anti-fármaco. A evidencia sobre o beneficio do seguimento farmacocinético das terapias biolóxicas en pacientes con psoríase está aumentando, pero aínda é limitada, especialmente para algúns dos fármacos.

Por iso, é importante coñecer a eficacia e seguridade na práctica real da terapia biolóxica no tratamento da psoríase a longo prazo, así como a utilidade da súa monitorización farmacocinética.

Na presente tese desenvólvense tres estudos:

- **Estudo I:** O obxectivo deste estudo foi avaliar a resposta e supervivencia do tratamento con terapia biolóxica na práctica clínica real en pacientes con psoríase en placas de moderada e grave, que iniciaron o tratamento hai polo menos 10 anos. A duración da terapia biolóxica foi de 140,4 (47,6-175,4) meses. O número de liñas de tratamento foi de 2 (rango 1-8) por paciente. Cambiouse o 62,1% das liñas de tratamento. Os principais motivos do cambio foron 24,3% fallo secundario, 20,7% fallo primario e 3,6% efectos secundarios. Ningún paciente tratado con anti-IL tivo que interromper o tratamento debido a efectos secundarios. Ustekinumab foi o fármaco con maior supervivencia de tratamento.
- **Estudo II:** O obxectivo deste estudo foi avaliar a eficacia do tratamento a longo prazo con ustekinumab en pacientes con psoríase en placas de moderada e grave segundo medidas secuenciais do *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* na práctica clínica real.

---

A duración do tratamento con ustekinumab foi de 43,4 (3,4-104,8) meses. Dos pacientes que continuaban a tratamento, a porcentaxe que mantivo unha resposta PASI 0 foi do 68,9%, 73,9%, 67,50%, 80,6%, 96,2%, 91,7% e 100,0% aos 3, 12, 24, 36, 60, 84 e 96 meses respectivamente. Ustekinumab interrompeuse no 26,2% dos pacientes, sendo os motivos principais para a súa interrupción o fracaso primario (37,5%) e o secundario (25,0%). En ningún paciente se suspendeu o tratamento por efectos adversos.

- **Estudo III:** O obxectivo deste estudo foi avaliar a correlación entre as concentracións sanguíneas mínimas de ustekinumab e anticorpos anti-ustekinumab (AUA) coa resposta clínica en pacientes con psoríase en placas de moderada e grave nun contexto de práctica clínica. Detectáronse diferenzas estatisticamente significativas entre as concentracións de ustekinumab nos grupos de respondedores óptimos ( $PASI \leq 3$ ) e subóptimos ( $PASI > 3$ ): 0,7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (rango <0,1-1,8) fronte a 0,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (intervalo <0,1-0,8) respectivamente ( $p=0,007$ ). Detectouse unha correlación positiva entre a concentración de ustekinumab e a resposta clínica (valor  $PASI \leq 3$ ) ( $p=0,009$ ). Detectáronse AUA no 3,4% das mostras, todas en pacientes do grupo de resposta subóptima.

En resumo, os resultados obtidos durante o desenvolvemento desta tese permitiron coñecer en detalle a eficacia e seguridade a longo prazo da terapia biolóxica para a psoríase en placas moderada e grave na práctica clínica real, así como a aplicación da monitorización farmacocinética de ustekinumab e AUA.

---

Entre os principais achados atopados, cabe destacar o mantemento da eficacia e seguridade do tratamento con terapia biolóxica a longo prazo en pacientes con psoríase en placas de moderada e grave, a maior supervivencia do tratamento con ustekinumab, o fracaso ao tratamento (tanto primario como secundario) como principal motivo da interrupción, a baixa taxa de efectos adversos observados e a correlación entre as concentracións sanguíneas de ustekinumab coa resposta clínica (PASI $\leq$ 3) nas mostras de sangue realizadas antes da administración do fármaco.

---

## Abstract

Plaque psoriasis is a chronic skin disease that causes well-defined erythematous plaques with silvery scales. Although any part of the skin can be affected, they predominate on the scalp, the area behind the ears, the elbows, the knees, the trunk, the face, the palms of the hands, and the soles of the feet. These lesions can cause itching, stinging, and pain. The existence of nail alterations is also very frequent.

It has been postulated that psoriasis is a systemic entity rather than an exclusively dermatological disease as numerous associated comorbidities have been described.

The etiology of psoriasis is unknown. The role of the immune system is being investigated, as well as the possible genetic predisposition. Immunological and genetic studies have identified the cytokines IL-23 and Th17 as key drivers of its pathogenesis.

Patients with moderate to severe psoriasis are candidates to systemic treatment, including biologics. Biologics target specific therapeutic targets implicated in the pathogenesis of psoriasis, such as tumour necrosis factor or interleukins (IL). The availability of biologics therapies for psoriasis treatment has meant a revolution in the therapeutics of this pathology.

In clinical trials it is shown that biological drugs are very effective, however, most of these studies are carried out to assess the response to these drugs in a short term. The loss of response to these treatments over time is well known. In addition, clinical trial populations sometimes do not represent real patient populations. Experience in the treatment of psoriasis has shown relevant variations between the results of clinical trials and those obtained in clinical practice.

Immunogenicity is one of the known causes of loss of response or safety problems of biologic drugs. The therapeutic drug monitoring of biological therapies consists on blood

---

concentrations of biological drugs and anti-drug antibodies quantification The evidence on the benefit of therapeutic drug monitoring of biological therapies in psoriatic patients is increasing, but still limited, especially for some of the drugs.

Therefore, it is important to know the efficacy and safety of biological therapy in the long-term treatment of psoriasis in real practice, as well as the usefulness of its therapeutic drug monitoring.

In this thesis, three studies have been developed:

- **Study I:** The objective of this study was to evaluate response and drug survival of biologics therapies in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis, who initiated biologic therapy at least 10 years ago, in a real-world setting. The duration of biologic therapy was 140.4 (47.6-175.4) months. The number of treatment lines was 2 (range 1-8) per patient. 62.1% of treatment lines were changed. The main reasons for change were 24.3% secondary failure, 20.7% primary failure, 3.6% side-effects. No patient treated with anti-IL had to discontinue treatment due to side effects. Ustekinumab had the highest drug survival.
- **Study II:** The objective of this study was to evaluate the efficacy of long-term ustekinumab therapy in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis based on sequential *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) measures, in a real-world setting. The duration of treatment was 43.4 (3.4-104.8) months. Of the patients who continued on treatment, the percentage who maintained PASI 0 response was 68.9%, 73.9%, 67.50%, 80.6%, 96.2%, 91.7%, and 100.0% at 3, 12, 24, 36, 60, 84 and 96 months respectively. Ustekinumab was discontinued in 26.2% of patients, the main

---

discontinuation reasons were primary failure (37.5%) and secondary failure (25.0%) to treatment. No patients were withdrawn because of adverse events.

- **Study III:** The objective of this study was to evaluate correlations among ustekinumab trough concentrations, anti-ustekinumab antibodies (AUA) and clinical response in moderate-to-severe plaque psoriasis patients, in a clinical practice setting. Significant difference between ustekinumab concentrations in optimal responders (PASI $\leq$ 3) and suboptimal responders (PASI $>$ 3) groups were detected: 0.7  $\mu$ g/mL (range  $<$ 0.1-1.8) vs. 0.4  $\mu$ g/ml (range  $<$ 0.1-0.8) respectively ( $p=0.007$ ). Positive correlation between ustekinumab concentration and clinical response (PASI values  $\leq$ 3) was detected ( $p=0.009$ ). AUA were detected in 3.4% of the samples, all in suboptimal responders.

In summary, the results obtained during the development of this thesis have allowed a detailed knowledge of the long-term efficacy and safety of biologic therapy for moderate to severe psoriasis in a real-world setting, as well as ustekinumab and AUA therapeutic drug monitoring application.

Among the main findings, we must highlight the maintenance of efficacy and safety of biologic therapy treatment in long term in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis, the ustekinumab highest drug survival, treatment failure (primary and secondary) as main discontinuation reason, low rate of side effects observed and correlation between ustekinumab blood concentrations with clinical response (PASI $\leq$ 3) in blood samples performed before drug administration.



---

# 1. INTRODUCCIÓN



La psoriasis en placas es una enfermedad crónica de la piel que clásicamente se presenta con placas eritematosas bien delimitadas y con escamas plateadas. Estas lesiones causan prurito, escozor y dolor. Suele afectar al cuero cabelludo, los codos, las rodillas y la región presacra, aunque puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies, uñas y genitales. Es una enfermedad no transmisible, dolorosa, desfigurante e incapacitante para la que actualmente no existe cura y con un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Puede aparecer a cualquier edad, siendo más común en el grupo de edad de 50 a 69 años y afecta por igual a ambos sexos. Se asocia con una serie de comorbilidades que se describirán más adelante [WHO 2016; Armstrong *et al.* 2020; Nast *et al.* 2020; Menter *et al.* 2019].

### **1.1. Epidemiología**

La prevalencia notificada de psoriasis oscila entre 0,51% y 11,43%, en función del país, lo que convierte a esta enfermedad en un grave problema mundial. Si nos centramos en los países desarrollados, la prevalencia se sitúa entre 1,50% y 5,00%. Existe suficiente evidencia que sugiere que la prevalencia de la psoriasis está aumentando [WHO 2016; Michalek *et al.* 2017].

El seguimiento de la prevalencia de la psoriasis es complicado por los distintos métodos de investigación. Se observa una aparente tendencia al alza en varios países. Por ejemplo, en China la prevalencia en el año 1984 era del 0,17%, mientras que en otro estudio realizado 25 años después se situó en el 0,59%. Los datos sobre la prevalencia en Estados Unidos de *National Health and Nutrition Examination Survey* mostraron un aumento en la prevalencia del 1,62% al 3,10% entre los años 2004 y 2010. Sin embargo, las diferentes metodologías empleadas en la realización de estos estudios, especialmente por las diversas definiciones de casos de psoriasis, no permiten una evaluación clara de esta tendencia creciente [WHO 2016].

En nuestro país, la prevalencia de psoriasis en 1998 era del 1,43%, mientras que en el año 2013 se situaba en el 2,31% (**tabla 1**) [WHO 2016; Ferrándiz *et al.* 2001; Ferrándiz *et al.* 2014].

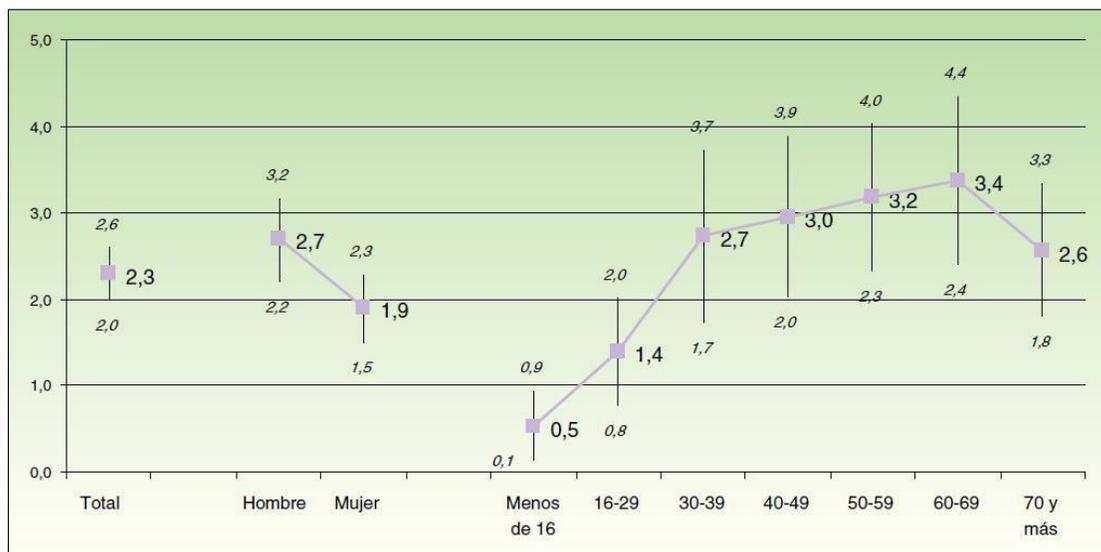
Geographic location	Year(s) of the study	Sample size	Estimate	Female	Male	Ages of subjects (years)
All ages						
Spain (86)	1998	12 938	1.43%	1.40%	1.46%	all ages
Spain (87)	2013	12 711	2.31%	1.9%	2.7%	all ages

**Tabla 1. Resumen de los estudios sobre la prevalencia de la psoriasis en España**

Fuente: Tabla adaptada de WHO 2016. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf?ua=1).

En el año 2013 se realizó un estudio transversal de prevalencia de la psoriasis en España, así como las variaciones por sexo, grupos de edad y distribución geográfica, comparando además los resultados con el primer estudio de prevalencia de psoriasis en nuestro país realizado 15 años antes, inmediatamente antes de la era de la terapia biológica [Ferrándiz *et al.* 2014].

La tasa de prevalencia estimada fue mayor para los hombres que para las mujeres, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. La prevalencia por grupos de edad siguió una curva ascendente hasta los 60-69 años, para empezar a decrecer en las décadas siguientes (**figura 1**).



**Figura 1. Prevalencia de la psoriasis en España según sexo y grupos de edad.**

Fuente: Imagen original de Ferrándiz *et al.* Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):504-9. doi: 10.1016/j.ad.2013.12.008.

En cuanto a la distribución por comunidades autónomas, no se encontraron diferencias al agruparlas en 3 regiones con características climáticas diferentes (**figura 2**):

- Región sur y mediterránea de clima templado: Canarias, Andalucía, Extremadura, Murcia, Valencia, Cataluña y Baleares.
- Región centro de clima seco y frío: Madrid, Aragón, Castilla y León, Castilla La Mancha, Navarra y La Rioja.
- Región norte de clima húmedo y frío: Asturias, Cantabria, Galicia y País Vasco.

La prevalencia en Galicia fue del 1,7%, la más baja de las comunidades autónomas junto con la comunidad de Castilla y León.



**Figura 2. Prevalencia de la psoriasis en España en las distintas comunidades autónomas y regiones geográficas agrupadas según características climáticas.**

Fuente: Imagen original de Ferrándiz *et al.* Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):504-9. doi: 10.1016/j.ad.2013.12.008.

En este estudio realizado en el año 2013 se empleó la misma metodología que la utilizada en el estudio llevado a cabo 15 años antes [Ferrándiz *et al.* 2001; Ferrándiz *et al.* 2014]. Los autores del estudio epidemiológico realizado en el año 2013 señalan que este incremento en la cifra de prevalencia de la psoriasis en España puede reflejar un mejor conocimiento y diagnóstico de la enfermedad más que un aumento real en su prevalencia. Destacan que el factor que más ha

podido contribuir ha sido el desarrollo y divulgación de los medicamentos biológicos y su eficacia en el tratamiento de la psoriasis, así como un mayor uso de los servicios de salud por la población, aunque esto último en una menor medida.

El conocimiento de la prevalencia es de gran importancia para el control de la enfermedad y la adecuada planificación sanitaria. Permite priorizar recursos, favorece el diseño de estudios epidemiológicos y clínicos y la estimación del impacto económico asociado tanto a la propia enfermedad como a su tratamiento [Ferrándiz *et al.* 2014; Michalek *et al.* 2017].

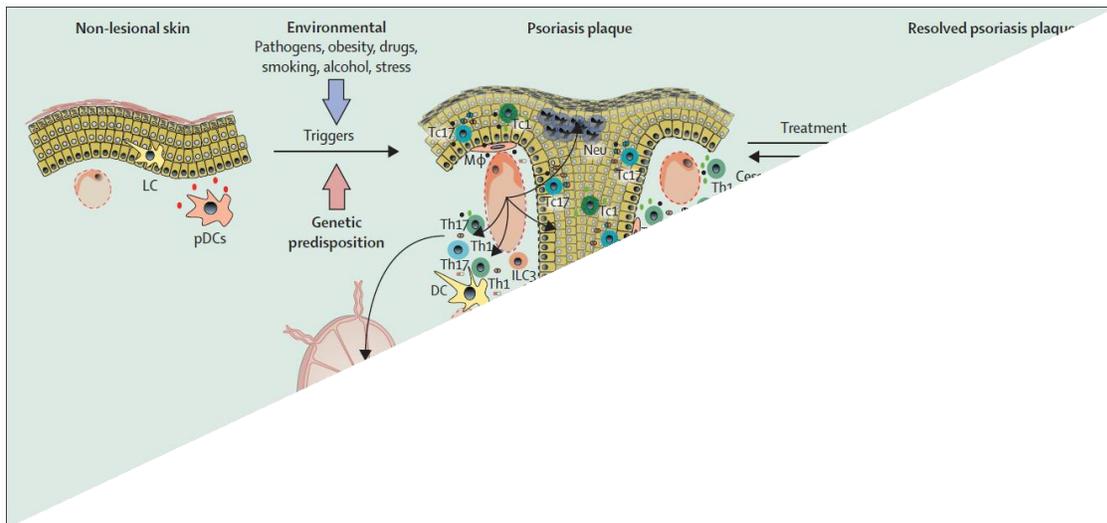
### **1.2. Fisiopatología**

Se desconoce la etiología de la psoriasis. Se está investigando el papel del sistema inmunitario, así como la posible predisposición genética. Se ha propuesto que la psoriasis pueda ser una enfermedad autoinmune, pero no se ha podido establecer ningún autoantígeno responsable. Por otro lado, se sabe que la psoriasis puede desarrollarse por desencadenantes externos e internos, incluidos traumatismos leves, quemaduras solares, infecciones, fármacos sistémicos, estrés, obesidad y tabaquismo [WHO 2016; Griffiths *et al.* 2021].

La patogénesis de la psoriasis es compleja y no está completamente clara. Se cree que la causa principal es la activación excesiva del sistema inmunitario adaptativo [Armstrong *et al.* 2020]. En los últimos 20 años, los resultados de los estudios inmunológicos y genéticos han puesto en relieve los circuitos inmunológicos causales que convergen en las vías inmunitarias adaptativas que involucran a las interleucinas (IL) IL-17 e IL-23 [Griffiths *et al.* 2021; van de Kerkhof 2022].

La activación de queratinocitos y de las células T a través de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-17 e IL-22 provoca la hiperproliferación epidérmica y la producción de proteínas antimicrobianas, factores de crecimiento y quimiocinas.

Estos factores promueven los cambios característicos de la psoriasis, como la angiogénesis, la infiltración de neutrófilos y un mayor número de linfocitos T auxiliares tipo 1 (Th1) y linfocitos T auxiliares tipo 17 (Th17), lo que crea un ciclo de inflamación autosostenido (**figura 3**) [Griffiths *et al.* 2021; Armstrong *et al.* 2020].



**Figura 3. Inmunopatogénesis de la psoriasis y placas de psoriasis resueltas.**

Fuente: Imagen original de Griffiths *et al.* Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.

Las células T de memoria residentes en tejido son células T de memoria no recirculantes que persisten en los tejidos epiteliales a largo plazo. Estas células T evolucionaron para proporcionar una rápida protección contra los patógenos. Sin embargo, cuando se activan de forma anómala, contribuyen a enfermedades inmunomediadas como la psoriasis. Esta activación de células T puede darse por una respuesta a autoantígenos, como los presentados por HLA-C\*06:02. Durante la remisión inducida por el tratamiento, las placas de psoriasis resueltas contienen células de memoria residentes en el tejido, típicamente células CD8<sup>+</sup> positivas para IL-17

o CD8<sup>+</sup> positivas para IFN- $\gamma$ . Al interrumpir el tratamiento, estas células se reactivan y conducen de nuevo a la inflamación de la piel en los sitios previos [Griffiths *et al.* 2021].

A continuación, se describen los circuitos de citocinas implicados en la patogenia de la psoriasis (**figura 4**) [Griffiths *et al.* 2021]:

- **IL-23:** La IL-23 está compuesta por 2 subunidades, la subunidad p40 y la p19. Desempeña un papel en el mantenimiento y expansión de las células productoras de IL-17. Por otro lado, IL-23 se relaciona de forma estrecha con IL-12 con la que comparte la subunidad p40.
- **IL-17:** La familia de citocinas IL-17 está formada por seis citocinas relacionadas estructuralmente que van de IL-17A a IL-17F. La IL-17A es el subtipo más implicado en la patogenia de la psoriasis. La IL-17 produce una regulación positiva de CCL20, un quimioatrayente de Th17, creando un ciclo de retroalimentación positiva de IL-17.
- **TNF $\alpha$ :** Citocina proinflamatoria producida en células inmunitarias. Induce la expresión de otras citocinas proinflamatorias y de quimioatrayentes de neutrófilos, facilitando así la entrada de células inflamatorias y amplificando los efectos de otras citocinas (como la IL-17).
- **IFN- $\gamma$ :** Derivado fundamentalmente de células T, inicia y aumenta la actividad en la psoriasis al promover el procesamiento de antígenos y expresión de moléculas en complejo mayor de histocompatibilidad en las células presentadoras de antígenos. Induce también la expresión de mediadores proinflamatorios (como CXCL9 y CXCL10)

que atraen células Th1 y T citotóxicas tipo 1 en el sitio de inflamación, estableciendo un ciclo de retroalimentación positiva.

- **IL-36:** Citocinas de la familia de las citocinas IL-1, puede ser inducida por citocinas proinflamatorias como IL-17, TNF $\alpha$  y la propia IL-36. Estas citocinas, que se encuentran en las células epiteliales IL-36, contribuyen a la retroalimentación en la psoriasis, con un aumento progresivo de la actividad inflamatoria y la entrada de células inmunitarias como los neutrófilos.

Los estudios inmunológicos y genéticos han identificado a las citocinas IL-23 y Th17 como impulsores clave de la patogénesis de la psoriasis. Todos estos circuitos inflamatorios se amplifican entre sí. Por un lado, IFN- $\gamma$  promueve las respuestas de IL-23 y Th-17, y por otro, IL-17 la expresión y activación de IL-36, creando de esta forma circuitos inflamatorios complejos, interactivos y autosostenidos.

### **Figura 4. Circuitos de citocinas en psoriasis**

Fuente: Imagen original de Griffiths *et al.* Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.

### **1.3. Tipos de psoriasis**

Se definen distintos tipos de psoriasis según el tipo de lesiones cutáneas, las zonas de afectación, la extensión corporal afectada y el curso de la enfermedad [WHO 2016; Armstrong *et al.* 2020; Griffiths *et al.* 2021; Rendon *et al.* 2019; Maruani *et al.* 2019; Boehncke *et al.* 2015, Jfri *et al.* 2022]:

- **Psoriasis en placas o psoriasis vulgar:** Es la forma más frecuente de psoriasis, representando aproximadamente el 80-90% de los casos. Las lesiones se presentan como placas rojas inflamatorias, claramente delimitadas, elevadas, secas, de diferentes tamaños y generalmente cubiertas por escamas blancas. Afecta al cuero

cabelludo y al área detrás de las orejas, las superficies extensoras de los antebrazos y las espinillas (especialmente los codos y las rodillas), el tronco, la cara, las palmas de las manos, las plantas de los pies y las uñas. Los pacientes pueden experimentar prurito en las áreas afectadas.

- **Psoriasis flexural o psoriasis invertida:** Se presenta entre el 3% y el 7% de los casos de psoriasis. Se caracteriza por placas eritematosas húmedas, planas, claramente delimitadas, y por lo general desprovistas de escamas. Afecta a áreas intertriginosas (sitios de flexión del cuerpo): axilas, fosas antecubitales, pliegues submamaros, ombligo, ingles, área genital, hendidura glútea, fosas poplíteas y otros pliegues corporales.
- **Psoriasis guttata:** Representa el 2% de los casos de psoriasis. Suele presentarse en la infancia y la adolescencia, tras una infección estreptocócica de las vías respiratorias superiores y síntomas cutáneos previos. Se caracteriza por numerosas pápulas y placas de pequeño tamaño (generalmente menor a 1 cm) en forma de gota, que afectan a tronco y extremidades fundamentalmente. La mayoría de estos casos se resuelven de forma espontánea en semanas o meses tras el inicio de los síntomas, pero algunos casos pueden volverse crónicos y progresar a una forma de psoriasis en placas.
- **Psoriasis eritrodérmica:** Variante poco común que afecta al 2-3% de los casos de psoriasis. Se presenta como enrojecimiento intenso y exfoliación que afecta al menos al 75% de la superficie corporal. Se considera el tipo de psoriasis más grave, potencialmente mortal, al estar asociada a alteraciones hidroelectrolíticas, hipotermia,

hipoalbuminemia e insuficiencia cardíaca de alto gasto que pueden poner en peligro la vida.

- **Psoriasis pustulosa:** Forma de psoriasis poco común. Se caracteriza por pústulas estériles y eritema. Existen dos tipos clínicos: la psoriasis pustulosa palmo-plantar y la psoriasis pustulosa generalizada (conocida como enfermedad de von Zumbusch). La psoriasis pustulosa palmo-plantar afecta a áreas pequeñas, como palmas de las manos, puntas de los dedos, uñas y plantas de los pies. Aparece fundamentalmente en mujeres fumadoras activas o exfumadoras de 30 a 60 años. La psoriasis pustulosa generalizada afecta a toda la superficie del cuerpo y suele aparecer tras un factor desencadenante como disminución rápida en el uso de corticoides tópicos potentes o sistémicos, hipocalcemia, embarazo o una infección.

### 1.4. Comorbilidades asociadas a la psoriasis

Se ha postulado que la psoriasis es una entidad sistémica más que una enfermedad exclusivamente dermatológica. Aunque la psoriasis es una enfermedad que afecta a la piel también puede afectar a las articulaciones y estar asociada a una serie de patologías que se mencionan a continuación [Rendon *et al.* 2019; Jiang *et al.* 2023].

#### 1.4.1. Artritis psoriásica

La psoriasis puede estar asociada con una artritis inflamatoria conocida como artritis psoriásica. En estudios publicados se muestra que la artritis psoriásica aparece aproximadamente en el 10-40% de los pacientes diagnosticados de psoriasis (datos variables según los estudios),

aunque se cree que la prevalencia puede ser mayor debido a un infradiagnóstico. No se dispone de datos de afectación por sexo.

Los síntomas clínicos son variables, siendo los más comunes la artritis periférica, la espondilitis, la entesitis, la artritis en los dedos de las manos y la dactilitis. Por lo general, la artritis psoriásica aparece en pacientes con lesiones cutáneas de larga duración, en pocas ocasiones se manifiesta en ausencia de lesiones cutáneas de psoriasis [WHO 2016; Griffiths *et al.* 2021; Mease *et al.* 2013; Henes *et al.* 2014; Rendon *et al.* 2019; Villani *et al.* 2015].

### **1.4.2. Otras enfermedades asociadas a la psoriasis**

En numerosos estudios se ha reportado la coexistencia de psoriasis y otras enfermedades sistémicas graves, siendo las más mencionadas las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, que incluye hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus, y la enfermedad de Crohn [WHO 2016; Rendon *et al.* 2019; Griffiths *et al.* 2021].

En la mayoría de las publicaciones se discute la asociación entre la enfermedad cardiovascular y la psoriasis. Los pacientes diagnosticados de psoriasis tienen una mayor carga de aterosclerosis subclínica e inflamación vascular. También presentan niveles significativamente más altos de lípidos en sangre, incluidos los triglicéridos y el colesterol total, en comparación con las personas sanas. Además, la psoriasis se asocia con fibrilación auricular y accidente cerebrovascular, que pueden agravarse en pacientes jóvenes. Sin embargo, en la actualidad todavía no se ha podido definir si la psoriasis es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular [WHO 2016; Parisi *et al.* 2015; Fernández-Armenteros *et al.* 2019].

### 1.5. Escalas de gravedad de la psoriasis

Para definir la gravedad de la psoriasis se utiliza el porcentaje de superficie corporal afectada (*Body Surface Area*, BSA), *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) y *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) [Puig *et al.* 2009].

El BSA se basa en el cálculo directo de la superficie corporal afectada. Se calcula el porcentaje de cada parte del cuerpo afectado por psoriasis. Para ello se utiliza la superficie de la mano, considerando la palma de la mano como un 1 % de la superficie corporal [Puig *et al.* 2013].

La escala PASI fue definida por Fredriksson y Pettersson en el año 1978. Para el cálculo del PASI se valora el grado de eritema, descamación e infiltración (de 0, si ausencia de lesiones, a 4 si la afectación es muy marcada) en cada una de las localizaciones del cuerpo (cabeza, extremidades superiores e inferiores y tronco) según la superficie afectada. A cada parte del cuerpo se asigna un determinado porcentaje: 10% cabeza, 20% extremidades superiores, 30% tronco y 40% extremidades inferiores. El resultado va desde 0 (ausencia total de lesiones) a 72 (puntuación máxima en todos los parámetros) [Fredriksson *et al.* 1978]. El PASI se utiliza como medida de respuesta en los ensayos clínicos.

El DLQI es un cuestionario específico de Dermatología, muy utilizado en los ensayos clínicos, que ha sido adaptado y validado en español. Mide el impacto de las patologías cutáneas en la calidad de vida de los pacientes [Finlay *et al.* 1994; Bronsard *et al.* 2010]. Sin embargo, el DLQI presenta la limitación de diferente valoración en las distintas culturas [Nijsten *et al.* 2007; Carrascosa *et al.* 2022].

En la siguiente tabla (**tabla 2**) se muestran los criterios de psoriasis moderada y grave definidos en el año 2009 por Grupo de Psoriasis (GPS) de la Academia Española de Dermatología y

Venereología (AEDV) y ratificados posteriormente en el año 2022 [Puig *et al.* 2009; Carrascosa *et al.* 2022].

**Tabla 2. Criterios de psoriasis moderada y grave.**

Fuente: Tabla original de Carrascosa *et al.* Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(3):261-277. doi: 10.1016/j.ad.2021.10.003.

Basándose en estos criterios, el GPS propone como pacientes candidatos a tratamiento sistémico, incluyendo medicamentos biológicos, a [Carrascosa *et al.* 2022]:

- Pacientes que cumplen al menos 1 de los siguientes criterios: BSA 10% o PASI > 10 o DLQI > 10.
- Pacientes con psoriasis que afecta a áreas expuestas (región facial y dorso de manos), palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes cuando hay impacto funcional o psicológico para el paciente.
- Pacientes con psoriasis no controlable con tratamiento tópico o fototerapia.

### 1.6. Objetivo terapéutico

El objetivo del tratamiento de la psoriasis es conseguir un control mantenido de la afectación cutánea, así como el control de la inflamación sistémica y la prevención de la aparición y progresión de enfermedades sistémicas [Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) en el tratamiento de psoriasis en placas 2020]. Debido a la disponibilidad de nuevos fármacos y evidencia, a lo largo de los años se han ido elevando las expectativas de los objetivos terapéuticos de la psoriasis moderada y grave [Carrascosa *et al.* 2022].

En el año 2009 se consideraba una respuesta PASI50 como el umbral mínimo de eficacia a los 3 meses de tratamiento, y una respuesta PASI75 o un PASI<5 el objetivo terapéutico en pacientes con psoriasis a tratamiento con fármacos biológicos [Puig *et al.* 2009].

Los objetivos terapéuticos fueron actualizados en las recomendaciones del GPS de la AEDV en el año 2013 [Puig *et al.* 2013]. En estas guías se recogía como objetivo ideal de tratamiento una respuesta  $\geq$ PASI90, es decir, conseguir y mantener a largo plazo el blanqueamiento completo o prácticamente completo, o, en su defecto, un PASI<5 como mínima afectación localizada y controlable con tratamientos tópicos. Se incluye por primera vez en estas recomendaciones el uso del PASI absoluto para la evaluación de la eficacia de tratamiento biológico a largo plazo.

En la última actualización publicada de las recomendaciones en el año 2022, el GPS recomienda el empleo del PASI, preferiblemente en su valor absoluto, aunque también es aceptable la respuesta PASI relativa al valor basal. Por primera vez se incluye entre los objetivos óptimos el aclaramiento completo, definido como PASI absoluto 0 o respuesta PASI100. Se han incrementado también los objetivos clínicamente adecuados a respuesta PASI90 o PASI $\leq$ 2-3. En determinados escenarios de práctica clínica pueden aceptarse objetivos de tratamiento menos

exigentes (respuesta PASI75 o PASI $\leq$ 5), como en el caso de pacientes que hayan fracasado a varias líneas de tratamiento previamente [Carrascosa *et al.* 2022].

El empleo del valor PASI absoluto como criterio de respuesta había sido propuesto por nuestro grupo de trabajo en investigaciones previas publicadas en los años 2013 y 2014. En nuestra opinión, el mantenimiento de valores PASI absolutos bajos podría ser más útil que el porcentaje de reducción del PASI con respecto a su valor antes del tratamiento con terapia biológica, sobre todo para la valoración de respuestas a largo plazo en práctica real, así como en aquellos pacientes a los que se les modifica el tratamiento sin periodo de lavado entre fármacos [Fernández-Torres *et al.* 2014; Fonseca *et al.* 2015].

### **1.7. Tratamiento biológico**

Entre las opciones de tratamiento sistémico disponibles para la psoriasis se encuentran la fototerapia, tratamientos sistémicos (acitretina, ciclosporina, metotrexato, dimetilfumarato y apremilast) y los agentes biológicos. En esta tesis nos centraremos en el estudio del uso de tratamientos biológicos en pacientes con psoriasis.

Los fármacos biológicos se dirigen a prevenir la proliferación de linfocitos T o bloquear citocinas involucradas en la patogenia de la psoriasis (TNF $\alpha$ , IL-12/23, IL-17 o IL-23). Todos los fármacos biológicos autorizados para la indicación de psoriasis se administran por vía subcutánea en diferentes esquemas terapéuticos, a excepción de infliximab que se administra por vía intravenosa. En general, no se ha visto mayor tasa de infecciones graves o neoplasias malignas en pacientes con psoriasis tratados con terapia biológica. Los efectos adversos observados, que son comunes a todos los fármacos biológicos, incluyen reacciones en el lugar de la inyección, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior [Armstrong *et al.* 2020; Sbidian *et al.*

2022; Rendon *et al.* 2019]. Para aquellos fármacos que se han incorporado en los últimos años al arsenal terapéutico todavía no se dispone de información suficiente de seguridad a largo plazo [Carrascosa *et al.* 2022].

Los fármacos biológicos son muy eficaces, sin embargo, en algunos pacientes no funcionan o pierden eficacia con el tiempo. Se ha visto que el riesgo de fracaso al tratamiento es mayor cuanto mayor sea el número de líneas de tratamiento que haya recibido el paciente. Los motivos de fracaso al tratamiento no están todavía claros. Se han identificado varios factores implicados, como la mala adherencia al tratamiento, bajas concentraciones sanguíneas de fármaco probablemente por el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco (*anti-drug antibodies*, ADA), alto índice de masa corporal y el sexo (los hombres presentan una mejor respuesta). La verdadera eficacia de los fármacos biológicos para la psoriasis solo puede derivarse de la evidencia generada en práctica real [Griffiths *et al.* 2021].

En sus primeros años de comercialización, debido a su elevado coste y experiencia limitada en práctica clínica, estos fármacos se reservaron para el tratamiento de psoriasis en placas moderada y grave en adultos que no habían respondido, presentaban contraindicación o intolerancia a terapias sistémicas [Puig *et al.* 2009]. Sin embargo, en las últimas guías clínicas de recomendaciones del GPS de la AEDV publicadas se amplía la recomendación de uso de terapia biológica a pacientes con psoriasis moderada y grave que no puede controlarse con tratamiento tópico o fototerapia [Carrascosa *et al.* 2022]. Las guías clínicas europeas recomiendan iniciar terapia biológica en aquellos pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada, mala tolerancia o contraindicación a tratamiento sistémico convencional [Nast *et al.* 2020; Smith *et al.* 2020; Nast *et al.* 2021; Gisondi *et al.* 2022; Nice guidelines 2017], mientras que las guías clínicas americanas recomiendan su uso en pacientes con psoriasis moderada y grave al mismo nivel que

las terapias orales o la fototerapia [Armstrong *et al.* 2020; Menter *et al.* 2019]. La comercialización de moléculas biosimilares de fármacos biológicos (como infliximab, etanercept y adalimumab) ha provocado una bajada muy importante de los costes de estos medicamentos, permitiendo el acceso a estas terapias a un mayor número de pacientes sin suponer un aumento del gasto sanitario.

El tiempo que un medicamento está disponible para su uso es un factor relevante al considerar las diferentes opciones de tratamiento. Los datos sobre seguridad y eficacia a largo plazo se vuelven más robustos con el tiempo. En la **tabla 3** se recogen las fechas de disponibilidad de los fármacos biológicos para la psoriasis en Europa. Aunque algunas fechas pueden variar con respecto a las fechas de comercialización en España, la tabla sirve como guía para ver la evolución del arsenal terapéutico disponible a lo largo de los años para la psoriasis.

Treatment	In clinical use for psoriasis since
<b>'TNF inhibitors'</b>	
Etanercept	2004
Infliximab	2005
Adalimumab	2007 Plaque Psoriasis
Certolizumab pegol	Since 2018 (use in other indications notably earlier: 2009)
<b>'anti-IL12/23p40'</b>	
Ustekinumab	2009
<b>'anti-IL 17'</b>	
Secukinumab	2015
Ixekizumab	2016
Brodalumab	2018
<b>'anti-IL 23p19'</b>	
Guselkumab	2017
Tildrakizumab	2018
Risankizumab	2019

**Tabla 3. Fechas de disponibilidad de los tratamientos biológicos para la psoriasis en Europa.**

Fuente: Tabla adaptada de Nast *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: Treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2461-2498. doi: 10.1111/jdv.16915

En la selección de los fármacos biológicos deben tenerse en cuenta diferentes factores, definidos en las recomendaciones del GPS de la AEDV en el año 2022 [Carrascosa *et al.* 2022]:

- Relacionados con el fármaco: evidencia disponible (eficacia a corto y largo plazo, mantenimiento de respuesta, eficacia comparativa directa e indirecta de metaanálisis entre fármacos, seguridad, eficiencia), vía de administración, velocidad de instauración del efecto.

- Relacionados con el paciente y la psoriasis: tipo de afectación, curso, gravedad, extensión e impacto de la psoriasis en calidad de vida y síntomas, tratamientos previos y adherencia, edad, sexo, peso y presencia de comorbilidades, con especial atención a la artritis psoriásica.

- Relacionados con el sistema sanitario y su organización: resultados de estudios coste-eficacia.

### **1.7.1. Inhibidor de la activación de los linfocitos T**

#### **Efalizumab**

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une específicamente a la subunidad CD11a del antígeno-1 asociado a la función linfocitaria, una proteína de superficie de los leucocitos. Por lo tanto, efalizumab inhibe la activación, la adhesión y la migración de la célula T [Baniandrés *et al.* 2010; Puig *et al.* 2009]. Fue aprobado en Europa en octubre de 2004, convirtiéndose en el primer biológico autorizado para esta indicación [Baniandrés *et al.* 2010; Gordon *et al.* 2003; Lebwohl *et al.* 2003; Leonardi *et al.* 2005; Menter *et al.* 2005; Dubertret *et al.* 2006; Papp *et al.* 2006].

Sin embargo, en febrero 2009 *European Medicines Agency* (EMA) suspendió la comercialización de efalizumab por la notificación de tres casos confirmados de

leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes a tratamiento con este fármaco durante más de tres años [Nota informativa AEMPS 2009].

### **1.7.2. Inhibidores del TNF $\alpha$**

Dentro de este grupo se encuentran 4 agentes biológicos con indicación para psoriasis: etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab pegol [Griffiths *et al.* 2021; Rendon *et al.* 2019].

Etanercept es una proteína de fusión del receptor 2 del factor de necrosis tumoral con el extremo Fc de IgG1. Certolizumab pegol es un fragmento de anticuerpo monoclonal conjugado con polietilenglicol. La pegilación disminuye su inmunogenicidad y aumenta su vida media, por lo que, a diferencia de otros agentes biológicos, no atraviesa la barrera placentaria y es el biológico de elección en pacientes embarazadas. Adalimumab es un anticuerpo totalmente humano e infliximab es un anticuerpo quimérico. Golimumab es también un anti-TNF que está actualmente aprobado para el tratamiento de la artritis psoriásica pero no para la psoriasis.

### **1.7.3. Inhibidores de IL**

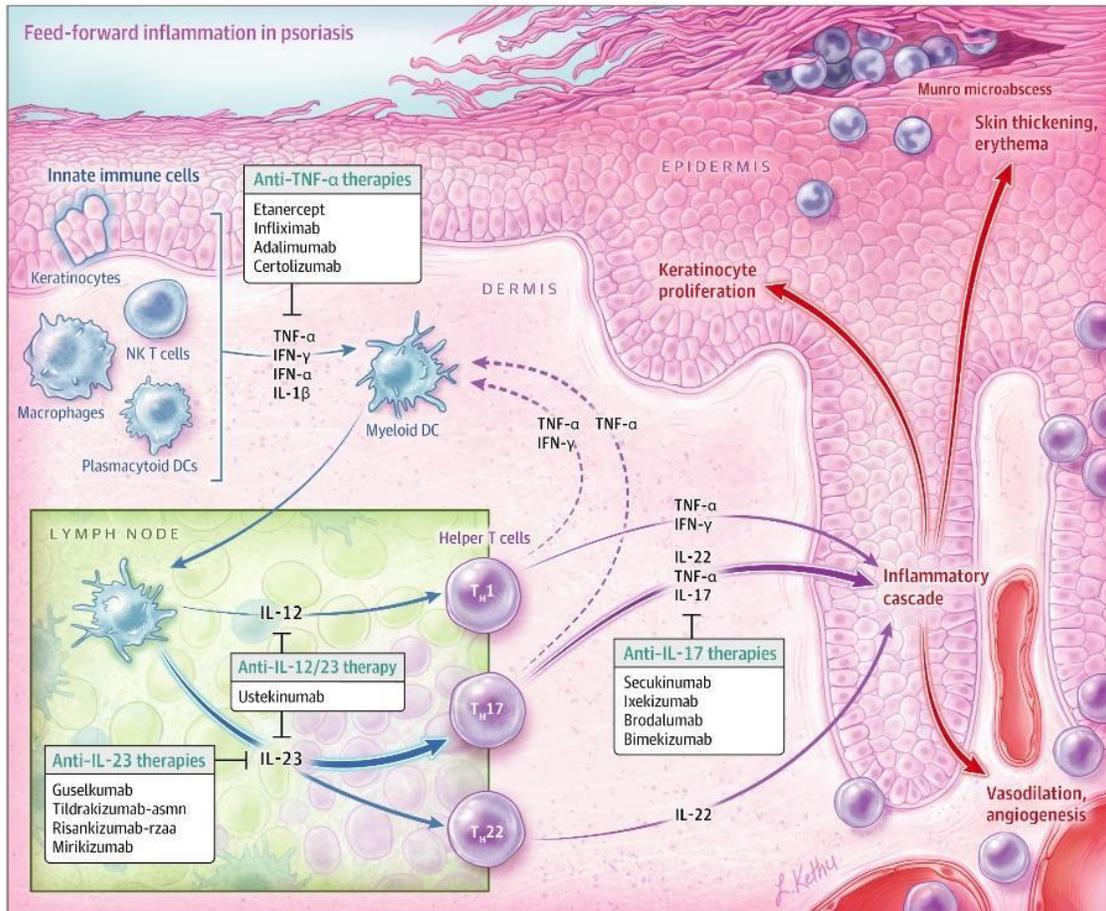
Los fármacos de este grupo se dividen en anti-IL12/23, anti-IL17 y anti-IL23 [Armstrong *et al.* 2020; Griffiths *et al.* 2021].

Ustekinumab es el único fármaco biológico que inhibe tanto la IL-12 como IL-23 a través de la inhibición de su subunidad p40 compartida. El efecto terapéutico de ustekinumab está mediado principalmente por su inhibición de IL-23.

Actualmente se encuentran aprobados 4 fármacos biológicos anti-IL17: secukinumab, ixekizumab, brodalumab y bimekizumab. Tanto secukinumab como ixekizumab se dirigen específicamente a IL-17A, mientras que brodalumab se dirige a la subunidad del receptor A (IL-17RA), inhibiendo IL-17A, IL-17F y otros dos miembros de la familia de citocinas IL-17 (IL-17C y IL-17E o IL-25). Bimekizumab, dirigido tanto a IL-17A como a IL-17F, ha sido recientemente autorizado en España [Informe de Informe de Posicionamiento Terapéutico de bimekizumab (Bimzelx®) en el tratamiento de psoriasis en placas, 2023]. Se ha informado de casos de candidiasis mucocutánea y exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la IL-17.

En cuanto a los fármacos biológicos anti-IL23, se dispone de guselkumab, risankizumab y tildrakizumab, que se dirigen a la subunidad p19. Se sabe que IL-23 tiene un papel clave en el mantenimiento y la amplificación de las respuestas Th17 y de las células T citotóxicas tipo 17, por lo que se cree que esta inhibición de las respuestas de la IL-17 es el mecanismo principal de eficacia de estos fármacos.

En la **figura 5** se muestran los sitios de acción de los fármacos biológicos con indicación para psoriasis:



**Figura 5. Sitios de acción de los fármacos biológicos con indicación para psoriasis.**

Fuente: Imagen original de Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020;323(19):1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006.

En la siguiente tabla (**tabla 4**) se recogen la eficacia y efectos adversos de los tratamientos biológicos en psoriasis de los ensayos clínicos.

Drug type	Biological target	Indication	Dosing	Efficacy	Common side-effects	Precautions	
Adalimumab	Anti-TNF	TNF	Psoriasis and psoriatic arthritis	80 mg loading dose, 40 mg 1 week later, then 40 mg every 2 weeks, subcutaneously	PASI 75: 71% (week 16)	Upper respiratory tract infection, injection site reactions	History of infections*, malignancies, heart failure, demyelinating disease, autoimmunity, live-attenuated vaccines
Certolizumab pegol	Anti-TNF	TNF	Psoriasis and psoriatic arthritis	400 mg at baseline, 2 weeks, and 4 weeks, then 200 mg every 2 weeks, subcutaneously	PASI 75: 82% (week 16)	Upper respiratory tract infection, urinary tract infection	History of infections*, malignancies, heart failure, demyelinating disease, autoimmunity, live-attenuated vaccines
Etanercept	Anti-TNF	TNF	Psoriasis and psoriatic arthritis	50 mg twice weekly, subcutaneously	PASI 75: 59% (week 12)	Infections, Injection site reactions	History of infections*, malignancies, heart failure, demyelinating disease, autoimmunity, live-attenuated vaccines
Infliximab	Anti-TNF	TNF	Psoriasis and psoriatic arthritis	5-10 mg/kg of bodyweight at weeks 0, 2, and 6, then every 8 weeks, intravenous infusion	PASI 75: 80% (week 10)	Upper respiratory tract infection, infusion related reactions	History of infections*, malignancies, heart failure, demyelinating disease, autoimmunity, live-attenuated vaccines
Brodalumab	Anti-IL-17	IL-17RA (leading to inhibition of IL-17A, IL-17F, IL-17C, and IL-17E [IL-25])	Psoriasis	210 mg weekly from 0-2 weeks, then every 2 weeks, subcutaneously	PASI 75: 86% (week 12)	Injection site reactions, candida and tinea infections	History of infections, inflammatory bowel disease, live-attenuated vaccines, suicidal ideation and behaviour
Ixekizumab	Anti-IL-17	IL-17A	Psoriasis and psoriatic arthritis	160 mg loading dose, then 80 mg at weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12, then 80 mg every 4 weeks, subcutaneously	PASI 75: 90% (week 12)	Injection site reactions, upper respiratory tract infection, candida and tinea infections	History of infections, inflammatory bowel disease, live-attenuated vaccines
Secukinumab	Anti-IL-17	IL-17A	Psoriasis and psoriatic arthritis	300 mg weekly from 0-4 weeks, then monthly, subcutaneously	PASI 75: 82% (week 12)	Upper respiratory tract infection, candida and tinea infections	History of infections, inflammatory bowel disease, live-attenuated vaccines
Guselkumab	Anti-IL-23	IL-23	Psoriasis	100 mg at weeks 0 and 4, then every 8 weeks, subcutaneously <sup>23</sup>	PASI 90: 73% (week 16)	Upper respiratory tract infection, injection site reactions, tinea infections, herpes simplex infections	Infections, live-attenuated vaccines
Risankizumab	Anti-IL-23	IL-23	Psoriasis	150 mg at weeks 0 and 4, then every 12 weeks, subcutaneously	PASI 90: 75% (week 16)	Upper respiratory tract infection, tinea infections	Infections, live-attenuated vaccines
Tildrakizumab	Anti-IL-23	IL-23	Psoriasis	100 mg at weeks 0 and 4, then every 12 weeks, subcutaneously <sup>23</sup>	PASI 75: 64% (week 12)	Upper respiratory tract infection, injection site reactions	Infections, live-attenuated vaccines
Ustekinumab	Anti-IL-12 and IL-23	IL-12, IL-23	Psoriasis and psoriatic arthritis	45 mg (if bodyweight <100 kg), 90 mg (if bodyweight >100 kg) at weeks 0, 4, and 12, then every 12 weeks, subcutaneously	PASI 75: 64% (week 12)	Upper respiratory tract infection	Infections, malignancy, live-attenuated vaccines

PASI 75=75% reduction in baseline Psoriasis Area and Severity Index value. IL=interleukin. PASI 90=90% reduction in baseline Psoriasis Area and Severity Index value. \* Especially tuberculosis.

**Table 2: Efficacy and side-effects of biologics for the treatment of psoriasis**

**Tabla 4. Eficacia y efectos adversos de los tratamientos biológicos en psoriasis.**

Fuente: Tabla original de Griffiths *et al.* Psoriasis. Lancet. 2021;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.

Sin embargo, estos datos de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos difieren de los resultados obtenidos en práctica real [Sbidian *et al.* 2019; Cinelli *et al.* 2022].

### 1.8. Monitorización farmacocinética de terapias biológicas

La monitorización farmacocinética de fármacos, en inglés *Therapeutic drug monitoring* (TDM), consiste en la cuantificación de las concentraciones séricas de fármacos y/o ADA en la práctica clínica para ayudar en la toma de decisiones [Liau *et al.* 2019].

En la actualidad se sabe que todos los fármacos biológicos, incluidos los de estructura totalmente humana, son capaces de inducir una respuesta inmune por parte del paciente [Carrascosa 2013; Hsu *et al.* 2014]. La formación de inmunocomplejos fármaco-ADA puede alterar significativamente la farmacocinética de los fármacos biológicos y reducir directamente su eficacia, sobre todo si el título de ADA es lo suficientemente alto y persistente. En pacientes con títulos bajos de ADA, las concentraciones de fármaco libre pueden permanecer lo suficientemente altas como para ser efectivas. En pacientes que desarrollen títulos elevados de ADA, una cantidad importante del fármaco será neutralizada, por lo que es probable que el paciente presente una pérdida de respuesta clínica. Además, los ADA también pueden aumentar el riesgo de eventos adversos, como reacciones de hipersensibilidad [Strand *et al.* 2017; Garcês *et al.* 2018].

En algunas enfermedades inmunomediadas, sobre todo en el campo de la enfermedad inflamatoria intestinal, se ha demostrado que concentraciones séricas adecuadas de fármacos biológicos se asocian con una buena respuesta clínica, principalmente en el caso de moléculas anti-TNF [Vande Casteele *et al.* 2015; Detrez *et al.* 2017; Mitrev *et al.* 2017; D'Haens *et al.* 2018; Papamichael *et al.* 2019; Papamichael *et al.* 2019; Albader *et al.* 2021; Cheifetz *et al.* 2021; Martins *et al.* 2022]. En las últimas guías clínicas se ha incorporado la TDM como parte del seguimiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal [Feuerstein *et al.* 2017; Lamb *et al.* 2019].

En el área de la psoriasis, la evidencia de TDM de biológicos es aún limitada. Existe una creciente evidencia que sugiere que la TDM es beneficiosa en pacientes con psoriasis,

específicamente en el caso de pacientes a tratamiento con adalimumab o infliximab para los que se han propuesto rangos terapéuticos [Takahashi *et al.* 2013; Carrascosa *et al.* 2014; Menting *et al.* 2015; Liau *et al.* 2019; Hermans *et al.* 2017]. Sin embargo, los estudios sobre la inmunogenicidad y la relevancia clínica de la TDM de otros fármacos biológicos, como ustekinumab, son escasos y con resultados discordantes [Liau *et al.* 2019; Hermans *et al.* 2017; Menting *et al.* 2015; De Keyser *et al.* 2019; Toro-Montecinos *et al.* 2019].

En la siguiente tabla (**tabla 5**) se recoge la incidencia de ADA, la concentración mínima necesaria de fármaco para alcanzar respuesta PASI75 y los rangos terapéuticos objetivo de los fármacos biológicos para psoriasis en placas. Como se puede observar, en muchos casos la información todavía no se ha definido.

Drug class	Drug	Incidence of anti-drug antibodies	Minimum trough level to achieve PASI >75 (mg/L)	Target therapeutic trough range (mg/L)
TNF-alpha antagonist	Adalimumab	6.5%–45.0%	3.51, <sup>14</sup> 7.84, <sup>12</sup> 9.7 <sup>9</sup>	3.51–7.00
	Infliximab	5.4%–43.6%	0.92	Unk
	Etanercept	0.0%–18.3%	Unk	Unk
IL 12/23 antagonist	Ustekinumab	3.8%–6.0%	Unk	Unk
	Guselkumab	Unk	Unk	Unk
	Tildrakizumab	Unk	Unk	Unk
IL 17a antagonist	Secukinumab	0.3%–0.4%	Unk	Unk
	Ixekizumab	9%–13.4%	Unk	Unk

**Abbreviations:** IL, interleukin; TNF, tissue necrosis factor; Unk, unknown – no established levels or ranges yet; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

**Tabla 5. Monitorización farmacocinética de fármacos biológicos para psoriasis en placas.**  
Fuente: Tabla original de Liau MM, Oon HH. Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. *Biologics*. 2019;13:127-132. doi: 10.2147/BTT.S188286



---

## 2. OBJETIVOS



La disponibilidad de la terapia biológica para el tratamiento de la psoriasis ha supuesto una revolución en la terapéutica de esta patología. Todas las guías clínicas de las sociedades nacionales e internacionales, como *World Health Organization (WHO)*, recomiendan el uso de terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada y grave.

Los ensayos clínicos muestran que los fármacos biológicos son muy eficaces, sin embargo, la mayoría son estudios que valoran la respuesta a corto plazo. Es bien conocida la pérdida de respuesta a estos tratamientos a lo largo del tiempo. Por otro lado, los pacientes incluidos en los ensayos clínicos deben cumplir los exigentes criterios de inclusión de los protocolos de los ensayos, por lo que, en ocasiones, estas poblaciones no representan las poblaciones reales de pacientes.

Aún siendo la inmunogenicidad una de las causas de pérdida de respuesta y problemas de seguridad de los fármacos biológicos, los estudios de monitorización farmacocinética en el área de la Dermatología son muy limitados.

Por todo lo anteriormente expuesto, la presente tesis doctoral plantea los siguientes objetivos:

1. Evaluar la respuesta clínica y supervivencia del tratamiento con terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada y grave que hayan iniciado tratamiento hace al menos 10 años en práctica clínica real.
2. Evaluar la eficacia del tratamiento con ustekinumab a largo plazo en pacientes con psoriasis moderada y grave en práctica clínica real.
3. Evaluar la correlación entre las concentraciones sanguíneas de ustekinumab y anticuerpos anti-ustekinumab (AUA) con la respuesta clínica en pacientes con psoriasis moderada y grave en práctica clínica real.



---

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**



La presente tesis doctoral se enmarca dentro de los estudios de terapia biológica para la psoriasis moderada y grave en práctica real y continúa el desarrollo de una línea de investigación multidisciplinar que ha originado diversas publicaciones previas (**anexo 3**).

La metodología y los principales resultados de los estudios incluidos en esta memoria se han comunicado a la comunidad científica mediante tres publicaciones en revistas internacionales e indexadas. A continuación, se resumen los aspectos más relevantes, unificado para las tres publicaciones dada su metodología similar, si bien se señalan diferencias relevantes en puntos concretos.

### **3.1. Población de estudio**

Se incluyeron todos los pacientes adultos con psoriasis en placas moderada y grave tratados con terapia biológica durante el período de estudio de octubre 2006 a marzo 2022 en el Área Sanitaria de A Coruña (550.000 habitantes aproximadamente), a seguimiento clínico por el Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y que firmaron el consentimiento informado aprobado del protocolo del estudio. Se excluyeron pacientes con formas clínicas de psoriasis diferentes a la psoriasis en placas y pacientes con otras patologías dermatológicas que pudieran interferir en la evaluación de la psoriasis.

Se recogieron de forma retrospectiva o prospectiva (según el estudio), las características demográficas (sexo, peso, índice de masa corporal), características clínicas (edad al momento del diagnóstico de la psoriasis, diagnóstico de artritis psoriásica, PASI y BSA antes del inicio de terapia biológica). Se recogieron también todos los aspectos de interés relacionados con la terapia biológica, como escalas PASI y BSA antes del inicio y al finalizar cada tratamiento, así como los valores de PASI y BSA a los tiempos establecidos en cada estudio, tiempo de tratamiento con cada

medicamento, motivo de suspensión, efectos adversos que supusieron la interrupción del tratamiento, concentración sanguínea de ustekinumab y AUA.

Se realizó el seguimiento de esta cohorte de pacientes en los periodos establecidos en cada estudio, registrando las variables seleccionadas para la consecución de cada uno de los objetivos planteados.

### 3.2. Definiciones de los parámetros evaluados

La respuesta al tratamiento se evaluó en base a la escala PASI.

**Respuesta PASI50:** Mejoría superior o igual al 50% de la escala PASI con respecto al valor basal (valor PASI antes del inicio de terapia biológica).

**Respuesta PASI75:** Mejoría superior o igual al 75% de la escala PASI con respecto al valor basal.

**Respuesta PASI90:** Mejoría superior o igual al 90% de la escala PASI con respecto al valor basal.

**Fracaso terapéutico primario:** Incapacidad de alcanzar una respuesta PASI50 o umbral de eficacia tras la fase de inducción del tratamiento (en semanas 12-16).

**Fracaso terapéutico secundario:** Pérdida de respuesta PASI50 durante la fase de mantenimiento del tratamiento en pacientes que previamente hubieran alcanzado una respuesta PASI50 tras la fase de inducción del tratamiento.

**Supervivencia del fármaco:** Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta su interrupción.

La cuantificación de las concentraciones sanguíneas de ustekinumab y AUA se determinó mediante el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) método PROMONITOR®-UTK y

PROMONITOR®-anti-UTK (Grifols®, España), validada según recomendaciones de Shankar [Shankar *et al.* 2008] y las pautas de la *Food and Drug Administration* (FDA) [FDA 2013]. El ensayo PROMONITOR®-UTK tiene un límite de cuantificación de 0,132 µg/mL y un límite inferior de detección de ≤0,111 µg/mL. Con respecto a PROMONITOR®-anti-UTK, el ensayo tiene un límite de cuantificación de 3,0 AU/mL y un límite mínimo de detección de 1,9 AU/mL. Las AUA se consideraron positivos cuando la concentración superó las 3,0 AU/mL.

### 3.3. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron en valor absoluto (n) y porcentaje, y fueron comparadas con el test  $\chi^2$  de Pearson o test exacto de Fisher, según fuese apropiado. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o como mediana y rango. La asociación entre variables cualitativas y cuantitativas se determinó con el test U de Mann-Whitney.

Para el análisis de supervivencia del tratamiento biológico se consideró como unidad de análisis la línea de tratamiento. Se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se ajustó un modelo de regresión de Cox, aportando el hazard ratio (HR) con intervalos de confianza del 95%.

Las correlaciones entre las concentraciones de ustekinumab y AUA con el valor PASI se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de rangos de Spearman. Se realizó análisis de la curva “receiver-operator characteristic” (ROC) para identificar el límite de concentración de ustekinumab con respuesta óptima.

Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis. El análisis estadístico se realizó utilizando el Paquete estadístico Social Sciences software (SPSS 24.0, Chicago, Illinois, USA).

### **3.4. Consideraciones éticas y legales**

Este estudio cumplió con la Declaración de Helsinki de Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos [Asamblea Médica Mundial, 2017]. Fue clasificado como “Estudio posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo no incluido en las categorías anteriores” (abreviado EA-SP) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Galicia (código de registro 2017/378). Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito y todos los datos del estudio fueron anonimizados antes de su análisis.



---

## **4. ESTUDIO I**

**Terapia biológica para la psoriasis moderada y grave. Seguimiento de pacientes que iniciaron terapia biológica hace al menos 10 años en práctica clínica real**



### Resumen

Los perfiles de eficacia y seguridad de terapia biológica en psoriasis se han estudiado en numerosos ensayos clínicos. Sin embargo, la experiencia en el tratamiento de la psoriasis ha mostrado variaciones relevantes entre los resultados de los ensayos clínicos y los obtenidos en la práctica clínica diaria. Este estudio evalúa la respuesta y la supervivencia del tratamiento con terapia biológica en pacientes con psoriasis en placas de moderada y grave, que iniciaron tratamiento hace al menos 10 años. Para ello se realizó un estudio observacional retrospectivo en el área sanitaria de A Coruña identificándose un total de 56 pacientes y 140 líneas de tratamiento. El período de seguimiento comprendió desde octubre de 2006 hasta diciembre de 2019.

La duración de la terapia biológica fue de 140,4 (47,6-175,4) meses, 54 de los 56 pacientes estuvieron a tratamiento durante más de 10 años. Al finalizar el estudio 53 pacientes continuaban a tratamiento. El número de líneas de tratamiento fue de 2 (rango 1-8) por paciente. En cuanto al perfil de prescripción, el 98,2% de los pacientes fueron tratados con etanercept, seguido de efalizumab en un 42,9%, adalimumab en un 41,1%, ustekinumab en un 33,9% e infliximab en un 16,1%.

Se cambiaron el 62,1% de las líneas de tratamiento. Los principales motivos fueron: 24,3% fracaso secundario, 20,7% fracaso primario, 3,6% efectos secundarios. Ningún paciente tratado con anti-IL tuvo que suspender el tratamiento por efectos secundarios. Ustekinumab fue el fármaco con mayor supervivencia de tratamiento.

Los resultados obtenidos en este estudio han sido publicados en “Dermatol Ther (Heidelb)” en Febrero de 2022:

*Elberdín L, Fernández-Torres RM, Paradela S, Mateos M, Blanco E, Balboa-Barreiro V, Gómez-Besteiro MI, Outeda M, Martín-Herranz I, Fonseca E. Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis. Real-World Follow-up of Patients Who Initiated Biologic Therapy at Least 10 Years Ago. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(3):761-770. doi: 10.1007/s13555-022-00693-2.*

Online ISSN: 2190-9172.

Factor de impacto JCR 2021: 3.661.





## ORIGINAL RESEARCH

## Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis. Real-World Follow-up of Patients Who Initiated Biologic Therapy at Least 10 Years Ago

Laida Elberdín · Rosa M. Fernández-Torres · Sabela Paradela ·  
María Mateos · Eva Blanco · Vanesa Balboa-Barreiro · María I. Gómez-Besteiro ·  
María Outeda · Isabel Martín-Herranz · Eduardo Fonseca

Received: October 14, 2021 / Accepted: February 11, 2022 / Published online: February 28, 2022  
© The Author(s) 2022

### ABSTRACT

**Introduction:** The aim of this study was to evaluate response and drug survival of biologic therapy in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis who initiated biologic therapy at least 10 years ago, in a real-world setting.

**Methods:** This was an observational retrospective follow-up study that included patients with moderate to severe plaque-type psoriasis who initiated biologic therapy between October 2006 and December 2009. Efficacy was

expressed as the percentage of patients achieving a 50, 75 and 90% reduction from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50, PASI 75, PASI 90, respectively) every 3 months during the first year of therapy and then every 12 months up to the end of follow-up or withdrawal from the study.

**Results:** A total of 56 patients were included in the study, representing 140 treatment lines (median 2, range 1–8); of these patients, 53 were still receiving biologic therapy at the end of the study. The mean duration of biologic therapy was 140.4 (range 47.6–175.4) months. Etanercept was used in 98.2% of patients, followed by efalizumab (42.9%), adalimumab (41.1%), ustekinumab (33.9%) and infliximab (16.1%). Treatment lines were switched in 62.1% of treatments: 24.3% due to secondary failure, 20.7% due to primary failure and 3.6% due to side effects. No patient treated with anti-interleukins had to discontinue treatment due to side effects. Ustekinumab had the highest drug survival.

**Conclusions:** This study in the real-world-setting shows maintenance of long-term efficacy and safety of biologic therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis in daily practice who initiated biologic therapy 10 years ago.

**Keywords:** Biologic therapy; Psoriasis; Real-world setting

L. Elberdín (✉) · M. Mateos · M. Outeda ·  
I. Martín-Herranz  
Department of Pharmacy, Complejo Hospitalario  
Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas,  
Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña  
(INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), As Xubias,  
84, 15006 A Coruña, Spain  
e-mail: laida.elberdin@gmail.com

R. M. Fernández-Torres · S. Paradela · E. Blanco ·  
E. Fonseca  
Department of Dermatology, Complejo  
Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC),  
Sergas, Instituto de Investigación Biomédica de A  
Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), A  
Coruña, Spain

V. Balboa-Barreiro · M. I. Gómez-Besteiro  
Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit,  
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña  
(CHUAC), Sergas, Instituto de Investigación  
Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da  
Coruña (UDC), A Coruña, Spain

**Key Summary Points****Why carry out this study?**

There is a paucity of literature on long-term maintenance of the response to biologic therapy in psoriasis in a real-world setting.

This study evaluates patient response to biologic therapy based on sequential Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores instead of assessing efficacy in terms of PASI 75 response.

**What was learned from the study?**

The results further our understanding of the behavior of biologic therapies in the real-life setting.

This study provides dermatologists with current evidence on and a summary of patient response to and drug survival of biologic therapies in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis.

**INTRODUCTION**

The efficacy and safety profiles of biologic therapies in psoriasis have been studied in numerous clinical trials. However, it should be noted that in most of these trials, efficacy was assessed based on the percentage of patients who achieved PASI 75. Also, clinical experience in the treatment of psoriasis with biologic therapies has shown relevant variations between the results of clinical trials and those obtained in daily practice.

The first biologic therapy authorized for moderate-to-severe plaque-type psoriasis in Europe was efalizumab, in October 2004. In February 2009, the European Medicines Agency suspended the marketing authorization for efalizumab after three confirmed cases of progressive multifocal leukoencephalopathy were reported [1].

Maintaining response to treatment is important in chronic conditions that require long-term treatment, such as psoriasis. It is known that drug survival decreases over time for all biologic therapies, mainly due to lack/loss of efficacy, eventual remission and side effects, depending on the study. Drug survival of biologics, defined as the time from initiation to discontinuation of a particular treatment, is well documented in several registries and cohort studies [2–4].

Only a limited number of studies have considered long-term maintenance of the response as an indicator of treatment efficacy [5, 6]. Psoriasis response data to biologic therapy in clinical practice are scarce, such as studies evaluating long-term efficacy [7].

In the study reported here we have evaluated the response to biologic therapies, based on sequential PASI scores, as well as drug survival in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis who initiated biologic therapy at least 10 years ago, in a real-world setting.

**METHODS**

This is an observational retrospective follow-up study in patients with moderate to severe plaque type psoriasis who initiated biologic therapy between October 2006 and December 2009. Eligible patients could have started treatment with efalizumab (withdrawn in February 2009), etanercept, adalimumab, infliximab or ustekinumab, which were the biological treatments available at that time. The choice of biologic was made according to the availability of the drug at the time of prescribing and the characteristics of the patients. During patient recruitment, the biologics available for treatment were efalizumab, infliximab, etanercept and adalimumab. Efalizumab was authorized for moderate to severe plaque psoriasis in Spain in October 2004, infliximab in November 2005, etanercept in April 2007, adalimumab in May 2008 and ustekinumab in February 2009. Efalizumab was the drug of first choice until it was withdrawn from the drug market. Once etanercept became available, it was the biologic of second choice after treatment failure with

efalizumab. When the marketing of efalizumab was discontinued, those patients treated with this drug were switched to etanercept, which became the first-choice biologic medicine for naïve patients. Treatment with infliximab requires intravenous infusion and, consequently, infliximab was reserved for severe patients who had associated comorbidities for whom efalizumab or etanercept were not suitable. Adalimumab and ustekinumab were marketed later than the others, and were therefore used in patients who had failed first-line treatment.

All patients enrolled in the study were followed up at the Department of Dermatology of the University Hospital of La Coruña (Spain) from October 2006 to December 2019. All patients received the standard doses established in the technical data sheet of the drugs. PASI and Body Surface Area (BSA) responses were evaluated at the first month and then every 3 months during the first year of treatment, and then every 12 months until the end of the follow-up or until the withdrawal of biologic therapy due to poor tolerance, lack of efficacy or adverse events.

The response to biologic therapy during the study period was evaluated in comparison with the baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score before initiation of a biologic therapy (course baseline). In addition, efficacy was expressed as the percentage of patients achieving a 50, 75 and 90% reduction from baseline in the PASI score (PASI 50, PASI 75, PASI 90, respectively) [5, 6].

Failure on biologic therapies was categorized into primary failure, secondary failure and side effects. Primary failure was defined as an insufficient response (patients not achieving PASI 50) at week 12–16, according to the medication. Secondary failure was defined as the loss of response (PASI > 50% of initial value) in a patient who had previously achieved PASI 50 response at week 12–16 [8].

#### Inclusion and Exclusion criteria

Patients were eligible for inclusion in the study if they satisfied the following criteria: (1) aged  $\geq$

18 years; (2) had with moderate to severe plaque psoriasis and initiated treatment with biologic drugs for psoriasis at least 10 years previously; (3) had with PASI or BSA scores of  $\geq 10$  or had received systemic treatment for their psoriasis at study inclusion.

The exclusion criteria were: (1) presence of erythrodermic, guttate or pustular psoriasis; (2) evidence of other skin conditions that would interfere with the evaluation of psoriasis.

#### Ethics and Authorizations

This study was approved by the Ethic Committee for Clinical Investigation of Galicia (Protocol Code 2017/378) and classified as a post authorization prospective study by the Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Protocol code EFP-FAR-2017-01). Prior to inclusion into the study, each patient signed a written informed consent form. This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments.

#### Statistics

A descriptive analysis of all variables included in the study was performed. Quantitative variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation (SD), or as the median and range. Qualitative variables were expressed as an absolute value (*n*) and percentage. Group differences were compared using the Pearson Chi-square ( $\chi^2$ ) or Fisher's exact test for categorical variables. The Kaplan–Meier survival analysis model was used to estimate drug survival, with treatment line considered as the unit of analysis. The hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CIs) were reported. A *p* value < 0.05 was considered to be statistically significant.

The statistical analysis was carried out using the SPSS version 24.0 statistical program (IBM SPSS, Armonk, NY, USA).

## RESULTS

### Demographic and Treatment Characteristics

All patients with moderate to severe psoriasis treated at our hospital who met the inclusion criteria were included in the study: 56 patients and 140 treatment lines. Of these 56 patients, 23.2% had psoriatic arthritis, with mainly dermatological symptoms. The median duration of biologic therapy was 140.4 (range 47.6–175.4) months; 54 patients had received biologic therapy for > 10 years. The median number treatment lines was two (range 1–8). No concomitant systemic anti-psoriatic therapy was used during biologic therapy at the efficacy evaluation time points. The demographic and clinical characteristics of the study population are summarized in Table 1. At the end of the study, 53 of the 56 patients were still undergoing treatment. Of the three patients who had suspended biologic therapy, one died of causes unrelated to psoriasis or the biologic treatment, one stopped due to a wish to become pregnant and the third stopped due to urinary tract infection during etanercept treatment. Ten patients received only one line of biologic treatment; all of these patients were treated with etanercept and all were still receiving this biologic at the end of the study period.

Etanercept was the most used biologic (98.2% of patients, 39.3% of treatments), followed by efalizumab (42.9% of patients, 17.1% of treatments) adalimumab (41.1% of patients, 16.4% of treatments), ustekinumab (33.9% of patients, 13.6% of treatments), infliximab (16.1% of patients, 6.4% of treatments) and secukinumab (7.1% of patients, 4.3% of treatments). Treatment characteristics of the study population for treatment lines 1 to 5 are shown in Table 2.

Etanercept was the most widely used biologic medicine in the first- (53.6% of patients) and second-line (52.2% of patients) treatments. Of the 55 patients who started treatment with etanercept, 41.8% were still continuing treatment with this biologic at the end of the study period.

**Table 1** Demographic and clinical characteristics of the study population

Demographic and clinical characteristics	Values
Total number of patients	56 (100.0%)
Gender	
Male	42 (75.0%)
Female	14 (25.0%)
Diagnosis	
Psoriasis	43 (76.8%)
Psoriatic arthritis	13 (23.2%)
Age at diagnosis (years)	25.5 (4.0–60.0)
Biologic treatment	
PASI score baseline	10.0 (1.8–50.0)
Duration (months)	140.4 (47.6–175.4)
Treatment lines ( <i>n</i> )	2 (1–8)
1 treatment line	10 (17.8%)
2 treatment lines	24 (42.9%)
3 treatment lines	12 (21.4%)
4 treatment lines	7 (12.5%)
5 treatment lines	2 (3.6%)
6 treatment lines	0 (0.0%)
7 treatment lines	0 (0.0%)
8 treatment lines	1 (1.8%)

Values are given as the number (*n*) with the percentage in parentheses, or as the median with the range in parentheses, as appropriate

PASI Psoriasis Area and Severity Index

Efalizumab was only prescribed as a first-line treatment. Following its withdrawal from the drug market, the 24 patients on this biologic switched to etanercept; of these, 12 (50.0%) were still receiving etanercept treatment at the end of the study period.

The frequency of use of biologic drugs in the first to fifth lines of treatment and other

**Table 2** Treatment characteristics of the total study population and the first to fifth treatment lines

Treatment characteristics	Total population	First line of treatment	Second line of treatment	Third line of treatment	Fourth line of treatment	Fifth line of treatment
Number of patients, <i>n</i> (%)	56 (100.0)	56 (100.0)	46 (82.1)	22 (39.3)	10 (17.9)	3 (5.4)
Biologic treatment, median (range)						
PASI initial score	10.0 (1.8–50.0)	10.0 (1.8–50.0)	6.7 (0–32.4)	10.4 (1.8–34.3)	15.5 (0–26.6)	12.6 (10.6–14.4)
Duration (months)	140.4 (47.6–175.4)	20.5 (1.2–152.6)	78.1 (3.0–155.6)	22.7 (3.3–123.7)	54.0 (12.8–115.8)	8 (6.1–84.9)
Biological medicines, <i>n</i> (%)						
Etanercept	55 (98.2)	30 (53.6)	24 (52.2)	1 (4.5)	–	–
Efalizumab	24 (42.9)	24 (42.9)	–	–	–	–
Infliximab	9 (16.1)	2 (3.6)	–	4 (18.2)	3 (30.0)	–
Adalimumab	23 (41.1)	–	12 (26.1)	10 (45.5)	1 (10.0)	–
Ustekinumab	19 (33.9)	–	10 (21.7)	5 (22.7)	3 (30.0)	1 (33.3)
Secukinumab	4 (7.1)	–	–	1 (4.5)	2 (20.0)	1 (33.3)
Ixekizumab	1 (1.8)	–	–	–	1 (10.0)	1 (33.3)
Apremilast	1 (1.8)	–	–	1 (4.5)	–	–
Reason for discontinuation of series of treatment, <i>n</i> (%)	140 (100.0)	46 (82.1)	23 (50.0)	11 (50.0)	4 (36.4)	1 (33.3)
Total	87 (62.1)					
Primary failure	29 (20.7)	15 (32.6)	7 (30.5)	4 (36.3)	–	1 (100)
Secondary failure	34 (24.3)	15 (32.6)	13 (56.6)	3 (27.3)	3 (75.0)	–
Contraindication	4 (2.9)	2 (4.4)	1 (4.3)	1 (9.1)	–	–
Side effects	5 (3.6)	2 (4.4)	1 (4.3)	2 (18.2)	–	–
Others	15 (10.7)	12 (26.0)	1 (4.3)	1 (9.1)	1 (25.0)	–

characteristics are shown in Table 2. More than five lines of treatment was required by only one patient, who needed eight treatment lines. This patient received treatment with apremilast and ixekizumab in the sixth and seventh lines, respectively, both of which were suspended

due to primary failure. At the end of the study period, the patient was continuing treatment with guselkumab in the eighth line of treatment.

### Reasons for Switching

A total of 140 treatment lines were associated with the 56 patients enrolled in the study. Analysis revealed that the mainly reasons to switch of biologic treatment were secondary (24.3%) and primary (20.7%) failures. In the first line of treatment, the withdrawal of efalizumab was also one of the main causes for switching biologic (26.0%) (Table 2).

Four patients (7.1%) switched treatments due to the development of contraindications for some biologic therapies. Two patients were diagnosed with heart failure during treatment with etanercept at first-line treatment; both patients were switched to ustekinumab. One patient receiving ustekinumab as second-line treatment stopped using this biologic because of suspected myelodysplastic syndrome; treatment was switched to apremilast. One patient receiving infliximab as third-line treatment was diagnosed of breast cancer; biologic therapy was temporarily stopped and restarted 7 years later with secukinumab.

Five (8.9%) patients discontinued their treatment due to adverse events: all were treated with anti-tumor necrosis factor (TNF). No patient treated with anti-interleukins had to discontinue treatment due to side effects. In a first-line treatment with etanercept, one patient developed generalized itching; this patient was switched to ustekinumab at the 36th month of treatment, with good subsequent control. One patient receiving infliximab as first-line treatment developed lichen planopilaris at the 24th month of treatment; this patient was switched to ustekinumab. Another patient was diagnosed with urinary tract infection during the 40th month of second-line treatment with etanercept; this patient discontinued biologic therapy was still without treatment at the end of the study period. A patient treated with infliximab as third-line treatment was diagnosed with severe thrombocytopenia and macrocytic anemia at the ninth month of treatment, and was switched to ustekinumab. Another patient suffered generalized itching during infliximab treatment that was suspended after 8 months. Four years later this patient was treated with adalimumab (because no more biologics were

available at that moment) and then switched to secukinumab after 1 year because of secondary failure and the development of pruritus once again.

Treatment characteristics of the study population in each line are summarized in Table 2.

### Efficacy Measures

Analysis of treatment response in treatment groups with  $\geq 10$  patients revealed that regarding first-line treatments, 73.3% and 50.0% of patients who received treatment with etanercept and 54.2% and 33.3% of those receiving efalizumab achieved PASI 75 and PASI 90 response, respectively. There were no significant differences between response to biologics in first-line treatments ( $p > 0.05$ ).

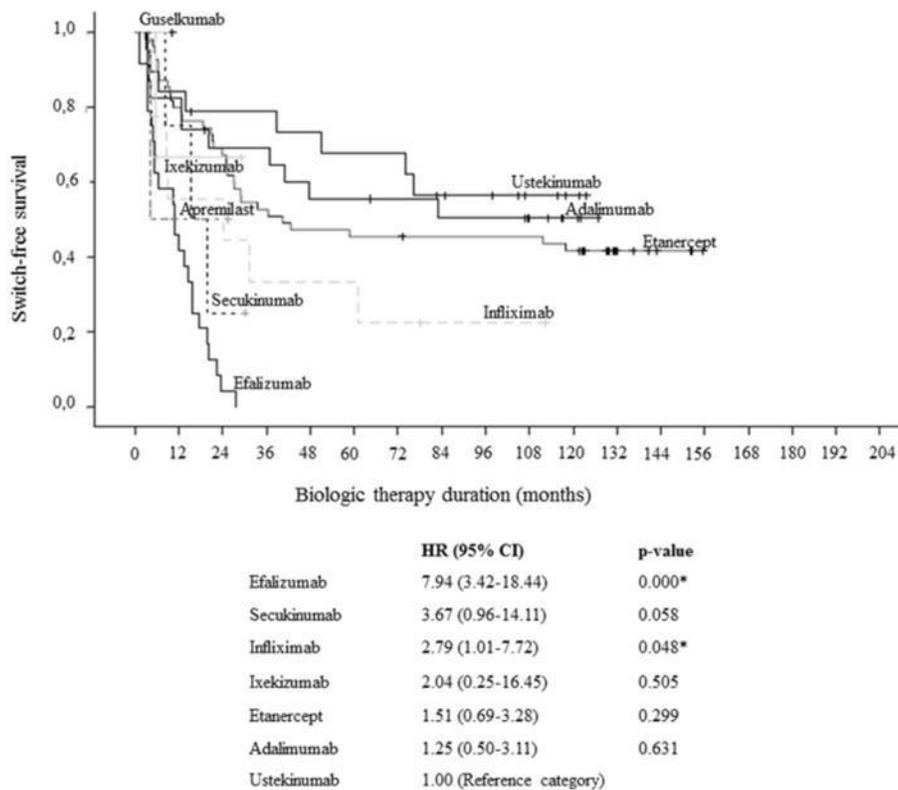
In second-line treatments, 91.7% and 79.2% of patients treated with etanercept, 75.0% and 66.7% of those treated with adalimumab and 90.0% and 90.0% of those treated with ustekinumab achieved PASI 75 and PASI 90 response, respectively. There were no significant differences in the response to etanercept between the first- and second-line treatments ( $p > 0.05$ ).

In third-line treatments, 100.0% and 90.0% of patients treated with adalimumab achieved PASI 75 and PASI 90 response, respectively.

Of the three patients who received five lines of treatment, two were continuing treatment at the end of the study with a good response (PASI 90), after 6 and 85 months of treatment, respectively. The third patient did not reach PASI 50 at 9, 4 and 6 months of treatment, and therefore needed to switch to apremilast, ixekizumab and guselkumab successively. At the end of the study, this patient was continuing treatment with guselkumab with good response (PASI90) at 10 months.

### Drug Survival

The 140 treatment lines of the 56 patients were evaluated. Ustekinumab had the highest drug survival. Taking ustekinumab as the reference drug, we observed that patients being treated with efalizumab (HR 7.94, 95% CI 3.42–18.44;  $p < 0.001$ ) and infliximab (HR 2.79, 95% CI



**Fig. 1** Drug survival of each biologic (Kaplan–Meier survival curves for biologic drugs). Asterisk indicates significant difference at  $p < 0.05$ . *CI* Confidence interval, *HR* hazard ratio

1.01–7.72;  $p = 0.048$ ) showed a trend of significantly higher HR of switching. We also observed that the switch rate of other biologics did not significantly differ from that of ustekinumab. The results are shown in Fig. 1.

## DISCUSSION

This observational retrospective follow-up study, based on 56 patients, describes a real-world use of biologic therapy in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis who initiated biologic therapy at least 10 years ago. This report provides valuable insight into the

efficacy and safety of biologic therapy in clinical practice for up to 10 years of continued use.

Most patients continued biologic therapy at the end of the study period with good response, a duration of treatment of > 10 years and a median of two treatment lines (range 1–8). The efficacy and safety of biologic therapy have been demonstrated in several clinical trials in a short period of time. However, studies evaluating the continued use of biologic therapy for > 10 years in the real-world setting are scarce [3, 9].

In a systematic review of drug survival in biologic treatments in psoriasis, No et al. [3] selected 36 studies in which the inclusion criteria of patients previously treated with

biologics varied widely and included patients naïve to biologics, patients who had failed biologic treatment and patients whose exposure to biologics was unknown. The majority of biologic treatments were with etanercept (43.1%), followed by adalimumab (25.6%), ustekinumab (22.6%) and infliximab (8.7%). In our study, the most prescribed biologic was also etanercept: 39.3% of treatments in 98.2% of patients; efalizumab was the second most commonly prescribed biologic (in 17.1% of treatments), followed by adalimumab (16.4%), ustekinumab (13.6%) and infliximab (6.4%). Thus, the use of biologics in terms of most prescribed drugs in our study is in agreement with the order in the study of No et al. [3], with the exception of efalizumab. In our study, efalizumab was only prescribed as first-line biologic therapy due to its withdrawal from the drug market in 2009. The 24 patients who were being treated with efalizumab as first-line treatment at that time were switched to etanercept.

The median number of treatment lines in our study was two (range 1–8). We cannot compare these data with data from other studies since the latter only distinguish between naïve and non-naïve patients [3, 9].

Roche et al. [7] describe drug survival in a 12-year, long-term real-life experience with biologics in psoriasis patients. In their study, patients received a mean ( $\pm$  SD) of  $2.1 \pm 0.9$  different biologics, which is similar to the number of biologics seen in our study. However, Roche et al. included all patients treated with biologics during the 12-year study period, did not define a minimum treatment time and excluded patients treated with efalizumab; in comparison, in our study, we only included patients that initiated biologic therapy at least 10 years ago.

In our study, lack of efficacy of a specific biologic was the most common reason to discontinue that specific biologic therapy, which is in agreement with published studies [2, 3, 7, 9]. The precise mechanism that causes the clinical decline is not entirely understood, but may be associated with immune-mediated mechanisms by which antidrug antibodies are developed via a T-cell-dependent humoral response. These anti-drug antibodies likely form immune

complexes that interrupt drug–end target interaction or increase drug clearance, thereby altering the efficacy and bioavailability of biologic drugs [3]. These data are not available in our study because this strategy was not used in our hospital until 2013, 7 years after the start of the study inclusion period.

The percentage of discontinuation of an individual drug in our study was 62.1%, which is very similar to the 65.4% found by Roche et al. [7]. However, these authors reported a loss efficacy percentage of 44.9% and serious adverse events in 17.4% of patients; these values were 24.3% and 3.6% in our study, respectively.

Only five of our patients discontinued a biologic due to adverse events, all were treated with an anti-TNF drug. The adverse effects resolved upon discontinuation of the specific biologic or switch to an anti-TNF drug. No patients treated with anti-interleukins had to discontinue their treatment due to side effects. This result supports the long-term safety of biologic therapy.

We found that ustekinumab had the best drug survival in psoriatic patients who initiated biologic therapy at least 10 years ago. This result is consistent with those of previous studies on drug survival [2–4, 7, 9–11].

In addition, we found that patients being treated with efalizumab and infliximab showed a trend towards a significantly higher HR of switching than those receiving ustekinumab, but this trend was not observed with the other biologics. The reason for the higher probability of switching among patients receiving efalizumab could be related to the suspension of the marketing authorization for efalizumab in February 2009, which resulted in patients having to change treatment at that time [1]. Regarding infliximab, the higher probability of switching seen among patients receiving this biologic may be due to its intravenous administration route. Currently, there are several biologic treatment options administered subcutaneously that patients are more comfortable with. However, we did not have adequate data on the drug survival of biologics that are newly available on the market, such as secukinumab, ixekizumab or guselkumab, similar to the Lin et al. study [9].

Puig et al. [2] describe the drug survival of conventional and biologic therapies in patients with moderate to severe psoriasis in a real-world setting. Nevertheless, their study is a 2-year observational prospective study that only evaluates the first-line treatments. Drug survival decreases over time for all conventional and biologic therapies, mainly due to lack/loss of efficacy, eventual remission and side effects, depending on the study [2].

The limitations of our study are its single-center retrospective design, the limited number of patients included and its analysis of the real-world environment in which the data may be influenced by different times at which biologics are introduced onto the market.

## CONCLUSIONS

This real world-setting study shows maintenance of long-term efficacy and safety of biologic therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis who initiated biologic therapy at least 10 years ago. Long-term clinical practice studies of biological psoriasis treatments are essential to understand the behavior of these drugs in real life, outside the context of clinical trials.

## ACKNOWLEDGEMENTS

**Funding.** The journal's Rapid Service Fee was paid for by Fundación Profesor Novoa Santos (A Coruña, Spain).

**Authorship.** All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

**Author Contributions.** All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Laida Elberdín. The first draft of the manuscript was written by Laida

Elberdín and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Disclosures.** Laida Elberdín has participated in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Lilly, Novartis, Pfizer and Shire. Rosa M Fernández-Torres has participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis and in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Celgene, Janssen-Cilag, Leo, MSD, Novartis and Pfizer. Sabela Paradelo and Eduardo Fonseca have participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis and in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Almirall, Celgene, Janssen-Cilag, Leo, MSD, Novartis and Pfizer. Isabel Martín has participated in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Sanofi and Roche. María Mateos, Eva Blanco, Vanesa Balboa-Barreiro, María Inmaculada Gómez-Besteiro and María Outeda declare that they have no conflict of interest.

**Compliance with Ethics Guidelines.** This study was approved by the Ethic Committee for Clinical Investigation of Galicia (Protocol Code 2017/378) and classified as a post authorization prospective study by the Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Protocol code EFP-FAR-2017-01). Prior to inclusion into the study, each patient signed a written informed consent form. This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments.

**Data Availability.** All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

**Open Access.** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation,

distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERENCES

1. Baniandrés O, Pulido A, Silvente C, Suárez R, Lázaro P. Evolución clínica de los pacientes psori sicos tratados con efalizumab al suspender el fármaco. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:423–9.
2. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sulleiro S, Guisado C. Drug survival of conventional systemic and biologic therapies for moderate-to-severe psoriasis in clinical practice in Spain: prospective results from the SAHARA study. *J Dermatolog Treat*. 2020;31:344–51.
3. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:460–6.
4. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1148–58.
5. Elberdín L, Fernández-Torres R, Paradela S, et al. Ustekinumab treatment for moderate to severe psoriasis. Eight-year real-world follow-up of 61 cases in a tertiary level hospital. *J Dermatolog Treat*. 2019;31(7):698–701.
6. Fernández-Torres RM, Paradela S, Fonseca E. Long-term response to etanercept monotherapy in moderate to severe psoriasis: Assessment in daily practice by the maintenance of low values of PASI and BSA. *J Dermatolog Treat*. 2014;25:54–6.
7. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, et al. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat*. 2019;30:540–4.
8. Fonseca E, Iglesias R, Paradela S, Fernández-Torres RM, Elberdín L. Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(3):217–22.
9. Lin P, Wang S, Chi C. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep. Sci Rep*. 2018;8(1):1606.
10. Marinas JEC, Kim WB, Shahbaz A, Qiang JK, Greaves S. Survival rates of biological therapies for psoriasis treatment in real-world clinical practice: a Canadian multicentre retrospective study data collection. *Australas J Dermatol*. 2018;59:e11–4.
11. Cozzani E, Wei Y, Burlando M, Signori A, Parodi A. Serial biologic therapies in psoriasis patients: a 12-year, single-center, retrospective observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:37–44.



---

## **5. ESTUDIO II**

**Tratamiento con ustekinumab para la psoriasis moderada y grave. Seguimiento de 61 casos durante 8 años en un hospital de tercer nivel en práctica clínica real**



### Resumen

Los perfiles de eficacia y seguridad de ustekinumab en psoriasis moderada y grave se han mostrado en diferentes ensayos clínicos. No obstante, la experiencia en el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica muestra resultados diferentes entre los ensayos clínicos y la práctica clínica. Además, los estudios que evalúan la respuesta de ustekinumab en psoriasis en práctica clínica son limitados, así como los estudios que evalúan su eficacia a largo plazo en el entorno real. El presente estudio observacional retrospectivo evalúa la eficacia del tratamiento a largo plazo con ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada y grave según medidas secuenciales de PASI, en el área sanitaria de A Coruña.

Se incluyeron un total de 61 pacientes que llevaban al menos 3 meses a tratamiento con ustekinumab. De ellos, 50 pacientes habían sido tratados previamente con otros fármacos biológicos. La duración del tratamiento con ustekinumab fue de 43,4 (3,4-104,8) meses. En los pacientes que continuaban a tratamiento, el porcentaje que mantuvo una respuesta PASI90 fue de 72,1%, 78,3%, 70,0%, 83,3%, 96,2%, 91,7% y 100,0%, y de PASI 0 fue de 68,9%, 73,9%, 67,50%, 80,6%, 96,2%, 91,7 % y 100,0% a los 3, 12, 24, 36, 60, 84 y 96 meses de tratamiento respectivamente.

Ustekinumab se suspendió en 16 (26,2%) pacientes, de los cuales 6 (37,5%) fueron pacientes no respondedores primarios y 4 (25%) no respondedores secundarios. Las otras causas de suspensión de tratamiento fueron: 2 (12,5%) pacientes por embarazo, 2 (12,5%) por pérdida de seguimiento, 1 (6,25%) por contraindicación (diagnóstico de síndrome mielodisplásico) y 1 (6,25%) por mal control articular a pesar de buen control de las lesiones cutáneas. En ningún paciente se suspendió el tratamiento por efectos adversos.

Los resultados obtenidos en este estudio han sido publicados en “J Dermatolog Treat” en Abril de 2019:

*Elberdín L, Fernández-Torres R, Paradela S, Blanco E, Outeda M, Martín I, Fonseca E. Ustekinumab treatment for moderate to severe psoriasis. Eight-year real-world follow-up of 61 cases in a tertiary level hospital. J Dermatolog Treat. 2020;31(7):698-701. doi: 10.1080/09546634.2019.1605140.*

Online ISSN: 1471-1753.

Factor de impacto JCR 2019: 2.156.

## Ustekinumab treatment for moderate to severe psoriasis. Eight-year real-world follow-up of 61 cases in a tertiary level hospital

L. Elberdín<sup>a</sup>, Rm Fernández-Torres<sup>b</sup>, S. Paradelo<sup>b</sup>, E. Blanco<sup>b</sup>, M. Outeda<sup>a</sup>, I. Martín<sup>a</sup> and E. Fonseca<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, Spain; <sup>b</sup>Department of Dermatology, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, Spain

### ABSTRACT

**Background:** Efficacy and safety profiles of ustekinumab have been proved in numerous clinical trials. However, relevant variations with daily practice have been shown and few studies value the long-term response maintenance.

**Objective:** To evaluate the efficacy of long-term ustekinumab therapy in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis in a real-world setting.

**Methods:** Observational retrospective follow-up study including patients receiving ustekinumab at least 3 months in our department. Efficacy was expressed as percentage of patients achieving Psoriasis area and severity index (PASI) 50, PASI75, and PASI90 and maintaining PASI  $\leq 5$ ,  $\leq 3$ , and 0 every 3 months during the first year of treatment, and every 12 months to the end of follow-up or to withdrawal from the study.

**Results:** Sixty-one patients. Fifty patients had previously been treated with other biologic therapies. The percentage of patients maintaining PASI90 was 72.1, 78.3, 70.0, 83.3, 96.2, 91.7, and 100.0%, and PASI value maintained 0 in 68.9, 73.9, 67.50, 80.6, 96.2, 91.7, and 100.0% at 3, 12, 24, 36, 60, 84, and 96 months. Ustekinumab was discontinued in 26.2% of patients. No patients were withdrawn because of adverse events.

**Conclusions:** This real world-setting study shows maintenance of long-term efficacy and safety of ustekinumab treatment in moderate-severe plaque psoriasis in daily practice through 8 years.

### ARTICLE HISTORY

Received 25 March 2019  
Accepted 28 March 2019

### KEYWORDS

Ustekinumab; psoriasis;  
biologic therapy; real-world setting

### Introduction

Ustekinumab is a human monoclonal antibody that binds to the shared p40 subunit of interleukins 12 and 23, blocking signaling of their cognate receptors (1,2). Efficacy and safety profiles of ustekinumab have been studied in clinical trials (PHENIX-1, PHENIX-2, and ACCEPT) (1–3). Maximum efficacy was observed at about week 24, and these response rates were generally maintained through week 40 (1).

In the PHENIX-1 study, the response remained stable for most patients until 3 years of treatment (dosage 45 mg: 62.7%; 90 mg: 72.2%) (4). As a whole, in the PHENIX-1 follow-up, 79.8% of the patients included in week 0 were still in the study at 3 years, with similar percentages for both doses. The most frequent causes of treatment discontinuation were adverse effects and lack of response, considered a response lower than Psoriasis area and severity index (PASI) 50 at week 28. In the 5 year follow-up data, a high percentage of the population maintains a clinical response PASI75 (dosage 45 mg: 63.4%; 90 mg: 72.0%) (4).

However, the experience in the treatment of psoriasis with biological therapies has shown relevant variations between the results of clinical trials and those obtained in daily practice (5–8). Psoriasis response data to ustekinumab in clinical practice are scarce, such as studies evaluating long-term efficacy.

This study evaluates the efficacy of long-term ustekinumab therapy in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis

based on sequential PASI measures, after an initial period of 16 weeks of treatment, in a real-world setting.

### Material and methods

This is an observational retrospective follow-up study including patients with moderate to severe plaque-type psoriasis receiving ustekinumab 45 mg every 12 weeks if weight  $<100$ kg, and 90mg every 12 weeks if weight  $>100$ kg, after dosage regimen induction. These patients have follow-up at the Department of Dermatology of University Hospital of La Coruña (Spain) from January 2010 to May 2018. Ustekinumab injections were administered during follow-up visits.

PASI and BSA responses were evaluated before ustekinumab administration during the first year of treatment, and every 12 months to the end of follow-up or to withdrawal from the study due to poor tolerance, lack of efficacy, or adverse events.

The response to ustekinumab was evaluated in comparison with the baseline PASI score for ustekinumab (course baseline). In addition, efficacy was expressed as the percentage of patients achieving PASI50, PASI75, and PASI90 (reduction of at least 50, 75, and 90%, respectively, in PASI compared with baseline) and the percentage of patients maintaining absolute values of PASI  $\leq 5$ ,  $\leq 3$ , and 0 (8,9).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population.

	Total population <sup>a</sup>	Continued population <sup>b</sup>	Discontinued population <sup>c</sup>
Number of patients, n (%)	61 (100.0)	45 (73.8)	16 (26.2)
Gender, n (%)			
Male	40 (65.6)	30 (66.7)	10 (62.5)
Female	21 (34.4)	15 (33.3)	6 (37.5)
Diagnosis, n (%)			
Psoriasis	51 (83.6)	39 (86.7)	12 (75.0)
Psoriatic arthritis	10 (16.4)	6 (13.3)	4 (25.0)
Ustekinumab treatment			
Duration in months, median (range)	43.4 (3.4–104.8)	64.6 (7.3–104.8)	30.2 (3.4–74.5)
Dosage			
45 mg, n (%)	48 (78.7)	35 (77.8)	13 (81.2)
90 mg, n (%)	13 (21.3)	10 (22.2)	3 (18.8)
Patients who had previously received other biological drugs n (%)	50 (82.0)	37 (82.2)	13 (81.2)
Biological medicines, n (%)			
Etanercept	47 (94.0)	35 (94.6)	12 (75.0)
Adalimumab	21 (42.0)	15 (40.5)	6 (37.5)
Infliximab	9 (18.0)	5 (13.5)	4 (25.0)
Secukinumab	3 (6.0)	3 (8.1)	0 (0.0)
Golimumab	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
Efalizumab	2 (4.0)	2 (5.4)	0 (0.0)
Reason of discontinuation, n (%)			
Primary failure	27 (54.0)	21 (56.8)	6 (46.1)
Secondary failure	16 (32.0)	11 (29.7)	5 (38.5)
Contraindication	5 (10.0)	3 (8.1)	2 (15.4)
Side-effects	2 (4.0)	2 (5.4)	0 (0.0)

<sup>a</sup>Demographic and clinical characteristics of all of the study population.

<sup>b</sup>Demographic and clinical characteristics of patients who continued ustekinumab at the end of the study.

<sup>c</sup>Demographic and clinical characteristics of patients who discontinued ustekinumab during the study.

Failure on biological therapies was categorized into primary failure, secondary failure, and side-effects. Primary failure was defined as an insufficient response (patients not achieving PASI 50) at week 12–16, according to the medication. Secondary failure was defined as the loss of response (PASI > 50% of initial value) in a patient who had previously achieved PASI 50 response at week 12 (9).

#### Inclusion criteria

- Patients aged 18 years or older.
- Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis treated with ustekinumab at least 3 months.
- PASI score  $\geq 10$  at the time of the first administration of ustekinumab or at the initiation of a biologic therapy, if this treatment and ustekinumab were successively administered.

#### Exclusion criteria

- Patients with erythrodermic, guttate, or pustular psoriasis.
- Evidence of other skin conditions that would interfere with the evaluation of psoriasis.

#### Ethics and authorizations

This study was approved by the Ethic Committee for Clinical Investigation of Galicia (Protocol code 2017/378) and classified as a post-authorization prospective study by the Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Protocol code EFP-FAR-2017-01). Previous to its inclusion into the study a written informed consent was obtained from each patient.

#### Statistics

We carried out a descriptive analysis of all of the variables included in the study. The quantitative variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation (SD), or as the median and

range. The qualitative variables were expressed as an absolute value (n) and percentage. The statistical analysis was carried out using version 19.0 of the program SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL).

## Results

### Demographic and treatment characteristics

A total of 61 patients were included. The 16.4% had psoriatic arthritis, displaying mainly dermatological symptoms. The duration of ustekinumab treatment was 43.4 (3.4–104.8) months. Most of the patients were treated with the 45 mg dose of ustekinumab (78.7% 45 mg vs. 21.3% 90 mg).

A total of 11 patients were naïve to biologics when ustekinumab was initiated. A total of 50 patients had previously been treated with other biologic therapies. The 50.0% was treated with one biologic drug, 34.0% with two, 12.0% with three, 2.0% with four, and 2.0% with five. The main reason to discontinuation of previous biologic therapy was primary failure (54.0%), followed to secondary failure (32.0%), contraindication (10.0%), and side-effects (4.0%).

The demographic and clinical characteristics of the study population are summarized in Table 1.

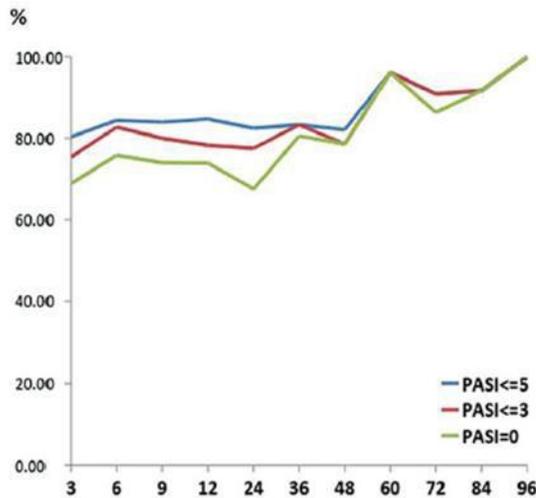
### Treatment response

Ustekinumab was discontinued in 16 patients (26.2%). The median duration of treatment in patients who had to discontinue ustekinumab was 30.2 (3.4–74.5) months and in patients who maintained treatment at the end of study time was 64.4 (7.3–104.8) months.

Of the 16 patients who discontinued treatment, 3 (18.8%) were naïve to biologic therapy. A total of 6 patients (37.5%) were primary nonresponders to ustekinumab and 4 patients (25.0%) were secondary nonresponders. Two patients (12.5%) discontinued ustekinumab due to pregnancy, two others (12.5%) due to loss of follow-up, one patient (6.25%) for contraindication (diagnosis of

**Table 2.** Results of PASI responses (number of patients and percentage) over time.

Months	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96
Total patients	61	58	50	46	40	36	28	26	22	12	7
PASI50, n (%)	49 (80.3)	49 (84.5)	44 (88.0)	41 (89.1)	33 (82.5)	32 (88.9)	27 (96.4)	25 (96.2)	20 (90.9)	12 (100.0)	7 (100.0)
PASI75, n (%)	47 (77.1)	48 (82.8)	40 (80.0)	37 (80.4)	33 (82.5)	31 (86.1)	23 (82.1)	25 (96.2)	20 (90.9)	12 (100.0)	7 (100.0)
PASI90, n (%)	44 (72.1)	45 (77.6)	39 (78.0)	36 (78.3)	28 (70.0)	30 (83.3)	22 (78.6)	25 (96.2)	19 (86.4)	11 (91.7)	7 (100.0)

**Figure 1.** Maintenance of response expressed as the percentage of patients with PASI ≤ 5, ≤ 3, and 0 over time.

myelodysplastic syndrome), and one patient (6.25%) due to poor control of arthritis despite achieving a satisfactory response of cutaneous lesions. No patients were withdrawn because of adverse events.

The demographic and clinical characteristics of patients who continued and discontinued ustekinumab treatment at the end of study time are summarized in Table 1.

#### Efficacy measures

The percentage of patients maintaining PASI75 at 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, and 96 months was 77.1, 82.8, 80.4, 82.5, 86.1, 82.1, 96.2, 90.9, 100.0, and 100.0% respectively, whereas the percentage maintaining PASI90 was 72.1, 77.6, 78.3, 70.0, 83.3, 78.6, 96.2, 86.4, 91.7, and 100.0%.

Results of PASI over time are summarized in Table 2.

The percentage of patients maintaining absolute values of PASI ≤ 5 at 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, and 96 months was 80.3, 84.5, 84.8, 82.5, 83.3, 82.1, 96.2, 90.9, 91.7, and 100.0% of patients. PASI remained ≤ 3 in 75.4, 82.8, 78.3, 77.5, 83.3, 78.6, 96.2, 90.9, 91.7, and 100.0% of patients. PASI value was 0 in 68.9, 75.9, 73.9, 67.5, 80.6, 78.6, 96.2, 86.4, 91.7, and 100.0%.

Long-term response, expressed as the percentage of patients maintaining absolute values of PASI ≤ 5, ≤ 3, and 0, is summarized in Figure 1.

#### Discussion

This observational retrospective follow-up study, based on 61 patients, describes a real-world use of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. This report provides valuable insight into the

efficacy and safety of ustekinumab in clinical practice for up to 8 years of continual use.

The efficacy and safety of ustekinumab have been demonstrated in several clinical trials. In the PHENIX 1 trial, PASI75 response rates at 12 weeks were 74% for patients who received ustekinumab 45 mg, and 68% for patients who received 90 mg (1). The corresponding rates were 73 and 71% in the PHENIX 2 trial (2) and 67 and 74% in the ACCEPT trial (3). The efficacy data PASI75 in our series at week 12 were 77.1%, that is comparable to the results from pivotal studies PHENIX 1, PHENIX 2, and ACCEPT.

There is one clinical trial evaluating ustekinumab efficacy and safety through 5 years follow-up in the PHENIX 1 (4). This study represented the longest evaluation of efficacy and safety among psoriasis studies of biological agents conducted at that moment. To describe long-term efficacy in the initial responders population, Kimball et al. analyzed the proportions of patients achieving PASI 75, 90, and 100 (complete clearance) in the ustekinumab 45 and 90 mg groups from week 40 to 244. At week 244, PASI 75 (79.1 and 80.8%), PASI 90 (47.8 and 58.9%), and PASI 100 (31.3 and 38.4%) responses were achieved in the 45 and 90mg groups, respectively. In our study, the proportions of patients achieving PASI 75, 90, and 100 (absolute PASI = 0) at 60 months (244 weeks) were 96.2% in all cases.

Although these clinical trials have demonstrated ustekinumab efficacy, there are few studies evaluating long-term ustekinumab efficacy in daily practice.

There is one study evaluating efficacy at 36 weeks in 36 patients treated with ustekinumab in clinical practice (10). At week 12, 91.7% of patients maintained PASI 50 response, 75.0% PASI 75, and 58.3% PASI 90. The responses rates PASI 50, PASI 75, and PASI 90 at week 24 were 83.3, 69.4, and 63.9% respectively, and 88.8, 86.1, and 72.2% at week 36. The response rate was increasing over time, as in our study. They concluded that the probability of response appears to be lower in patients weighing >100kg and treated with 90mg doses and in those in whom anti-TNF- $\alpha$  therapy had previously failed. In our population, the proportion of patients treated with a dose of ustekinumab 90mg was similar in patients who discontinued and continued treatment (18.8 vs. 22.2%). Furthermore, the proportion of patients who had previously received other biological drugs was similar in patients who discontinued and continued treatment too (81.2 vs. 82.2%).

Another study assesses the real-life utility of this agent in the UK and Ireland up to 12 months. Laws et al. (7) included 129 patients from 10 clinical centers between March 2009 and September 2010. At week 16 of therapy, PASI 50 was observed in 82.7% (105/127) of patients, PASI 75 in 63.0% (80/127), and PASI 90 in 29.1% (37/127). At 6 months of therapy, PASI 75 was achieved in 66.7% (52/78) of patients, and at 12 months in 65.5% (19/29) (7). These response rates are lower than in our study, at 6 months PASI 75 was achieved in 82.8% of patients, and at 12 months in 80.4%.

On the other hand, the analysis of survival of biologic treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and registry (PSOLAR) showed drug survival was superior for ustekinumab compared with infliximab, adalimumab, and etanercept (11). The median duration of registry ustekinumab treatment follow-up

until stop/switch for first-line, second-line, and third-line treatments was 1.98, 2.88, and 3.49 years, respectively. For first-line ustekinumab users who discontinued biologic therapy, median duration of treatment was 613 d, for second-line therapy 621 d, and for third-line therapy 592 d. In our study, the median duration of treatment in patients who discontinued therapy was higher, 30.2 (3.4–74.5) months, that correspond to 914 (103–2254) d. In that study, 8.6% of patients discontinued ustekinumab for first-line use. Trends were generally similar for second-line and third-line therapies, although the proportions of patients who discontinued treatment were numerically higher than those for first-line therapy. The most common reason for discontinuing treatment was lack of effectiveness for each treatment cohort and for each line of therapy. In our population, 26.2% of patients discontinued ustekinumab treatment, and the main reason was lack of response too, although no patients were withdrawn because of adverse events. It must be taken into account that the patients' follow-up time was longer in our population.

In relation to safety, Kimball et al. (4) presented safety observations through up to 5 years of follow-up. They observed adverse effects generally consistent with previous reports of the same population at earlier follow-up. There was no evidence of an increase in the number of adverse effects with increased duration of exposure. In our study, we do not find any important adverse events, so that confirms the safety of ustekinumab in long-term treatment.

In addition, we have also confirmed ustekinumab efficacy by maintaining low absolute PASI values, namely PASI < 5, PASI < 3, and PASI = 0. In our population, a high percentage of patients who continue ustekinumab therapy maintain PASI 0 values throughout the follow-up period. In our opinion, maintenance of low PASI absolute values may be a most useful measure than PASI reduction referred to the pretreatment status, which not always means enough improvement for the patient. This objective evaluation mode is especially useful for long term responses in biologically treated patients followed in daily practice settings (8,9), including patients chaining successive biological and non-biological therapies.

There is unanimity about the need for clinical practice studies on the biological treatments for psoriasis, especially in long term. However, the continuous development and promotion of new drugs in this field prioritizes the studies on them, making it difficult to know data on efficacy and safety in the longer term of older medications with a profile that allows a very long use.

In summary, this real world-setting study shows maintenance of long-term efficacy and safety of ustekinumab treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis in daily practice. We emphasize the need for studies of long-term clinical practice of biological treatments for psoriasis that offer high profiles of efficacy and safety.

#### Disclosure statement

Laida Elberdín has participated in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Novartis, Pfizer, and Shire.

Rosa M. Fernández-Torres has participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis and in continuing medical education events

supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Celgene, Janssen-Cilag, Leo, MSD, Novartis, and Pfizer.

Sabela Paradela and Eduardo Fonseca have participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis and in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Almirall, Celgene, Janssen-Cilag, Leo, MSD, Novartis, and Pfizer.

Isabel Martín has participated in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Sanofi, and Roche.

#### References

- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, 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*. 2008;371:1665–1674.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, 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;371:1675–1684.
- Young MS, Horn EJ, Cather JC. The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7:9–13.
- Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1535–1545.
- Warren RB, Brown BC, Lavery D, et al. Biologic therapies for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2009;160:162–169.
- Warren RB, Brown BC, Lavery D, et al. Adalimumab for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2010;163:859–862.
- Laws PM, Downs AM, Parslew R, et al. Practical experience of ustekinumab in the treatment of psoriasis: experience from a multicentre, retrospective case cohort study across the U.K. and Ireland. *Br J Dermatol*. 2012;166:189–195.
- Fernández-Torres RM, Paradela S, Fonseca E. Long-term response to etanercept monotherapy in moderate to severe psoriasis: assessment in daily practice by the maintenance of low values of PASI and BSA. *J Dermatolog Treat*. 2014;25:54–56.
- Fonseca E, Iglesias R, Paradela S, et al. Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting. *J Dermatolog Treat*. 2015; 26:217–222.
- Ruiz Salas V, Puig L, Alomar A. Ustekinumab in clinical practice: response depends on dose and previous treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:508–513.
- Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1148–1158.



---

## **6. ESTUDIO III**

**Monitorización farmacocinética de ustekinumab en psoriasis moderada y grave en práctica clínica real**



### Resumen

La evidencia sobre el beneficio de la monitorización farmacocinética de terapias biológicas en pacientes con psoriasis es cada vez mayor. En relación a ustekinumab, la evidencia disponible es todavía limitada. Este estudio evalúa la correlación entre las concentraciones mínimas en sangre de ustekinumab y AUA con la respuesta clínica en pacientes con psoriasis en placas moderada y grave, en un entorno real. Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en el Área Sanitaria de A Coruña en el que se incluyó un total de 59 pacientes en el período de septiembre 2017 a marzo 2022.

Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de la respuesta clínica en el momento de la extracción de la muestra sanguínea: 48 (81,4%) pacientes respondedores óptimos ( $PASI \leq 3$ ) y 11 (18,6%) pacientes respondedores subóptimos ( $PASI > 3$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a características demográficas y clínicas, excepto un valor de PASI más alto al inicio del tratamiento con ustekinumab ( $p=0,036$ ), menor tiempo de tratamiento con ustekinumab ( $p=0,009$ ) y mayor peso corporal ( $p=0,044$ ) en el grupo de respondedores subóptimos.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de ustekinumab del grupo de respondedores óptimos y de respondedores subóptimos: 0,7  $\mu\text{g/ml}$  (rango <0,1-1,8) frente a 0,4  $\mu\text{g/ml}$  (rango <0,1-0,8) respectivamente ( $p=0,007$ ). Se detectó una correlación positiva entre la concentración de ustekinumab y la respuesta clínica (valor  $PASI \leq 3$ ) ( $p=0,009$ ). Para determinar la menor concentración de ustekinumab para lograr la respuesta clínica, se diseñó una curva ROC en la que se encontró un valor de corte de 0,6  $\mu\text{g/ml}$  de concentración de ustekinumab (sensibilidad 60%, especificidad 81%). Se detectaron AUA en 2 (3,4%) muestras, ambas en pacientes del grupo de respuesta subóptima.

Los resultados obtenidos en este estudio han sido publicados en “Front Med (Lausanne)” en Diciembre de 2022:

*Elberdín L, Fernández-Torres RM, Mateos M, Outeda M, Blanco E, Gómez-Besteiro MI, Martín-Herranz I, Fonseca E. Real-world use of ustekinumab therapeutic drug monitoring in moderate to severe psoriasis. Front Med (Lausanne). 2022;9:1017323. doi: 10.3389/fmed.2022.1017323.*

Online ISSN: 2296-858X.

Factor de impacto JCR 2021: 5.058.



## OPEN ACCESS

EDITED BY  
Giovanni Damiani,  
University of Milan, ItalyREVIEWED BY  
Riccardo Borroni,  
Humanitas University, Italy  
Mar Llamas-Velasco,  
Hospital of the Princess, Spain  
Beniamin Oskar Grabarek,  
University of Technology in Katowice,  
Poland\*CORRESPONDENCE  
Laida Elberdin  
lada.elberdin@gmail.comSPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Dermatology,  
a section of the journal  
Frontiers in MedicineRECEIVED 11 August 2022  
ACCEPTED 23 November 2022  
PUBLISHED 08 December 2022CITATION  
Elberdin L, Fernández-Torres RM,  
Mateos M, Outeda M, Blanco E,  
Gómez-Besteiro MI, Martín-Herranz I  
and Fonseca E (2022) Real-world use  
of ustekinumab therapeutic drug  
monitoring in moderate to severe  
psoriasis.  
*Front. Med.* 9:1017323.  
doi: 10.3389/fmed.2022.1017323COPYRIGHT  
© 2022 Elberdin, Fernández-Torres,  
Mateos, Outeda, Blanco,  
Gómez-Besteiro, Martín-Herranz and  
Fonseca. This is an open-access article  
distributed under the terms of the  
Creative Commons Attribution License  
(CC BY). The use, distribution or  
reproduction in other forums is  
permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s)  
are credited and that the original  
publication in this journal is cited, in  
accordance with accepted academic  
practice. No use, distribution or  
reproduction is permitted which does  
not comply with these terms.

# Real-world use of ustekinumab therapeutic drug monitoring in moderate to severe psoriasis

Laida Elberdin<sup>1\*</sup>, Rosa M. Fernández-Torres<sup>2</sup>, María Mateos<sup>1</sup>,  
María Outeda<sup>1</sup>, Eva Blanco<sup>2</sup>, María I. Gómez-Besteiro<sup>3</sup>,  
Isabel Martín-Herranz<sup>1</sup> and Eduardo Fonseca<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Pharmacy, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, Spain, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, Spain, <sup>3</sup>Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, Spain**Introduction:** There is growing evidence that therapeutic drug monitoring of biologic therapy is beneficial in psoriatic patients. With respect to ustekinumab, the available evidence has not shown any relationship yet. The objective of this study is to identify correlations among ustekinumab trough concentrations, anti-ustekinumab antibodies and clinical response in moderate-to-severe plaque psoriasis patients, in a real-world setting.**Methods:** Observational prospective follow-up study in psoriatic patients treated with ustekinumab. Patients were classified in optimal (PASI  $\leq$  3) and suboptimal responders (PASI  $>$  3). Mann-Whitney *U* test and Spearman's rank correlation coefficient were used. Receiver-operator characteristic curve analysis was performed to identify ustekinumab concentration cut-off to achieve optimal response. A *p*-value  $<$  0.05 was considered statistically significant.**Results:** A total of 59 patients were included. Forty-eight patients (81.4%) corresponded to optimal responders and 11 (18.6%) to suboptimal responders. There was significant difference to ustekinumab concentrations: 0.7  $\mu$ g/mL (range  $<$ 0.1–1.8) vs. 0.4  $\mu$ g/mL (range  $<$ 0.1–0.8) respectively (*p* = 0.007). Positive correlation between ustekinumab concentration and psoriasis area and severity index (PASI) value was detected (*p* = 0.009). A cut-off value of 0.6  $\mu$ g/mL ustekinumab concentration was found to achieve clinical response. Anti-ustekinumab antibodies were detected in 2 (3.4%) samples, both suboptimal responders.**Conclusion:** A positive correlation exists between ustekinumab concentration and clinical response (optimal response PASI values  $\leq$  3) in blood draws performed before drug administration. The measurement of anti-ustekinumab antibodies could be considered in treatment failure.

## KEYWORDS

ustekinumab, psoriasis, therapeutic drug monitoring, biologic therapy, real-world

## Introduction

Psoriasis is a chronic, inflammatory skin disease recognized by the World Health Organization as a major global health problem. This disease affects 2–4% of the population (1). Psoriasis treatment has developed with the appearance of biological agents. These biologics target key mediators such as tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)-12/23, or IL-17A (2). Biologics have been shown to be highly effective for naïve patients. Nevertheless, the response may decrease over time and lead to treatment discontinuation/switching. Lack of effectiveness is the most common reason for stopping biologics (3).

Ustekinumab is a human monoclonal antibody targeted on the p40 subunit that is shared by interleukins 12 and 23. Its efficacy has been studied in the pivotal PHOENIX trials (2, 4). The few real-world studies have demonstrated the maintenance of long-term efficacy of ustekinumab treatment in moderate-severe plaque psoriasis in daily practice, even for 8 years (5). Nevertheless, many patients do not respond or lose response during ustekinumab treatment.

Therapeutic drug monitoring (TDM) aids in clinical decision making. It consists of measuring the serum concentrations of drugs and/or anti-drug antibodies in clinical practice. (6). In inflammatory bowel disease or rheumatoid arthritis, it has been demonstrated that adequate biologicals serum concentrations are associated with a good clinical response. Mounting evidence shows that TDM of biopharmaceuticals in psoriasis is beneficial too (7). However, studies on the immunogenicity and the clinical relevance of TDM of ustekinumab in psoriatic patients are scarce. This practice is not yet fully implemented, as is the case for tumor necrosis factor- $\alpha$  (adalimumab, etanercept, or infliximab) (7).

This study evaluates the correlation between ustekinumab trough concentrations and anti-ustekinumab antibodies (AUAs) with clinical response in patients with moderate to severe plaque psoriasis, in a real-world setting.

## Materials and methods

### Study design and patients

Observational prospective follow-up study. Patients with moderate to severe plaque type psoriasis treated with ustekinumab by Department of Dermatology of University Hospital of La Coruña (Spain) from September 2017 to March 2022 were included. Ustekinumab dosage was 45 mg every 12 weeks if patient weight was <100 kg, and 90 mg every 12 weeks if weight was  $\geq$ 100 kg, after administration drug in 0 and 4 weeks (dosage regimen induction). Ustekinumab injections were administered during follow-up visits ensuring adherence to treatment. Patients weighing <100 kg could

modify the dose to 90 mg every 12 weeks if they did not achieve a good response. Patients were candidates for inclusion in the study if they were at least 18 years old and treated with ustekinumab for  $\geq$ 6 months.

### Measurement of serum ustekinumab and anti-ustekinumab antibodies levels

The serum samples for measurement ustekinumab and AUAs concentration were drawn immediately prior to ustekinumab administration during routine clinics visits.

The collection, preparation of serum samples and quantification of drug and anti-drug antibodies were performed as in our etanercept and anti-etanercept antibody quantification study (8). Free ustekinumab and AUAs concentration were determined using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA; PROMONITOR<sup>®</sup>-UTK and PROMONITOR<sup>®</sup>-anti-UTK method, Grifols<sup>®</sup>, Deno, Spain). PROMONITOR<sup>®</sup>-UTK and PROMONITOR<sup>®</sup>-anti-UTK test validated by Shankar white paper and FDA guidelines (8). The ustekinumab assay has a limit of quantification of 0.132  $\mu$ g/mL and a lower limit of detection of  $\leq$ 0.111  $\mu$ g/mL. With regard to AUAs, the assay has a quantification limit of 3 AU/mL and a minimum detection limit of 1.9 AU/mL. AUAs were considered positive when the concentration exceeded 3 AU/mL.

### Clinical response

Psoriasis area and severity index (PASI) was evaluated at baseline and at extractions time. Clinical response to ustekinumab treatment was assessed using absolute PASI at the extraction time of serum sampling. Optimal response was defined to PASI values  $\leq$  3, according to our previous studies (5, 9), and treatment goal (Physician's Global Assessment of clear or nearly clear and/or PASI < 2) in the British Association of Dermatologists' guidelines for biologic therapy for psoriasis and practical update of the recommendations published by the psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology on the treatment of psoriasis with biologic therapy (1, 10).

The failure of biological therapies was classified into primary failure, secondary failure, and side effects, according to our previous studies (5, 8, 11, 12).

Based on the efficacy of ustekinumab treatment, patients were classified into two groups: optimal responders (PASI  $\leq$  3) and suboptimal responders (PASI > 3).

### Ethics and authorizations

The Ethic Committee for Clinical Investigation of Galicia (Spain) approved this study (Protocol Code 2017/378). It was

classified as postauthorization prospective study by the Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Protocol code EFP-FAR-2017-01). All patients provided written informed consent before inclusion in the study. This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments.

## Statistics

Statistical analyses were conducted with SPSS statistics version 24.0. Differences between groups were analyzed by Mann-Whitney *U* test. Correlations between ustekinumab and AUs concentration and PASI value were assessed using Spearman's rank correlation coefficient. Receiver-operator characteristic (ROC) curve analysis was performed to identify ustekinumab concentration cut-off to achieve optimal response. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### Patient characteristics

All patients with moderate to severe psoriasis treated at our hospital who met the inclusion criteria were included, a total of 59 patients were enrolled. The psoriatic arthritis comorbidity was diagnosed in 13.6%, patients displaying mainly dermatological symptoms. Most patients received a 45 mg ustekinumab dose. Four patients (6.8%) received a 90 mg ustekinumab dose despite weighing <100 kg due to insufficient response. Only one patient was co-treated with methotrexate. Forty-seven patients (79.7%) had previously been treated with at least one biological (Table 1).

### Relationship between ustekinumab and anti-ustekinumab antibodies concentrations and clinical response

Patients were divided into two efficacy groups at extraction sample moment: 48 (81.4%) were optimal responders (PASI ≤ 3) and 11 (18.6%) were suboptimal responders (PASI > 3). In the group of optimal responders, 83.3% of patients had PASI 0, 85.4% PASI ≤ 1, and 93.8% PASI ≤ 2. Table 2 summarizes the clinical characteristics of efficacy groups.

There was no significant difference between efficacy groups in demographic and clinical characteristics, except for PASI at initial ustekinumab treatment values (*p* = 0.036), treatment time with ustekinumab treatment (*p* = 0.009) and body-weight (*p* = 0.044). Suboptimal responders group had higher PASI at initial ustekinumab treatment and body-weight than

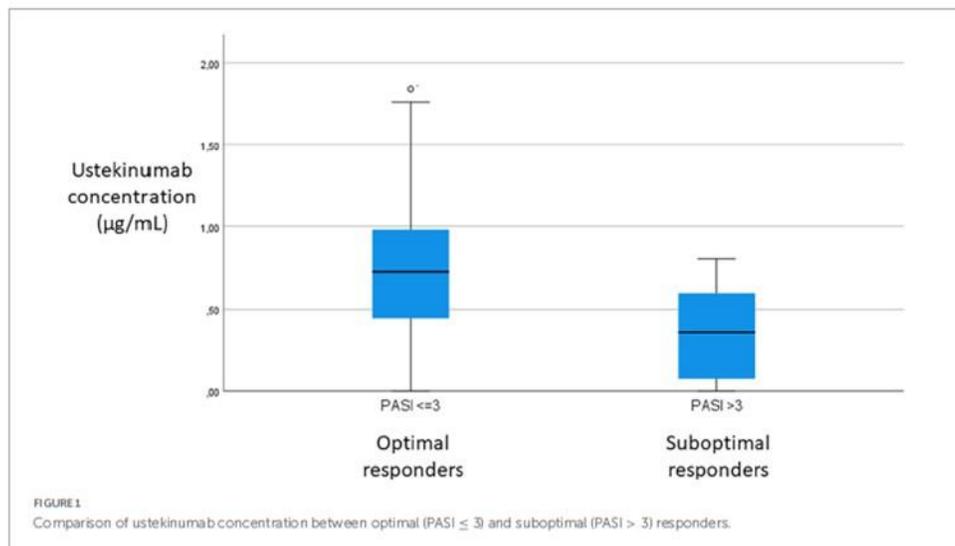
TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of the study population.

Demographic characteristics	
Male [n (%)]	39 (66.1)
Weight in kg [median (range)]	80.0 (50.0–128.0)
Body mass index in Kg/m <sup>2</sup> [median (range)]	27.7 (19.0–47.0)
Clinical characteristics	
Diagnosis [n (%)]	
Psoriasis	51 (86.4)
Psoriatic arthritis	8 (13.6)
Age at diagnosis in years [median (range)]	30.0 (3.0–73.0)
PASI at baseline [median (range)]	11.8 (2.7–35.6)
BSA at baseline [median (range)]	15.0 (3.0–67.0)
Initial PASI ustekinumab treatment [median (range)]	10.8 (0.0–35.6)
Initial BSA ustekinumab treatment [median (range)]	12.5 (0.0–60.0)
Ustekinumab treatment	
Duration in months [median (range)] Dosage	33.3 (6.0–142.7)
45 mg [n (%)]	44 (74.6)
90 mg [n (%)]	15 (25.4)
Patients who had previously received other biological drugs and reason of discontinuation [n (%)]	47 (79.7)
Etanercept	42 (89.4)
Primary failure	19 (45.2)
Secondary failure	15 (35.7)
Adverse events	5 (11.9)
Others	3 (7.2)
Adalimumab	17 (36.2)
Primary failure	3 (17.6)
Secondary failure	10 (58.8)
Anti-adalimumab antibodies	4 (23.6)
Infliximab	5 (10.6)
Primary failure	1 (20.0)
Secondary failure	1 (20.0)
Anti-infliximab antibodies	2 (40.0)
Adverse events	1 (20.0)
Secukinumab	3 (6.4)
Primary failure	0 (0.0)
Secondary failure	3 (100.0)
Efalizumab	2 (4.3)
Primary failure	1 (50.0)
Secondary failure	0 (0.0)

optimal responders. Median ustekinumab concentrations were higher for optimal responders than for suboptimal: 0.7 µg/mL (range <0.1–1.8) vs. 0.4 µg/mL (range <0.1–0.8) (*p* = 0.007). Positive correlation between ustekinumab concentration and PASI value (*p* = 0.009) was detected. To determine the lower ustekinumab concentration to achieve clinical response (PASI ≤ 3), we designed a ROC curve. We have found a cut-off value of 0.6 µg/mL ustekinumab concentration (sensitivity 60%, specificity 81%) (Figures 1, 2).

TABLE 2 Clinical characteristics of the two efficacy groups: optimal (PASI  $\leq 3$ ) and suboptimal (PASI  $> 3$ ) responders.

	Optimal responders	Suboptimal responders	<i>p</i>
Total patients [ <i>n</i> (%)]	48 (81.4)	11 (18.6)	–
PASI at baseline [median (range)]	11.3 (2.7–35.6)	23.0 (9.0–28.5)	0.112
PASI at initial ustekinumab treatment [median (range)]	10.3 (0.0–35.6)	14.4 (7.6–34.2)	0.036
Treatment time with ustekinumab, months [median (range)]	47.2 (6.0–142.7)	15.2 (6.5–58.3)	0.009
<b>Ustekinumab dosage</b>			
45 mg [ <i>n</i> (%)]	38 (79.2)	6 (50.5)	0.094
90 mg [ <i>n</i> (%)]	10 (20.8)	5 (45.5)	
Weight in kg [median (range)]	78.0 (50.0–117.0)	88.0 (71.0–128.0)	0.044
Body mass index (BMI) (Kg/m <sup>2</sup> ) [median (range)]	27.5 (19.0–38.5)	27.4 (19.0–47.0)	0.086
Ustekinumab dose/body-weight (mg/kg) [median (range)]	0.7 (0.5–1.2)	0.6 (0.5–1.0)	0.992
PASI at the extraction sample time [median (range)]	0.0 (0.0–3.0)	6.0 (4.0–21.9)	0.000
Ustekinumab concentration (µg/mL) [median (range)]	0.7 (<0.1–1.8)	0.4 (<0.1–0.8)	0.007
Samples positive anti-ustekinumab antibodies [ <i>n</i> (%)]	0 (0.0)	2 (18.2)	0.003

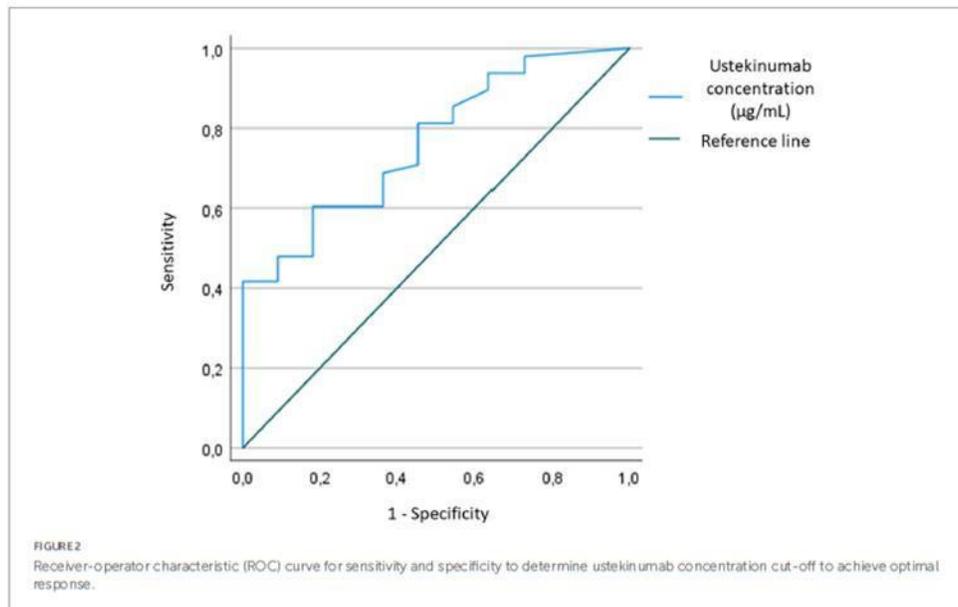


Anti-ustekinumab antibodies were detected in only two samples (3.4%), both patients in suboptimal responders' group. In the first patient, 8.6 UA/ml and no ustekinumab concentration were detected at 9.3 months of treatment, with a PASI value at extraction time of 8.0. This patient had been previously treated with etanercept and adalimumab developing secondary failure. In the second patient, at 6.7 months of treatment and with a PASI value 21.9, 14.0 UA/ml and no ustekinumab concentration were detected. This patient had been previously treated with secukinumab and etanercept developing secondary and primary failure respectively.

## Discussion

Ustekinumab is an effective treatment to psoriasis. Most of patients included in our study showed an optimal response, as in literature (2–5, 11, 13, 14). In our study, a positive association was found between serum concentrations of ustekinumab and optimal response in psoriatic patients. Patients with AUAs titles and without ustekinumab concentrations were non-responders to treatment.

The findings of this study are in line with previous studies (15–17). In the study of Toro-Montecinos et al. (15), 54



serum samples from 27 psoriatic patients that were receiving ustekinumab for at least 24 weeks were analyzed. They measured serum ustekinumab levels at weeks 6 and 12. PASI score was determined at week 12 just before the next ustekinumab dose. As in our study, they used absolute PASI score to assess clinical response. No correlation was found between serum drug levels and absolute PASI at week 12. However, an inverse linear correlation was found between absolute PASI and drug levels measured at week 6 ( $p = 0.0001$ ). Ustekinumab levels at week 6 in patients with excellent response ( $\text{PASI} \leq 3$ ) was higher than patients with  $\text{PASI} > 3$  (1.144 vs. 0.54  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p = 0.0067$ ). However, the authors state that this conclusion must be confirmed prospectively in clinical practice with a larger number of patients. In Tsakok et al. (16) study, most of samples were collected without reference to treatment administration. The median time from last dose was 28 days [interquartile range (IQR), 16–57 days; range, 0–98 days; data available for 515 samples]. Martín-González et al. (17) proposed a therapeutic range of ustekinumab concentration for moderate and good responders. Nevertheless, their study only includes samples at 52 weeks of 37 patients, and the division of patients into response groups is not shown.

On the other hand, some studies did not find a correlation between ustekinumab concentrations and clinical response (18, 19). Menting et al. (18) included 41 psoriatic patients treated with ustekinumab. Patients were divided into three groups: non-responders ( $< \text{PASI}50$ ), moderate responders ( $\text{PASI}50\text{--PASI}75$ )

and good responders ( $\geq \text{PASI}75$ ). No correlation was found at weeks 16 and 28 between clinical response and ustekinumab levels. In the multicenter study of De Keyser et al. (19) 229 samples of 137 psoriatic patients were analyzed. Serum samples and PASI values were obtained at baseline and at weeks 16, 28, 40, 52, or  $\geq 64$  of ustekinumab treatment. Patients were classified according clinical response as in Menting et al. (18) study. Once again authors did not find differences in serum concentrations between responders' groups and no significant correlation was found between ustekinumab trough levels and mean change in PASI. But it should be noted that both studies used PASI variance rather than absolute PASI.

A strength of this study is that we classified patients into two groups based on absolute PASI value: optimal responders ( $\text{PASI} \leq 3$ ) and suboptimal responders ( $\text{PASI} > 3$ ). We choose this cut-off point since, just as we proposed in 2012 (9), in a real-world setting, the maintenance of low PASI index may be a most useful approach for patients and physicians than the reduction of the initial values, when the remaining lesions continue to have clinical significance. This is especially useful when several treatments are chained in succession, without washing periods, something common in clinical practice. Recently, Mahil et al. (1) analyzed data from 13,422 patients and they concluded that an absolute  $\text{PASI} \leq 2$  corresponds with PASI 90 response and is a relevant disease end point for treat-to-target approaches in psoriasis.

The prevalence of AUAs in our study was 3.4%, which is comparable to the prevalence rates reported in literature (1–11%) (18–20). The two patients with presence of AUAs and without ustekinumab concentrations were no-responders to treatment. These data are consistent with other published studies, which suggest a trend toward decreased response to treatment with the formation of AUAs. However, we cannot conclude a correlation between AUAs and non-response to treatment given the low number of patients in our study with AUAs titers.

Hermans et al. (7) reviewed the literature on TDM of biopharmaceuticals in the treatment of psoriasis. They found that ustekinumab studies were particularly scarce, because monitoring serum concentrations of ustekinumab and AUAs had not yet been fully implemented, as in the case for adalimumab or infliximab. They concluded that further research was needed. Our findings contribute to broaden the knowledge in this field.

Our study has some limitations. First, is a single-center observational prospective follow-up study. Although multi-center studies required to support changes in clinical practice, we considered that this is a study conducted well-designed. Data from this study could be used to design larger confirmatory studies.

Second, the small number of patients included. Anyway, the sample used in the study is representative.

Third, the data were collected at different time points, because it analyses a real-world environment.

Another limitation is the association of serum ustekinumab levels are used to assess the clinical response without taking into account the expression of any marker. For example, the presence of the Human Leukocyte Antigen (HLA)-C\*06 allele has been associated as a potential predictor of ustekinumab response in psoriasis (19, 21–23). However, De Keyser et al. (19) study and Van Vugt et al. (24) meta-analysis conclude that there is no justification for excluding patients with negative HLA-C\*06 for ustekinumab treatment. Analyzing the expression patterns of the TGF- $\beta$  gene and transcription activity profiles of TNF- $\alpha$ , TNFR1, and TNFR2 may also be useful for monitoring ustekinumab therapy (25, 26).

On the other hand, there are several scales to assess effectiveness: PASI, Dermatology Life Quality Index (DLQI) and Body Surface Area (BSA) (26, 27). In our study, only absolute PASI value was used, because it is the most useful criteria to assess whether the patient is within the therapeutic response parameters at any time (1, 10). The DLQI is the most widely used index to assess health-related quality of life in dermatology and psoriasis. Although easy to use and sensitive to change, this index has the limitation of one-dimensional structure and variable cross-cultural equivalence (10), so we have not used it.

All this limitations of our study could be taken to overcome the limitations in future studies.

This study adds a treatment strategy based in ustekinumab and AUAs levels in psoriatic patients. A lack of information on TDM for ustekinumab in psoriasis has been identified during the manuscript development. This study provides more evidence to the few available. Future studies should focus on understanding the TDM for ustekinumab in patients with psoriasis in real life.

## Conclusion

This real world-setting study found a correlation between ustekinumab concentration and clinical response in blood draws performed before drug administration. Patients with AUA titles presented treatment failure, so AUA measurement could be considered in patients who not respond to ustekinumab.

## Data availability statement

The original contributions presented in this study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

## Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethic Committee for Clinical Investigation of Galicia (Spain). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## Author contributions

LE performed the material preparation, data collection and analysis, and wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to the study conception and design, commented on previous versions of the manuscript, and read and approved the final manuscript.

## Funding

The journal's rapid service fee was paid for by the Fundación Profesor Novoa Santos (A Coruña, Spain).

## Acknowledgments

The authors would like to thank all the psoriasis patients who participated in the study.

## Conflict of interest

LE has participated in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Amgen, Lilly, Novartis, Pfizer, and Shire. RF-T has participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis and in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Celgene, Janssen-Cilag, Leo, MSD, Novartis, and Pfizer. EF have participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis and in continuing medical education events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Almirall, Celgene, Janssen-Cilag, Leo, MSD, Novartis, and Pfizer. IM-H has participated in continuing medical education

events supported by unrestricted educational grants from Abbvie, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Sanofi, and Roche.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- Mahl S, Wilson N, Dand N, Reynolds N, Griffiths C, Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining out-comes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British association of dermatologists biologics and immunomodulators register, BADBIR). *Br J Dermatol*. (2020) 182:1158–66. doi: 10.1111/bjd.18333
- Papp K, Langley R, Lebwohl M, Krueger G, Szapary E, Yildirim 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) 371:1675–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
- Menter A, Papp K, Gooderham M, Pariser D, Augustin M, Kordel F, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venerol*. (2016) 30:1148–58. doi: 10.1111/jdv.13611
- Leonardi C, Kimball A, Papp K. 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*. (2008) 371:1665–74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
- Elberdin L, Fernández-Torres R, Parada S, Blanco E, Outeda M, Martín 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*. (2020) 31:698–701. doi: 10.1080/09546634.2019.1605140
- Liau M, Oon H. Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. *Biol Ther*. (2019) 13:127–32. doi: 10.2147/BTT.S189286
- Hermans C, Herranz P, Segert S, Gils A. Current practice for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in psoriasis patients. *Ther Drug Monit*. (2017) 39:356–9. doi: 10.1097/FTD.0000000000000401
- Elberdin L, Outeda M, Salvador P, Parada S, Fernández-Torres R, Iglesias R, et al. Positive correlation between etanercept concentration and the decrease in psoriasis area and severity index scale value. *Int J Clin Pharm*. (2016) 38:1142–8. doi: 10.1007/s11096-016-0343-0
- Fernández-Torres R, Parada S, Fonseca E. Long-term response to etanercept monotherapy in moderate to severe psoriasis: assessment in daily practice by the maintenance of low values of PASI and BSA. *J Dermatol Treat*. (2014) 25:54–6. doi: 10.3109/09546634.2012.755254
- Garcasosa J, Puig I, Belinchón Romero I, Salgado-Boquete L, del Alcázar E, Andrés Lencina J, et al. Practical update of the recommendations published by the psoriasis group of the Spanish academy of dermatology and venereology (GPs) on the treatment of psoriasis with biologic therapy. *Actas Dermosifiliogr*. (2022) 113:261–77. doi: 10.1016/j.ad.2021.10.003
- Elberdin L, Fernández-Torres R, Parada S, Mateos M, Blanco E, Balboa-Barreiro V, et al. Biologic therapy for moderate to severe psoriasis. Real-world follow-up of patients who initiated biologic therapy at least 10 years ago. *Dermatol Ther (Heidelb)*. (2022) 12:761–70. doi: 10.1007/s13555-022-00693-2
- Fonseca E, Iglesias R, Parada S, Fernández-Torres R, Elberdin L. Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting. *J Dermatol Treat*. (2015) 26:217–22. doi: 10.3109/09546634.2014.933166
- Yiu Z, Mason K, Hampton P, Reynolds N, Smith C, Iant M, et al. Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British association of dermatologists biologics and immunomodulators register (BADBIR). *Br J Dermatol*. (2020) 183:294–302. doi: 10.1111/bjd.18981
- Yiu Z, Becher G, Kirby B, Laws P, Reynolds N, Smith C, et al. drug survival associated with effectiveness and safety of treatment with guselkumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, and adalimumab in patients with psoriasis. *JAMA Dermatol*. (2022) 158:1131–41. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.2909
- Toro-Montecinos M, Ballescá F, Ferrándiz C, Teniente-Serra A, Martínez-Caceres E, Carrasosa J. Usefulness and correlation with clinical response of serum ustekinumab levels measured at 6 weeks versus 12 weeks. *J Dermatol Treat*. (2019) 30:35–9. doi: 10.1080/09546634.2018.1468065
- Tsakok T, Wilson N, Dand N, Loeff F, Bloem K, Baudry D, et al. Association of serum ustekinumab levels with clinical response in psoriasis. *JAMA Dermatol*. (2019) 155:1235–43. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1783
- Martin-González S, Urigoitia-Ugaldé P, Careaga I, Nagore D, Navarro R, Iru-Beloso R, et al. Optimal concentration range of ustekinumab in patients with plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. (2019) 80:1782–4. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.021
- Menting S, Van Den Reek J, Baereldt E, De Jong E, Prens E, Ledoux L, et al. The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. *Br J Dermatol*. (2015) 173:855–7. doi: 10.1111/bjd.13834
- De Keyser E, Busard C, Janssens S, Meuleman I, Hutten B, Costanzo A, et al. Clinical consequences of antibody formation, serum concentrations, and HLA-Cw6 status in psoriasis patients on ustekinumab. *Ther Drug Monit*. (2019) 41:634–9. doi: 10.1097/FTD.0000000000000646
- Chiu H, Chu T, Cheng Y, Tsai T. The association between clinical response to ustekinumab and immunogenicity to ustekinumab and prior adalimumab. *PLoS One*. (2015) 10:e0142930. doi: 10.1371/journal.pone.0142930
- Talamonti M, Galuzzo M, van den Reek J, de Jong E, Lambert J, Malagoli P, et al. Role of the HLA-C\*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol*. (2017) 177:489–96. doi: 10.1111/bjd.15387

22. Dand N, Duckworth M, Baudry D, Russell A, Curtis C, Lee S, et al. HLA-C\*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. (2019) 143:2120–30. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.038
23. Li K, Huang C, Randazzo B, Li S, Szapary P, Curran M, et al. HLA-C\*06:02 Allele and response to IL-12/23 inhibition: results from the ustekinumab phase 3 psoriasis program. *J Invest Dermatol*. (2016) 136:2364–71. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.631
24. Van Vugt L, Van Den Reek J, Hannink G, Coenen M, De Jong E. Association of HLA-C\*06:02 status with differential response to ustekinumab in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. (2019) 155:708–15. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0098
25. Gmbarek B, Wćikło-Dziadecka D, Strzałka-Mrozik B, Gola J, Hewska A. Ustekinumab therapy changes the transcriptional activity pattern of TGF- $\beta$ 1-3 genes. *Postepy Dermatol Alergol*. (2021) 38:244–8. doi: 10.5114/ada.2019.91504
26. Wćikło-Dziadecka D, Gmbarek B, Kruszewska-Rajs C, Gola J, Simka K, Mazurek U. Analysis of the clinical response and changes in the expression of TNF- $\alpha$  and its TNFR1 and TNFR2 receptors in patients with psoriasis vulgaris treated with ustekinumab. *Adv Clin Exp Med*. (2020) 29:235–41. doi: 10.17219/acem/112607
27. Wćikło-Dziadecka D, Gmbarek B, Gola J, Hewska A. The comparison of effectiveness of therapy with ustekinumab and etanercept in psoriatic patients during 48 weeks' observation. *Postepy Dermatol Alergol*. (2021) 38:173–5. doi: 10.5114/ada.2021.104295



---

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Terapia biológica a largo plazo en psoriasis moderada y grave

Este estudio observacional de seguimiento retrospectivo, basado en 56 pacientes, describe el uso de terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada y grave que habían iniciado tratamiento hacía al menos 10 años en práctica clínica real. Este artículo proporciona información relevante sobre eficacia y seguridad de la terapia biológica en la práctica clínica en un uso continuado.

La mayoría de los pacientes continúan con terapia biológica con buena respuesta al final del estudio, con una duración de tratamiento de más de 10 años y una mediana de líneas de tratamiento de 2 (rango 1-8). La eficacia y seguridad de la terapia biológica han sido demostradas en varios ensayos clínicos en un corto período de tiempo. Los estudios que evalúan el uso continuado de la terapia biológica durante más de 10 años en el mundo real son escasos [No *et al.* 2018; Lin *et al.* 2018].

En una revisión sistemática de la supervivencia de los tratamientos biológicos para la psoriasis, No *et al.* [No *et al.* 2018] seleccionaron 36 estudios en los que los criterios de inclusión de los pacientes previamente tratados con fármacos biológicos variaban ampliamente: pacientes que no habían utilizado con anterioridad fármacos biológicos (naïve), pacientes que habían fracasado a tratamiento biológico y pacientes de los que se desconocía la exposición a fármacos biológicos. Los tratamientos biológicos utilizados fueron en su mayoría etanercept (en un 43,1%), seguido de adalimumab (25,6%), ustekinumab (22,6%) e infliximab (8,7%). En nuestro estudio, el tratamiento biológico más prescrito también fue etanercept (98,2% pacientes; 39,3% líneas de

tratamientos). Efalizumab fue el segundo en el 17,1% de las líneas de tratamiento, seguido de adalimumab en el 16,4%, ustekinumab en el 13,6% e infliximab en el 6,4%. Esto concuerda con el orden del estudio de No *et al.* [No *et al.* 2018], con la excepción de efalizumab. En nuestro caso, efalizumab solo se prescribió como terapia biológica de primera línea debido a su suspensión de comercialización en 2009. En el momento de la suspensión de la comercialización del fármaco, se cambió el tratamiento a etanercept en los 24 pacientes que estaban siendo tratados con efalizumab en primera línea.

La mediana del número de líneas de tratamiento en nuestro estudio fue de 2 (rango 1-8). No podemos comparar estos datos con otros estudios, ya que solo distinguen entre pacientes que habían o no recibido con anterioridad tratamientos biológicos [No *et al.* 2018; Lin *et al.* 2018].

Roche *et al.* [Roche *et al.* 2019] describen la supervivencia de fármacos biológicos en vida real a largo plazo en pacientes con psoriasis durante 12 años. En este estudio, los pacientes recibieron una media de  $2,1 \pm 0,9$  fármacos biológicos diferentes, similar a nuestro estudio. Sin embargo, incluyeron a todos los pacientes tratados con fármacos biológicos en un periodo de 12 años, sin definir un tiempo mínimo de tratamiento y excluyendo a los pacientes tratados con efalizumab, mientras que en nuestro estudio solo incluimos pacientes que habían iniciado terapia biológica hacía al menos 10 años.

Al evaluar los motivos de suspensión de los fármacos biológicos encontramos que la falta de eficacia fue el motivo más común, lo que concuerda con estudios publicados [Puig *et al.* 2020; No *et al.* 2018; Roche *et al.* 2019; Lin *et al.* 2018]. El mecanismo preciso que causa pérdida de respuesta clínica no se conoce por completo, pero puede estar relacionado con mecanismos mediados por el sistema inmunitario mediante los cuales se desarrollan ADA a través de una respuesta humoral dependiente de células T. Es probable que estos ADA formen inmunocomplejos

que interrumpen la interacción entre el fármaco y su diana o aumenten el aclaramiento del fármaco, alterando así la eficacia y la biodisponibilidad de los fármacos biológicos [No *et al.* 2018]. En nuestro estudio no disponemos de este dato porque esta técnica se incluyó en el hospital en el año 2013, 7 años después del inicio del período del estudio.

El porcentaje de discontinuación de fármacos fue del 62,1%, muy similar al 65,4% encontrado por Roche *et al.* [Roche *et al.* 2019]. Sin embargo, ellos reportaron un porcentaje de pérdida de eficacia del 44,9% y eventos adversos graves del 17,4%, mientras que en nuestro caso se observaron en el 24,3% y 3,6% respectivamente.

Solo cinco de los pacientes discontinuaron tratamiento con un fármaco biológico por efectos adversos, todos ellos a tratamiento con fármacos anti-TNF. Los efectos adversos se resolvieron tras la suspensión o el cambio de tratamiento. Ningún paciente tratado con anti-IL tuvo que suspender el tratamiento por efectos adversos. Estos datos reafirman la seguridad a largo plazo de la terapia biológica.

Encontramos que ustekinumab presentó la mayor supervivencia de fármaco en pacientes con psoriasis que iniciaron terapia biológica hacía al menos 10 años. Este resultado es consistente con estudios previos de supervivencia de fármacos [Puig *et al.* 2020; No *et al.* 2018; Menter *et al.* 2016; Roche *et al.* 2019; Lin *et al.* 2018; Marinas *et al.* 2018; Cozzani *et al.* 2020].

Además, los pacientes tratados con efalizumab e infliximab mostraron una tendencia de HR de cambio significativamente mayor que ustekinumab, sin observarlo con otros medicamentos biológicos. El motivo de la mayor probabilidad de cambio de tratamiento con efalizumab se relaciona con la suspensión de la autorización de comercialización en febrero de 2009, lo que provocó que los pacientes tuvieran que cambiar de tratamiento en ese momento [Baniandrés *et al.* 2010]. En cuanto a infliximab, la mayor probabilidad de cambio pudo deberse a su

administración por vía intravenosa. Actualmente, existen varias opciones de tratamiento biológico administradas por vía subcutánea que resultan más cómodas para el paciente. Por otro lado, no disponíamos de datos adecuados para la supervivencia de los fármacos biológicos recientemente disponibles en el mercado, como secukinumab, ixekizumab o guselkumab, como en el estudio de Lin *et al.* [Lin *et al.* 2018].

Puig *et al.* describen la supervivencia de fármacos convencionales y biológicos en pacientes con psoriasis de moderada y grave en el entorno real. No obstante, se trata de un estudio prospectivo observacional de 2 años que solo evalúa los tratamientos de primera línea. La supervivencia del fármaco disminuye con el tiempo para todas las terapias convencionales y biológicas, principalmente debido a la falta o pérdida de eficacia, la eventual remisión y los efectos secundarios, según esta publicación [Puig *et al.* 2020].

Algunas limitaciones de nuestro estudio son que se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico, el número limitado de pacientes incluidos y, debido a que el análisis se realizó en un entorno de práctica real, que los datos pueden verse influenciados por los diferentes tiempos de comercialización de los fármacos biológicos.

En conclusión, este estudio de práctica clínica real muestra el mantenimiento de la eficacia y la seguridad a largo plazo de la terapia biológica en pacientes con psoriasis en placas moderada y grave que iniciaron tratamiento con terapia biológica hacía al menos 10 años. Los estudios de práctica clínica a largo plazo de los tratamientos biológicos de la psoriasis son fundamentales para comprender el comportamiento de estos fármacos en la vida real, fuera del contexto de los ensayos clínicos.

### 7.2. Tratamiento con ustekinumab en práctica clínica real

Este estudio observacional de seguimiento retrospectivo, en el que se incluyen 61 pacientes, muestra la utilización de ustekinumab en psoriasis moderada y grave en práctica clínica real. El presente estudio aporta información de interés en cuanto a eficacia y seguridad de ustekinumab en práctica clínica hasta en 8 años de uso continuado.

La eficacia y seguridad de ustekinumab ha sido demostrada en varios ensayos clínicos. En el ensayo clínico PHOENIX 1, las tasas de respuesta PASI75 fueron del 74% a las 12 semanas para los pacientes que recibieron dosis de ustekinumab de 45 mg y del 68% para los que recibieron la dosis de 90 mg [Leonardi *et al.* 2008]. Las tasas de respuesta en el ensayo clínico PHOENIX 2 [Papp *et al.* 2008] fueron del 73% y el 71% y en el ensayo clínico ACCEPT [Young *et al.* 2011] del 67% y el 74%. En nuestro estudio, los datos de eficacia PASI75 en la semana 12 fueron del 77,1%, que es comparable con los resultados obtenidos en los estudios pivotaes PHOENIX 1, PHOENIX 2 y ACCEPT.

El ensayo clínico PHOENIX 1 evaluó también la eficacia y seguridad de ustekinumab a lo largo de 5 años de seguimiento [Kimball *et al.* 2013]. Este ensayo supuso la evaluación de eficacia y seguridad en un mayor tiempo de seguimiento entre los estudios de fármacos biológicos para psoriasis realizados hasta ese momento. Para describir la eficacia a largo plazo en la población de respondedores iniciales del ensayo, Kimball *et al.* analizaron las proporciones de pacientes que lograron una respuesta PASI75, PASI90 y PASI100 (aclaramiento completo) en los grupos de ustekinumab 45 mg y 90 mg desde la semana 40 hasta la semana 244 de seguimiento. Los autores

mostraron que a la semana 244, el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta PASI75 fue de 79,1% y 80,8%, PASI90 de 47,8% y 58,9% y PASI100 de 31,3% y 38,4% en los grupos de 45 y 90 mg respectivamente. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta PASI75, PASI90 y PASI100 (PASI absoluto = 0) a los 60 meses (244 semanas) fue del 96,2% en todos los casos.

Aunque estos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de ustekinumab, los estudios que evalúan la eficacia de ustekinumab a largo plazo en práctica diaria son limitados.

El estudio de Ruiz Salas *et al.* evalúa la eficacia de ustekinumab a las 36 semanas en 36 pacientes en práctica real [Ruiz Salas *et al.* 2012]. A la semana 12, el 91,7% de los pacientes mantuvieron respuesta PASI50, 75,0% PASI75 y 58,3% PASI90. Las tasas de respuesta PASI50, PASI75 y PASI90 en la semana 24 fueron 83,3%, 69,4% y 63,9% respectivamente, y 88,8%, 86,1% y 72,2% en la semana 36. La tasa de respuesta fue aumentando con el tiempo de seguimiento, al igual que en nuestro estudio. Los autores concluyeron que la probabilidad de respuesta parece ser menor en pacientes con peso mayor a 100 kg y tratados con dosis de 90 mg y en aquellos pacientes con fracaso previo a tratamiento biológico con anti-TNF. En nuestra población, la proporción de pacientes tratados con una dosis de ustekinumab de 90 mg fue similar en los pacientes que suspendieron y los que continuaron el tratamiento (18,8% vs 22,2%). Además, la proporción de pacientes que habían recibido tratamiento previo con otros fármacos biológicos fue también similar en ambos grupos (81,2% vs 82,2%).

Otro estudio evalúa la utilidad de ustekinumab hasta 12 meses en vida real en el Reino Unido e Irlanda [Laws *et al.* 2012]. En este estudio se incluyeron 129 pacientes de 10 centros clínicos entre marzo 2009 y septiembre 2010. En la semana 16 de tratamiento se observó una respuesta PASI50 en el 82,7% (105/127) de los pacientes, PASI75 en el 63,0% (80/127) y PASI90 en

29,1% (37/127). A los 6 meses de tratamiento se alcanzó una respuesta PASI75 en el 66,7% (52/78) de los pacientes, y en el 65,5% (19/29) a los 12 meses. Estas tasas de respuesta fueron inferiores a las de nuestro estudio, en el que se alcanzó una respuesta PASI75 en el 82,8% de los pacientes a los 6 meses y en el 80,4% a los 12 meses.

Por otro lado, el análisis de supervivencia de tratamiento biológico en el *Psoriasis Longitudinal Assessment and registry* (PSOLAR) mostró que la supervivencia para ustekinumab fue superior en comparación con infliximab, adalimumab y etanercept [Menter *et al.* 2016]. La mediana de duración del tratamiento fue de 613 días para los pacientes a tratamiento con ustekinumab en primera línea, en segunda línea de 621 días y en tercera línea de 592 días. En nuestro estudio la mediana de duración del tratamiento en los pacientes que suspendieron la terapia fue mayor, 30,2 (3,4-74,5) meses, que corresponden a 914 (103-2254) días. En el estudio de Menter *et al.*, el 8,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento de primera línea con ustekinumab. En general, las tendencias de suspensión para la segunda y tercera línea de tratamiento fueron similares, aunque las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento fueron numéricamente más altas que en la primera línea. La razón más común para la interrupción del tratamiento fue la falta de eficacia de cada cohorte de tratamiento y de cada línea de tratamiento. En nuestra población, el 26,2% de los pacientes suspendieron el tratamiento con ustekinumab, siendo también el principal motivo de suspensión la falta de respuesta. En nuestro caso ningún paciente suspendió el tratamiento por efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que el tiempo de seguimiento fue mayor en nuestra población.

En relación con la seguridad, Kimball *et al.* presentaron resultados de seguridad durante 5 años de seguimiento. Los autores observaron efectos adversos similares a los observados en esa misma población en el seguimiento previo de menor tiempo del ensayo PHOENIX 1 [Kimball *et al.*

2013]. No hubo evidencia de un aumento en el número de efectos adversos relacionados con una mayor duración de la exposición al fármaco. En nuestro estudio no encontramos ningún efecto adverso importante, lo que confirma la seguridad de ustekinumab en el tratamiento a largo plazo.

Por otro lado, nuestro estudio confirma la eficacia de ustekinumab en el mantenimiento de valores de PASI absolutos bajos, es decir, PASI <5, PASI <3 y PASI=0. En nuestra población, un alto porcentaje de los pacientes que continúan a tratamiento con ustekinumab mantienen valores PASI 0 durante todo el período de seguimiento. En nuestra opinión, el mantenimiento de valores absolutos de PASI bajos puede ser una medida más útil que la reducción del PASI con respecto al valor inicial, ya que el porcentaje de reducción no siempre supone una mejoría suficiente para el paciente. Este modo de evaluación objetiva es especialmente útil para valorar respuestas a largo plazo en pacientes tratados con biológicos en entornos de práctica clínica, incluidos pacientes que cambian de tratamientos con terapias biológicas y no biológicas de forma sucesiva sin periodo de lavado entre fármacos [Fernández-Torres *et al.* 2014; Fonseca *et al.* 2015].

Existe unanimidad sobre la necesidad de estudios de práctica clínica sobre los tratamientos biológicos para la psoriasis, especialmente a largo plazo. Sin embargo, el continuo desarrollo y promoción de nuevos fármacos en este campo prioriza los estudios sobre los mismos, dificultando poder conocer datos de eficacia y seguridad a más largo plazo de medicamentos más antiguos con un perfil que permite un uso muy prolongado.

Para concluir, este estudio en un entorno real muestra el mantenimiento de la eficacia y la seguridad a largo plazo del tratamiento con ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada y grave en práctica diaria. Hacemos hincapié en la necesidad de estudios de práctica clínica de tratamientos biológicos para la psoriasis a largo plazo que ofrezcan altos perfiles de eficacia y seguridad.

### 7.3. Monitorización farmacocinética de ustekinumab en psoriasis

Ustekinumab es un tratamiento eficaz para la psoriasis. La mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio mostraron una respuesta óptima, datos concordantes con la literatura publicada [Papp *et al.* 2008; Menter *et al.* 2016; Leonardi *et al.* 2008; Elberdín *et al.* 2019; Elberdín *et al.* 2022; Yiu *et al.* 2020; Yiu *et al.* 2022]. Se encontró una asociación positiva entre las concentraciones séricas de ustekinumab y la respuesta óptima en pacientes con psoriasis. Los pacientes con títulos de AUA y sin concentraciones de ustekinumab no respondieron al tratamiento.

Los hallazgos de nuestro estudio están en consonancia con los de estudios previos [Toro-Montecinos *et al.* 2019; Tsakok *et al.* 2019; Martín-González *et al.* 2019]. En el estudio de Toro-Montecinos *et al.* [Toro-Montecinos *et al.* 2019] se analizaron 54 muestras de 27 pacientes con psoriasis a tratamiento con ustekinumab durante al menos 24 semanas. Se cuantificaron las concentraciones séricas de ustekinumab en las semanas 6 y 12. La escala PASI se determinó en la semana 12, justo antes de la siguiente dosis de ustekinumab. Al igual que en nuestro estudio, los autores utilizaron el valor PASI absoluto para evaluar la respuesta clínica. No encontraron una correlación entre los niveles séricos de ustekinumab y el PASI absoluto en la semana 12. Sin embargo, encontraron correlación lineal inversa entre el PASI absoluto y los niveles de ustekinumab en semana 6 ( $p=0,0001$ ). Los niveles de ustekinumab en la semana 6 en pacientes con excelente respuesta ( $PASI \leq 3$ ) fueron superiores a los de los pacientes con  $PASI > 3$  (1,144  $\mu\text{g/mL}$  vs 0,540  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p=0,0067$ ). Sin embargo, los autores afirman que esta conclusión debe confirmarse prospectivamente en práctica clínica con un mayor número de pacientes. En el

estudio de Tsakok *et al.* la mayoría de las muestras sanguíneas se recogieron sin tener en cuenta el momento de administración del tratamiento [Tsakok *et al.* 2019]. La mediana de tiempo desde la última dosis de ustekinumab fue de 28 días (rango intercuartílico [RIC], 16-57 días; rango, 0-98 días; datos disponibles para 515 muestras). Martín-González *et al.* propusieron un rango terapéutico de concentración de ustekinumab para respondedores moderados y buenos [Martín-González *et al.* 2019]. Sin embargo, su estudio solo incluye muestras a las 52 semanas de 37 pacientes y no se muestra la división de los pacientes por grupos de respuesta.

Por otro lado, algunos estudios no encontraron correlación entre las concentraciones de ustekinumab y la respuesta clínica [Menting *et al.* 2015; De Keyser *et al.* 2019]. Menting *et al.* incluyeron 41 pacientes con psoriasis a tratamiento con ustekinumab [Menting *et al.* 2015]. Los pacientes se dividieron en tres grupos: no respondedores (<PASI50), respondedores moderados (PASI50-PASI75) y buenos respondedores ( $\geq$ PASI75). No se encontró correlación entre la respuesta clínica y los niveles de ustekinumab en las semanas 16 y 28 de tratamiento. En el estudio multicéntrico de De Keyser *et al.* se analizaron 229 muestras de 137 pacientes con psoriasis a tratamiento con ustekinumab [De Keyser *et al.* 2019]. Las muestras sanguíneas y los valores PASI se obtuvieron al inicio y a las semanas 16, 28, 40, 52 o  $\geq$ 64 de tratamiento. Los pacientes se clasificaron según la respuesta clínica al igual que en el estudio de Menting *et al.* [Menting *et al.* 2015]. Otra vez, los autores no encontraron diferencias entre las concentraciones séricas de los grupos de respuesta, así como correlación significativa entre las concentraciones mínimas de ustekinumab y el cambio de PASI. Es de destacar que en ambos estudios se utilizó como valoración de la respuesta la variación del PASI en lugar del PASI absoluto.

Una fortaleza de nuestro estudio es la clasificación de los pacientes en dos grupos de respuesta clínica según el valor PASI absoluto: respondedores óptimos (PASI  $\leq$ 3) y respondedores

subóptimos (PASI>3). Elegimos este punto de corte ya que, como propusimos en 2013 en un estudio de práctica real [Fernández-Torres *et al.* 2014], el mantenimiento de un índice PASI bajo puede ser un enfoque más adecuado que la reducción de los valores iniciales de PASI cuando las lesiones restantes continúan teniendo significación clínica, tanto para pacientes como para médicos. Esto es especialmente útil cuando se cambian los tratamientos de forma sucesiva, sin periodos de lavado, algo habitual en práctica clínica. Recientemente, Mahil *et al.* analizaron datos de 13.422 pacientes y llegaron a la conclusión que un valor PASI absoluto  $\leq 2$  se corresponde con una respuesta PASI90, criterio de valoración objetivo en el tratamiento de la psoriasis [Mahil *et al.* 2020].

La prevalencia de AUA en nuestro estudio fue del 3,4%, comparable a las tasas de prevalencia reportadas en la literatura (1-11%) [Menting *et al.* 2015; De Keyser *et al.* 2019; Chiu *et al.* 2015]. En nuestro caso, los 2 pacientes con presencia de AUA y sin concentraciones detectables de ustekinumab fueron no respondedores al tratamiento. Estos datos son consistentes con otros estudios publicados, que sugieren una tendencia de disminución de respuesta al tratamiento con la formación de AUA. Sin embargo, no podemos concluir una correlación entre las AUA y falta de respuesta al tratamiento dado el bajo número de pacientes con títulos de AUA en nuestro estudio.

Hermans *et al.* realizaron una revisión de la literatura disponible sobre TDM de terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis [Hermans *et al.* 2017]. En esta revisión encontraron que los estudios disponibles de ustekinumab eran particularmente escasos. Esto se debía a que aún no se había implementado completamente la monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas de ustekinumab y AUA, como en el caso de adalimumab o infliximab. Los autores concluyeron que eran necesarios más estudios de investigación. Creemos que nuestros hallazgos contribuyen a ampliar el conocimiento en este campo.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional de seguimiento prospectivo unicéntrico. Aunque se requieren estudios multicéntricos para sustentar cambios en práctica clínica, consideramos que se trata de un estudio bien diseñado que podría emplearse como base de estudios confirmatorios más amplios.

En segundo lugar, el pequeño número de pacientes incluidos. De todos modos, creemos que la muestra utilizada en el estudio es representativa.

En tercer lugar, los datos se recopilaron en diferentes momentos del tratamiento. Esto se debe a que se trata de un análisis en práctica clínica real.

Este estudio aporta una estrategia de tratamiento basada en concentraciones de ustekinumab y AUA en pacientes con psoriasis. Durante el desarrollo de este manuscrito, se identificó una falta de información disponible sobre TDM para ustekinumab en psoriasis. Este estudio aporta más evidencia a la poca disponible. Los futuros estudios deben centrarse en comprender el TDM para ustekinumab en pacientes con psoriasis en vida real.

Como conclusión, este estudio en práctica real encontró una correlación entre la concentración de ustekinumab y la respuesta clínica en las extracciones de sangre realizadas antes de la administración del fármaco. Los pacientes con títulos de AUA presentaron fracaso al tratamiento, por lo que se podría considerar la medición de AUA en pacientes que no responden al tratamiento con ustekinumab.



---

## **8. CONCLUSIONES**



### Conclusiones

1. Los estudios de práctica clínica de los tratamientos biológicos en psoriasis son fundamentales para comprender el comportamiento de estos fármacos en la práctica real, fuera del contexto de los ensayos clínicos. La presente tesis ha contribuido a mejorar la comprensión de la terapia biológica fuera del entorno ideal de los ensayos clínicos.
2. Este trabajo de investigación demuestra que la terapia biológica para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada y grave mantiene su eficacia y seguridad a largo plazo en práctica clínica real. Los fármacos biológicos más antiguos, como los anti-TNF y ustekinumab, presentan un adecuado perfil para su uso prolongado. Sin embargo, en relación a los fármacos biológicos comercializados recientemente, es necesario esperar a que transcurra el tiempo suficiente para poder disponer de estos datos.
3. Los motivos principales de cambio de línea de terapia biológica en tratamientos a largo plazo son el fracaso al tratamiento, tanto por fallo primario como por fallo secundario. La tasa de efectos adversos que conlleva la suspensión de tratamiento biológico es muy baja. En los últimos años se han comercializado nuevos fármacos biológicos que han contribuido a ampliar el arsenal terapéutico de la psoriasis, por lo que, al haber cada vez más opciones disponibles ante un fracaso de terapia, consideramos que los fármacos biológicos más antiguos son adecuados en los pacientes que inician terapia biológica.

4. La evidencia disponible sobre la aplicación de la monitorización farmacocinética de terapias biológicas en psoriasis moderada y grave es limitada, por lo que nuestros hallazgos contribuyen a ampliar el conocimiento de la monitorización farmacocinética de ustekinumab. Las concentraciones sanguíneas de ustekinumab se correlacionan con la respuesta clínica en extracciones de sangre realizadas antes de la administración del fármaco. En pacientes con respuesta subóptima (PASI>3) a tratamiento con ustekinumab debe considerarse la medición de títulos de AUA.
  
5. La presente tesis sienta las bases para futuros estudios de monitorización farmacocinética de terapias biológicas que permitan evaluar y definir rangos terapéuticos de fármacos biológicos en psoriasis y el impacto de la inmunogenicidad en práctica real. La generación de esta evidencia permitirá establecer un uso más personalizado y racional de la terapia biológica.



---

## 9. BIBLIOGRAFÍA



Albader F, Golovics PA, Gonczi L, Bessissow T, Afif W, Lakatos PL. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: The dawn of reactive monitoring. *World J Gastroenterol*. 2021;27(37):6231-6247.

Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-1960.

Baniandrés O, Pulido A, Silvente C, Suárez R, Lázaro P. Evolución clínica de los pacientes psoriásicos tratados con efalizumab al suspender el fármaco. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(5):421-7.

Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.

Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24 (Suppl 2):17-22.

Carrascosa JM, Puig L, Romero IB, Salgado-Boquete L, Del Alcázar E, Lencina JJA, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(3):261-277.

Carrascosa JM, Puig L, Romero IB, Salgado-Boquete L, Del Alcázar E, Lencina JJA, et al. Practical Update of the Guidelines Published by the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GPs) on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents: Part 2 - Management of Special Populations, Patients With Comorbid Conditions, and Risk. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(6):583-609.

Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1424-30.

Carrascosa JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(6):471-9.

Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV Jr, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2014-2025.

Chiu HY, Chu TW, Cheng YP, Tsai TF. The Association between Clinical Response to Ustekinumab and Immunogenicity to Ustekinumab and Prior Adalimumab. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142930.

Cinelli E, Fabbrocini G, Megna M. Real-world experience versus clinical trials: pros and cons in psoriasis therapy evaluation. *Int J Dermatol*. 2022;61(3):e107-e108.

Cozzani E, Wei Y, Burlando M, Signori A, Parodi A. Serial biologic therapies in psoriasis patients: A 12-year, single-center, retrospective observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):37-44.

Dand N, Duckworth M, Baudry D, Russell A, Curtis CJ, Lee SH, et al. HLA-C\*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2120-2130.

De Keyser E, Busard CI, Lanssens S, Meuleman L, Hutten BA, Costanzo A, et al. Clinical Consequences of Antibody Formation, Serum Concentrations, and HLA-Cw6 Status in Psoriasis Patients on Ustekinumab. *Ther Drug Monit*. 2019;41(5):634-639.

Detrez I, Van Stappen T, Martín Arranz MD, Papamichael K, Gils A. Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Inflammatory Bowel Disease. *Ther Drug Monit*. 2017;39(4):344-349.

D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-1351.e1.

Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, et al.; CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):170-8127.

Elberdín L, Fernández-Torres R, Paradela S, Blanco E, Outeda M, Martín 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 Dermatolog Treat*. 2020;31(7):698-701.

Elberdín L, Fernández-Torres RM, Paradela S, Mateos M, Blanco E, Balboa-Barreiro V, et al. Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis. Real-World Follow-up of Patients Who Initiated Biologic Therapy at Least 10 Years Ago. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(3):761-770.

Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, Betriu-Bars A, Sanmartin-Novell V, Ortega-Bravo M, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):128-135.

Fernández-Torres RM, Paradela S, Fonseca E. Long-term response to etanercept monotherapy in moderate to severe psoriasis: assessment in daily practice by the maintenance of low values of PASI and BSA. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(1):54-6.

Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):20-3.

Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):504-9.

Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):827-834.

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:210-6.

Fonseca E, Iglesias R, Paradela S, Fernández-Torres RM, Elberdín L. Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):217-22.

Food and Drug Administration. Guideline for industry. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products Draft Guidance (en línea) Último acceso 12 de enero de 2023. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM338856.pdf>.

Fredriksson T, Pattersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44.

Garcês S, Demengeot J. The Immunogenicity of Biologic Therapies. *Curr Probl Dermatol.* 2018;53:37-48.

Gisoni P, Fargnoli MC, Amerio P, Argenziano G, Bardazzi F, Bianchi L, et al. Italian adaptation of EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of chronic plaque psoriasis. *Ital J Dermatol Venerol.* 2022;157(Suppl. 1 to No. 1):1-78.

Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(23):3073-80.

Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301-1315.

Henes JC, Ziupa E, Eifelder M, Adamczyk A, Knaudt B, Jacobs F, et al. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2014;34(2):227-34.

Hermans C, Herranz P, Segaert S, Gils A. Current Practice of Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Psoriasis Patients. *Ther Drug Monit.* 2017;39(4):356-359.

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

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bimekizumab (Bimzelx®) en el tratamiento de psoriasis en placas (12 enero 2023). Último acceso 18 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-092-2023-Bimzelx.pdf>.

Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) en el tratamiento de psoriasis en placas (en línea). Último acceso 11 de enero de 2023. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_7-2020-risankizumab-Skyrizi.pdf?x71164](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_7-2020-risankizumab-Skyrizi.pdf?x71164).

Jiang Y, Chen Y, Yu Q, Shi Y. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities. *BioDrugs*. 2023;37(1):35-55.

Jfri A, Leung B, Said JT, Semenov Y, LeBoeuf NR. Prevalence of inverse psoriasis subtype with immune checkpoint inhibitors. *Immunother Adv*. 2022;2(1):ltac016.

Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(12):1535-45.

Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.

Laws PM, Downs AM, Parslew R, Dever B, Smith CH, Barker JN, et al. Practical experience of ustekinumab in the treatment of psoriasis: experience from a multicentre, retrospective case cohort study across the U.K. and Ireland. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):189-95.

Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2004-13.

Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; PHOENIX 1 study investigators. 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*. 2008;371(9625):1665-74.

Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I, et al; Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(3 Pt 1):425-33.

Li K, Huang CC, Randazzo B, Li S, Szapary P, Curran M, et al. HLA-C\*06:02 Allele and Response to IL-12/23 Inhibition: Results from the Ustekinumab Phase 3 Psoriasis Program. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2364-2371.

Liau MM, Oon HH. Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. *Biologics*. 2019;13:127-132.

Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep*. 2018;8(1):16068.

Mahil SK, Wilson N, Dand N, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1158-1166.

Marinas JE, Kim WB, Shahbaz A, Qiang JK, Greaves S, Yeung J. Survival rates of biological therapies for psoriasis treatment in real-world clinical practice: A Canadian multicentre retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2018;59(1):e11-e14.

Martín-González S, Urigoitia-Ugalde P, Careaga J, Nagore D, Navarro R, Izu-Belloso R, et al. Optimal concentration range of ustekinumab in patients with plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1782-1784.

Martins CA, Garcia KS, Queiroz NSF. Multi-utility of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:864888.

Maruani A, Samimi M, Stembridge N, Abdel Hay R, Tavernier E, Hughes C, et al. Non-antistreptococcal interventions for acute guttate psoriasis or an acute guttate flare of chronic psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD011541.

Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-735.

Medina F, Plasencia C, Goupille P, Paintaud G, Balsa A, Mulleman D. Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Spondyloarthritis. *Ther Drug Monit*. 2017;39(4):360-363.

Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005;141(1):31-8.

Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the

Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1148-58.

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):1029-1072.

Menting SP, Coussens E, Pouw MF, van den Reek JM, Temmerman L, Boonen H, et al. Developing a Therapeutic Range of Adalimumab Serum Concentrations in Management of Psoriasis: A Step Toward Personalized Treatment. *JAMA Dermatol*. 2015;151(6):616-22.

Menting SP, van den Reek JM, Baerveldt EM, de Jong EM, Prens EP, Lecluse LL, et al. The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. *Br J Dermatol*. 2015;173(3):855-7.

Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-212.

Mitrev N, Vande Castele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11-12):1037-1053.

Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke WH, Härle P, Klaus J, et al. German S3-Guideline on the treatment of Psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm - Part 1: Treatment goals and treatment recommendations. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(6):934-150.

Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2461-2498.

NICE guidelines. Psoriasis: assessment and management CG153.2012 (updated September 2017). Último acceso 17 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/Cg153>.

Nijsten T, Meads DM, de Korte J, Sampogna F, Gelfand JM, Ongenae K, et al. Cross-cultural inequivalence of dermatology-specific health-related quality of life instruments on psoriasis patients. *J Invest Dermatol*. 2007; 127(10):2315-2322.

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.

Nota informativa de la AEMPS sobre Suspensión de Comercialización de Efalizumab (Raptiva®) (en línea). Último acceso 11 de enero de 2023. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2009/ni\\_2009-03\\_raptiva/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2009/ni_2009-03_raptiva/)

Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-1668.e3.

Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(8):837-848.

Papp KA, Bressinck R, Fretzin S, Goffe B, Kempers S, Gordon KB, et al; Efalizumab Study Group. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol*. 2006;45(5):605-14.

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;371(9625):1675-84.

Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol*. 2015;135(9):2189-2197.

Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del grupo español de psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología [Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(4):277-86. Spanish.

Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(8):694-709.

Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(5):386-413.

Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sulleiro S, Guisado C. Drug survival of conventional systemic and biologic therapies for moderate-to-severe psoriasis in clinical practice in Spain: prospective results from the SAHARA study. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(4):344-351.

Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475.

Roche H, Bouiller K, Puzenat E, Deveza E, Roche B, Pelletier F, et al. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(6):540-544.

Ruiz Salas V, Puig L, Alomar A. Ustekinumab in clinical practice: response depends on dose and previous treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(4):508-13.

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):CD011535.

Sbidian E, Mezzarobba M, Weill A, Coste J, Rudant J. Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16 545 biologic-naïve patients from the French National Health Insurance database (SNIIRAM). *Br J Dermatol*. 2019;180(1):86-93.

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48(5):1267-81.

Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):628-637.

Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017(4):299-316.

Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. *J Dermatol*. 2013;40(1):39-42.

Talamonti M, Galluzzo M, van den Reek JM, de Jong EM, Lambert JLW, Malagoli P, et al. Role of the HLA-C\*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):489-496.

Toro-Montecinos M, Ballezá F, Ferrandiz C, Teniente-Serra A, Martínez-Caceres E, Carrascosa JM. Usefulness and correlation with clinical response of serum ustekinumab levels measured at 6 weeks versus 12 weeks. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(1):35-39.

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*. 2019;155(11):1235-1243.

Van de Kerkhof PC. From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022;142(7):1778-1785.

Van Vugt LJ, van den Reek JMPA, Hannink G, Coenen MJH, de Jong EMGJ. Association of HLA-C\*06:02 Status With Differential Response to Ustekinumab in Patients With Psoriasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):708-715.

Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320-9.e3.

Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard MA, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):242-8.

World Health Organization. Global report on psoriasis 2016 (en línea). Último acceso 11 de enero de 2023. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf?ua=1).

Yiu ZZN, Becher G, Kirby B, Laws P, Reynolds NJ, Smith CH, et al. Drug Survival Associated With Effectiveness and Safety of Treatment With Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab, and Adalimumab in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(10):1131-1141.

Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, Reynolds NJ, Smith CH, Lunt M, et al. Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). *Br J Dermatol.* 2020;183(2):294-302.

Young MS, Horn EJ, Cather JC. The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(1):9-13.



---

## 10.ANEXOS



**ANEXO 1. Publicaciones surgidas de esta tesis**

Elberdín L, Fernández-Torres R, Paradela S, Blanco E, Outeda M, Martín I, Fonseca E. **Ustekinumab treatment for moderate to severe psoriasis. Eight-year real-world follow-up of 61 cases in a tertiary level hospital.** J Dermatolog Treat. 2020;31(7):698-701. doi: 10.1080/09546634.2019.1605140.

Elberdín L, Fernández-Torres RM, Paradela S, Mateos M, Blanco E, Balboa-Barreiro V, Gómez-Besteiro MI, Outeda M, Martín-Herranz I, Fonseca E. **Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis. Real-World Follow-up of Patients Who Initiated Biologic Therapy at Least 10 Years Ago.** Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(3):761-770. doi: 10.1007/s13555-022-00693-2.

Elberdín L, Fernández-Torres RM, Mateos M, Outeda M, Blanco E, Gómez-Besteiro MI, Martín-Herranz I, Fonseca E. **Real-world use of ustekinumab therapeutic drug monitoring in moderate to severe psoriasis.** Front Med (Lausanne). 2022;9:1017323. doi: 10.3389/fmed.2022.1017323.



**ANEXO 2. Comunicaciones presentadas en congresos nacionales e internacionales**

Elberdín Pazos L, Fernández Torres RM, Fonseca Capdevila E, Villalta Andújar T, Hurtado Bouza JL, Porta Sánchez Á, Fernández Bargiela N, Martín Herranz MI. **Eficacia y seguridad de secukinumab en el tratamiento de psoriasis moderada-grave.** En 62º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. 18-21 octubre 2017. Libro de comunicaciones SEFH.

Elberdín Pazos L, Outeda Macías M, Giménez Arufe V, Fernández Torres RM, Villalta Andújar T, Hurtado Bouza JL, Fonseca Capdevila E, Martín Herranz MI. **Monitorización farmacocinética de ustekinumab en psoriasis moderada a grave.** En 63º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Mallorca. 08-10 noviembre 2018. Libro de comunicaciones SEFH.

Laida Elberdín Pazos, Maria Mateos Salvador, Maria Outeda Macías, Eduardo Fonseca Capdevila. María Isabel Martín Herranz. **Therapeutic drug monitoring of ustekinumab in psoriasis patients with good response.** En 53rd ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition. Anaheim, CA. 2-6 diciembre 2018.

L Elberdin Pazos, M Fernández Torres, E Blanco Castro, M Outeda Macias, C Fernandez Oliveira, E Fonseca Capdevila, I Martin Herranz. **Therapeutic drug monitoring of etanercept biosimilar in psoriatic patients.** [Póster]. En 25th EAHP Congress. Gothenburg (Sweden), 25-27 March 2020. Abstract book, European Journal of Hospital Pharmacy, Supplement 1. 1St Edition. Gothenburg (Sweden): EAHP; 2020. A101.

Elberdín Pazos L, Fernández Torres RM, Mateos Salvador M, Outeda Macias M, Villalta Andújar T, Blanco Castro E, Fonseca Capdevila E, Martín Herranz MI. **Eficacia y seguridad de ixekizumab en el tratamiento de psoriasis moderada-grave en práctica real.** En 66º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. A Coruña (virtual). 18-21 octubre 2021. Libro de comunicaciones SEFH.

Rosa María Fernández Torres, Isidro Rego Campuzano, María del Pilar Arévalo Bermúdez, Laida Elberdín Pazos y Eduardo Fonseca Capdevila. **Enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con psoriasis tratados con fármacos biológicos.** En 49º Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Málaga. 01-04 junio 2022.



**ANEXO 3. Publicaciones previas que han originado el desarrollo de esta línea de investigación**

Fernández-Torres R, Paradela S, Valbuena L, Fonseca E. **Infliximab-induced lichen planopilaris.**

Ann Pharmacother. 2010;44(9):1501-3. doi: 10.1345/aph.1P079.

Fernandez-Torres RM, Paradela S, Fonseca E. **Psoriasis in patients older than 65 years. A comparative study with younger adult psoriatic patients.** J Nutr Health Aging. 2012;16(6):586-91. doi: 10.1007/s12603-012-0009-0.

Fernández-Torres R, Pita-Fernández S, Fonseca E. **Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores.** J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(12):1566-70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04618.x.

Fernández-Torres RM, Paradela S, Fonseca E. **Long-term response to etanercept monotherapy in moderate to severe psoriasis: assessment in daily practice by the maintenance of low values of PASI and BSA.** J Dermatolog Treat. 2014;25(1):54-6. doi: 10.3109/09546634.2012.755254.

Fernández-Torres RM, Pita-Fernández S, Fonseca E. **Quality of life and related factors in a cohort of plaque-type psoriasis patients in La Coruña, Spain.** Int J Dermatol. 2014;53(11):e507-11. doi: 10.1111/ijd.12294.

Elberdín L, Outeda M, Salvador P, Paradela S, Fernández-Torres RM, Iglesias R, Fonseca E, Martín I. **Infliximab drug and antibody levels in patients with dermatological conditions.** Int J Clin Pharm. 2015;37(2):320-6. doi: 10.1007/s11096-014-0062-3.

María Fernández-Torres R, Paradela S, Fonseca E. **Long-Term Efficacy of Etanercept for Plaque-Type Psoriasis and Estimated Cost in Daily Clinical Practice.** Value Health. 2015;18(8):1158-61. doi: 10.1016/j.jval.2015.07.010.

Fonseca E, Iglesias R, Paradela S, Fernández-Torres RM, Elberdín L. **Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting.** J Dermatolog Treat. 2015;26(3):217-22. doi: 10.3109/09546634.2014.933166.

Elberdín L, Outeda M, Salvador P, Paradela S, Fernández-Torres RM, Iglesias R, Fonseca E, Martín I. **Positive correlation between etanercept concentration and the decrease in Psoriasis Area and Severity Index scale value.** Int J Clin Pharm. 2016;38(5):1142-8. doi: 10.1007/s11096-016-0343-0.