



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efectividad y seguridad en el tratamiento de la psoriasis vulgar con terapias anti interleucina 17A en condiciones de práctica clínica habitual

Jaime Notario Rosa

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Programa Doctorat Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut.

Universitat de Barcelona

Memoria de Tesis Doctoral

**Efectividad y seguridad en el tratamiento de la
psoriasis vulgar con terapias anti interleucina 17A
en condiciones de práctica clínica habitual**

Jaime Notario Rosa

L'Hospitalet de Llobregat, 2022



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Traslacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat de Barcelona

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

“Efectividad y seguridad en el tratamiento de la psoriasis vulgar con terapias anti-interleucina 17A en condiciones de práctica clínica habitual”

Presentada por:

Jaime Notario Rosa

Para optar al título de Doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Dr. Fernando Gallardo Hernández

Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. Barcelona.

Universitat Autònoma de Barcelona.

L'Hospitalet de Llobregat, julio 2022

Doctorando:

Jaime Notario Rosa, MD

Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología

Servicio de Dermatología

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat

Director de tesis:

Dr. Fernando Gallardo Hernández, PhD, MD

Doctor en Medicina y Cirugía

Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología

Servicio de Dermatología

Hospital del Mar. Barcelona.

Tutor de tesis

Dr. Manuel Pérez Maraver

Doctor en Medicina y Cirugía

Jefe de Servicio de Endocrinología

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS

El director de la tesis, Dr. Fernando Gallardo Hernández (DNI:04174652Z) CERTIFICA que la Memoria de Tesis Doctoral titulada:

“Efectividad y seguridad en el tratamiento de la psoriasis vulgar con terapias anti-interleucina 17A en condiciones de práctica clínica habitual”

presentada por Jaime Notario Rosa para la obtención del grado de Doctor en Medicina por la Universitat de Barcelona cumple con todos los requisitos administrativos y académicos para ser sometida a su defensa delante de la comisión correspondiente.

CERTIFICA que los artículos presentados en esta Tesis:

Artículo 1: Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain.

Artículo 2: Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: a multicentre retrospective study.

pertenecen a una misma unidad temática, que el doctorando es el primer autor de la primera publicación y segundo autor en la segunda publicación, aunque en ambos artículos se reseña la coautoría con igual contribución. El primer artículo se sitúa en el segundo cuartil de su área de conocimiento (Dermatología); el segundo artículo se sitúa en el primer cuartil (Dermatología). Ninguno de los artículos forma parte de otra tesis doctoral.

La participación del doctorando ha sido fundamental y decisiva en el diseño, interpretación y análisis de datos y redacción de los trabajos presentados.

FERNANDO
GALLARDO
HERNANDEZ /
num:08299517

Firmado digitalmente por
FERNANDO GALLARDO
HERNANDEZ /
num:08299517
Fecha: 2022.09.09
11:24:34 +02'00'

Dr. Fernando Gallardo Hernández

JAIME
NOTARIO
ROSA /
num:08294455

Firmado digitalmente por JAIME NOTARIO
ROSA / num:08294455
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
st=BARCELONA, o=Col·legi Oficial de
Metges de Barcelona / COMB / 0005,
ou=COL·LEGIAT, title=DERMATOLOGIA M-Q
TVEN, sn=NOTARIO ROSA,
givenName=JAIME,
serialNumber=38084412T, cn=JAIME
NOTARIO ROSA / num:08294455,
email=jnotario@bellvitgehospital.cat
Fecha: 2022.09.13 09:39:31 +02'00'

Jaime Notario Rosa

Barcelona, julio 2022

Agradecimientos

Con todo cariño a todos mis compañeros dermatólogos con los que he colaborado en estos y otros muchos trabajos en el campo de la psoriasis. Por su generosidad desinteresada a la hora de compartir conocimientos y experiencias.

A mi familia y compañeros de trabajo que deben lidiar a diario con mi notable capacidad para postergar aquellos temas no urgentes. Gracias por la paciencia.

“Que nadie se acerque jamás a ti sin que al irse se sienta un poco mejor y más feliz”

Madre Teresa de Calcuta

ÍNDICE GENERAL

1. Abreviaturas	13
2. Artículos incluidos e Índice de Impacto	15
3. Resumen / Summary	17
4. Introducción	19
4.1 Psoriasis: epidemiología, expresión clínica y comorbilidades.	19
4.2 Fisiopatogenia de la psoriasis e implicaciones terapéuticas.	22
4.3 Desarrollo clínico de terapias dirigidas frente a interleucina 17A.	25
4.4 Resultados en ensayos clínicos versus resultados en práctica clínica.	30
5. Justificación e hipótesis de trabajo	33
6. Objetivos	35
7. Metodología y plan de trabajo	37
7.1 Metodología	37
7.1.1 Centros participantes en los estudios	37
7.1.2 Criterios de inclusión/exclusión	37
7.1.3 Metodología de recogida de datos. Análisis estadístico.	38
7.2 Plan de trabajo	39
8. Artículos	41
8.1 Artículo 1	41
8.2 Artículo 2	53
9. Discusión	65
10. Conclusiones	73
11. Bibliografía	75
12. Relación de Tablas y Figuras	81
13. Anexos	83

1. ABREVIATURAS

AA: Acontecimientos Adversos

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

APS: artritis psoriásica

CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica

ECA: ensayos clínicos aleatorizados

EMA: Agencia Europea del Medicamento

IGA: Investigator's Global Assessment

IL-12: interleucina 12

IL-17A: interleucina 17A

IL-17F: interleucina 17F

IL-23: interleucina 23

IMC: Índice de Masa Corporal

mAb: anticuerpo monoclonal

OMS: Organización Mundial de la Salud

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

sPGA: Static Physician Global Assessment

Th: linfocitos T helper

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

2. Artículos incluidos e Índice de impacto

La memoria de tesis titulada *“Efectividad y seguridad en el tratamiento de la psoriasis vulgar con terapias anti-interleucina 17A en condiciones de práctica clínica habitual”* es un compendio de dos artículos publicados:

Referencia	Índice de impacto	Categoría Quartil
<p>Notario J, Deza G, Vilarrasa E, Valentí F, Muñoz C, Mollet J, Rocamora V, Carrascosa JM, Del Alcázar E, Alsina M, Vidal D, Puig L, López-Ferrer A, Riera J, Gallardo F, Ferran M.</p> <p>Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain. J Dermatolog Treat. 2019 Aug;30(5):424-429.</p>	<p>2.156 (2019)</p>	<p>Dermatología Q2 (2019)</p>
<p>Deza G, Notario J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Ferran M, Del Alcazar E, Carrascosa JM, Corral M, Salleras M, Ribera M, Puig L, Pujol RM, Vidal D, Gallardo F. Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: a multicentre retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Mar;33(3):553-559</p>	<p>5.248 (2019)</p>	<p>Dermatología Q1 (2019)</p>

3. Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica mediada inmunológicamente con grave repercusión para la salud física y mental de los pacientes que la padecen. La prevalencia estimada en España es de un 2,3%.

La interleucina 17A (IL-17A) está implicada en la promoción y mantenimiento del bucle inflamatorio de la enfermedad.

Secukinumab e Ixekizumab son anticuerpos monoclonales dirigidos frente a IL-17A con un amplio desarrollo clínico que muestran superioridad clínica frente a placebo y otras terapias biológicas como etanercept y ustekinumab, con buen perfil de seguridad. No obstante, la información relativa a seguridad y efectividad en condiciones de práctica clínica habitual es limitada.

Objetivos: Analizar la seguridad y respuesta clínica (efectividad) del tratamiento con secukinumab e ixekizumab en condiciones de práctica habitual en pacientes con psoriasis moderada-grave.

Metodología: Se realizan dos estudios observacionales, retrospectivos, multicéntricos que incluyen pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con secukinumab o ixekizumab. Los datos son recogidos en una base de datos común anonimizada y analizados de forma conjunta con el objeto de obtener información de la respuesta clínica y la aparición de acontecimientos adversos.

Resultados: Los resultados han sido objeto de dos artículos que incluyen las cohortes más extensas a fecha de publicación de pacientes tratados con secukinumab o ixekizumab en condiciones de vida real. Secukinumab e ixekizumab pueden considerarse terapias con buen perfil de seguridad y elevada efectividad, pero con algunas diferencias entre los resultados clínicos observados en los ensayos clínicos y los de pacientes tratados en condiciones de práctica clínica habitual.

Summary

Psoriasis is an immunologically mediated chronic inflammatory skin disease with serious repercussions for the physical and mental health of affected patients. The estimated prevalence in Spain is 2.3%.

Interleukin 17A (IL-17A) is involved in the promotion and maintenance of the inflammatory loop of the disease.

Secukinumab and Ixekizumab are monoclonal antibodies directed against IL-17A with extensive clinical development that show clinical superiority over placebo and other biological therapies such as etanercept and ustekinumab, with a good safety profile. However, information regarding safety and effectiveness under normal clinical practice conditions is limited.

Objectives: To analyze the safety and clinical response (effectiveness) of treatment with secukinumab and ixekizumab under normal practice conditions in patients with moderate-severe psoriasis.

Methodology: Two observational, retrospective, multicenter studies were carried out that included patients with moderate-severe psoriasis treated with secukinumab or ixekizumab. The data is collected in a common anonymized database and analyzed jointly in order to obtain information on the clinical response and the occurrence of adverse events.

Results: The results have been the subject of two articles that include the largest cohorts to date of publication of patients treated with secukinumab or ixekizumab under real-life conditions. Secukinumab and ixekizumab can be considered therapies with a good safety profile and high effectiveness, but with some differences between the clinical results observed in clinical trials and those of patients treated under normal clinical practice conditions.

4. Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica compleja, mediada inmunológicamente, con afectación cutánea y/o articular con grave repercusión para la salud física y mental de los pacientes¹. Conocida desde la antigüedad, se atribuye a Galeno la primera descripción alrededor del siglo II d.c.; fue considerada en 2014 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “*una enfermedad grave y discapacitante con comorbilidades físicas y psicológicas que pueden alterar de forma severa la calidad de vida de los pacientes*”².

La psoriasis es la patología inflamatoria cutánea que ha dado lugar a una mayor producción científica (más de 57.000 referencias en PubMed a diciembre de 2021) y no es objeto de esta tesis una exhaustiva, que por otra parte se antoja casi imposible, revisión sobre la enfermedad. Esta introducción se limitará a aquellos aspectos que parecen necesarios para inferir los objetivos del trabajo experimental presentado:

- Epidemiología, expresión clínica y comorbilidades en psoriasis.
- Fisiopatogenia de la psoriasis e implicaciones terapéuticas.
- Desarrollo clínico de terapias dirigidas frente a dianas específicas.
- Resultados en ensayos clínicos *versus* resultados en práctica clínica.

4.1 Psoriasis: epidemiología, expresión clínica y comorbilidades.

Se estima que, a nivel mundial, alrededor de 125 millones de personas presentan psoriasis con una prevalencia muy variable, alrededor de un 0,5% en algunas zonas de Asia y un 8% en Noruega, atendiendo a diferencias geográficas y étnicas^{2,3}. En España la prevalencia de la enfermedad se sitúa en alrededor de un 2,3% de la población⁴. De forma general la distribución por sexos es igualitaria. Aunque las manifestaciones clínicas pueden iniciarse a cualquier edad se observa una distribución bimodal de incidencia en las franjas de edades de 18 a 39 años y de 50 a 69 años².

La expresión clínica de la psoriasis difiere según las variantes comúnmente aceptadas de la enfermedad: psoriasis vulgar o en placas, psoriasis guttata, psoriasis eritrodérmica y psoriasis pustulosa. La psoriasis en placas es, con mucho, la forma más frecuente de la enfermedad representando más del 80% de pacientes y se presenta en forma de placas

bien delimitadas de distribución generalmente simétrica y extensión variable con eritema, infiltración y descamación adherente^{5,6} (Figura 1). Los pacientes pueden presentar prurito de intensidad variable en las zonas afectas.



Figura 1. Psoriasis en placas. Afectación de tronco (a-b), extremidades (c-d), cuero cabelludo (e) y uñas (f)

La psoriasis supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes tanto desde el punto de vista físico como psico-emocional siendo este efecto especialmente marcado con la afectación de localizaciones especialmente discapacitantes como son cara, cuero cabelludo, palmas y plantas, uñas y áreas intertriginosas (axilar, submamaria o región genital)^{1,2}.

Es el reconocimiento de su importante repercusión en la esfera física y emocional de los pacientes afectos junto a la elevada prevalencia entre la población lo que impulsó e impulsa un extenso y valioso programa de conocimiento fisiopatogénico de la

enfermedad, de la comorbilidad asociada a ésta y el desarrollo de opciones terapéuticas que ha sido señalado por la OMS como “*Psoriasis care could thus become a model for the management of other chronic (skin) diseases*”², señalando con el uso de paréntesis en (*skin*) que este modelo podría ser ejemplo para otras enfermedades inflamatorias crónicas no dermatológicas.

Considerada clásicamente como una enfermedad con expresión cutánea y/o articular por la asociación que la psoriasis puede tener con la artritis psoriásica en alrededor de un 15% de los pacientes⁷, en la actualidad es reconocida como una enfermedad inflamatoria con afectación multisistémica^{2,8}.

La psoriasis moderada-severa está frecuentemente asociada con desórdenes metabólicos como obesidad, diabetes, dislipemia -a menudo cumpliendo criterios de síndrome metabólico- así como el desarrollo de hígado graso no alcohólico. (figura 2). Los clínicos deben ser conocedores de estas asociaciones para su detección precoz, establecer las recomendaciones más apropiadas para su control, así como para seleccionar el tratamiento más adecuado para su psoriasis⁹.

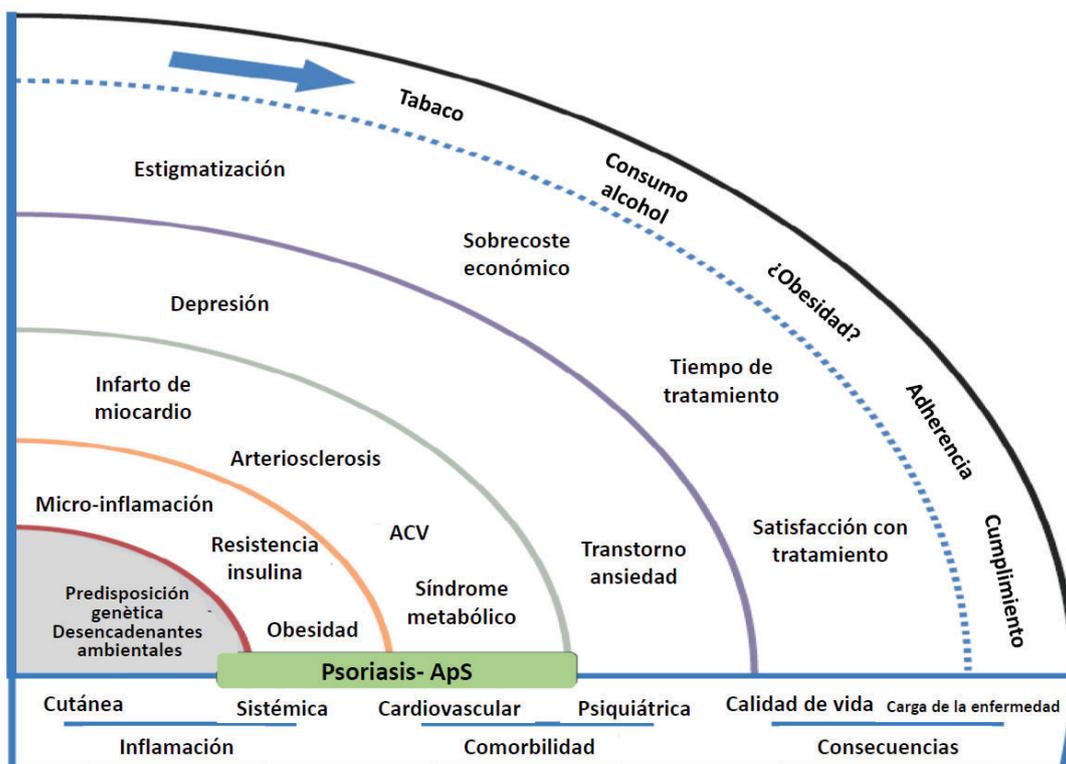


Figura 2: Comorbilidades asociadas a la psoriasis. Adaptado de Global report on Psoriasis. OMS².

4.2 Fisiopatogenia de la psoriasis e implicaciones terapéuticas.

El conocimiento fisiopatogénico de la psoriasis ha ido evolucionando atendiendo a descubrimientos históricos relevantes en histopatología y fisiopatología (figura 3).

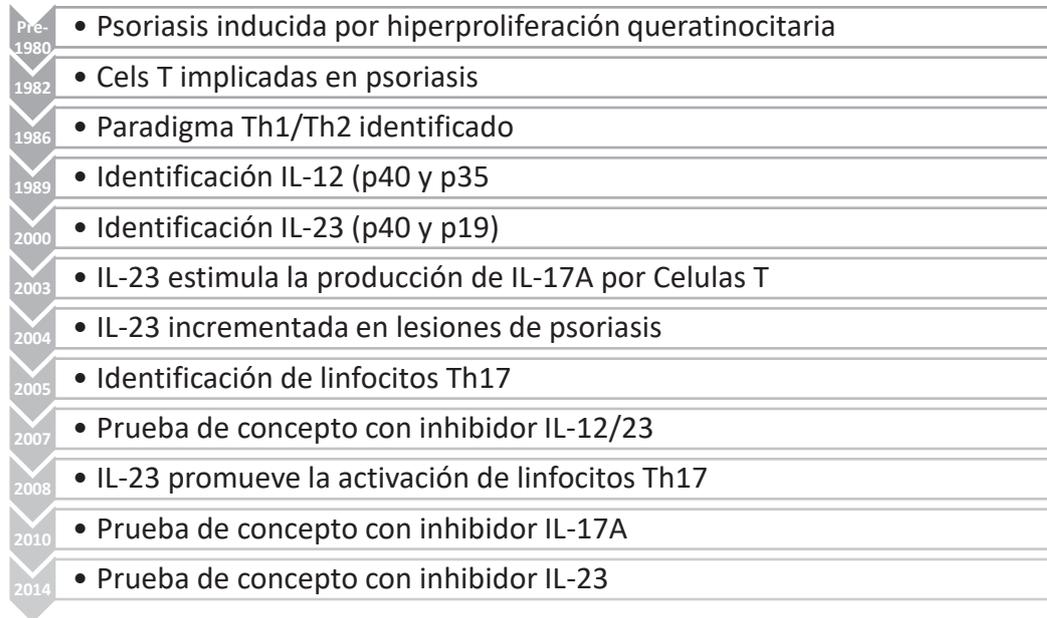


Figura 3: Cronología histórica de descubrimientos y desarrollo en fisiopatología de la psoriasis

La expresión clínica de la enfermedad y los conocimientos histológicos de ésta situaron su origen primario en una disregulación de la proliferación de los queratinocitos y su consideración como una enfermedad limitada a una alteración epidérmica¹⁰. En la década de los 80 la evidencia de la presencia de células T citotóxicas en el infiltrado inflamatorio dermo-epidérmico en las placas de psoriasis, el rol funcional de las células T y citoquinas proinflamatorias en psoriasis o la mejora clínica observada en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor apuntaron a la psoriasis como una enfermedad inmunomediada¹¹⁻¹³. Finalmente se postula que las lesiones cutáneas son la expresión de la interacción entre células y mediadores del sistema inmunitario – tanto en su función innata como adaptativa- de las células epiteliales cutáneas y del tejido conectivo¹¹ (Figura 4).

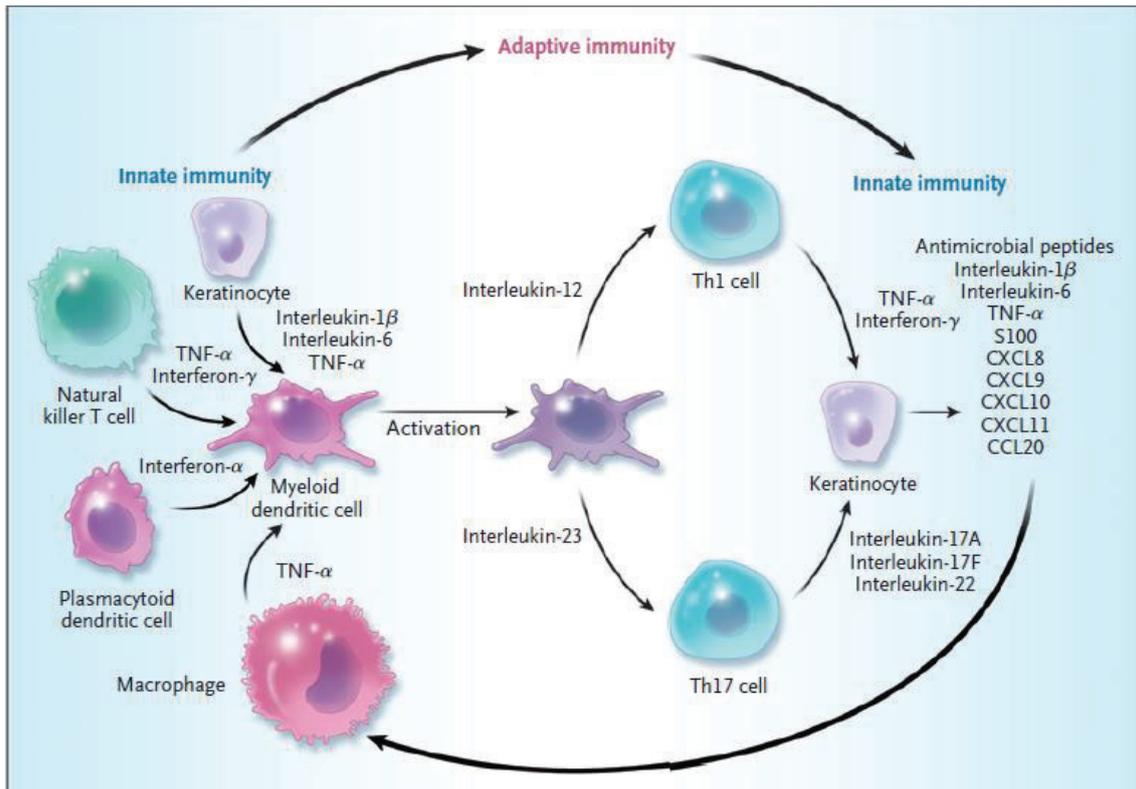


Figura 4: modelo fisiopatológico de la psoriasis¹¹

El reconocimiento de dos subpoblaciones de células T, T helper 1 (Th1) y T helper 2 (Th2), basado en el perfil de expresión de citoquinas en el infiltrado de diferentes enfermedades inflamatorias identificó inicialmente a la psoriasis como una enfermedad mediada por linfocitos Th1^{14,15}. Los elevados niveles de secreción de factor de necrosis tumoral α (TNF α) en el infiltrado inflamatorio dieron soporte al desarrollo clínico de moléculas dirigidas a bloquear este TNF α como opción terapéutica en la psoriasis¹⁶.

La observación de sobreexpresión de interleucina 12 (IL-12), una citoquina heterodimérica que se implicaba en la promoción y mantenimiento de respuesta mediada por linfocitos Th1 en piel afecta de psoriasis, colocó a IL-12 como una citoquina clave en la patogénesis de la enfermedad abriendo el campo para el bloqueo de la subunidad P40 de esta IL-12 como diana terapéutica. El posterior descubrimiento que interleucina 23 (IL-23) estructuralmente estaba compuesta por una subunidad p19 y compartía la subunidad p40 con IL-12¹⁷ pero que, en psoriasis y no en otras dermatitis, se mostraban elevadas las subunidades p40 y p19, pero no la subunidad p35 propia de IL-12, desplazaba el rol central de IL-12 a IL-23 en la patogenia de la enfermedad¹⁸.

De forma casi simultánea, el reconocimiento que IL-23 estimula la producción en células T de una nueva familia de interleucinas (IL-17) permite identificar una nueva subpoblación de linfocitos T helper (Th17) cuya diferenciación a partir de células T naïve es asimismo mediada por IL-23¹⁹. La sobreexpresión de IL-17 se ha identificado tanto en psoriasis como en otras enfermedades inmunomediadas como artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o enfermedad inflamatoria intestinal. Este conocimiento desplaza el eje fisiopatogénico de la psoriasis, previamente atribuido a la vía inmunológica mediada por Th1 y regulada por IL-12, a una nueva vía mediada por linfocitos Th17, regulada por IL-23 y con IL-17 como principal citoquina proinflamatoria abriendo un camino para el desarrollo de nuevas terapias centradas en el bloqueo de IL-17 e IL-23¹⁹⁻²².

Por otra parte, desde el descubrimiento de IL-17A (también llamada CTLA8) en 1993, cinco nuevas IL-17 han sido identificadas (IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E – también llamada IL-25- e IL-17F) conformando una familia de citoquinas que participan tanto en la respuesta inflamatoria aguda como crónica²³. En psoriasis, IL-17A ha sido reconocida como el principal miembro de la familia de IL-17 implicado en la promoción y mantenimiento de la respuesta inflamatoria²⁴. La cascada inflamatoria estimulada por IL-17A, liberada principalmente pero no de forma exclusiva por linfocitos Th17, juega un importante papel en la patogenia de la enfermedad²⁵. Las lesiones de psoriasis muestran niveles elevados de IL-17A y la unión de esta citoquina a los receptores de IL-17 en queratinocitos activa el reclutamiento de células inflamatorias y el aumento en la liberación de ésta y otras quimiocinas y citoquinas proinflamatorias que promueven el mantenimiento del bucle inflamatorio y la cronicidad de la enfermedad. De igual manera IL-17A estaría implicada en la fisiopatología de la inflamación y daño articular como parece demostrar el aumento de células productoras de IL-17A tanto en sangre periférica como tejido sinovial en pacientes afectados de artritis psoriásica²⁶. El conocimiento de esta relevante implicación de IL-17A centraron el desarrollo de terapias dirigidas frente a esta citoquina para el tratamiento tanto de psoriasis como artritis psoriásica.

Recientemente se ha demostrado un importante papel de otras citocinas pertenecientes a la familia de IL-17 (concretamente IL-17F) en la iniciación y promoción de la inflamación en psoriasis²⁷.

Finalmente, en la actualidad y de forma resumida, el mecanismo fisiopatogénico de la psoriasis se establece por la interacción de células y mediadores tanto del sistema inmune innato como adaptativo de origen epitelial y conjuntivo, con el protagonismo centrado en el eje IL-23/Th17 e IL-17A e IL-17F como principales citoquinas efectoras. (Figura 5)

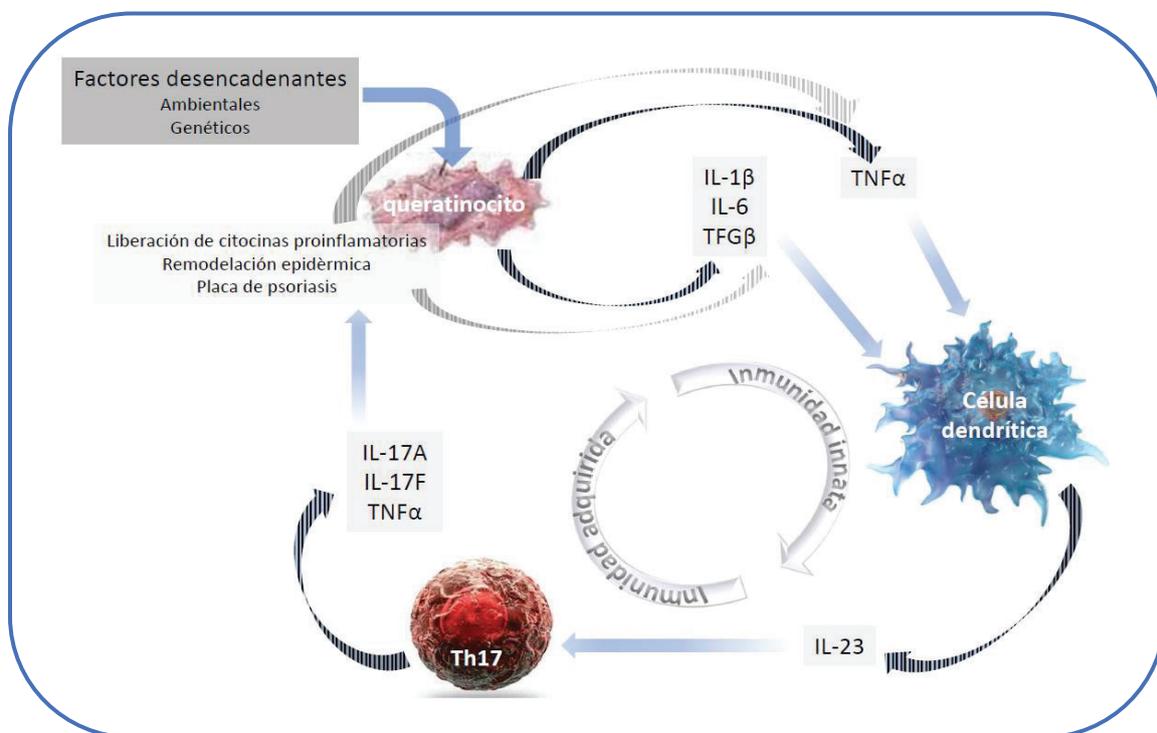


Figura 5: esquema del mecanismo fisiopatogénico actual de la psoriasis.

4.3 Desarrollo clínico de terapias dirigidas frente a IL-17A.

El desarrollo clínico y comercialización de nuevos tratamientos para la psoriasis ha corrido en paralelo con los importantes conocimientos que en la fisiopatología de la enfermedad se han ido adquiriendo.

A finales de la década de los 80, la entonces identificación de la psoriasis como una enfermedad mediada por linfocitos Th1, modulada por IL-12 y con TNF- α como principal citoquina proinflamatorio identificó posibles dianas susceptibles, mediante su bloqueo selectivo, de reportar beneficios clínicos en los pacientes: TNF- α y p40IL-12/23. En la primera década del presente siglo, las investigaciones que identificaron al eje IL-23/Th17 (con IL-17A e IL-17F como principales citoquinas proinflamatorias) como vía inmunológica clave principal en el desarrollo y mantenimiento en el bucle inflamatorio en psoriasis, permitieron aumentar las dianas susceptibles de bloqueo y el efecto que este bloqueo pudiese producir en el curso de la enfermedad: p19IL-23 e IL-17A.

El desarrollo de la tecnología de hibridomas para producir anticuerpos monoclonales (mAb) por Köhler y Milstein (por el que les fue otorgado el premio Nobel de Medicina en 1984) cuenta como uno de los principales avances médicos que abre infinitas posibilidades para la investigación, el diagnóstico y el tratamiento de una gran variedad de enfermedades^{28,29}. La aplicación de los trabajos Köhler y Milstein permitieron el desarrollo de mAb dirigidos frente a dianas específicas y expandieron el conocimiento, la posibilidad de una síntesis diferencial de medicamentos y la implementación de ensayos clínicos reglados para la evaluación de la eficacia y seguridad de múltiples alternativas terapéuticas tanto en el campo de la patología inflamatoria como tumoral e incluso infecciosa.

En la actualidad el tratamiento de la psoriasis incluye terapias de uso tópico para formas localizadas de la enfermedad o coadyuvante junto a otros fármacos, tratamiento con luz ultravioleta (fototerapia) y tratamiento sistémico. Metotrexato, acitretina y Ciclosporina A han sido los principales fármacos utilizados clásicamente por vía sistémica, y aunque se han incorporado otras pequeñas moléculas recientemente como fumaratos y apremilast, actualmente son los nuevos tratamientos dirigidos frente a dianas específicas (tabla 1) los que proporcionan mejores resultados en términos de eficacia y seguridad.³⁰

Fármaco biológico	Tipo molécula	Mecanismo de acción
Etanercept (con biosimilares)	Proteína de fusión	AntiTNF α
Infliximab (con biosimilares)	Ac monoclonal quimérico	AntiTNF α
Adalimumab (con biosimilares)	Ac monoclonal humano	AntiTNF α
Ustekinumab (Stelara®)	Ac monoclonal humano	AntiIL-12/23
Secukinumab (Cosentyx®)	Ac monoclonal humano	AntiIL-17A
Ixekizumab (Taltz®)	Ac monoclonal Humanizado	AntiIL-17A
Brodalumab (Kyntheum®)	Ac monoclonal humano	AntiRIL-17
Guselkumab (Tremfya®)	Ac monoclonal humano	AntiIL-23
Tildrakizumab (Ilumetri®)	Ac monoclonal Humanizado	AntiIL-23
Risankizumab (Skyrizi®)	Ac monoclonal Humanizado	AntiIL-23
Certolizumab (Cimzia®)	Fab pegilado	AntiTNF α

Tabla 1: Terapias biológicas aprobadas en España a diciembre de 2021 para el tratamiento de la psoriasis en placas

Secukinumab e ixekizumab son dos anticuerpos monoclonales IgG que, con diferentes características, se dirigen de forma específica frente IL-17A. El desarrollo clínico de ambos fármacos es extenso e incluye ensayos clínicos frente a placebo, con otra terapia biológica anti TNF α como comparador activo y ensayos comparativos directos frente a ustekinumab (inhibidor de IL 12/23) que avalan su superioridad en eficacia con buen perfil de seguridad.³¹⁻³⁴

Los ensayos clínicos pivotaes³⁵⁻³⁶ comparados con placebo para ambos fármacos incluían como objetivo primario de respuesta el porcentaje de pacientes que alcanzaban una mejoría de la enfermedad superior al 75 % medida con la escala *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) tras doce semanas de tratamiento. Para los ensayos de secukinumab³⁵ se incluía asimismo como objetivo primario el porcentaje de pacientes que alcanzaban un valor 0-1 en la escala *Investigator's Global Assessment* (IGA) y para ixekizumab³⁶ el porcentaje de pacientes que alcanzaban un valor 0-1 en la escala *Static Physician Global Assessment* (sPGA) tras doce semanas de tratamiento.

Los objetivos secundarios de estos ensayos son numerosos e incluyen diversos parámetros de eficacia, de mejor en la calidad de vida, de respuesta atendiendo a terapias biológicas previas o el desarrollo de anticuerpos antifármaco en los pacientes participantes.

Los dos principales ensayos fase III para secukinumab, ERASURE (*Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimes in Psoriasis*) y FIXTURE (*Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis*), mostraron superioridad de secukinumab frente a placebo a semana 12 y a etanercept, tanto a semana 12 como 52, en la evaluación de los objetivos primarios y en los principales objetivos secundarios de eficacia³¹. (tablas 2 y 3)

ERASURE			
	Secukinumab 300 mg	Secukinumab 150 mg	Placebo
Eficacia objetivos primarios a semana 12 (%)			
PASI 75	81.6 *	71.6 *	4.5
IGA 0-1	65.3 *	51.2 *	2.4
Principales objetivos secundarios de eficacia (%)			
PASI 90 a semana 12	59.2 *	39.1 *	1.2
Mantenimiento respuesta PASI 75 sem 12 a 52	80.5	72.4	NA
Mantenimiento IGA 0-1 sem 12 a 52	74.4	59.2	NA
PASI 100 a semana 12	28.6 *	12.8 *	0.8

Tabla 2: principales datos de eficacia ensayo ERASURE. * Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo.

FIXTURE				
	Secukinumab 300 mg	Secukinumab 150 mg	Etanercept	Placebo
Eficacia objetivos primarios a semana 12 (%)				
PASI 75	77.1*±	67*±	44	4.9
IGA 0-1	62.5*±	51.1*±	27.2	2.8
Principales objetivos secundarios de eficacia (%)				
PASI 90 a semana 12	54.2*±	41.9*±	20.7	1.5
Mantenimiento PASI 75 sem 12 a 52	84.3±	82.2±	72.5	NA
Mantenimiento IGA 0-1 sem 12 a 52	79.7±	67.7±	56.8	NA
PASI 100 a semana 12	24.1*±	14.4*±	4.3	0

Tabla 3: principales datos de eficacia ensayo FIXTURE. * Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. ± Diferencias estadísticamente significativas frente a etanercept.

Aunque en los ensayos clínicos fase III se realizaron con dos dosis diferenciadas de secukinumab (300 mg y 150 mg), en base a los resultados observados, secukinumab fue aprobado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en enero de 2015 con una dosificación recogida en ficha técnica de secukinumab s.c. 300 mg/semana durante las primeras 5 semanas y posteriormente 300 mg/mes³⁷.

Los principales ensayos fase III de ixekizumab (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3) mostraron superioridad a semana 12 a placebo y a etanercept tanto para los objetivos primarios de eficacia como para los principales objetivos secundarios³⁴. (tabla 4).

	UNCOVER-1		UNCOVER-2			UNCOVER-3		
	Ixekizumab 80 mg	Placebo	Ixekizumab 80 mg	Etanercept	Placebo	Ixekizumab 80 mg	Etanercept	Placebo
Eficacia objetivos primarios a semana 12 (%)								
≥PASI75	89.1*	3.9	89.7*±	41.6	2.4	87.3*±	53.4	7.3
sPGA0-1	81.8*	3.2	83.2*±	36	2.4	80.5*±	41.6	6.7
Principales objetivos secundarios de eficacia a semana 12 (%)								
≥PASI90	70.9*	0.5	70.7*±	18.7	0.6	68.1*±	25.7	3.1
PASI100	35.3*	0	40.5*±	5.3	0.6	37.7*±	7.3	0

Tabla 4: principales datos de eficacia ensayos UNCOVER para la dosis de ixekizumab aprobada en ficha técnica.*Diferencias estadísticamente significativas ixekizumab frente a placebo. ±Diferencias estadísticamente significativas ixekizumab frente a etanercept.

Los ensayos clínicos UNCOVER incluían dos brazos de tratamiento con este fármaco, con y sin dosis de inducción cada 2 semanas hasta semana 12, en base a los resultados observados ixekizumab fue aprobado por la EMA en abril de 2016 para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave a dosis de 160 mg (2x80) en dosis inicial, 80 mg/2 semanas hasta semana 12 y posteriormente 80 mg/mes³⁸.

Secukinumab fue autorizado para su comercialización en España para el tratamiento de la psoriasis en placas en noviembre de 2015. Ixekizumab fue autorizado para su comercialización en España para el tratamiento de la psoriasis en placas en noviembre de 2016.

4.4 Resultados en ensayos clínicos versus resultados en práctica clínica.

Aunque los ensayos clínicos controlados (ECA), randomizados y con enmascaramiento se consideran los estudios más robustos para mostrar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica específica sus resultados pueden estar condicionados por periodos de seguimiento corto y/o por restricciones en los criterios de inclusión y exclusión³⁹. Limitaciones en el rango de edad, determinadas comorbilidades o medicaciones concomitantes, entre otros, impiden una representación real de los pacientes subsidiarios de recibir un determinado tratamiento en condiciones de práctica clínica habitual.⁴⁰

Son conocidas las diferencias entre la evidencia de los resultados obtenidos por los ensayos clínicos aleatorizados y los que pueden mostrar los estudios post-comercialización en condiciones de práctica clínica⁴¹. Los ensayos clínicos recogen datos de alta calidad y validez en virtud de la aleatorización y la presencia de grupo control y/o comparador. Sus principales limitaciones son la actuación sobre una población “seleccionada” y la limitada exposición al fármaco en el tiempo y en el número de pacientes. Es importante reconocer que los ensayos clínicos aleatorizados de un fármaco van principalmente dirigidos a mostrar datos de eficacia y seguridad con el objetivo de su presentación y solicitud de aprobación por las diferentes agencias reguladoras. Por el contrario, la información aportada por los datos recogidos en condiciones de práctica clínica refleja los resultados en una población “real” o no seleccionada con la posibilidad de aumentar la exposición al fármaco tanto en tiempo como en número de pacientes. La falta de aleatorización, la menor calidad de los datos recogidos y la frecuente sub-notificación propia de los estudios en vida real se ha intentado subsanar con la implementación de extensos registros nacionales e internacionales de alta calidad.

El análisis de cohortes más reducidas de pacientes tiene utilidad en las primeras experiencias con los fármacos con la intención de establecer comparaciones con los resultados de los ensayos clínicos pivotaes. Es de crucial importancia que, ante un número reducido de pacientes, la recogida de información sea lo más uniforme posible y las condiciones de prescripción sean semejantes para todos los pacientes con el fin de reducir la variabilidad propia de la práctica médica.

Las diferencias en eficacia/efectividad y seguridad que aparecen entre los resultados presentados por los ensayos clínicos pivotaes y los observados en práctica clínica real en el tratamiento sistémico de pacientes con psoriasis vulgar quedan recogidos en diferentes trabajos^{42,43}. Alrededor de una tercera parte de pacientes que reciben tratamiento sistémico para psoriasis en una consulta médica no hubiesen sido elegibles para participar en un ensayo clínico por no cumplir los criterios de inclusión/exclusión y, por otro lado, esta población tiene mayor riesgo de acontecimientos adversos. Concretamente en psoriasis, el registro BABDIR (*British Association of Dermatologists Biologic and Immunomodulators Register*)⁴³ evidencia que la efectividad y seguridad de las terapias biológicas en pacientes con psoriasis en condiciones de práctica clínica habitual es diferente entre la cohorte de aquellos que hubiesen sido elegibles para participar en un ensayo clínico y los que no lo hubiesen sido. Estas diferencias podrían explicar las variaciones observadas en la discontinuación de los tratamientos entre los resultados aportados por los ensayos clínicos y los que podemos observar en vida real.

Estos motivos, entre otros, permiten afirmar que los resultados de eficacia y seguridad presentados en los ensayos clínicos no son completamente extrapolables a la población de pacientes con psoriasis subsidiarios de tratamiento sistémico.

Estas diferencias entre ensayos clínicos y práctica clínica señalan la necesidad de estudios basados en datos de vida real³⁹⁻⁴³ que puedan suplementar la información obtenida de los ensayos aleatorizados y mejore el conocimiento sobre el comportamiento de los tratamientos en pacientes con psoriasis. En la tabla 5 se recogen las principales ventajas y limitaciones de los estudios en práctica clínica.

Ventajas	Limitaciones
Pueden tener tamaños de muestra muy grandes	Diseño de estudios retrospectivos
Pueden proporcionar información sobre tratamientos en grupos de pacientes que normalmente se excluyen de los ECA.	No aleatorizados
Pueden evaluar una amplia gama de resultados.	Posible seguimiento a corto plazo
Son generalmente menos costosos que los ECA	Posible uso fuera de indicación

Suelen ser más rápidos que los ECA	Escaso control de calidad en la recopilación de datos
	Falta de algunos criterios de valoración clínicos interesantes
	No representativo cuando solo se incluye un centro o cohortes poco numerosas

Tabla 5: Ventajas y limitaciones de los estudios en práctica clínica.

Los estudios en práctica clínica, considerándose complementos necesarios para enriquecer la evidencia, adolecen de limitaciones que pueden influir en la interpretación de los resultados. En general son de carácter observacional, abiertos, no intervencionistas en población real sin restricciones y pueden estar sometidos a sesgos inducidos por los sistemas sanitarios⁴⁴, una práctica clínica variable según los investigadores o los producidos por el cumplimiento del seguimiento por los pacientes. La forma de minimizar estos sesgos en estudios de práctica clínica pasa por el estudio de cohortes lo más extensas posibles, en condiciones de prescripción y manejo semejantes entre investigadores y con una recogida de datos bien definida y acorde con la práctica clínica habitual.

El aumento de registros y el acceso digital a datos en salud permite mejorar la calidad de la información recogida en vida real y, en definitiva, mejorar también la evidencia que estos datos pueden aportar para completar la aportada por los ensayos clínicos pivotaes.

5. Justificación e hipótesis de trabajo.

Los ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia y seguridad de un determinado tratamiento en una patología concreta son robustos y se diseñan con el objetivo de cumplir con los requerimientos solicitados por las agencias reguladoras para la aprobación de su uso en práctica clínica.

La utilización en condiciones de práctica habitual de una terapia aprobada difiere del diseño de dichos ensayos clínicos , en poblaciones no seleccionadas, con objetivos de respuesta distinto y puede condicionar resultados diferentes.

La evidencia en práctica clínica real es complementaria a la que se refleja en los ensayos clínico pivotaes y proporciona información valiosa a los profesionales sobre las expectativas reales de respuesta en términos de seguridad y efectividad. Su peso en publicaciones científicas es creciente y bien valorada.

Hipótesis:

La efectividad y seguridad del tratamiento con secukinumab e ixekizumab en pacientes con psoriasis moderada-grave es equiparable a los resultados de los ensayos clínicos pivotaes de ambos fármacos.

6. Objetivos del trabajo

- El objetivo principal de este trabajo es evaluar la efectividad y seguridad en el tratamiento de pacientes con psoriasis con los agentes biológicos anti IL-17A aprobados (secukinumab e ixekizumab) en condiciones de práctica clínica habitual.
- Como objetivo secundario se plantea identificar variables clínicas que potencialmente puedan interferir en la efectividad o seguridad de estos fármacos.

7. Metodología y plan de trabajo

7.1 Metodología

Se diseñan estudios observacionales, retrospectivos, multicéntricos que incluyen pacientes adultos con psoriasis moderada-severa tratados con secukinumab e ixekizumab.

El trabajo se propone de forma colaborativa a hospitales de Cataluña (en un estudio participa también un hospital de la comunidad de Baleares) con unidades especializadas en el manejo de pacientes con psoriasis. Se solicitaron las correspondientes clasificaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y se sometieron a aprobación del comité de ética de la investigación con medicamentos del Hospital Universitari de Bellvitge (ANEXO 1). Los estudios se realizan sin promoción ni patrocinio de la industria farmacéutica.

7.1.1 Centros participantes en los estudios:

Hospital Universitari de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Hospital del Mar (Barcelona)

Hospital de Granollers (Granollers)

Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona)

Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)

Hospital de Manacor (Mallorca)

Hospital Universitari Sagrat Cor (Barcelona)

Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona)

Hospital Moisès Broggi (Sant Joan Despí)

Hospital Parc Taulí (Sabadell)

7.1.2 Como criterios de inclusión/exclusión se establecieron:

Criterio de inclusión:

Pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-severa que inician tratamiento con anti IL-17A a criterio clínico en condiciones de práctica clínica habitual.

Criterios de exclusión:

Pacientes que inician tratamiento con anti IL-17A para otras formas de la enfermedad diferentes de la psoriasis en placas.

Pacientes participantes en otro ensayo clínico.

7.1.3 Metodología de recogida de datos. Análisis estadístico.

La recogida de datos se realiza de forma retrospectiva mediante un formulario electrónico específico en el que la información se completa de forma anonimizada por los diferentes centros participantes. Los datos incluyen características generales y demográficas de los pacientes (sexo, edad, peso, altura, IMC), enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hábito tabáquico, enfermedades cardiovasculares u otros antecedentes patológicos de interés), presencia de artritis psoriásica, terapias sistémicas concomitantes o previas, el valor PASI en puntos predefinidos (inicio del tratamiento, semana 12-16, semana 24 y semana 52), acontecimientos adversos en el periodo de observación e información concerniente a la duración del tratamiento y motivos de suspensión relacionados con la seguridad o con la eficacia (falta o pérdida de respuesta). (ANEXO 2)

Análisis estadístico

Se realizan métodos de estadística descriptiva para cada variable, con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con media y Desviación Estándar para las variables cuantitativas. Las variables categóricas se comparan entre grupos utilizando la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher y las variables cuantitativas de distribución normal utilizando test de t-student. Los análisis se realizan con programas

estadísticos SPSS o G-Stat considerándose como valor estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

7.2 Plan de trabajo

Los estudios realizados se han estructurado siguiendo un plan de trabajo consensuado entre varios dermatólogos responsables de unidades de psoriasis en Cataluña e invitando a participar a aquellos hospitales con amplia experiencia en tratamiento de la enfermedad con terapias biológica. Diseño y desarrollo:

- Definir objetivo: estudio de seguridad y efectividad en pacientes con psoriasis en placas en tratamiento biológico.
- Diseño de estudios: observacionales, retrospectivos no intervencionistas y multicéntricos con el fin de alcanzar cohortes que superasen los cien pacientes con cualquier tratamiento a estudio.
- Variables a recoger: consensuadas entre los dermatólogos participantes.
- Creación de base de datos anonimizada: común para todos los centros participantes.
- Solicitud de clasificación de la AEMPS y aprobación por comité ético.
- Recogida de datos de todos los centros y depuración de los mismos.
- Análisis estadístico.
- Interpretación de resultados.
- Publicación.

El doctorando es coordinador de la unidad de psoriasis del Hospital Universitari de Bellvitge y ha participado en el diseño del trabajo, es responsable de la creación de la base de datos, de la solicitud a autoridades y evaluación por comité ético, recogida y depuración de datos. Ha participado en el análisis estadístico y es autor principal o coautor de las publicaciones resultantes.

8. ARTÍCULOS

8.1 Artículo 1

Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain

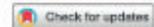
Jaime Notario, Gustavo Deza, Eva Vilarrasa, Francesc Valentí, Carlos Muñoz, Jordi Mollet, Vicenç Rocamora, José-Manuel Carrascosa , Elena del Alcázar, Mercè Alsina, David Vidal, Lluís Puig, Anna López-Ferrer, José Riera, Fernando Gallardo, Marta Ferran

J Dermatolog Treat. 2019 Aug;30(5):424-429.

Dirección de enlace: <https://doi-org.sire.ub.edu/10.1080/09546634.2018.1528000>

Factor de impacto 2019: 2.156

RESEARCH ARTICLE



Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain

Jaime Notario^{a*}, Gustavo Deza^{b*}, Eva Vilarrasa^c, Francesc Valenti^d, Carlos Muñoz^d, Jordi Mollet^e, Vicenç Rocamora^f, Jose-Manuel Carrascosa^g , Elena del Alcázar^h, Mercè Alsinaⁱ, David Vidal^j, Lluís Puig^c , Anna López-Ferrer^c, José Rieraⁱ, Fernando Gallardo^b and Marta Ferran^b

^aDepartment of Dermatology, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain; ^bDepartment of Dermatology, Hospital del Mar-Institut Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain; ^cDepartment of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ^dDepartment of Dermatology, Hospital de Granollers, Granollers, Spain; ^eDepartment of Dermatology, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain; ^fDepartment of Dermatology, Hospital de Manacor, Manacor, Spain; ^gDepartment of Dermatology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ^hDepartment of Dermatology, Hospital del Sagrat Cor, Barcelona, Spain; ⁱDepartment of Dermatology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; ^jDepartment of Dermatology, Hospital Moixes Broggi, Sant Joan Despí, Spain

ABSTRACT

Background: The efficacy and safety of secukinumab in patients with plaque psoriasis (PsO) have been demonstrated in randomized clinical trials (RCTs). However, data regarding its efficacy and safety in real-life settings are scarce.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of secukinumab in clinical practice in patients with PsO attending 10 dermatology centers in Spain.

Methods: Data from 136 patients consecutively treated with secukinumab for at least 52 weeks were collected in a retrospective observational study.

Results: After 52 weeks of treatment, 69% and 46% of patients achieved a PASI-75, PASI-90, respectively. PASI-score ≤ 5 was achieved in 83% of patients, PASI-score ≤ 3 in 73% and PASI-score ≤ 1 in 47%. Response rates were found significantly lower in patients with obesity and non-naïve to biologics ($p < .05$). The most common adverse event (AE) was candidiasis (5/136). Thirty-six patients (26.5%) discontinued treatment by week 52 due to lack or loss of response ($n = 29$), AEs ($n = 2$) or other causes ($n = 5$).

Conclusion: These findings complement the efficacy and safety profiles of secukinumab in PsO outlined in RCTs. The effectiveness in clinical practice may be lower in patients with a BMI ≥ 30 and those previously treated with other biologic agents.

ARTICLE HISTORY

Received 7 August 2018

Accepted 20 September 2018

KEYWORDS

Psoriasis; biologics; secukinumab; safety; effectiveness; daily clinical practice

Introduction

Plaque psoriasis (PsO) is a chronic inflammatory disease that can result in significant physical, psychological and quality of life impairments (1,2). Until recently, available biologic therapies for plaque PsO included only tumor necrosis factor- α inhibitors and an interleukin (IL)-12/23 p40 subunit inhibitor. In 2015, secukinumab, a newly developed biologic targeting the pro-inflammatory IL-17A cytokine, was approved by the European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration as first-line systemic therapy for adult patients with moderate-to-severe plaque PsO (3). This agent has demonstrated high levels of clinical efficacy with a favorable safety profile in two phase-III randomized clinical trials (RCTs) (ERASURE and FIXTURE studies) (4). In such trials, two doses of secukinumab were studied, 300 mg and 150 mg, and the clinical response was greater and more sustained with the higher dose (4).

Although RCTs are the gold standard for assessing the efficacy and safety of a specific therapeutic intervention, their results are often limited due to their brief follow-up time and/or stringent inclusion criteria. Therefore, findings based on the real world evidence including more diverse populations are required to

supplement the information obtained from these RCTs. Data regarding the therapeutic efficacy and safety profile of secukinumab in patients with plaque PsO in a real-life setting are currently scarce (5–9).

The primary aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of secukinumab in a Spanish cohort of patients with moderate-to-severe plaque PsO in daily clinical practice. The secondary objective was to identify potential clinical variables that could interfere with the therapeutic efficacy of this biologic agent.

Materials and methods

Study design, patients and data collected

This was a retrospective, multicenter, observational study that included adult patients with moderate-to-severe plaque PsO consecutively treated with secukinumab at 10 Spanish hospitals with PsO-specialized units. Patients included had failed to respond adequately to previous interventions (topical or biologic or non-biologic systemic therapies) and received secukinumab according to the labeled indications and posology (subcutaneous injections of secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, 3 and 4, and every

CONTACT Jaime Notario  jnotario@bellvitgehospital.cat  Department of Dermatology, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, Hospitalet de Llobregat 08907, Spain

*Both authors contributed equally to this work.

© 2018 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

4 weeks thereafter) for a minimum of 3 months after appropriate screening tests (3). Nevertheless, in a few patients, the administered dose of secukinumab was 150 mg according to the physician's criteria. To assure a minimum follow-up of 52 weeks, all observations were censored at July 31 2017. Temporary treatment interruptions (e.g. due to infections or surgery) of less than 3 months' duration were allowed. The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, and the local research ethics committee from Bellvitge Hospital granted ethical approval for its realization.

Patients' data regarding the demographic characteristics (e.g. age, gender, height, weight, and body mass index [BMI]), comorbidities, disease duration (defined as the time from PsO diagnosis to the start of secukinumab treatment), concomitant presence of psoriatic arthritis, previous systemic and/or biologic therapies, and adverse events (AEs) reported during treatment were extracted from the hospital digital database. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) values were recorded at baseline (pre-treatment) and at weeks 16, 24, and 52 of treatment. Reasons for secukinumab withdrawal were also collected and classified as: (i) lack of efficacy, (ii) AEs; and (iii) other reasons (moving to another reference center, loss to follow-up, diagnosis of malignancy during treatment, etc).

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed for each variable, using frequencies and percentages for categorical variables, and mean and standard deviation (SD) for quantitative variables. Categorical variables were compared between groups using chi-squared test, while quantitative variables with normal distribution were compared using Student's t-test. All missing effectiveness data at different time points were subject to as-treated (AT) and non-responder imputation (NRI) analyses. The clinical response rates achieved by the different subgroups of patients were compared by chi-square test. Statistical analysis was performed using G-STAT

version 2.0.1 (GlaxoSmithKline, Madrid, Spain), and *p* values <.05 were considered statistically significant.

Results

Demographic and clinical characteristics

During the study period, 136 patients received treatment with secukinumab and were therefore included in the study. Demographic and clinical features of the study population are summarized in Table 1. The mean (±SD) age of the patients was 49 ± 12.7 years, 39 (28.7%) were female, and 61 (44.9%) had a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m (defined as obesity). Psoriatic arthritis, hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia were presented in 45 (33.1%), 48 (35.3%), 20 (14.7%), and 46 (33.8%) patients, respectively. Other relevant comorbidities included major adverse cardiovascular events (*n* = 13), human immunodeficiency virus infection (*n* = 4), hepatitis B and C virus infection (*n* = 6 and 3; respectively), nonalcoholic fatty liver (*n* = 4), systemic sarcoidosis (*n* = 2), renal function impairment (*n* = 2), and epilepsy (*n* = 2). At the start of secukinumab treatment, the mean (±SD) disease duration was 22.4 ± 9.8 years, and most patients had been treated with different conventional systemic (132/136, 97.1%) and biologic therapies (98/136, 72.1%). One hundred seventeen patients (86%) were treated with 300 mg of secukinumab every 4 weeks, whereas 19 (14%) received treatment with 150 mg every 4 weeks. The choice of the dose was based on physician's criteria (mainly influenced by economic reasons, but also low PASI or weight at baseline). No significant differences regarding the baseline clinical and demographic features were observed between these two subgroups of patients (Table 1), but a trend towards lower BMI and PASI-score at baseline in the subgroups of patients treated with 150 mg of secukinumab was observed (*p* = .095 and *p* = .053; respectively).

Effectiveness

Regarding the status of secukinumab use throughout the follow-up period, 100 patients (73.5%) maintained secukinumab therapy

Table 1. Baseline characteristics of the study population.

Characteristic	All patients (n = 136)	Secukinumab 300mg (n = 117)	Secukinumab 150mg (n = 19)	<i>p</i> value
Male gender	97 (71.3%)	81 (69.2%)	16 (84.2%)	.166
Age, years	49.0 ± 12.7	49.5 ± 12.08	48.36 ± 12.17	.737
Comorbidities				
Diabetes mellitus	20 (14.7%)	17 (14.5%)	3 (15.7%)	.794
Dyslipidaemia	46 (33.8%)	41 (35.0%)	5 (26.3%)	.733
Hypertension	48 (35.3%)	45 (38.5%)	3 (15.8%)	.067
Weight, kg	88.02 ± 19	89 ± 18.9	82.26 ± 19.3	.154
Height, cm	170.34 ± 9.1	170.23 ± 8.9	171 ± 10.1	.735
BMI, kg/m ²	30.06 ± 6.8	30.5 ± 6.7	27.57 ± 6.7	.095
BMI ≥ 30	61 (44.9%)	54 (46.2%)	7 (36.8%)	.325
PASI-score at baseline	13.48 ± 7.79	13.94 ± 8.08	10.15 ± 3.88	.053
Psoriatic arthritis	45 (33.1%)	37 (31.6%)	8 (42.1%)	.368
Psoriasis duration, years	22.41 ± 10.8	21.7 ± 10.8	27 ± 10.6	.325
Previous classic systemic treatments				
Methotrexate	113 (83.1%)	99 (84.6%)	14 (73.7%)	.277
Cyclosporine	70 (51.5%)	61 (52.1%)	9 (47.4%)	.726
Acitretin	67 (49.3%)	62 (53.0%)	5 (26.3%)	.031*
Phototherapy	90 (66.2%)	83 (70.9%)	7 (36.8%)	.004*
None	4 (2.9%)	3 (2.6%)	1 (5.3%)	
Previous biologic therapy				
Previous biologic	98 (72.1%)	83 (70.9%)	15 (78.9%)	.823
1 biologic	26 (19.1%)			
2 biologics	25 (18.4%)			
3 biologics	29 (21.3%)			
4 biologics	18 (13.2%)			

BMI: body mass index; PASI: psoriasis area and severity index.

*Statistically significant.

at week 52, while in 36 (26.5%) the treatment was discontinued, mainly due to a lack or loss of clinical efficacy ($n = 29$). Other causes of treatment discontinuation are listed in Table 2.

The percentage of patients achieving a 75% or greater (PASI 75) and 90% or greater (PASI 90) reduction from the baseline value of PASI, according to the AT and NRI analyses, is shown in Figure 1. According to the AT analysis, PASI 75 and PASI 90 responses were achieved at week 16 in 67.2% (90/134) and 53.7% (72/134) of the patients, respectively. Importantly, 10 subjects of those who achieved PASI 75 response at this time point were

receiving concomitant treatment with methotrexate during the induction period and 4 additional patients received combination therapy during the 52-week follow-up period with methotrexate ($n = 2$), cyclosporine ($n = 1$), and acitretin ($n = 1$). At week 52, PASI 75/90 response rates were 69%/46% and 50.7%/33.8% according to AT and NRI analyses, respectively.

Regarding absolute PASI values, mean (\pm SD) PASI-scores at baseline and at 16, 24, and 52 weeks were 13.6 ± 7.79 , 3.03 ± 6.63 , 2.33 ± 3.37 , and 2.60 ± 3.30 , respectively (Figure 2). The mean reductions in PASI with respect to baseline were 77.7%, 82.9%, and 80.9% at 16, 24, and 52 weeks, respectively. In addition,

Table 2. Causes of secukinumab discontinuation.

Week 16	Week 24	Week 52	Total
2 Adverse events ^a	–	–	2 Adverse events
–	6 Lack of efficacy	7 Lack of efficacy	13 Lack of efficacy
–	–	16 Loss of efficacy	16 Loss of efficacy
–	1 Lost to follow-up	1 Lost to follow-up	2 Lost to follow-up
–	–	1 Pregnancy	1 Pregnancy
–	–	1 Pregnancy desire	1 Pregnancy desire
–	–	1 Major surgery	1 Major surgery
Total: 2	Total ^b : 9	Total ^b : 36	Total: 36

^aOne reactivation of systemic sarcoidosis and one low respiratory tract infection.

^bTotal of patients who discontinued secukinumab therapy at the analyzed time-point.

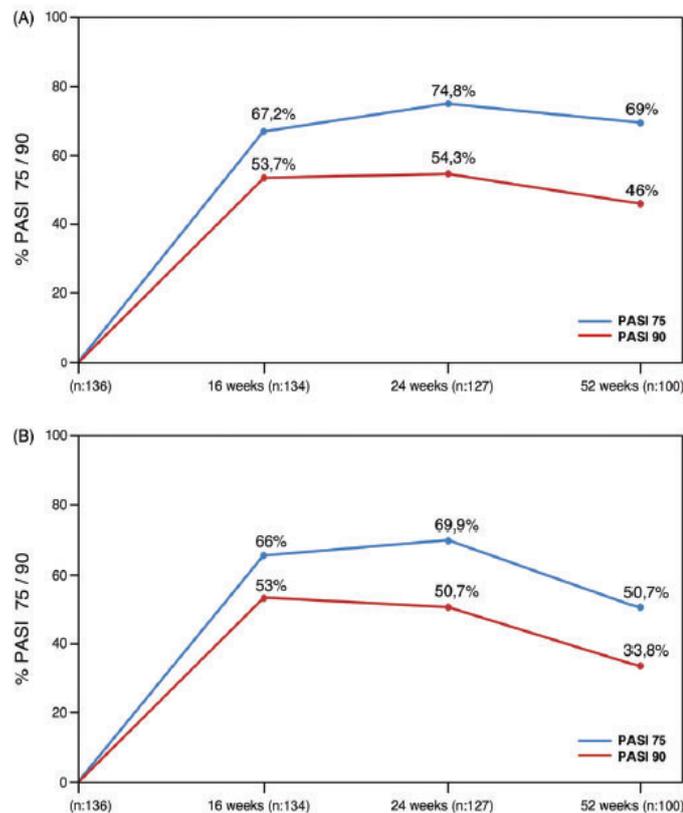


Figure 1. PASI 75 and PASI 90 response rates at 16, 24, and 52 weeks of treatment with secukinumab. Results are shown according to the (A) as-treated and (B) non-responder imputation analyses.

among patients who maintained treatment with secukinumab throughout the follow-up period, an absolute PASI-score 0–1 was achieved in 47%, 54%, and 47% at weeks 16, 24, and 52 weeks, respectively (Figure 3).

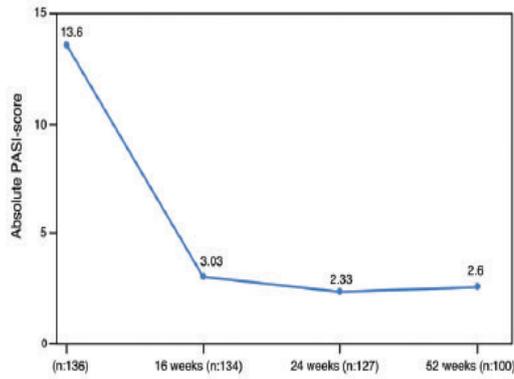


Figure 2. Mean value of PASI at 16, 24, and 52 weeks of treatment with secukinumab.

The response rates at week 16 according to prior exposure to biologic agents or BMI values are shown in Figure 4. At this time point, the percentage of patients with BMI ≥ 30 who reached the PASI 75 and PASI 90 response was significantly lower than those with BMI < 30 ($p < .01$; Figure 4(A)). Similarly, prior exposure to one or more biologic therapies was associated with a diminished therapeutic response to secukinumab at week 16 ($p < .01$; Figure 4(B)). Other clinical variables, such as concomitant psoriatic arthritis, age, gender or baseline PASI-score, were not found to have any significant impact on therapeutic response to secukinumab in our cohort ($p > .05$).

Safety

During the 52-week observational period, the most commonly reported AE was superficial mucocutaneous candidiasis, which was presented in 5 patients (3.7%) and was resolved with antifungal treatment in all the cases. Secukinumab was withdrawn due to serious AEs in two patients (low respiratory tract infection and reactivation of systemic sarcoidosis). Additionally, 3 patients discontinued the treatment before week 52 because of pregnancy (secukinumab has been recently reintroduced after

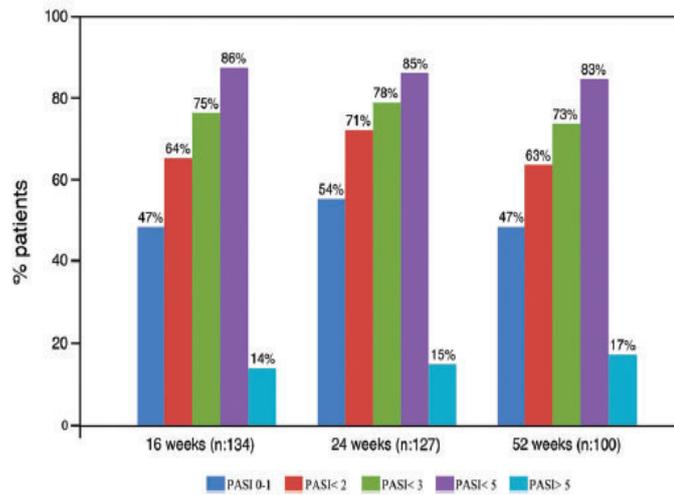


Figure 3. Percentage of patients achieving a certain PASI-score at 16, 24, and 52 weeks of treatment with secukinumab.

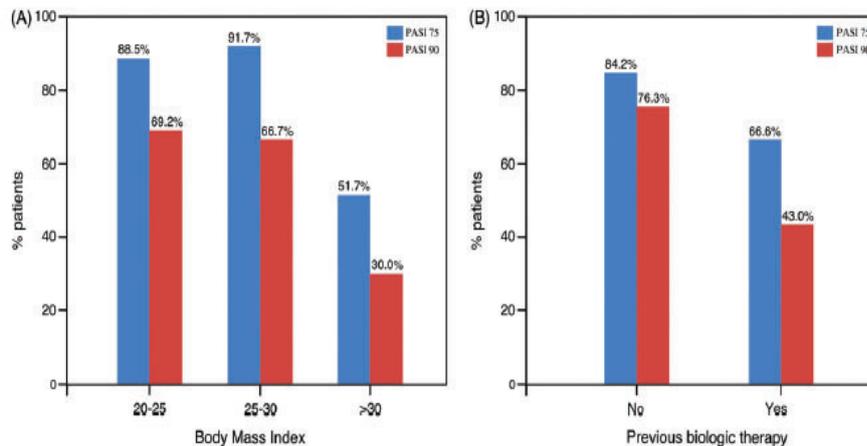


Figure 4. PASI 75 and PASI 90 response rates at week 16 based on (A) categories of BMI and (B) prior exposure to other biologic therapies.

an uncomplicated pregnancy and delivery of a healthy newborn), the desire of pregnancy and major cardiovascular surgery (secukinumab has been restarted after surgery) in one case each (Table 2).

Discussion

The present study provides valuable insight into the effectiveness and safety of secukinumab in a real-world setting. The 52-week observational period of this investigation is comparable to the follow-up period of the phase-III RCTs that led to secukinumab approval for moderate-to-severe plaque PsO (4). Based on our results, secukinumab demonstrates a high effectiveness in the treatment of plaque PsO in daily clinical practice. Thus, PASI 75 and PASI 90 response rates achieved at week 12 (67% and 54%, respectively; AT analysis) was maintained after 52 weeks of treatment (PASI 75 and PASI 90: 69% and 46%, respectively; AT analysis). Similar long-term response rates have been found in previous observational studies, with 68% and 76% of the secukinumab-treated patients maintaining a PASI 75 clinical response at week 52 (6,8). Such rates differed from those observed in RCTs, where a PASI 75 response was reached in 80.5% and 84.3% of the patients included in the ERASURE and FIXTURE study, respectively (4). These differences may be explained, in part, by differences on the baseline characteristics of our study population. For example, the mean patient age (49.0 ± 12.7 years) was greater than those in RCTs (ERASURE: 44.9 ± 13.5 years; FIXTURE: 44.5 ± 13.2 years), and it has been hypothesized that advanced age may affect the bioavailability of biologic therapies (10,11). The frequent association of multiple comorbidities in patients with PsO may also affect the clinical efficacy of a certain therapeutic intervention in a real-world study (12). The absence of a washout period or the concomitant use of topical or systemic therapies in daily clinical practice may also have a significant influence on the baseline PASI and therefore, the therapeutic outcomes (the mean PASI at baseline was 13.6 in our cohort and around 22.5 in RCTs). Of much greater relevance is the exposure to previous systemic therapies. In our cohort, almost all patients (97.1%) had been previously exposed to at least one non-biologic systemic treatment and up to 72% to at least one biologic agent. In contrast, in ERASURE and FIXTURE clinical trials, near two-thirds of the patients did not receive any non-biologic systemic treatment and only 12–29% had been previously exposed to a biologic therapy (4). For these reasons, we strongly believe that PASI 75 and PASI 90 response rates as a measure of therapeutic efficacy may not be appropriate when comparing the results of clinical trials with real-world observational studies.

On the other hand, we found similar results regarding absolute PASI-score compared to those reported in RCTs. Thus, at 52 weeks of treatment, a PASI-score ≤ 5 , ≤ 3 , and ≤ 1 were achieved in 83%, 73%, and 47% of the patients included in our study, respectively. In the SCULPTURE study, a PASI-score $\leq 5/3/1$ was achieved in 88%/74%/59% of the patients with plaque PsO (13). In addition, we found a greater concordance with RCTs regarding the average reduction of PASI-score at 12–16 weeks, which in our series was 77.7% vs. around 85% in the ERASURE study (4).

According to our results, certain clinical variables, such as the baseline BMI and prior exposure to biologic therapies, may have a significant influence on the therapeutic effectiveness of secukinumab in patients with plaque PsO. In this regard, a poorer therapeutic response to secukinumab may be expected in subjects with obesity (BMI ≥ 30) than those showing a BMI < 30 . This potential association between an increased BMI with a lower

response rate to secukinumab therapy was also observed in patients from RCTs (14). Similarly, in our cohort, PASI 75 and PASI 90 response rates were significantly lower in patients previously exposed to biologic therapies than those treated with secukinumab as their first biologic agent. Such a trend has been also observed in a recent multicentric study from the Netherlands, where secukinumab-treated patients classified as 'naïve' or 'near naïve' (≤ 1 prior biologic agent) showed a better profile of drug survival (which may be considered an indirect measure of therapeutic effectiveness) than patients who had received multiple prior biologics (5). These findings may be useful for clinicians as they may impact on how they prescribe and/or monitor the treatment with this biologic agent.

Phase II and III clinical studies have demonstrated an acceptable safety profile of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque PsO (15). These RCTs reported a higher incidence of AEs in the drug-exposed group compared to placebo without a significant increase of treatment discontinuation, regardless of the dose of secukinumab (300 mg or 150 mg) (4). At 52 weeks, in the FIXTURE trial, the incidence of AEs was similar in patients treated with secukinumab that those treated with etanercept; however, a slight increase of superficial fungal infections was observed in patients treated with the anti-IL-17 agent. This finding could be explained by the fact that IL-17 plays a key role in mucocutaneous defense against extracellular fungi (16), which is suppressed during treatment with secukinumab. In our study, five patients (3.7%) developed superficial candidiasis that resolved with antifungal agents and did not lead to drug discontinuation. Only two patients discontinued secukinumab because of AEs, one developed bacterial pneumonia and the other presented reactivation of systemic sarcoidosis. Importantly, treatment with secukinumab was not associated with worsening of other previous comorbidities (such as viral infections or cardiovascular disease). Additionally, no cases of neutropenia or inflammatory bowel disease were encountered in our patients.

In summary, our data complement efficacy and safety profiles of secukinumab treatment in patients with moderate-to-severe plaque PsO outlined in RCTs. In a real-life setting, PASI 75 and PASI 90 response rates are rapidly achieved (week 16) in a high percentage of patients with plaque PsO, and such response is maintained after 52 weeks of treatment. However, these response rates may be lower in patients with a BMI ≥ 30 and those previously treated with other biologic agents. The absence of a washout period and switching from other drugs for safety reasons in real life determine low baseline PASI values that limit the value of relative PASI in the clinical setting. Thus, we suggest that absolute PASI could be a more realistic objective both for treat-to-target strategies as well as for comparison purposes with RCTs. Regarding reasons for discontinuation, patients stop secukinumab therapy mainly due to ineffectiveness and less frequently due to AEs. These findings illustrate the importance of daily practice studies in complementing data from RCTs.

Disclosure statement

J. Notario has perceived consultancy/speakers honoraria and/or participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Amgen, Celgene, Gebro, Janssen, Leo Pharma, Lilly, MSD, Novartis and Pfizer. G. Deza, F. Valentí, M. Alsina and J. Riera have no conflicts of interest to declare. E. Vilarrasa has received consultancy/speakers' honoraria and participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Janssen, MSD, Novartis, and Pfizer. C. Muñoz has received research grants and/or fees for scientific advice or talks from

Pfizer, Abbvie, Janssen, Bial, Ammirall, Novartis, and Celgene. J. Mollet has received honoraria as a speaker from Novartis and Janssen. V. Rocamora has received honoraria as a speaker from Novartis and Janssen. J. M. Carrascosa has received institutional grants/research support from AbbVie, Novartis, honoraria or consultation fees from Abbvie, Ammirall, Amgen, Biogen, Celgene, Gebro, Janssen, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer and has served as a speaker for Celgene, Lilly, Janssen, Novartis, Abbvie, Gebro, Biogen, and Pfizer. E. Alcazar has perceived speakers honoraria from Abbvie, Janssen, Novartis and Leo Pharma and participated in clinical trials sponsored by Novartis. D. Vidal has participated in clinical trials and received honoraria as a speaker from Novartis. L. Puig has participated in clinical trials and/or received honoraria as a consultant, investigator, speaker or advisory board member from AbbVie, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, Eli Lilly and Company, Leo Pharma, Merck-Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sandoz, and Sanofi. A. López-Ferrer has received consultancy/speakers' honoraria and participated in clinical trials sponsored by Abbvie, Janssen, MSD, Novartis, and Pfizer. F. Gallardo and M. Ferran have participated in clinical trials and/or received honoraria as a consultant, investigator, speaker from AbbVie, Celgene, Janssen, Lilly, Leo Pharma, MSD, Novartis, Pfizer. None of the aforementioned has relation to the present work.

ORCID

Jose-Manuel Carrascosa  <http://orcid.org/0000-0003-4266-0771>
Luis Puig  <http://orcid.org/0000-0001-6083-0952>

References

- de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, et al. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:140-147.
- Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263-271.
- Sanford M, McKeage K. Secukinumab: first global approval. *Drugs*. 2015;75:329-338.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-338.
- Van den Reek JMPA, van Vugt LJ, v. D, MBA, et al. Initial results of secukinumab drug survival in patients with psoriasis: a multicentre daily practice cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:648-654.
- Momose M, Asahina A, Umezawa Y, et al. Long-term clinical efficacy and safety of secukinumab for Japanese patients with psoriasis: a single-center experience. *J Dermatol*. 2018; 45:318-321.
- Schwensen JF, Clemmensen A, Sand C, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 69 patients with moderate to severe plaque psoriasis: a retrospective multicenter study. *Dermatol Ther*. 2017;30:e12550.
- Georgakopoulos JR, Ighani A, Phung M, et al. Drug survival of secukinumab in real-world plaque psoriasis patients: a 52-week, multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1019-1020.
- Georgakopoulos JR, Ighani A, Zhou LL, et al. Efficacy and safety of secukinumab in treating moderate to severe plaque psoriasis in two real-world Canadian dermatology clinics: a multicenter retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:e32-e34.
- Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:6-14.
- Ryan T. The ageing of the blood supply and the lymphatic drainage of the skin. *Micron*. 2004;35:161-171.
- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1031-1042.
- Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1507-1514.
- Szepietowski JC, Rich P, Loeffler J, et al. Secukinumab 300 mg shows superior efficacy across subject body weight groups: pooled analysis of phase 3 ERASURE and FIXTURE trials. 24th Congress of the European Academy of Dermatology. Copenhagen DK, 2015; C1941.
- van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75:83-98.e4.
- Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129:311-321.

Resumen artículo 1

Introducción:

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a IL-17A que recibió la aprobación simultánea por la EMA para el tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica tras un extenso programa preclínico. Los resultados de los ensayos pivotaes en pacientes con psoriasis mostraban una respuesta clínica superior a los tratamientos previamente disponibles con un buen perfil de seguridad. Las diferencias existentes entre los pacientes elegibles para participar en los ensayos clínicos y la población con psoriasis susceptible de recibir los tratamientos estudiados hacen necesaria la obtención de información de datos de cohortes lo más extensas posibles para disponer de información sobre efectividad y seguridad en práctica clínica habitual.

Objetivos:

- El objetivo principal de este trabajo es evaluar la **efectividad y seguridad** del tratamiento con secukinumab en pacientes con psoriasis moderada-grave en condiciones de **práctica clínica habitual**.
- Como objetivo secundario se plantea identificar variables clínicas que potencialmente puedan interferir en la efectividad de secukinumab.

Métodos:

Se diseña un estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluya pacientes adultos con psoriasis moderada-grave tratados con secukinumab. El trabajo se propone de forma colaborativa entre hospitales de Cataluña con unidades especializadas en el manejo de pacientes con psoriasis.

La recogida de datos se realiza de forma retrospectiva mediante un formulario electrónico específico en la que la información se completa de forma anonimizada por los diferentes centros participantes.

La información recogida de la historia digitalizada de los hospitales recogía información demográfica de los pacientes, duración de la enfermedad, comorbilidades,

antecedentes de tratamientos sistémicos previos, así como acontecimientos adversos reportados durante el tratamiento con secukinumab.

Los resultados de efectividad se analizaron en forma de respuesta relativa PASI 75/90 y PASI absoluto alcanzado.

Para el análisis de resultados se realizan métodos de estadística descriptiva para cada variable, con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con media y Desviación Estándar para las variables cuantitativas. Las variables categóricas se comparan entre grupos utilizando la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher y las variables cuantitativas de distribución normal utilizando test de t-student. El análisis se realiza con el programa estadístico G-Stat version 2.0.1 (GlaxoSmithKline, Madrid, España), considerándose como valor estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Para la realización de los estudios se solicita la **clasificación de la AEMPS** y la **aprobación de un comité ético de referencia**.

Resultados:

Entre enero de 2016 y julio de 2017, 136 pacientes con psoriasis en placas (97 varones (71.3%) y 39 mujeres (28,7%) con una edad media de 49.0 (± 12.7) fueron tratados con secukinumab. El IMC promedio fue de 30.06 (± 6.8) kg/m² con un 44,9% de pacientes con obesidad (definida como IMC > 30). Comorbilidades como artritis psoriásica, hipertensión, diabetes mellitus o hiperlipidemia estaban presentes en un 33,1%, 35.3%, 14,7% y 33,8% respectivamente. Otras comorbilidades de interés incluían eventos cardiovasculares mayores (n=13), infección por virus hepatitis B/hepatitis C/VIH (n=3/6/4), hígado graso no alcohólico (n=4), epilepsia (n=2), sarcoidosis (n=2), insuficiencia renal (n=2), enfermedad de Crohn (n=1), neurofibromatosis (n=1), porfiria cutánea tarda (n=1), cirrosis biliar primaria (n=1) y tres pacientes con neoplasias previas (tumor carcinoide bronquial, adenocarcinoma colo-rectal y adenocarcinoma de próstata).

Seguridad: el acontecimiento adverso más frecuente fue la infección superficial por *Candida* – 5/136 (3,6%) – resolviéndose en todos los casos con tratamiento antifúngico sin requerir discontinuación del tratamiento con secukinumab. Dos pacientes

suspendieron secukinumab por acontecimiento adverso grave (neumonía bacteriana y reactivación de sarcoidosis).

Efectividad: en semana 16 un 67,2% (90/134) de pacientes alcanzaron la respuesta PASI 75 y un 53,7% (72/134) la respuesta PASI 90. En semana 52, final del período de observación, el 73,5% de pacientes se mantenían en tratamiento con secukinumab (100/136) y la respuesta PASI75/90 se alcanzó en un 69%/46% (69 y 46/100) bajo una interpretación *As Treated* y en un 50,7%/33,8% (69 y 46/136) bajo análisis por imputación de no respondedores (*non responder imputation*). A semana 52, el PASI absoluto inferior a 5 se alcanzó en el 83% de los pacientes, un 73% alcanzaron PASI<3, un 63% un PASI <2 y un 47% un PASI 0-1. La reducción del PASI medio fue del 77.7%, 82,8% y 80,8% a semanas 16,24 y 52 respectivamente.

Durante el periodo de inducción diez pacientes mantuvieron tratamiento combinado con metotrexato y 4 pacientes realizaron tratamiento con otro fármaco sistémico durante las 52 semanas de seguimiento (metotrexo / ciclosporina A / acitretina: 2 / 1 / 1 respectivamente).

En nuestra serie, la obesidad (IMC>30) y el tratamiento previo con otros fármacos biológicos se asociaron estadísticamente a una efectividad menor.

Conclusión:

Estos resultados confirman que secukinumab es un fármaco efectivo y seguro para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa moderada- grave y complementan la información aportada por los ensayos clínicos.

La efectividad en práctica clínica parece ser menor en pacientes con IMC>30 y en aquellos previamente tratados con otros fármacos biológicos. La desigualdad en las características basales de los pacientes y los antecedentes de terapias sistémicas previas podrían explicar las diferencias con los resultados de los ensayos clínicos.

8.2 Artículo 2

Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: a multicentre retrospective study

Deza G, Notario J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Ferran M, Del Alcazar E, Carrascosa JM, Corral M, Salleras M, Ribera M, Puig L, Pujol RM, Vidal D, Gallardo F

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Mar;33(3):553-559. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30317679

Dirección de enlace: <https://onlinelibrary-wiley-com.sire.ub.edu/doi/epdf/10.1111/jdv.15288#info-tab-pane>

Factor de impacto 2019: 5.248

ORIGINAL ARTICLE

Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: a multicentre retrospective study

G. Deza,¹ J. Notario,² A. Lopez-Ferrer,³ E. Vilarrasa,³ M. Ferran,¹ E. del Alcazar,⁴ J.M. Carrascosa,⁴ M. Corral,⁵ M. Salleras,⁵ M. Ribera,⁵ L. Puig,³ R. M. Pujol,¹ D. Vidal,^{7,†} F. Gallardo^{1,*,†}

¹Department of Dermatology, Hospital del Mar-Institut Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain

²Department of Dermatology, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain

³Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

⁴Department of Dermatology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

⁵Department of Dermatology, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, Spain

⁶Department of Dermatology, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Spain

⁷Department of Dermatology, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain

*Correspondence: F. Gallardo. E-mail: 93702@parcodesalutmar.cat

Abstract

Background Ixekizumab (anti-IL17A) is effective as treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis, but real-life data on effectiveness and safety are currently very limited.

Objective To evaluate the efficacy and safety of ixekizumab in a cohort of real-life plaque psoriasis patients.

Methods Retrospective chart review of 100 patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with ixekizumab at seven Spanish dermatological centres.

Results According to the as observed analysis, the percentage of patients achieving a 75% and 90% of reduction from the baseline score of Psoriasis Area and Severity Index (PASI) was 87.5%–50.0% at week 12–16; 88.3%–58.4% at week 24 and 82.9%–58.5% at week 52, respectively. The mean \pm standard deviation (SD) score of PASI at baseline was 12.9 ± 9.2 , and it declined rapidly after ixekizumab administration to 1.9 ± 4.0 ($P < 0.001$) at week 12–16 and was maintained at 1.7 ± 4.1 and 1.8 ± 2.9 at week 24 and 52, respectively. Ixekizumab response was not affected by clinical variables like body mass index, disease duration or the presence of psoriatic arthritis. However, the bio-naïve group showed significantly higher PASI 75 response rate at week 12–16 compared to patients previously exposed to biologic agents ($P = 0.037$). Twenty-six (26%) patients experienced adverse events (AEs) during the follow-up period, being most of them of mild-to-moderate intensity. The most common AE was local reaction at the site of injection (14/26; 53.8%). At the end of the observational period, 15 (15%) patients discontinued ixekizumab treatment due to limited clinical improvement ($n = 11$), adverse events ($n = 3$) or lost to follow-up ($n = 1$) within a mean \pm SD time of 6.0 ± 3.9 months.

Conclusion The present study illustrates the initial experience with ixekizumab in real-world clinical practice confirming its usefulness and safety in the management of plaque psoriasis patients.

Received: 12 July 2018; Accepted: 27 September 2018

Conflicts of interest

G. Deza, M. Corral, M. Salleras and R.M. Pujol have no conflict of interests to declare. J. Notario has perceived consultancy/speakers honoraria and/or participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Almirall, Celgene, Gebro, Janssen, LeoPharma, Lilly, MSD, Novartis and Pfizer. A. López-Ferrer has received speaking fees and consultancies from Abbvie, Janssen, MSD, LeoPharma, UCB, Pfizer, Lilly and Novartis. E. Vilarrasa has perceived consultancy/speakers honoraria and/or participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Almirall, Boehringer, Celgene, Janssen, LeoPharma, Lilly, MSD, Novartis and Pfizer. M. Ferrán have participated in clinical trials and/or received honoraria as a consultant, investigator, speaker from AbbVie, Celgene, Janssen, Lilly, LeoPharma, MSD, Novartis and Pfizer. E. del Alcazar has perceived speaker honoraria from Abbvie, Janssen, Novartis and Leo Pharma and participated in clinical trials sponsored by Novartis. J.M. Carrascosa has received institutional grants/research support from AbbVie, Novartis, honoraria or consultation fees from AbbVie, Almirall, Amgen, Biogen, Celgene, Gebro, Janssen, LeoPharma, Lilly, Novartis, Pfizer and has served as a speaker for Celgene, Lilly, Janssen, Novartis, Abbvie, Gebro, Biogen and Pfizer. M. Ribera has been speaker, consultant, and investigator for Abbvie, Gebro, Janssen, LeoPharma, Lilly, Novartis, Pfizer and Sandoz. L. Puig has perceived consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by Abbvie, Almirall, Amgen, Baxalta,

Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Gebro, Janssen, Leo-Pharma, Lilly, Merck-Serono, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sandoz, Samsung-Bioepis, Sanofi, and UCB. D. Vidal has perceived consultancy honoraria by Lilly. F. Gallardo has participated in clinical trials and/or received honoraria as a consultant, investigator, speaker from AbbVie, Celgene, Janssen, Lilly, LeoPharma, MSD, Novartis and Pfizer. [Correction added on 26 November 2018 after online publication: The conflict of interest information for L. Puig was previously incomplete and has been updated in this version].

Funding sources

None.

Introduction

Psoriasis is a chronic and complex immune-mediated inflammatory disease that can result in significant physical and psychological impairments.¹ Its prevalence is estimated around 2%–4% of the population in western countries, with rates varying across geographic regions and ethnic groups.² Currently available treatments for subjects suffering moderate-to-severe psoriasis include phototherapy and a wide variety of systemic therapies, such as conventional immunosuppressants, an oral small molecule phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast), and biological therapies targeting specific components of the immune system.³

Advances in understanding the pathogenic cytokine network of the disease have led to the development of new treatments that provide greater efficacy in terms of complete skin clearance. In this regard, recent evidence suggest that the inflammatory cascade stimulated by the interleukin (IL)-17, an inflammatory cytokine primarily released by T helper 17 cells (Th17), plays an important role in the pathogenesis of psoriasis.⁴ Thereby, IL-17A levels have been found increased in psoriatic lesions,⁴ and the binding of this cytokine to the IL-17 receptors on keratinocytes could lead to the recruitment of immune cells into sites of inflammation of the skin and the release of other proinflammatory cytokines and chemokines.⁵ Furthermore, IL-17A may also promote joint inflammation and damage, as the concentration of cells that produce IL-17A has been found increased in the peripheral blood and the synovial tissue of patients with psoriatic arthritis (PsA).⁶

Ixekizumab, a recombinant, high-affinity, humanized antibody that selectively binds and neutralizes IL-17A, was recently approved in Europe⁷ and the US⁸ for the treatment of plaque psoriasis. In Spain, ixekizumab is indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapies.⁹ It should be taken into account that in Spain, and particularly in Catalonia (where the study was conducted), there is no established positioning or specific indications/restrictions by the relevant health authorities in relation to the order of biological therapies for patients with plaque psoriasis.¹⁰ The efficacy and safety of ixekizumab in patients with psoriasis have been clearly demonstrated in several randomized

clinical trials (RCTs).^{11–13} Thus, its efficacy has been established to be superior to placebo, the TNF- α blocker etanercept and the IL-12/23 inhibitor ustekinumab in clinical trials,^{11,12,14} and its safety and tolerability has been established with both short-term and long-term use.¹⁵ Nevertheless, data regarding these aspects in a real-world setting, which would provide valuable information on treatment in daily practice, are currently very limited.

The primary aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of ixekizumab in a cohort of real-life plaque psoriasis patients referring to seven Spanish dermatological centres. Secondary objective was to identify potential clinical variables that could interfere with the therapeutic efficacy of this biologic agent.

Materials and methods

Study design, patients and data collected

This was a retrospective, multicentre, observational study that included adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis consecutively treated with ixekizumab at seven Spanish hospitals with psoriasis-specialized units. Patients included failed to respond adequately to previous interventions (topical or biological or non-biological systemic therapies) and received treatment with ixekizumab after appropriate screening tests, either in monotherapy or in combination with conventional systemic therapies. All observations were censored on 31 May 2018. The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, and the Clinical Research Ethics Committee of the centres involved granted ethical approval for the study (reference number: JNR-IXE-2018-01).

The following data were extracted from the hospital digital database: demographic data [e.g., age, gender and body mass index (BMI)], disease duration (defined as the time from diagnosis to the start of ixekizumab treatment), associated comorbidities, previous systemic and/or biological therapies, adverse events (AEs) reported during treatment and number of patients who discontinued ixekizumab treatment. Values of Psoriasis Area and Severity Index (PASI) were recorded at baseline (previously to treatment with ixekizumab), and at weeks 12–16, 24 and 52 of treatment. Reasons for ixekizumab withdrawal were

[†]Both authors contributed equally to this work.

also collected and classified as: (i) lack or loss of efficacy, (ii) AEs and (iii) other reasons (moving to another reference centre, lost to follow-up, etc.).

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed for each variable, using frequencies and percentages for categorical variables and mean and SD for quantitative variables. To evaluate changes of therapeutic response between the baseline and the designated timepoint, a Wilcoxon matched-pairs signed rank test was used. Ixekizumab response achieved by the different subgroup of patients was compared by using the chi-square test and Fisher's exact test, when appropriate. All analyses were made using SPSS version 22.0 (IBM SPSS Statistics Base), and a *P* value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographic and clinical characteristics

During the study period, 100 patients with moderate-to-severe plaque psoriasis received treatment with ixekizumab and were included in the study. Demographic and clinical features of the study population are summarized in Table 1. The mean \pm SD age of the patients was 49.2 ± 13.9 years; 33 (33%) were female and 40 (40%) had a BMI ≥ 30 kg/m² (defined as obesity). Comorbidities like PsA, hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia were presented in 15 (15%), 34 (34%), 19 (19%) and 31 (31%) patients, respectively. Other relevant comorbidities included psychiatric disorders (*n* = 11), chronic liver disease (*n* = 9), hepatitis B and C virus infection (*n* = 5 and 1, respectively), history of malignancy (*n* = 3) and major adverse cardiovascular events (*n* = 3). No patient had a history of inflammatory bowel disease. Regarding prior treatments, 80 (80%) patients were previously treated with other biologic agents (30 with infliximab, 47 with etanercept, 56 with adalimumab, 59 with ustekinumab and 32 with secukinumab). The remaining 20 (20%) were bio-naïve, and they included 16 patients who switched to ixekizumab from other systemic therapies (10 from methotrexate, three from cyclosporin, two from phototherapy and one from acitretin), while four patients received topical treatment alone. Most patients (96/100, 96%) received treatment with ixekizumab according to the labelled indications and posology (i.e., subcutaneous injections of ixekizumab 160 mg the initial dose followed by 80 mg every 2 weeks for 12 weeks and 80 mg every 4 weeks thereafter); however, four subjects received ixekizumab monthly without the 12-week induction period. During therapy, five patients received concomitant treatment with methotrexate (*n* = 4) and acitretin (*n* = 1).

Status of ixekizumab use throughout the follow-up period

At the end of the observational period, 85 (85%) patients maintained ixekizumab treatment with a mean \pm SD time of follow-

Table 1 Baseline characteristics of the study population

Characteristic	All patients (<i>n</i> = 100) <i>n</i> (%) or mean (SD)
Female sex	33 (33%)
Age, years	49.2 (13.9)
Weight, kg	85.8 (17.8)
Height, cm	170.4 (8.3)
BMI, kg/m ²	29.2 (6.0)
BMI ≥ 30	40 (40%)
Comorbidities	
Diabetes mellitus	19 (19%)
Dyslipidaemia	31 (31%)
Hypertension	34 (34%)
Psychiatric disorder	11 (11%)
Psoriatic arthritis	15 (15%)
Active smokers	25 (25%)
PASI score at baseline	12.9 (9.2)
Psoriasis duration, years	23.3 (12.2)
Previous conventional systemic treatments	
Methotrexate	82 (82%)
Cyclosporine	57 (57%)
Phototherapy	56 (56%)
Acitretin	53 (53%)
None	2 (2%)
Previous biological therapy	
Previous biologic	80 (80%)
1 biologic	19
2 biologics	21
3 biologics	13
4 biologics	11
5 biologics	16

Table 2 Causes of ixekizumab discontinuation

Week 12-16	Week 24	Week 52	Total
2 adverse events*	1 adverse events†	–	3 adverse events
2 lack or loss of efficacy	3 lack or loss of efficacy	6 lack or loss of efficacy	11 lack or loss of efficacy
–	1 lost to follow-up	–	1 lost to follow-up
Total: 4	Total‡: 9	Total‡: 15	Total: 15

*One patient with paradoxical arthritis and one with recurrent gastrointestinal symptoms.

†One patient with herpetic keratoconjunctivitis.

‡Total of patients who discontinued ixekizumab therapy at the analyzed timepoint.

up of 8.8 ± 4.9 months, while in 15 (15%) the treatment was discontinued with a mean \pm SD time of 6.0 ± 3.9 months. Ixekizumab was withdrawn before week 16 in four patients and between weeks 16 and 52 in the remaining 11. Causes and timing of drug discontinuation are listed in Table 2. In addition to patients in whom ixekizumab was withdrawn, effectiveness data on weeks 24 and 52 were not available in 14 and (additional) 30

patients, respectively, since these subjects did not reach the mentioned timepoint at the end of the follow-up period.

Efficacy

According to the as observed analysis, the percentage of patients achieving a 75% (PASI 75), 90% (PASI 90) and 100% (PASI 100) of reduction from the baseline PASI score at 12–16 weeks of treatment was 87.5%, 50.0% and 39.6%, respectively (Fig. 1a). These rates of therapeutic efficacy were generally maintained at weeks 24 and 52, with PASI 75, PASI 90 and PASI 100 responses between 83%–88%, 58%–59% and 42%–47%, respectively. Effectiveness data according to the non-responder imputation analysis (i.e., assuming participant dropouts as ‘non-responders’) are shown in Fig. 1b. Regarding absolute values, the mean \pm SD score of PASI at baseline was 12.9 ± 9.2 , and it declined rapidly after ixekizumab administration to 1.9 ± 4.0 ($P < 0.001$) at week 12–16 and was maintained at 1.7 ± 4.1 and 1.8 ± 2.9 at week 24 and 52, respectively. In other words, the mean PASI reduction from baseline was 83.4% at 12–16 weeks, 87.3% at 24 weeks and 88.2% at 52 weeks. Additionally, among patients who maintained treatment with ixekizumab throughout

the observational period, an absolute PASI score ≤ 1 and ≤ 5 was achieved in 69.8% and 92.7% of the subjects at week 12–16, 70.1%–93.5% at week 24, and 68.3%–87.8% at weeks 52, respectively (as observed analysis, Fig. 2).

In our cohort, clinical variables like BMI, disease duration, history of smoking, baseline PASI score or presence of concomitant PsA were not found to be significantly associated with ixekizumab response. However, the bio-naïve group showed significantly higher PASI 75 response rate at week 12–16 compared to patients previously exposed to other biologic agents ($P = 0.037$; as observed analysis, Fig. 3). In this last group, similar therapeutic response was found among patients previously treated with 1, ≥ 2 or ≥ 3 biologic agents (PASI 75 response rate at week 12–16: 78.9%, 80.3% and 77.5%, respectively; as observed analysis). Regarding the mechanism of action of the biologic agent used prior to the start of ixekizumab treatment, 95.2% (20/21) of the patients who switched from TNF- α

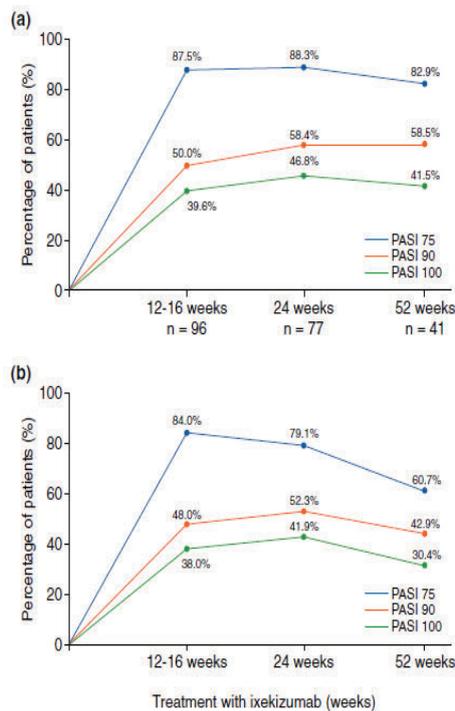


Figure 1 PASI 75, PASI 90 and PASI 100 response rates at 12–16, 24 and 52 weeks of treatment with ixekizumab according to the (a) as observed analysis and (b) non-responder imputation analysis.

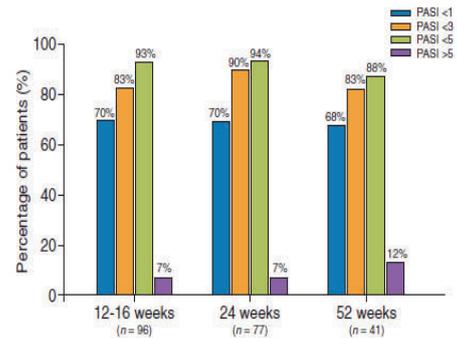


Figure 2 Percentage of patients achieving a specific PASI score at 12–16, 24 and 52 weeks of treatment with ixekizumab (as observed analysis).

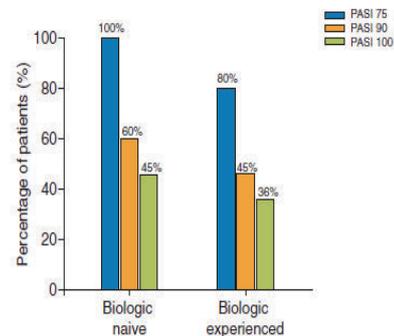


Figure 3 PASI 75, PASI 90 and PASI 100 response rates at week 12–16 based on the patients' prior biologic use (as observed analysis).

blockers, 75.0% (18/24) from the anti-IL12/23 antagonist ustekinumab and 76.9% (20/26) from the IL-17 antagonist secukinumab achieved a PASI 75 response at week 12–16 (as observed analysis).

Safety

There were no new or unexpected safety findings throughout the follow-up period. Of the enrolled 100 patients, 26 (26%) experienced AEs. The most common reported AE was local reaction at the site of injection (i.e., redness, itching, pain and/or swelling), which was recorded in 14 patients. Other mild-to-moderate AEs include upper respiratory tract infection ($n = 2$), mucocutaneous candidiasis ($n = 2$), bacterial skin infection ($n = 2$), urticarial eruption ($n = 1$), bronchitis ($n = 1$) and uncomplicated headache ($n = 1$). No cases of inflammatory bowel disease, neutropenia, tuberculosis or severe bacterial infection were observed. Furthermore, ixekizumab treatment did not get worse than previous comorbidities like chronic viral infections, psychiatric disorders or cardiovascular diseases during the follow-up period. Treatment was withdrawn due to serious AEs in three patients, one because of herpetic keratoconjunctivitis, one because of development of paradoxical arthritis¹⁶ and one due to recurrent gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting and abdominal pain) during the 12-week induction period that completely resolved after drug discontinuation.

Discussion

Although RCTs remain the gold standard for assessing the efficacy and safety of new interventions, their results usually do not reflect the exact real-life drug usage. Therefore, observational studies including more diverse patient populations with, for example, common associated comorbidities and complex medical histories may provide very useful information on treatment in daily clinical practice. In this sense, the present investigation, which to the best of our knowledge represents the largest ixekizumab-treated population analyzed in a real-world setting, provides valuable insights regarding the daily use of this new anti-IL-17A. Overall results demonstrate that real-world plaque psoriasis patients treated with ixekizumab experience a rapid and significant clinical improvement of cutaneous lesions with an excellent safety profile.

The efficacy of ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis was primarily evaluated in three randomized, multicentre, double-blind, phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3).^{11,12} All trials included a 12-week induction period during which patients were randomized to receive ixekizumab 80 mg every 4 or every 2 weeks or placebo (or etanercept in UNCOVER-2 and UNCOVER-3 trials). Both ixekizumab treatment groups were superior to placebo on the co-primary endpoints at week 12. Regarding both ixekizumab dose regimens, patients who received ixekizumab 80 mg every 2 weeks achieved significantly greater clinical response rates at

week 12, with 89%, 70% and 38% of the patients achieving a PASI 75, PASI 90 and PASI 100 response, respectively.¹³ These high rates of therapeutic response were maintained during the long-term extension period in the UNCOVER-3 trial, during which patients received 80 mg of ixekizumab every 4 weeks: 83% of patients achieved the clinically meaningful response of 75% improvement (PASI 75), 73% had a PASI 90, and 55% showed a complete disease resolution (PASI 100) after 60 weeks of treatment.¹¹ Having said that, in the present study focused on daily clinical practice, we found slightly lower clinical response rates than those outlined in RCTs, particularly in the PASI 90 and PASI 100 responses. Such differences may be explained, in part, by variations in the population characteristics. Thus, comparing the baseline characteristics of trial patients with our cohort, we found that in the present study patients were slightly older (49 years vs. 45 years in trials), PASI score at baseline was significantly lower (12.9 vs. around 20 in trials), and importantly, subjects were previously exposed to non-biologic (98% vs. 57%) and biologic (80% vs. 27%) systemic therapies more frequently than those included in RCTs.^{11–13} All these findings, as well as the frequent association of multiple comorbidities in plaque psoriasis patients, might affect the therapeutic efficacy of ixekizumab in a real-world investigation, and furthermore, they also emphasize the importance of daily practice results when assessing an agent's effectiveness.

Our results also demonstrate that ixekizumab shows similar efficacy in the treatment of plaque psoriasis regardless of the patients' disease duration, smoking status and baseline PASI score. Additionally, and consistent with previous reports, the presence of concomitant PsA does not appear to significantly impact the clinical response to this biologic agent in psoriasis patients.¹⁷ Thus, in a recent study summarizing data from RCTs, plaque psoriasis patients treated with ixekizumab during the 12-week induction period showed similar clinical response rates (in terms of PASI 75 and PASI 90 responses and health-related quality of life scores) and incidence of AEs regardless of the PsA status at baseline.¹⁷ Interestingly, the BMI, a feature that seems to modulate the clinical response to several biological agents,¹⁸ did not affect the response to ixekizumab in our real-life observation. On the other hand, the unique clinical variable with a significant influence on ixekizumab efficacy observed in our cohort was the prior exposure to other biologic therapies, a trend that has been also observed in real-world plaque psoriasis patients treated with other IL-17A antagonists.¹⁹ Nevertheless, it is important to emphasize that ixekizumab seems to show, according to our results, an excellent therapeutic response regardless of the number and mechanism of action of the previously used biologic agents.

Although biologic switching has become a common practice in dermatology clinics, data regarding the effectiveness of switching patients between IL-17A blockers are currently scarce. In this sense, a recent study by Georgakopoulos *et al.* showed that a large proportion of secukinumab non-responders (22/31;

71.0%) who switch to ixekizumab could experience an improved clinical response regardless of the reason or timing of secukinumab discontinuation.^{20,21} Furthermore, the authors observed that not all patients who experience an AE with secukinumab will experience the same event with ixekizumab. Such excellent response to ixekizumab in secukinumab non-responders was also found in our study, and 77% (20/26) of the patients treated with ixekizumab following secukinumab discontinuation achieved a significant clinical response (PASI 75) after 12–16 weeks of treatment. Taken together, and although additional research is needed to corroborate such results, these findings could have an important impact on daily practice helping clinicians to make proper decisions on the management of complex psoriasis patients with unsatisfactory response to previous biological therapies.

Our data also confirm the positive safety profile of ixekizumab reported in RCTs, with a relatively small number of patients experiencing AEs during treatment (26/100; 26%), being most of them of mild-to-moderate intensity. Furthermore, ixekizumab therapy was well tolerated as indicated by the low rate of drug discontinuation due to AEs (3%), which is similar to those outlined in RCTs (around 2%).¹³ Among patients who received ixekizumab during the induction period in the three UNCOVER trials, the most common reported AEs were injection-site reactions (ISRs; 10%), nasopharyngitis (9.5%) and upper respiratory tract infection (4.4%).^{11,12} Superficial candidiasis, which is usually reported with IL-17A antagonists (a fact that is explained because this cytokine plays a key role in mucocutaneous defence against extracellular fungi)²² was reported in only 1%–3% of the ixekizumab-treated patients in trials and 2% of our patients. Regarding ISR, which was the most common AE reported in our study (14%), it has been shown that it is generally of mild-to-moderate intensity, resolved spontaneously and do not usually lead to treatment discontinuation.²³ Moreover, it is typically reported within the first 2 weeks of treatment and decreased with longer durations of ixekizumab exposure.²³ Thus, although this event is usually tolerable and manageable, it seems important that patients undergoing treatment with ixekizumab be informed of the possibility of experiencing this reaction. Lastly, serious AEs of IL-17 antagonists reported in some trials, such as inflammatory bowel disease, neutropenia or severe bacterial infection, were not observed in our series.

Limitations of the present observational study are mainly related to its retrospective nature, which may lead to missing or incomplete data (e.g., specific data regarding difficult-to-treat areas like nails or scalp). In addition, the limited number of patients who reached 52 weeks of treatment clearly limits the generalizability of our findings. On the other hand, the strengths of our study are based on data collection from different centres in a real-life setting.

In summary, our data complement the efficacy and safety profiles of ixekizumab treatment in plaque psoriasis patients outlined in RCTs. In our real-life investigation, a PASI 75

response was rapidly achieved (week 12–16) in a high percentage of patients, and such response was generally maintained after 24–52 weeks of treatment. Ixekizumab response rate could be lower in bio-experienced patients; however, therapeutic response seems not to be affected by clinical features like BMI, PsA status, PASI score at baseline or the number/mechanism of action of the previously used biologic agents. Regarding reasons of drug discontinuation, patients stopped treatment mostly due to ineffectiveness and less frequently due to AEs. The results obtained from the present study would provide valuable information on treatment with this new anti-IL-17A in daily clinical practice.

References

- de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; **9**: 140–147.
- Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; **133**: 377–385.
- Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; **29**: 2277–2294.
- Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**: 145–154. e9.
- Syed YY. Ixekizumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2017; **18**: 147–158.
- Menon B, Gullick NJ, Walter GJ et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol* 2014; **66**: 1272–1281.
- European Medicines Agency. Taltz (ixekizumab): summary of product characteristics. 2015. URL <http://www.ema.europa.eu> (last accessed: 20 Dec 2016).
- Eli Lilly and Company. Taltz (ixekizumab) injection, for subcutaneous use: US prescribing information. 2016. URL <http://www.taltz.com> (last accessed 20 Dec 2016).
- Ficha técnica de Ixekizumab. Database of medicines of the European Medicines Agency. European Medicines Agency. URL www.aemps.es/cima
- Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS). Therapeutic positioning report of ixekizumab (Taltz®) in the treatment of plaque psoriasis. IPT, 54/2016 Version 1. URL <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-ixekizumab-Taltz-psoriasis.pdf> (last accessed: December 2017).
- Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016; **375**: 345–356.
- Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; **386**: 541–551.
- Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol* 2018; **178**: 674–681.
- Reich K, Pinter A, Lacour JP et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol* 2017; **177**: 1014–1023.
- Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results

- through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol* 2017; **77**: 855–862.
- 16 Vidal D, Ros S, Reina D. Paradoxical arthritis due to ixekizumab in a patient with plaque psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.12.011>.
- 17 Gottlieb AB, Papp KA, Birbara CA *et al*. The effect of psoriatic arthritis on ixekizumab clinical outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients: a post hoc analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018; **79**: 593–595.
- 18 Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; **25**: 1007–1011.
- 19 van den Reek JMPA, van Vugt LJ, van Doorn MBA *et al*. Initial results of secukinumab drug survival in patients with psoriasis: a multicentre daily practice cohort study. *Acta Derm Venereol* 2018; **98**: 648–654.
- 20 Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Lam K, Yeung J. Biologic switching between interleukin 17A antagonists secukinumab and ixekizumab: a 12-week, multicenter, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018. <https://doi.org/10.1111/jdv.15100>.
- 21 Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Yeung J. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab non-responders with plaque psoriasis: a multicenter retrospective study of interleukin (IL)-17A antagonist therapies. *J Am Acad Dermatol* 2018; **79**: 155–157.
- 22 Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology* 2010; **129**: 311–321.
- 23 Shear NH, Paul C, Blauvelt A *et al*. Safety and tolerability of ixekizumab: integrated analysis of injection-site reactions from 11 clinical trials. *J Drugs Dermatol* 2018; **17**: 200–206.

Resumen artículo 2

Introducción:

Ixekizumab es el segundo anticuerpo monoclonal dirigido frente a IL-17A aprobado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. Los resultados de los ensayos clínicos con este fármaco muestran una elevada eficacia con buen perfil de seguridad. Complementar estos resultados de los estudios preclínicos con los obtenidos en condiciones de práctica clínica habitual se hace necesario para completar la información sobre el impacto ixekizumab en el manejo de pacientes con psoriasis moderada-grave.

Objetivo:

- El objetivo principal de este trabajo es evaluar la **efectividad y seguridad** del tratamiento con ixekizumab en pacientes con psoriasis moderada-grave en condiciones de **práctica clínica habitual**.
- Como objetivo secundario se plantea identificar variables clínicas que potencialmente puedan interferir en la efectividad de ixekizumab.

Material y métodos:

Se diseña un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico que incluye pacientes adultos con psoriasis moderada-grave tratados con Ixekinumab durante al menos 16 semanas. El trabajo se propone de forma colaborativa entre hospitales de Cataluña con unidades especializadas en el manejo de pacientes con psoriasis.

La recogida de datos se realiza de forma retrospectiva mediante un formulario electrónico específico en la que la información se completa de forma anonimizada por los diferentes centros participantes.

Los resultados se expresan atendiendo a la respuesta relativa PASI 75/90/100 y respuesta PASI absoluto alcanzadas a semanas 12-16, 24 y 52.

Para el análisis de resultados se realizan métodos de estadística descriptiva para cada variable, con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con media y Desviación Estándar para las variables cuantitativas. La evaluación de la respuesta

terapéutica entre el inicio del tratamiento y el punto de análisis se realiza con prueba de Wilcoxon para muestras pareadas.

Las variables categóricas se comparan entre grupos utilizando la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. El análisis se realiza con el programa estadístico SPSS versión 22.0 (IBM SPSS Statistics Base) considerándose como valor estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Para la realización de los estudios se solicita la **clasificación de la AEMPS** y la **aprobación de un comité ético de referencia**.

Resultados:

Se recogieron, entre siete centros, 100 pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tratados con ixekizumab. La distribución por sexos fue 67% varones y 33% mujeres, con un IMC promedio de 29,2 (± 6.0) y un 40% de pacientes con IMC > 30. La presencia de artritis psoriásica, diabetes mellitus, dislipemia e hipertensión fue de un 15%, 19%, 31% y 34% respectivamente. Otras comorbilidades relevantes incluían alteraciones psiquiátricas (n=11), enfermedad hepática crónica (n=9), infección por VHB y VHC (n=5 y n=1 respectivamente), historia de neoplasia previa (n=3) y eventos cardiovasculares mayores (n=3). Ningún paciente tenía historia previa de enfermedad inflamatoria intestinal.

Seguridad: Un 26% de los pacientes presentaron un acontecimiento adverso durante el período de observación, aunque la mayoría fueron de intensidad leve o moderada. El acontecimiento adverso más frecuente reportado fue la reacción local en el punto de inyección (n=14). Dos pacientes presentaron candidiasis oral. Un total de 3 pacientes suspendieron el tratamiento por acontecimiento adverso grave (queratoconjuntivitis herpética, artritis paradójica y clínica intestinal).

Efectividad: la respuesta, con análisis de pacientes observados, en términos de mejoría relativa PASI 75/90/100 fue de un 87,5% / 50% / 39,6% en semana 12-16; 88,3% / 58,4% / 46,8% en semana 24 y de un 82,9% / 58,5% / 41,5% en semana 52. Mediante análisis de imputación de no respondedores los resultados de respuesta PASI 75/90/100 fueron del 84% / 48% / 38% a semana 12-16, del 79,1%/52,3%/41,9% a semana 24 y del

60,7%/42,9%/30,4% a semana 52. La reducción de PASI medio fue de un 83,4% a semana 12-16, 87,3% a semana 24 y 88,2% a semana 52. Entre los pacientes que se mantuvieron en tratamiento con ixekizumab durante el periodo de observación el PASI absoluto ≤ 1 , ≤ 3 e ≤ 5 se alcanzó en el 70%/83%/93% a semanas 12-16, en el 94%/90%/70% a semana 24 y en el 88%/83%/68% a semana 52 respectivamente. Durante la terapia con ixekizumab cinco pacientes recibieron tratamiento concomitante con metotrexato (n=4) y acitretina (n=1).

En nuestra cohorte 26 pacientes habían presentado falta de respuesta primaria o pérdida de respuesta a secukinumab (antagonista IL-17A) de los cuales un 76,9% (n=20) alcanzaron respuesta PASI 75 a semana 12-16 con el tratamiento con ixekizumab.

En la población estudiada variables clínicas como el IMC, duración de la enfermedad o presencia de comorbilidades (incluida la artritis psoriásica) no mostraron una variación significativa a la respuesta alcanzada con ixekizumab. Sin embargo, los pacientes que no habían recibido terapias biológicas previas presentaron respuesta significativamente mayor de PASI 75 a semana 12-16 que aquellos que si las habían realizado.

Conclusión:

Este estudio muestra la experiencia inicial en el tratamiento con ixekizumab en pacientes con psoriasis moderada-grave en práctica clínica. Los resultados confirman la elevada efectividad con buen perfil de seguridad que se reflejan en los ensayos clínicos del fármaco.

Nuestros resultados muestran que ixekizumab presenta una efectividad similar en el tratamiento de los pacientes con psoriasis en placa con indiferencia del IMC, duración de la enfermedad, comorbilidades de los pacientes o PASI basal. La exposición previa a otras terapias biológicas fue la única variante clínica con influencia significativa en la respuesta a ixekizumab.

Alrededor de tres cuartas partes de pacientes con falta o pérdida de respuesta a secukinumab alcanzaron una respuesta PASI 75 tras el tratamiento con ixekizumab, reforzando la evidencia que diferentes moléculas que comparten el mismo mecanismo de acción pueden mostrar diferencias en eficacia y seguridad.

9. Discusión

Los resultados objeto de las dos publicaciones que soportan los trabajos presentados recogen las series de pacientes más extensas publicadas en su momento con resultados de efectividad y seguridad en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave con los dos fármacos comercializados anti IL-17A (secukinumab e ixekizumab) en condiciones de práctica clínica habitual.

El objetivo principal de este trabajo se centra en identificar posibles diferencias entre los resultados publicados en los ensayos clínicos pivotaes de ambos fármacos y los obtenidos en nuestras cohortes de pacientes.

Diferencias poblacionales

Las cohortes analizadas en estos estudios multicéntricos muestran semejanzas con las poblaciones de los ensayos clínicos (distribución por sexo, edad y comorbilidades) y diferencias relevantes en los antecedentes de terapias previas para el tratamiento de su psoriasis (mayor número de terapias sistémicas de síntesis química y biológica previas al inicio de los fármacos anti IL-17A).

La Tabla 6 recoge los principales datos en la serie de pacientes tratados con secukinumab comparados con los publicados de los ERASURE y FIXTURE³¹. Las principales diferencias se encuentran en el porcentaje de pacientes afectados de artritis psoriásica y, sobre todo, el PASI medio al inicio del tratamiento con secukinumab y el número de terapias sistémicas previas realizadas por los pacientes.

El PASI medio de los pacientes en la serie es de $13,48 \pm 7,79$ frente a alrededor de 23 en los pacientes de los ensayos. Hasta dos terceras partes de pacientes incluidos en los ensayos ERASURE y FIXTURE no habían realizado ninguna terapia sistémica y únicamente un 28% (ERASURE) y un 11,6% (FIXTURE) habían recibido terapia biológica previa al inicio de secukinumab. De los pacientes de la cohorte analizada todos habían realizado alguna terapia convencional (media 2.48) y cerca de tres cuartas partes (72.1%) una o más terapias biológicas previas al tratamiento con secukinumab.

SECUKINUMAB	Pacientes n= 136 ±DS o (%)	Erasure	Fixture
Sexo femenino	39 (28.7%)	31%	30%
Edad media	49.0 ±12.7	44.9±13.5	44.5±13.2
Diabetes Mellitus	20 (14.7%)		
Dislipemia	46 (33.8%)		
Hipertensión arterial	48 (35.3%)		
Peso medio, Kg (n)	88.02 ± 19 (133)	30.3±7.2	28.4±6.4
Altura media, cm (n)	170.34 ± 9.1 (128)		
IMC medio, Kg/m² (n)	30.06 ± 6.8 (128)		
IMC≥30	61 (44,9%)		
Artritis psoriásica n (%)	45 (33.1%)	21%	15%
PASI al inicio secukinumab	13.48 ±7.79	22.5 ±9.2	23.9 ±9.9
Años con psoriasis	22.41 ±10.8	17.5	16
Ttos convencionales previos:	Ninguno: 4 (2.9%)	Ninguno: 64%	Ninguno: 64%
Mtx	113 (83.1%)	Clásicos: 50%	Clásicos: 60%
Csa	70 (51.5%)		
Acitretina	67 (49.3 %)		
Fototerapia	90 (66.2 %)		
Terapia biológica previa	98 (72.1%)	28.6%	11.6%
1 biológico	26 (19.1%)		
2 biológicos	25 (18,1%)		
3 biológicos	29 (21.3%)		
4 biológicos	18 (13.2%)		

Tabla 6: datos comparativos entre la cohorte analizada y los ECA ERASURE Y FIXTURE

De modo semejante a la anterior, la tabla 7 recoge los principales datos de la serie de pacientes tratados con ixekizumab comparados con los publicados en los ensayos UNCOVER-2 y UNCOVER-3³⁴. De igual manera que en la cohorte de secukinumab las principales diferencias se encuentran en el PASI basal medio de los pacientes previo a iniciar tratamiento con ixekizumab, 12.9 ±9.2 en nuestra serie vs alrededor de 20 en los ensayos clínicos pivotaes, y los antecedentes del uso de terapias sistémicas de síntesis química (98% de los pacientes de la cohorte analizada vs alrededor de un 50 % en los ensayos) o de síntesis biológica (80% vs menos del 25%) previo al inicio del tratamiento con ixekizumab.

IXEKIZUMAB	Pacientes (n=100) ±DS o (%)	UNCOVER-2	UNCOVER-3
Sexo femenino	33 (33%)	130 (37%)	131 (33%)
Edad media	49.2±13.9	45 ±12	46 ±13
Peso medio, kg	85.8 ±17.8	89 ±22	90 ±23
Altura media, cm	170.4 ±8.3		
IMC, Kg/m²	29.2±6.0	30 ±7	30 ±7
IMC≥30	40 (40%)		
Diabetes Mellitus	19 (19%)		
Dislipemia	31 (31%)		
Hipertensión	34 (34%)		
Artritis psoriásica	19 (16.9%)		
PASI al inicio ixekizumab	12.9 ±9.2	20 ±8	19 ±7
Años con psoriasis	23.3 ±12.2	18 ±12	18 ±12
Tratamiento concomitante		51 %	44 %
Ninguno	2 (2%)		
Metotrexato	82 (82%)		
Ciclosporina	57 (57%)		
Fototerapia	56 (56%)		
Acitretina	53 (53%)		
Terapia biológica previa	80 (80%)	24 %	15 %
1 biológico	19		

2 biológicos	21		
3 biológicos	13		
4 biológicos	11		
5 biológicos	16		

Tabla 7: datos comparativos entre la cohorte analizada y los ECA UNCOVER 2 y 3.

En nuestras cohortes de pacientes, con los datos recogidos en cada una de nuestras series, al menos 38 pacientes (27,9%) que recibieron tratamiento con secukinumab y al menos 26 pacientes (26%) de los que recibieron tratamiento con ixekizumab no hubieran sido candidatos a participar en los ensayos clínicos pivotaes de estos fármacos; bien sea por no cumplir con los criterios de inclusión o presentar alguno de los criterios de exclusión establecidos. ^{45,46}. (tabla 8)

	Secukinumab	Ixekizumab
Infección VHB/VHC/HIV	6/3/4	5/1/0
Patología cardiovascular	13	3
Patología digestiva	8	9
Patología renal	2	0
Patología neurológica/ psiquiátrica	2	11
Enolismo	2	4
Patología pulmonar		4
Neoplasias	3	3
Otros	4	4

Tabla 8: Patologías presentes en nuestras cohortes que impedirían su participación en un ECA de secukinumab o ixekizumab.

Consideraciones relativas a eficacia/efectividad

Los resultados de los trabajos presentados muestran que secukinumab e ixekizumab muestran una efectividad elevada en el tratamiento de pacientes en práctica clínica, sin embargo, pueden observarse algunas diferencias con los resultados de los ECA.

Es importante señalar que para la evaluación de los objetivos de eficacia en los ensayos clínicos pivotaes de ambos fármacos se utiliza el porcentaje de mejoría PASI con respecto al PASI basal del paciente (PASI relativo). De forma general existen importantes diferencias entre el PASI basal en contexto de ensayo clínico o práctica clínica, la falta de periodo de lavado (tiempo sin tratamiento activo de la enfermedad requerido en los EECC) y el posible uso de terapias tópicas o sistémicas concomitantes en condiciones de práctica clínica real al inicio del tratamiento biológico permiten explicar estas diferencias. En la tabla 9 se puede observar cómo influye la diferencia del PASI basal aplicando mejorías de PASI relativo del 50%, 75% ó 90%.

PASI basal	PASI 50	PASI 75	PASI 90
20	10	5	2
12	6	3	1.2

Tabla 9: influencia del PASI basal en el PASI absoluto aplicando mejorías de PASI relativo.

Estas notables diferencias llevan a considerar que en condiciones de práctica clínica habitual el uso del PASI absoluto refleja en mejor medida la situación clínica de los pacientes y la mejoría clínica alcanzada⁴⁷. Por este motivo, aun no siendo un requisito de las agencias reguladoras para la aprobación de estos fármacos, en los trabajos presentados se muestran también los resultados en porcentaje de pacientes que alcanzan valores de PASI absoluto 0-1, PASI<2, PASI<3, PASI<5 y PASI>5; así como la reducción de PASI medio en los puntos de corte evaluados.

En nuestra cohorte, para secukinumab, la mejoría relativa PASI 75 y PASI 90 a semana 12/16 fue de un 67% y un 54% respectivamente, estos resultados contrastan con los publicados en los ensayos ERASURE y FIXTURE en donde el PASI75/90 se alcanzaba en un 81,6%/59,2% (ERASURE) y 77.1%/54.2% (FIXTURE). Sin embargo, nuestros datos a 52 semanas muestran que un PASI absoluto ≤ 5 , ≤ 3 y ≤ 1 fue alcanzado en el 83%, 73% y 47% respectivamente. En el estudio SCULPTURE⁴⁸ el PASI absoluto $\leq 5/3/1$ se alcanzó en un 88%/74%/59% de los pacientes con psoriasis en placas, datos mucho más coincidentes con los encontrados en nuestro trabajo. De igual manera, encontramos una mayor concordancia con los ensayos clínicos en el porcentaje de reducción de PASI medio siendo, a semana 12, de un 77.7% vs alrededor de un 85% en el ensayo ERASURE.

Para secukinumab la respuesta clínica fue significativamente menor para los pacientes con IMC>30. Este hecho ya se mostraba en los resultados de los ensayos clínicos, pero las diferencias en efectividad observadas en práctica clínica son significativamente mayores a las reflejadas en los ensayos. Esta evidencia ha sido refrendada con posterioridad en otras publicaciones con datos en vida real^{49,50}.

En nuestra cohorte la respuesta PASI 75 y PASI 90 fue significativamente inferior en los pacientes previamente expuestos a otras terapias biológicas. Las importantes diferencias en los porcentajes de pacientes que habían recibido tratamiento biológico (72% en nuestra serie vs 28% en ERASURE y 11% en FIXTURE) parecen influir, como señalan otras publicaciones⁴⁹⁻⁵¹, en el mantenimiento de la respuesta al fármaco y paralelamente con la suspensión que observamos por motivos relacionados con la eficacia a las 52 semanas, superior a la reflejada en los ensayos clínicos.

En resumen, los resultados en nuestra cohorte muestran que secukinumab es un fármaco con elevada efectividad en práctica clínica, pero con peores expectativas de respuesta en pacientes obesos y aquellos que hayan realizado previamente otras terapias biológicas.

Para ixekizumab, el porcentaje de pacientes de nuestra serie que alcanzan PASI 75/90/100 a semana 12 fueron un 87,5%/50%/39,6% respectivamente frente al 89%/70%/38% que reflejaban el ensayo UNCOVER-2³⁴. Nuevamente estas diferencias pueden explicarse por un PASI basal significativamente más bajo (12.9 vs alrededor de 20 en los ensayos clínicos), y de forma importante, por las diferencias de exposición a terapias sistémicas no biológicas (98% vs 57%) y biológicas (80% vs 27%) entre la nuestra cohorte y los pacientes reclutados en los ensayos.

Los ensayos de ixekizumab no presentan los resultados de la respuesta clínica en PASI absoluto. En nuestra serie, los porcentajes de pacientes que alcanzaron PASI absoluto ≤ 5 , ≤ 3 y ≤ 1 a semana 12 fueron respectivamente del 93%/83%/70% lo que indica una elevada efectividad del fármaco a corto plazo. Un reciente metaanálisis estima una proporción de pacientes que alcanzan PASI absoluto ≤ 5 , ≤ 3 y ≤ 1 en los ensayos clínicos de ixekizumab en un 92.4%, 81.9% y 55.1%, muy semejante a nuestros resultados⁵². La

reducción del PASI medio fue, para nuestros pacientes, del 83.4% a semana 12-16, del 87.3% a semana 24 y del 88.2% a 52 semanas.

Nuestros datos en práctica clínica señalan a ixekizumab como un fármaco con elevada efectividad. Las expectativas de respuesta son menores en pacientes con exposición previa a otros biológicos, pero no parece verse afectada por otras características clínicas como el IMC, presencia de artritis psoriásica o el valor del PASI basal al inicio de la terapia con ixekizumab. Estos resultados se han visto refrendados en una serie observacional española más extensa publicada con posterioridad ⁵³.

Consideraciones relativas al cambio entre fármacos anti IL-17A.

La secuencia de comercialización de secukinumab previa a ixekizumab propició que en nuestro estudio hasta 26 pacientes iniciasen tratamiento con este último fármaco tras falta o pérdida de respuesta a secukinumab. De estos pacientes 20/26 alcanzaron una respuesta PASI 75 tras 12-16 semanas de tratamiento. Otros estudios⁵⁴ soportan estos resultados e indican que, a pesar de compartir un mismo mecanismo de acción, el tratamiento con ixekizumab permite mejorar los resultados clínicos en pacientes con fracaso previo al tratamiento con secukinumab.

Consideraciones relativas a la seguridad.

Los datos de seguridad recogidos en condiciones de práctica clínica adolecen de infravaloración pues en general recogen aquellos acontecimientos adversos relevantes, relacionados o no con la exposición al fármaco, o que puedan dar lugar a discontinuación del tratamiento.

De forma general tanto secukinumab como ixekizumab mostraron un excelente perfil de seguridad. Los AA adversos más frecuentemente reportados fueron infecciones cutáneo-mucosas por *Candida Albicans* (efecto adverso de clase conocido para los inhibidores de IL-17) en 5 pacientes (3,64%) para secukinumab y en 2 pacientes (2%) para ixekizumab. Hasta un 14% de pacientes reportaron reacción en el punto de inyección con el tratamiento con ixekizumab. Ninguno de ellos condicionó la suspensión del tratamiento.

Los AA que dieron lugar a discontinuación de los fármacos (tabla 10) fueron muy escasos y en algunos pacientes el tratamiento fue reiniciado durante el seguimiento a medio o largo plazo. No se observaron casos de enfermedad inflamatoria intestinal, neutropenia, infecciones bacterianas graves o tuberculosis.

Secukinumab n:4 (2.9%)	Ixekizumab n:4 (4%)
Neumonía bacteriana	Artritis paradójica
Reactivación de sarcoidosis	Urticaria
Intervención cardiovascular (tto reiniciado)	Náuseas y vómitos
Embarazo (tto reiniciado)	Queratoconjuntivis herpética (tto reiniciado)

Tabla 10: AA reportados que condicionaron suspensión de tratamiento.

En resumen, secukinumab e ixekizumab muestran un excelente perfil de seguridad siendo los principales acontecimientos adversos reportados las infecciones superficiales por *Cándida Albicans* y, para ixekizumab, la reacción en el punto de inyección.

10. Conclusiones

- Los dos fármacos anti IL-17A, secukinumab e ixekizumab, aprobados para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas muestran una elevada efectividad acorde con los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados.
- El uso de la mejoría relativa del PASI no parece la mejor medida para la evaluación de la respuesta clínica a los tratamientos en pacientes con psoriasis vulgar en condiciones de práctica clínica habitual.
- La evolución del PASI absoluto refleja en mayor medida la situación clínica de los pacientes y es una información valiosa para los clínicos. Su incorporación a los objetivos de respuesta en los ensayos clínicos aleatorizados sería necesaria.
- Para secukinumab, la respuesta clínica es significativamente inferior en términos de PASI relativo y/o PASI absoluto para los pacientes con obesidad y antecedentes de otras terapias biológicas previas.
- Para ixekizumab únicamente el uso previo de otras terapias biológicas ha mostrado en nuestro estudio desfavorecer los resultados clínicos medidos en términos de PASI relativo y/o PASI absoluto.
- En pacientes con falta o pérdida de respuesta a secukinumab el tratamiento con ixekizumab, a pesar de compartir mecanismo de acción, puede ser una alternativa terapéutica adecuada.
- Ambos inhibidores de IL-17-A muestran un buen perfil de seguridad acorde a los ensayos clínicos, siendo la infección superficial por *Cándida Albicans* el único efecto de clase observado. La reacción local en el sitio de punción es frecuente en el tratamiento con ixekizumab.

11. Bibliografía

1. de Korte J, Sprangers MA, Momers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 140–147.
2. Global Report on Psoriasis. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;jsessionid=A9FE430FEE3BB105FDE1331F2EAA2B12?sequence=1 (última consulta: 6/diciembre/2021)
3. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT)project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 377–385.
4. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105: 504-9.
5. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370: 263–71.
6. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020 May 19;323(19):1945-1960.
7. Villani AP, Rouzard M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:242-248
8. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan-Feb;36(1):21-28.
9. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, Ferrándiz C, Puig L, Sánchez-Carazo JL; Grupo de Trabajo en Comorbilidades asociadas a la Psoriasis. Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis [Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Jan;103 Suppl 1:1-64. Spanish.
10. Voorhees JJ. Pathophysiology of psoriasis. *Annu Rev Med.* 1977; 28:467-73.
11. Nestle F, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009; 361:496-509.
12. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol.* 1994 Feb;102(2):145-9.
13. Bos JD. The pathomechanisms of psoriasis; the skin immune system and cyclosporin. *Br J Dermatol.* 1988 Feb;118(2):141-55.

14. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone, I: definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348–2357.
15. Biedermann T, Röcken M, Carballido JM. TH1 and TH2 lymphocyte development and regulation of TH cell-mediated immune responses of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 5–14.
16. Victor FC, Gottlieb AB, Menter A. Changing paradigms in dermatology: tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) blockade in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Dermatol*. 2003 Sep-Oct;21(5):392-7.
17. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, de Waal-Malefyt R, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000 Nov;13(5):715-25.
18. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, Dhodapkar M, Krueger JG. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med*. 2004 Jan 5;199(1):125-30.
19. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman EP, Krueger JG. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1207-11.
20. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009 Jun;129(6):1339-50.
21. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul; 32(7):1111-1119.
22. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, Prinz JC. The role of IL-23 and the IL-23/Th17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct;31(10):1616-1626.
23. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*. 2013 Nov;64(2):477-85. doi: 10.1016/j.cyto.2013.07.022.
24. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, McColm J, Katcherian A, Cueto I, White T, Banerjee S, Hoffman RW. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jul;130(1):145-54.e9.
25. Mansouri M, Mansouri P, Raze AA, Jadali Z. The potential role of Th17 lymphocytes in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2018; 93: 63-66.
26. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, Taams LS, Kirkham BW. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014 May;66(5):1272-81.

27. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol*. 2018 Aug 2; 9:1682.
28. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-7
29. Diallo BK, Riffard C, Le Gouge K, Teillaud JL. MAbs: the history of a basic research or the curiosity as a source of wealth. *Med Sci (Paris)*. 2019 Dec;35(12):926-936. French.
30. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 19;4(4):CD011535.
31. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371:326–38.
32. Sanford M, McKeage K. Secukinumab: first global approval. *Drugs* 2015; 75:329–38.
33. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345–356.
34. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol* 2018; 178: 674–681.
35. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year (ERASURE). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01365455?term=secukinumab%2C+erasure&cond=psoriasis&draw=2&rank=1> (última consulta: 11/diciembre/2021)
36. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-1). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01474512?term=uncover%2C+ixekizumab&cond=Psoriasis&draw=2&rank=5> (última consulta: 11/diciembre/2021)
37. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx> (última consulta 6/diciembre/2021)
38. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz> (última consulta 6/diciembre/2021)
39. Cohen AT, Shinya Goto, Karen Schreiber, Christian Torp-Pedersen, Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life

- setting?, *European Heart Journal Supplements*, Volume 17, Issue suppl_D, July 2015, Pages D2–D8.
40. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. *JAMA*. 2018 Sep 4;320(9):867-868
 41. Collins, Rory et al. "The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence." *The New England journal of medicine* vol. 382,7 (2020): 674-678.
 42. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Ferrandiz C, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Alsina M, Herrera-Ceballos E, Gómez-García FJ, Ferrán M, López-Esteban JL, Hernanz JM, Belinchón-Romero I, Vilar-Alejo J, Rivera R, Carrascosa JM, Carazo C. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):463-70.
 43. Mason KJ, Barker JNWN, Smith CH, Hampton PJ, Lunt M, McElhone K, Warren RB, Yiu ZZN, Griffiths CEM, Burden AD; BADBIR Study Group. Comparison of Drug Discontinuation, Effectiveness, and Safety Between Clinical Trial Eligible and Ineligible Patients in BADBIR. *JAMA Dermatol*. 2018 May 1;154(5):581-588.
 44. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):326-35.
 45. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab for Moderate to Severe Chronic Plaque-type Psoriasis for up to 1 Year (ERASURE). *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01365455?term=secukinumab%2C+erasure&cond=psoriasis&draw=2&rank=1> (última consulta: 11/diciembre/2021)
 46. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-1). *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01474512?term=uncover%2C+ixekizumab&cond=Psoriasis&draw=2&rank=5> (última consulta: 11/diciembre/2021)
 47. Belinchón Romero I, Dauden E, Ferrándiz Foraster C, González-Cantero Á, Carrascosa Carrillo JM. Therapeutic goals and treatment response evaluation in moderate to severe psoriasis: an experts opinion document. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):1727-1736.
 48. Bissonnette, R et al. "Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *JEADV* vol. 32,9 (2018): 1507-1514.

49. Daudén E, de Lima GPG, Armesto S, Herrera-Acosta E, Vidal D, Villarasa E, Rivera R, de la Cueva P, Martorell A, Balleca F, Belinchón I, Carretero G, Rodríguez L, Romero-Maté A, Pujol-Montcusí J, Salgado L, Sahuquillo-Torralba A, Coto-Segura P, Baniandrés O, Feltes R, Alsina M, Llamas-Velasco M. Multicenter Retrospective Study of Secukinumab Drug Survival in Psoriasis Patients in a Daily Practice Setting: A Long-Term Experience in Spain. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Dec;11(6):2207-2215.
50. Torres T, Balato A, Conrad C, Conti A, Dapavo P, Ferreira P, Gaiani F, Leite L, Malagoli P, Mendes-Bastos P, Megna M, Messina F, Nidegger A, Odorici G, Piaserico S, Prignano F, Ribero S, Ricceri F, Tonini A, Valério J, Chiricozzi A. Secukinumab drug survival in patients with psoriasis: A multicenter, real-world, retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):273-275.
51. van den Reek JMPA, van Vugt LJ, van Doorn MBA, van der Kraaij GE, de Kort WJA, Lucker GPH, Horvath B, Njoo MD, Bovenschen HJ, Ossenkoppele PM, De Bruin-Weller MS, de Groot M, Mommers R, Prevoo RLMA, van de Kerkhof PCM, Spuls PI, Kievit W, de Jong EMGJ. Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jul 11;98(7):648-654.
52. Mrowietz U, Warren RB, Leonardi CL, Saure D, Petto H, Hartz S, Dossenbach M, Reich K. Network meta-analysis of biologic treatments for psoriasis using absolute Psoriasis Area and Severity Index values $\leq 1, 2, 3$ or 5 derived from a statistical conversion method. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):1161-1175.
53. Rivera R, Velasco M, Vidal D, Carrascosa JM, Daudén E, Vilarrasa E, Notario J, Ruíz-Villaverde R, Yanguas I, García-Latasa FJ, Ferrán M, Lázaro-Simó A, de la Cueva P, Salgado-Boquete L, Belinchón I. The effectiveness and safety of ixekizumab in psoriasis patients under clinical practice conditions: A Spanish multicentre retrospective study. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14066.
54. Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Lam K, Yeung J. Biologic switching between interleukin 17A antagonists secukinumab and ixekizumab: a 12-week, multicenter, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33(1):e7-e8.

12. Relación de tablas y figuras

Tabla 1: Terapias biológicas aprobadas en España a diciembre de 2021 para el tratamiento de la psoriasis en placas.

Tabla 2: principales datos de eficacia ensayo ERASURE. * Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo.

Tabla 3: principales datos de eficacia ensayo FIXTURE. * Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. ± Diferencias estadísticamente significativas frente a etanercept.

Tabla 4: principales datos de eficacia ensayos UNCOVER. *Diferencias estadísticamente significativas ixekizumab frente a placebo. ±Diferencias estadísticamente significativas ixekizumab frente a etanercept

Tabla 5: Ventajas y limitaciones de los estudios en práctica clínica.

Tabla 6: datos comparativos entre la cohorte analizada y los ECA ERASURE Y FIXTURE

Tabla 7: datos comparativos entre la cohorte analizada y los ECA UNCOVER 2 y 3.

Tabla 8: Patologías presentes en nuestras cohortes que impedirían su participación en un ECC de secukinumab o ixekizumab.

Tabla 9: influencia del PASI basal en el PASI absoluto aplicando mejoras de PASI relativo.

Tabla 10: AA reportados que condicionaron suspensión de tratamiento.

Figura 1. Psoriasis en placas. Afectación de tronco (a-b), extremidades (c-d), cuero cabelludo (e) y uñas (f)

Figura 2: Comorbilidades asociadas a la psoriasis. Adaptado de Global report on Psoriasis. OMS².

Figura 3: Cronología histórica de descubrimientos y desarrollo en fisiopatología de la psoriasis

Figura 4: modelo fisiopatogénico de la psoriasis¹¹

13. Anexos

Resoluciones de clasificación de la AEMPS y comité ético de referencia



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. JAIME NOTARIO ROSA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **13 de octubre de 2017**, por **D. JAIME NOTARIO ROSA**, para la clasificación del estudio titulado **“Secukinumab en el tratamiento de la psoriasis en placa en práctica clínica habitual: estudio multicéntrico, observacional retrospectivo”**, con código **JNR-SEC-2017-01** y cuyo promotor es **D. JAIME NOTARIO ROSA**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

**APROBACION DE ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN OBSERVACIONALES
DE OTROS DISEÑOS (EPA-OD)
POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge, en su reunión de fecha 23 de Noviembre de 2017 (Acta 20/17), ha evaluado la siguiente documentación presentada por el Promotor **Dr. Jaume Notario Rosa del Servicio de Dermatología del Hospital Universitari de Bellvitge** para el estudio posautorización observacional con nuestra ref. **EPA061/17** titulado:

"SECUKINUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN PLACA EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL: ESTUDIO MULTICÉNTRICO, OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO", código **JNR-SEC-2017-01**, versión de fecha 23/11/17, con el medicamento **SECUKINUMAB**, y considera que:

- Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.
- Que por el diseño del estudio clínico, este comité acepta que no se solicite consentimiento informado.
- Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con respecto a los postulados éticos.

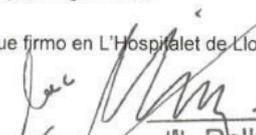
Tras estudiar toda la documentación presentada, este CEIC ha acordado otorgar

DICTAMEN FAVORABLE

Que este Comité cumple la legislación española vigente en este ámbito de aplicación, así como las normas ICH y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Que en dicha reunión del Comité de Ética de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Lo que firmo en L'Hospitalet de Llobregat a 23 de Noviembre de 2017


Dr. Enric Sospedra Martínez
Secretario del CEIC

 **Bellvitge**
Hospital
Comitè Ètic d'Investigació
Clínica

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. JAIME NOTARIO ROSA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **11 de junio de 2018**, por **D. JAIME NOTARIO ROSA**, para la clasificación del estudio titulado **“Estudio de la eficacia y seguridad de Ixekizumab en pacientes con psoriasis moderada-grave en práctica clínica real”**, con código **JNR-IXE-2018-01** y cuyo promotor es **D. JAIME NOTARIO ROSA**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 12/06/2018

Localizador: TDC4RRJ5D3

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

**APROBACION DE ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN OBSERVACIONALES
DE OTROS DISEÑOS (EPA-OD)
POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)**

El CEIm del Hospital Universitari de Bellvitge, en su reunión de fecha 05/07/2018 (Acta 13/18), ha evaluado la siguiente documentación presentada por el Promotor Dr. JAIME NOTARIO ROSA del servicio de Dermatología del Hospital Universitari de Bellvitge, para el estudio posautorización observacional con nuestra ref. EPA035/18 titulado:

"ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE IXEKIZUMAB EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL: ESTUDIO MULTICÉNTRICO, OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO.", código JNR-IXE-2018-01, con el medicamento IXEKIZUMAB.

Documentos con versiones:

Protocolo	versión de fecha 05/07/2018
-----------	-----------------------------

Considera que:

- Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.
- Que por el diseño del estudio clínico, este comité acepta que no se solicite consentimiento informado.
- Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con respecto a los postulados éticos.

Tras estudiar toda la documentación presentada, este CEIm ha acordado otorgar

DICTAMEN FAVORABLE

Que este Comité cumple la legislación española vigente en este ámbito de aplicación, así como las normas ICH y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Lo que firmo en L'Hospitalet de Llobregat a 5 de Julio de 2018.


Dr. Enric Sospedra Martínez
Secretario del CEIm

 **Bellvitge**
Hospital
Comité Ètic d'Investigació
Clínica

ANEXO 2.

Campos de datos recogidos electrónicamente:

Sexo

Edad

Peso

Altura

IMC

Hábito tabáquico

Hipertensión arterial: si/no

Diabetes Mellitus: si/no

Dislipemia: si/no

Artritis psoriásica: si (confirmada por reumatólogo) /no

Antecedentes de acontecimientos cardiovasculares mayores: si/no. Descripción.

Antecedente de neoplasia: si/no. Descripción.

VHC: positivo/negativo.

VHB: positivo/negativo.

HIV: positivo/negativo.

Otros antecedentes de interés: si/no. Descripción.

Año de diagnóstico de la psoriasis.

Tratamiento previo con:

Acitretina: si/no.

Metotretxato: si/no.

Ciclosporina A: si/no.

Fototerapia: si/no.

Etanercept: si/no.

Infliximab: si/no.

Adalimumab: si/no.

Ustekinumab: si/no.

Secukinumab: si/no

Fecha de inicio del tratamiento con secukinumab/ixekizumab

Fecha de suspensión del tratamiento con secukinumab/ixekizumab

Tratamiento sistémico activo al inicio de secukinumab/ixekizumab: Si/no. Descripción.

Tratamiento combinado de secukinumab/ixekizumab con otro fármaco: Si/no. Descripción.

Motivo de suspensión:

Falta de eficacia

Pérdida de eficacia

Acontecimiento adverso: descripción y resolución.

Otros motivos: descripción.

PASI:

Inicio de tratamiento con Anti IL-17A: Valor y fecha.

Semana 12-16: Valor y fecha.

Semana 24: Valor y fecha.

Semana 52: Valor y fecha.

Comentario:

Campo abierto para comentario que se considere de interés.

DECLARACIÓN DE CÓDIGO ÉTICO Y BUENAS PRÁCTICAS (DOCTORANDO)

El proyecto de tesis ***“Efectividad y seguridad en el tratamiento de la psoriasis vulgar con terapias anti-interleucina 17A en condiciones de práctica clínica habitual”*** no tiene plagio y es el resultado del trabajo e investigación expuesto.

Conozco y acepto que el proyecto podrá ser sometido a trámites para verificar su originalidad.

Jaime Notario Rosa

Doctorando

DECLARACIÓN DE CÓDIGO ÉTICO Y BUENAS PRÁCTICAS (DIRECTOR TESIS)

En mi conocimiento, el proyecto de tesis ***“Efectividad y seguridad en el tratamiento de la psoriasis vulgar con terapias anti-interleucina 17A en condiciones de práctica clínica habitual”*** ha sido desarrollado cumpliendo con todos los códigos éticos y buenas prácticas, y no tengo constancia de ningún plagio.

Fernando Gallardo Hernández

Director de tesis

