

TÍTULO: Supervivencia de los inhibidores de interleucina 17 e interleucina 23 en pacientes que han recibido previamente algún inhibidor del factor de necrosis tumoral. Análisis del registro español Biobadaderm.

Autores: Raquel Rivera-Díaz¹, Alicia Quesada², Antonio Sahuquillo-Torralba³, Esteban Daudén⁴, José Manuel Carrascosa⁵, Isabel Belinchón⁶, Francisco José Gomez Garcia⁷, Enrique Herrera Acosta⁸, Diana P. Ruiz Genao⁹, Ofelia Baniandrés Rodríguez¹⁰, Marta Ferrán Farres¹¹, Pablo de la Cueva Dobao¹², Lourdes Rodríguez Fernández-Freire¹³, Almudena Mateu Puchades¹⁴, Josep Riera-Monroig¹⁵, Jose Carlos Ruiz Carrascosa¹⁶, Mariano Ara Martín¹⁷, M^ª Teresa Abalde Pintos¹⁸, Monica Roncero Riesco¹⁹, Jose Luis Lopez-Esteban⁹, Carmen García-Donoso¹, Ignacio García-Doval^{20,21}, Miguel Angel Descalzo²¹.

1 Dermatología HU 12 de Octubre. Facultad Medicina Universidad Complutense. Madrid.

2 Dermatología. HU Dr Negrín. Gran Canaria

3 Dermatología Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

4 Dermatología HU 12 de la Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa (IIS-IP). Madrid.

5 Dermatología H. Germans Trias i Pujol. Barcelona

6. Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante- ISABIAL, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España.

7. Hospital Reina Sofía. Córdoba

8. Hospital Virgen de la Victoria Málaga

9 Servicio de dermatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

10 Dermatología HUG Gregorio Marañón. CEIMI. Madrid.

11 Dermatología. Hospital del Mar. Barcelona

12 Dermatología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

13 Dermatología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

14 Dermatología. HU Dr Peset. Valencia

15 Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona.

16 Servicio de Dermatología. Hospital San Cecilio. Granada

17 Dermatología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza.

18. Servicio de Dermatología; Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra; Investigadora grupo DIPO del Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS)

19. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

20 Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra, España.

21 Unidad de Investigación, Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España.

Autor de correspondencia: Raquel Rivera-Díaz

rriveradiaz@gmail.com

Resumen

Introducción: Los inhibidores de interleucinas 12 y 23 (iIL12/23) y de las interleucinas 17 y 23 (iIL17 y iIL23) representan los grupos de fármacos con mejores expectativas de respuesta terapéutica. La llegada de los biosimilares ha condicionado que, por razones de eficiencia, en muchos centros se prioriza iniciar con un inhibidor del TNF (iTNF) como primera línea. No existen datos de si la exposición previa a iTNF puede afectar la supervivencia de las terapias con iIL17 e iIL23.

Material y métodos: Con datos de Biobadaderm comparamos la persistencia del tratamiento entre pacientes con psoriasis que recibieron iIL17 o iIL23 en primera línea y aquellos que los recibieron tras iTNF. Se compararon las tasas de suspensión del tratamiento y los acontecimientos adversos (AA) entre los grupos.

Resultados: La supervivencia por todas las causas fue mayor en los pacientes tratados en primera línea con iIL17 o iIL23 en comparación con aquellos tratados después de iTNF. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la suspensión del tratamiento debido a ineficacia o eventos adversos graves entre los grupos. Las tasas de AA fueron similares, sin diferencias respecto AA graves e infecciones graves. Aunque las tasas globales de AA y la suspensión por AA fueron más elevadas en los pacientes tratados previamente con iTNF y que luego recibieron iIL17 o iIL23, comparados con los pacientes naive, no se llegó a alcanzar la significación estadística.

Conclusiones: este estudio sugiere que la exposición previa a iTNF puede influir en la persistencia de los iIL17 e iIL23 en pacientes con psoriasis.

Palabras claves: psoriasis, tratamiento biológico, primera línea, segunda línea, biobadaderm

Introducción:

El tratamiento de la psoriasis en placas moderada grave ha avanzado significativamente en los últimos 20 años, en especial en el desarrollo de terapias dirigidas, primero con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (iTNF) y posteriormente de las interleucinas 12 y 23 (iIL12/23) y de las interleucinas 17 y 23 (iIL17 y iIL23). Estos tratamientos han demostrado alta eficacia en el control de los síntomas de la psoriasis.

Numerosos estudios han evaluado la eficacia de los iTNF, como infliximab, etanercept y adalimumab, en el tratamiento de la psoriasis en placas, demostrando una mejora significativa en los síntomas y la calidad de vida de los pacientes (1,2). La llegada de biosimilares de estas moléculas ha contribuido a un mayor uso de las mismas, especialmente de adalimumab, situándolos en muchas ocasiones como primera línea de tratamiento biológico apelando a la eficiencia (3). Sin embargo, algunos pacientes muestran respuestas limitadas (4) o desarrollan resistencia con el tiempo. (5)

La introducción de los inhibidores de las interleucinas, especialmente los iIL 17 y los iIL 23, ha proporcionado nuevas opciones terapéuticas con un enfoque más específico y en general, una elevada eficacia en psoriasis. Los datos procedentes del desarrollo clínico de estos fármacos, con numerosos ensayos head to head, han sugerido que estas terapias pueden ser especialmente eficaces en aquellos pacientes que no respondieron adecuadamente a los iTNF o que presentaron efectos adversos (6,7). Sin embargo, la influencia de la exposición previa a los iTNF en la persistencia o supervivencia de estas terapias más específicas aún no se comprende completamente.

En España, en el ámbito de la sanidad pública, hay recomendaciones sobre la prescripción y financiación de los tratamientos más innovadores según van incorporándose al arsenal terapéutico; éstas se publican en los informes de posicionamientos terapéuticos (IPT). En el ámbito de la psoriasis, se recomienda inicio con terapias clásicas (metotrexato, ciclosporina o acitretina) salvo contraindicación o intolerancia y si el paciente precisa terapia biológica iniciar con un biosimilar iTNF por criterios de eficiencia. Ante estas directrices, surge la pregunta de si la exposición previa a iTNF puede influir en la supervivencia de las terapias iIL 17 y iIL23 y en la evolución de la enfermedad y si esto repercute en todas las clases de biológicos por igual.

Con el objetivo de explorar la asociación entre la exposición previa a iTNF y la supervivencia de las terapias con iIL 17 e iIL23 en pacientes con psoriasis en placas, se llevó a cabo un análisis utilizando datos del Registro Español de Tratamientos Sistémicos Adversos en Psoriasis (BIOBADADERM).

Material y métodos

Los datos analizados provienen del registro BIOBADADERM, creado para monitorizar los eventos adversos asociados con la terapia sistémica en psoriasis. Una descripción detallada de cómo se recopilan y codifican estos datos ha sido publicada previamente (8,9). BIOBADADERM es un registro de cohortes prospectivo y multicéntrico a nivel nacional de pacientes con psoriasis en la práctica clínica. Este estudio incluyó a todos los pacientes registrados en 21 hospitales de toda España desde enero de 2008 hasta noviembre de 2023. Para el análisis se seleccionaron aquellos pacientes que recibieron iIL17 ó iIL23 en primera línea frente a los que eran tratados con esos mismos biológicos tras iTNF.

BIOBADADERM se monitoriza continuamente en línea y los datos se validan una vez al año mediante auditorías in situ. El registro fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital 12 de Octubre (216/07), cumpliendo la Declaración de Helsinki.

El análisis principal consistió en comparar la persistencia o supervivencia del tratamiento biológico con iIL17 o iIL23 en pacientes naive, frente a los tratados con la misma familia tras iTNF. Como análisis secundarios se analizaron las causas de suspensión y las tasas de acontecimientos adversos (AA).

Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo para cada grupo presentando números absolutos y porcentajes en las variables cualitativas y media y desviación estándar en las variables cuantitativas. Las diferencias entre los grupos se compararon utilizando la prueba de chi cuadrado o la prueba t de Student.

Posteriormente se analizó la persistencia del tratamiento, definida como el tiempo de seguimiento transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la interrupción o cambio a otro tratamiento. Los resultados se presentaron mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de supervivencia se utilizó la prueba de log-rank y modelo de regresión de Cox y posterior verificación de proporcionalidad de riesgos. La comparación de las causas específicas de suspensión, se analizaron en un escenario de supervivencia de riesgos competitivos. Para comparar las curvas de incidencia acumulada (CIF) de la interrupción de los tratamientos (ya sea por ineficacia como por un AA), se utilizaron modelos de regresión de riesgos competitivos que comparan cada cociente de subriesgo (SHR) específico para la ineficacia o AA y son interpretados de forma similar a los cocientes de riesgos en la regresión de Cox. La ineficacia y AA se consideraron competidores principales mientras que todos los demás motivos de interrupción (p.ej., pérdida de seguimiento, decisiones del paciente, embarazo planificado o deseado, etc.) se consideraron como censura por la derecha. Los cocientes de SHR se estimaron en primer lugar en modelos crudos, y luego a través de un modelo multivariante.

Por último, se describieron para cada grupo las tasas de incidencia de los principales AA por cada 1.000 paciente-años de exposición con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para las comparaciones se estimaron las razones de tasas de incidencia brutas y ajustadas a través de un modelo de regresión de Poisson con varianza robusta para tener en cuenta la sobredispersión.

En algunas variables había valores perdidos entre el 0,4% (edad) y el 29,1% (consumo de alcohol). Se utilizaron las imputaciones múltiples para gestionar los valores perdidos, creando 20 conjuntos de datos completos mediante ecuaciones encadenadas. En etapas posteriores, los 20 conjuntos de datos se analizaron mediante modelos de regresión específicos para cada resultado. Por último, los resultados de los conjuntos de datos completos se combinaron en un único conjunto de estimaciones utilizando las reglas de Rubin.

Todos los análisis se realizaron con STATA v.17.0 (Stata Corp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17). Un valor P inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados:

Hasta noviembre de 2023, Biobadaderm tenía registrados 5.905 pacientes en tratamiento sistémico, con 14.134 ciclos de tratamiento. De ellos 891 pacientes cumplían los criterios de

inclusión: 359 recibieron iIL17 en primera línea frente a 245 que recibieron iIL17 tras suspensión de iTNF y 128 recibieron iIL23 en primera línea frente a 159 tratados con iIL23 en segunda línea tras iTNF.

Las características de los pacientes aparecen en la tabla 1. Destacar que los pacientes que recibieron iIL17 o iIL23 en primera línea tenían una menor duración de la enfermedad 14,8 y 15,1 años respectivamente, frente a los que recibieron iIL17 o iIL23 tras iTNF (20,4 y 19,8 años). También tenían una mayor gravedad de la psoriasis, con un Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI) de 10,5 en ambos grupos naive frente a 6,0 y 8,7 en los tratados con iIL17 o iIL23 que venían de iTNF, respectivamente. Conviene también señalar que entre los pacientes con iIL17 había una mayor proporción con artritis psoriásica (APs) respecto a los tratados con iIL23, pero sin diferencias significativas entre las cohortes que se comparaban: naive vs iTNF previo. Aunque en los tratados con iIL23 naive sí había menos APs que en los iIL23 precedidos por iTNF.

La supervivencia por todas las causas fue estadísticamente superior (log-rank test<0,05) en los pacientes tratados en primera línea con iIL17 o iIL23 comparados con aquellos precedidos por iTNF (figura 1). Este hallazgo se mantuvo en el modelo multivariable de Cox que ajustaba por posibles factores de confusión (tales como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), PASI basal, número de comorbilidades, presencia de APs, tipo de fármaco, tratamientos sistémicos previos y año de comienzo del tratamiento sistémico). En términos cuantitativos y según el resultado de este modelo, el riesgo instantáneo o Hazard Ratio (HR) de suspender el tratamiento es 1,80 (IC95%: 1,32-2,44) veces superior en los tratados con iIL17 precedidos por iTNF frente a los iIL17 naive y de algo más de 3,30 (IC95%: 1,29-8,47) veces en los iIL23 precedidos por iTNF frente a los iIL23 naive.

La suspensión por causas específicas, como la ineficacia y suspensión por la aparición de AA, no mostraron diferencias significativas, salvo en el grupo de los iIL17 (figura 2). En los pacientes tratados con iIL17, el riesgo de suspender el tratamiento por ineficacia fue superior en los pacientes precedidos por iTNF en comparación con aquellos naive [HR=2,25; IC95% (1,45-3,50)].

Las tasas de AA fueron en su mayoría similares entre los grupos, excepto en casos específicos (tablas 2 y 3). En el modelo ajustado, en los pacientes tratados con iIL17 las infecciones de todo tipo fueron más frecuentes en pacientes naive comparando con los tratados previamente con iTNF; mientras que en los pacientes tratados con iIL23, las tasas de infecciones de todo tipo fueron superiores en los pacientes tratados previamente con iTNF. En ambos casos, al analizar los AA graves y las infecciones graves, no hay diferencias estadísticamente significativas. Respecto a las tasas globales de AA, fueron más elevadas en los pacientes tratados previamente con iTNF y que luego recibieron iIL17 o iIL23 comparados con los pacientes naive, aunque sólo resultó significativo en el grupo de iIL23. La incidencia acumulada de suspensión por AA también fue superior en los pacientes tratados con iIL23 o iIL17 que habían recibido previamente iTNF aunque sin alcanzar la significación estadística (figura 2).

Discusión

La principal razón para usar iTNF en primera línea de tratamiento biológico en psoriasis es el menor coste económico de los biosimilares con respecto a las moléculas originales, pero hay poca evidencia de si esto puede influir o no en la respuesta a posteriores líneas de tratamiento en psoriasis en práctica clínica. Presentamos un estudio de vida real que analiza si la exposición previa a un iTNF puede influir en la supervivencia de las terapias con iIL17 o iIL23 en pacientes con psoriasis. La supervivencia por todas las causas fue superior en los pacientes tratados en

primera línea con iIL17 o iIL23 comparados con aquellos precedidos por iTNF. Este hallazgo se observó tanto en los datos crudos como en los datos ajustados. Una explicación podría ser que las poblaciones son diferentes, los pacientes tratados con iIL17 o iIL23 en primera línea tenían una menor duración de la enfermedad y una mayor gravedad (medida en PASI) que los que habían recibido previamente un iTNF, lo cual, especialmente la duración de la enfermedad, podría influir en la persistencia. La APS también puede influir en la supervivencia de los tratamientos (10); en nuestro estudio había un mayor porcentaje de pacientes con APS entre los tratados con iIL17, pero sin diferencias significativas entre las cohortes comparadas: naïve vs precedidos por iTNF, aunque entre los pacientes naïve que recibieron iIL23 sí había menos APs; quizá porque los iIL23 han tenido la aprobación para APs más recientemente que los otros biológicos. También el hecho de haber fracasado a un iTNF previo podría suponer haber seleccionado a una población peor respondedora, aunque en los ensayos clínicos de los iIL17 y los iIL23 no había diferente respuesta según tratamientos biológicos previos (11-14). Por otra parte, cuando se analiza la suspensión por causas específicas (ineficacia o AA), sólo se observó mayor suspensión por ineficacia en los pacientes tratados con iIL17 que habían recibido previamente iTNF respecto a los tratados con iIL17 naïve.

Respecto a las tasas de AA, las infecciones de todo tipo fueron más frecuentes en los pacientes naïve del grupo tratado con iIL17, mientras que en el grupo tratado con iIL23 fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron antes iTNF tras ajustar por diferentes variables. Asimismo, las tasas globales de AA fueron más elevadas en los pacientes con historia de tratamiento con iTNF y posteriormente tratados con iIL23. Esto puede deberse a un sesgo de selección a la hora de decidir una clase de biológico u otro, en base a que, como hemos mencionado antes, las poblaciones presentaban características diferentes. No obstante respecto a los AA graves y las infecciones graves, no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. De hecho, esta diferente incidencia de infecciones entre los grupos no influyó en la supervivencia de los biológicos, pues la suspensión por AA fue superior en los pacientes que habían recibido previamente iTNF tanto en los tratados con iIL17 como iIL23.

Hay muchos estudios sobre la supervivencia de los tratamientos biológicos en psoriasis, pero pocos estudios que analicen la persistencia de tratamientos con iIL17 o iIL23 tras iTNF frente a su uso en primera línea. Un estudio poblacional de cohortes en Francia, con 8693 pacientes con psoriasis, comparó tratamientos en segunda línea, concluyendo que los iIL23 tenían mayor persistencia independientemente del biológico que se hubiera usado en primera línea. La persistencia en segunda línea de iTNF fue inferior a todos los demás. No encontraron diferencias en la persistencia en segunda línea entre los iIL12/23 y los iIL17 pero no compararon, como nosotros, el uso de iIL17 o iIL23 en primera línea o tras iTNF(15).

Se han publicado otros estudios con menor número de pacientes que no incluyen todos los biológicos actuales y que encuentran mayor persistencia en segunda línea de antiIL12/23 que antiTNF, pero igualmente no analizan la repercusión del uso de iTNF previo a iIL17 o iIL23(16-18).

Un estudio más reciente de pacientes del registro británico BADBIR que analiza 16122 ciclos de tratamiento biológico, encuentra una mayor supervivencia con guselkumab y menor con adalimumab comparado con ustekinumab. La exposición previa a terapias biológicas, junto con afectación de las uñas, la artritis psoriásica y la etnia, son factores que influyen en la supervivencia de los tratamientos. Cuando analizan la supervivencia de los biológicos en segunda línea tras fallo por ineficacia a adalimumab, sólo se reduce de forma significativa la de

ustekinumab. Cuando el fallo a adalimumab era por AA, la supervivencia en segunda línea se reducía para ustekinumab y secukinumab (10).

Otro estudio retrospectivo y unicéntrico analizó la efectividad de los inhibidores de iIL17 e iIL-23 en el tratamiento de la psoriasis después del fracaso de la terapia con adalimumab. El análisis incluyó a 1053 pacientes con psoriasis tratados con agentes iIL17 o iIL23, con 92 pacientes que habían recibido previamente adalimumab y 659 pacientes naïve. El estudio concluyó que la efectividad de los iIL 23 y los iIL 17 no difiere significativamente en pacientes naïve o en segunda línea después del fracaso con adalimumab en diferentes momentos (16, 28 y 52 semanas) (19). Pero no analizan la duración de la respuesta más allá de un año y el número de pacientes tratados previamente con adalimumab es inferior a 100.

Si se tienen en cuenta otros parámetros además de la efectividad, como es la duración de la respuesta, no siempre la opción más económica es la que presenta mejor eficiencia. Otro estudio observacional italiano muestra que otros tratamientos biológicos son más rentables que el adalimumab biosimilar. La evaluación simultánea de los costes del tratamiento frente a la respuesta terapéutica esperada a lo largo del tiempo puede proporcionar información adicional para médicos y pagadores (20).

Así pues, el comenzar con un iTNF quizá no influye en la velocidad de la respuesta o en la efectividad a corto y medio plazo de las terapias biológicas más dirigidas, pero según los resultados de nuestro trabajo sí parece asociarse a una menor duración de la respuesta de los mismos, especialmente los iIL17, hecho que difiere en parte de lo observado en otros estudios como el del registro británico. Además, el emplear una clase u otra de terapia biológica también podría influir en la evolución de la enfermedad psoriásica, en especial en la prevención de comorbilidades como la artritis. Un estudio de cohortes retrospectivo investigó la asociación entre las distintas familias de terapia biológica para la psoriasis y el tiempo hasta el inicio de la artritis inflamatoria. Incluyó a 15,501 pacientes con psoriasis de EE. UU. Los pacientes tratados con iIL-12/23 o iIL-23 tuvieron un riesgo significativamente menor de desarrollar artritis inflamatoria en comparación con los que recibieron iTNF. Los iIL-17 no mostraron una diferencia significativa en la reducción del riesgo en comparación con los que recibieron iTNF (21).

A pesar de que nuestro estudio analiza datos prospectivos multicéntricos y de vida real, tiene varias limitaciones; por un lado, aunque la persistencia del tratamiento puede ser una medida indirecta de la efectividad y seguridad de un tratamiento, en ella influyen otros factores que dependen del médico y de los pacientes y que a veces son complicados de medir, si bien esto afectaría a todos los grupos. Además, el número de pacientes analizados es limitado. Aunque los fármacos se han agrupado por familias para optimizar el número de pacientes por grupo, sabemos que los distintos agentes biológicos de la misma clase difieren en efectividad, seguridad y persistencia. Asimismo, al ser un trabajo observacional, no podemos establecer una relación causal entre la duración del tratamiento de la psoriasis con iIL17 o iIL23 y el haber recibido o no antes un iTNF; sólo podemos concluir que hemos observado que la exposición previa a iTNF se asocia a una menor persistencia de los tratamientos biológicos con iIL17 e iIL23 en psoriasis en placas, sin que haya diferencias respecto a AA graves e infecciones graves. El impacto en la seguridad fue limitado. De este modo, aunque las tasas globales de AA fueron más elevadas en los pacientes que recibieron en primer lugar iTNF, y también lo fue la suspensión por AA en este grupo, no se llegó a alcanzar la significación estadística. Se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y comprender mejor sus implicaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Papp K, Menter A, Strober B, et al. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):195-203.
2. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367-1374
3. Informes de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab, risankizumab y tildrakizumab. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT>
4. A Armstrong, K Fahrbach, C Leonardi et al. Efficacy of Bimekizumab and Other Biologics in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and a Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Aug;12(8):1777-1792
5. S Garcês, J Demengeot, E Benito-Garcia. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1947-55
6. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*. 2015;172(2):484-493.
7. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-338
8. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, et al. BIOBADADERM: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en dermatología. Primer informe. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(2):132–41.
9. Daudén E, Carretero G, Rivera R, Ferrándiz C, Llamas-Velasco M, de la Cueva P, et al. Long-term safety of nine systemic medications for psoriasis: A cohort study using the Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Diseases (BIOBADADERM) Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):139–50
10. Z Z N Yiu, G Becher, B Kirby et al. Drug Survival Associated With Effectiveness and Safety of Treatment With Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab, and Adalimumab in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2022 Oct 1;158(10):1131-1141
11. Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(4), 326-338.
12. Gordon, K. B., Blauvelt, A., Papp, K. A. et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(4), 345-356 .
13. Blauvelt, A., Papp, K. A., Griffiths, C. E. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients

with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76(3), 418-431.

14. Gordon, K. B., Strober, B., Lebwohl, M. et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet* 2020; 395(10201), 1371-1384)
15. Clarisse Marcombes, Laetitia Penso, Alain Weill, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik and Emilie Sbidian. Persistence of second-line biologics in psoriasis after first-line biologic failure: a nationwide cohort study from the French health insurance database (SNDS) *Br J Dermatol* 2023; 189:561–568
17. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M et al. Differential drug survival of second-line biologic therapies in patients with psoriasis: observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2018; 138:775–84.
17. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2018; 178:509–19.
18. Menter A, Papp KA, Gooderham M et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30:1148–58.)
19. Mastorino L, Susca S, Cariti C, Sliquini N, Verrone A, Stroppiana E, Ortoncelli M, Dapavo P, Ribero S, Quaglino P. Efficacy of anti-IL-23 and anti-IL-17 after adalimumab failure in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Sep;37(9):1848-1853
20. Zagni E, Bianchi L, Fabbrocini G, Corrao S, Offidani A, Stingeni L, et al. A real-world economic analysis of biologic therapies for moderate-to- severe plaque psoriasis in Italy: results of the CANOVA observational longitudinal study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):924
21. Shikha Singla, Michael Putman, Jean Liew, Kenneth Gordon. Association between biological immunotherapy for psoriasis and time to incident inflammatory arthritis: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2023 Apr;5(4):e200-e207

Tabla 1.- Características descriptivas según tratamiento utilizado iIL17 ó iIL23 o precedidos por iTNF.

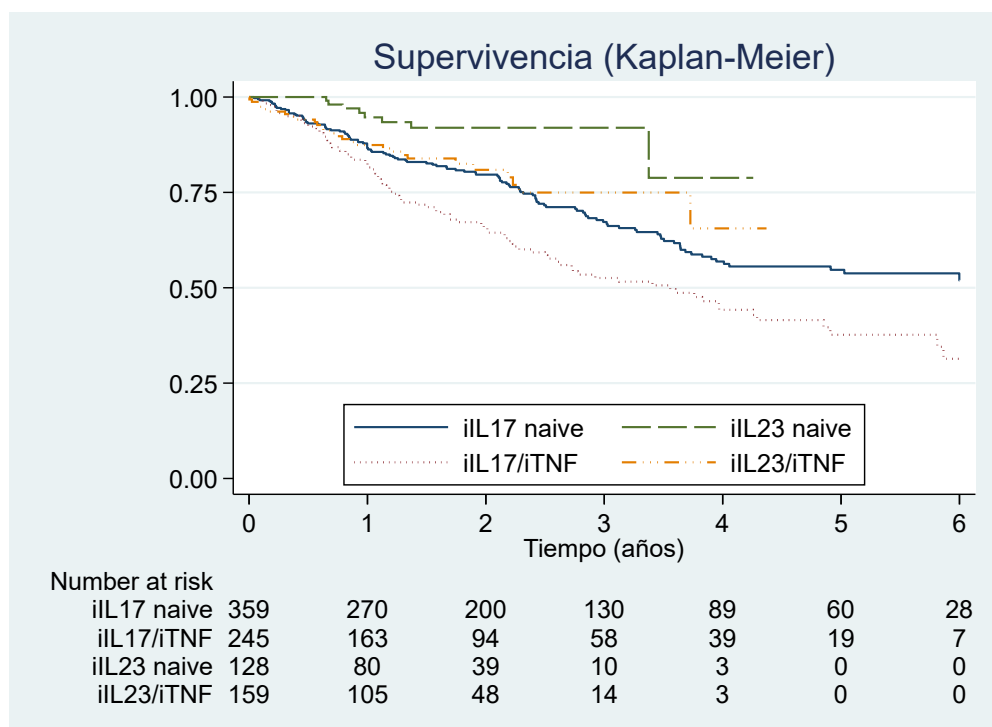
	IL17i naive	IL17i/iTNF	p-valor	IL23i naive	IL23i/iTNF	p-valor
Número de pacientes	359	245		128	159	
Pacientes-año	971	496		199	251	
Tiempo exposición, años. media (de)	2,7 (2,0)	2,0 (1,7)	0,0000***	1,6 (1,0)	1,6 (1,0)	0,8836
Tiempo exposición iTNF previo, años. media (de)		3,0 (3,4)			2,4 (3,1)	
Número de iTNF previo. media (de)		1,5 (0,9)			1,3 (0,7)	
Mujer, n (%)	157 (44)	121 (49)	0,1709	51 (40)	66 (42)	0,7753
Edad actual, años. media (de)	52,5 (14,7)	52,7 (14,3)	0,9037	54,7 (15,8)	51 (14,65)	0,0396*
Edad al inicio del tratamiento, años. media (de)	49,1 (14,5)	49,9 (13,5)	0,4805	53 (16)	49,1 (14,69)	0,0298*
Duración de la enf. al inicio del tt.o, años. media (de)	14,8 (13,9)	20,4 (13,5)	0,0000***	15,1 (13,1)	19,8 (13,1)	0,0035**
PASI basal. media (de)	10,5 (8,8)	6 (6,5)	0,0000***	10,5 (7,8)	8,7 (7,03)	0,0415*
IMC. media (de)	29,5 (8,6)	28,5 (6,1)	0,1312	29,1 (6,5)	28,4 (6,17)	0,3903
Psoriasis en placas	319 (89)	201 (82)	0,0174*	120 (94)	139 (87)	0,0725
Psoriasis en gotas	20 (6)	12 (5)	0,7169	4 (3)	5 (3)	0,9924
Psoriasis eritrodérmico	4 (1)	8 (3)	0,0629	0 (0)	3 (2)	0,1182
PPG	4 (1)	1 (0)	0,3470	1 (1)	1 (1)	0,8775
Psoriasis pustulosa palmo-plantar	34 (9)	10 (4)	0,0123*	3 (2)	3 (2)	0,7880
Psoriasis pustulosa anular	0 (0)	1 (0)	0,2257	1 (1)	1 (1)	0,8775
Acrodermatitis continua de Hallopeau	1 (0)	0 (0)	0,4084	0 (0)	1 (1)	0,3688
Artritis psoriásica	75 (21)	52 (21)	0,9214	5 (4)	12 (8)	0,1940
Cardiopatía isquémica	12 (4)	5 (3)	0,4498	6 (7)	2 (2)	0,0453*
Insuficiencia cardíaca	3 (1)	0 (0)	0,1731	3 (4)	1 (1)	0,1612
Hipertensión arterial	83 (27)	53 (27)	0,9113	41 (45)	30 (24)	0,0019**
Diabetes	42 (14)	30 (16)	0,5319	25 (29)	18 (15)	0,0149*
Hipercolesterolemia	113 (37)	76 (38)	0,7121	34 (40)	42 (34)	0,401
EPOC	8 (3)	6 (3)	0,7344	4 (5)	1 (1)	0,0735
Hepatopatía crónica	63 (21)	17 (9)	0,0007***	13 (16)	17 (14)	0,6949
Insuficiencia renal	4 (1)	2 (1)	0,8159	8 (10)	1 (1)	0,0030**
Cáncer previo	15 (5)	5 (3)	0,2181	14 (17)	1 (1)	0,0000***
Cáncer excluyendo cutáneo no melanoma en los últimos 5 años	5 (2)	2 (1)	0,6012	6 (7)	0 (0)	0,0028**
Linfoma	2 (1)	0 (0)	0,266	0 (0)	0 (0)	NA
VHB	18 (6)	4 (2)	0,0818	12 (11)	7 (5)	0,1684
VHC	8 (3)	2 (1)	0,102	4 (4)	2 (1)	0,3579
VIH	0 (0)	0 (0)	0,2617	2 (2)	0 (0)	0,1881

Previo Tratamientos biológicos, n (% del total)us biologic treatments, n (% of total)						
Secukinumab (Cosentyx®)	211 (59)	128 (52)	0,0283*			
Ixekizumab (Taltz®)	101 (28)	93 (38)				
Brodalumab (Kyntheum®)	39 (11)	16 (7)				
Bimekizumab (Bimzelx®)	8 (2)	8 (3)				
Risankizumab (Skyrizi®)				62 (48)	62 (39)	0,1869
Tildrakizumab (Ilumetri®)				36 (28)	46 (29)	
Guselkumab (Tremfya®)				30 (23)	51 (32)	

*** p<.001, ** p<.01, * p<.05

PASI (Psoriasis Area Severity Index), IMC (Indice Masa Corporal) , PPG (Psoriasis Pustulosa Generalizada), EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), VHB (Virus Hepatiti B), VHC (Virus Hepatitis C), VIH (Virus Inmunodeficiencia Adquirida)

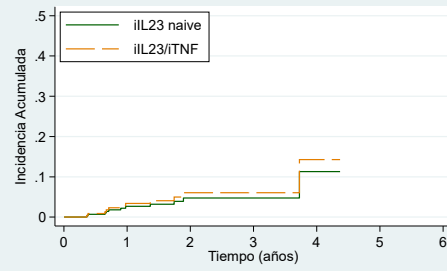
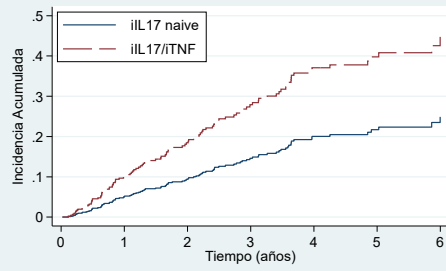
Figura 1.- Supervivencia de los tratamientos en los pacientes tratados en primera línea con iIL17 ó iIL23 comparados con aquellos precedidos por iTNF



Log-rank test iIL17 vs iIL17/iTNF: p-valor=0,0006; Log-rank test iIL23 vs iIL23/iTNF: p-valor=0,0094

Figura 2.- Suspensión de los tratamientos en los pacientes tratados en primera línea con IL17i ó iIL23 comparados con aquellos precedidos por iTNF, según causas específicas (suspensión por ineficacia y suspensión por acontecimientos adversos).

Ineficacia (suspensión por causa específica)



Acontecimientos adversos (suspensión por causa específica)

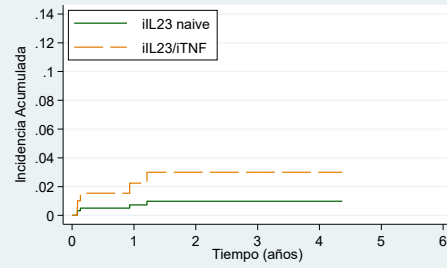
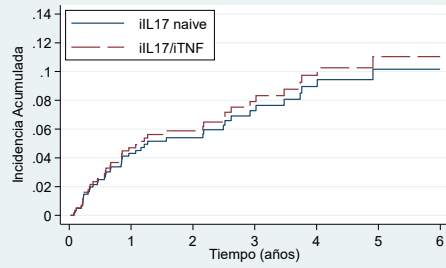


Tabla 2.- Incidencia de acontecimientos adversos según tratamiento utilizado iIL17 ó iIL23 o precedidos por iTNF, para los grupos orgánicos más frecuentes.

	iIL17		iIL17/iTNF		iIL23		iIL23i/iTNF	
Personas-año de exposición	971		496		199		251	
	Número de eventos	Incidencia (por 1000 p-a)	Número de eventos	Incidencia (por 1000 p-a)	Número de eventos	Incidencia (por 1000 p-a)	Número de eventos	Incidencia (por 1000 p-a)
Todos los Acontecimientos Adversos	566	583 (537; 633)	293	591 (527; 662)	67	336 (264; 427)	140	559 (474; 659)
Acontecimientos graves	39	40 (29; 55)	27	54 (37; 79)	9	45 (23; 87)	15	60 (36; 99)
Grupo Orgánico (SOC)								
Infecciones (graves)	5	5 (2; 12)	5	10 (4; 24)	1	5 (1; 36)	3	12 (4; 37)
Infecciones (todas)	155	160 (136; 187)	53	107 (82; 140)	15	75 (45; 125)	44	176 (131; 236)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	50	51 (39; 68)	45	91 (68; 121)	8	40 (20; 80)	10	40 (21; 74)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	56	58 (44; 75)	23	46 (31; 70)	7	35 (17; 74)	14	56 (33; 94)
Exploraciones	34	35 (25; 49)	35	71 (51; 98)	6	30 (14; 67)	7	28 (13; 59)
Trastornos gastrointestinales	32	33 (23; 47)	18	36 (23; 58)	3	15 (5; 47)	3	12 (4; 37)
Trastornos generales	33	34 (24; 48)	15	30 (18; 50)	1	5 (1; 36)	5	20 (8; 48)
Procedimientos quirúrgicos y médicos	26	27 (18; 39)	16	32 (20; 53)	3	15 (5; 47)	7	28 (13; 59)
Neoplasias (benignas, malignas y no especificadas)	24	25 (17; 37)	14	28 (17; 48)	3	15 (5; 47)	10	40 (21; 74)
Neoplasias (malignas)	7	7 (3; 15)	5	10 (4; 24)	1	5 (1; 36)	3	12 (4; 37)

Tabla 3.- Cocientes de tasas de incidencia de acontecimientos adversos según tratamiento utilizado iIL17 ó iIL23 o precedidos por iTNF, para los grupos orgánicos más frecuentes.

Grupo Orgánico (SOC)	iIL17 frente iIL17/iTNF		iIL23 frente iIL23i/iTNF	
	IRR Crudo	IRR Ajustado [#]	IRR Crudo	IRR Ajustado [#]
Todos los Acontecimientos Adversos	1,01 (0,81; 1,26)	0,94 (0,75; 1,19)	1,66 (1,09; 2,55)*	1,85 (1,18; 2,9)**
Acontecimientos graves	1,36 (0,72; 2,55)	1,54 (0,67; 3,56)	1,33 (0,48; 3,69)	2,15 (0,67; 6,94)
Acontecimientos graves	1,96 (0,57; 6,77)	2,93 (0,6; 14,26)	2,39 (0,25; 22,81)	1,37 (0,15; 12,82)
Grupo Orgánico (SOC)	0,67 (0,46; 0,98)*	0,57 (0,36; 0,88)**	2,33 (1,33; 4,11)**	2,05 (1,13; 3,72)**
Infecciones (graves)	1,76 (1,12; 2,77)*	1,51 (0,96; 2,39)	0,99 (0,31; 3,2)	1,64 (0,51; 5,27)
Infecciones (todas)	0,8 (0,48; 1,34)	0,78 (0,43; 1,44)	1,59 (0,52; 4,89)	1,85 (0,58; 5,9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	2,01 (1,01; 4,02)*	1,43 (0,65; 3,13)	0,93 (0,28; 3,09)	0,81 (0,35; 1,84)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1,1 (0,48; 2,5)	1,12 (0,53; 2,34)	0,8 (0,17; 3,8)	0,3 (0,02; 4,44)
Exploraciones	0,89 (0,41; 1,95)	0,84 (0,39; 1,84)	3,98 (0,44; 36,25)	2,66 (0,25; 28,61)
Trastornos gastrointestinales	1,2 (0,61; 2,38)	1,44 (0,68; 3,03)	1,86 (0,37; 9,36)	1,36 (0,34; 5,54)
Trastornos generales	1,14 (0,53; 2,44)	0,98 (0,41; 2,3)	2,65 (0,73; 9,59)	4,56 (1,04; 20,08)
Procedimientos quirúrgicos y médicos	1,4 (0,37; 5,3)	0,82 (0,18; 3,69)	2,39 (0,25; 22,89)	2,44 (0,18; 33,19)

*** p<,001; ** p<,01; * p<,05; #Ajustado por edad, sexo, IMC, PASI Basal, nº comorbilidades, Artritis psoriásica, Tipo de fármaco, tratamientos sistémicos previos y año de comienzo del tratamiento