

Título: Seguridad y eficacia de brodalumab para el manejo de los pacientes con psoriasis de moderada-a-severa tras un año de terapia, y eficacia en pacientes obesos: estudio unicéntrico sobre la práctica clínica en el mundo real.

Autores: A. Carmona-Oliveira¹, J. Alonso Suárez-Pérez¹, G. Guillermo Garriga-Martina¹, and E. Herrera-Acosta¹.

Afiliaciones de los autores: ¹Dermatology Department, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Campus de Teatinos s/n, 29010, Málaga, Spain.

Autor para correspondencia: Jorge Alonso Suárez-Pérez, MD, PhD

(Correo electrónico: jorgealonsosuares@gmail.com).

Sr. Director:

La psoriasis es una enfermedad común, crónica y recurrente con una prevalencia de cerca del 2% en la población española¹. Puede estar asociada a comorbilidades psiquiátricas y físicas tales como obesidad y síndrome metabólico².

Los tratamientos biológicos han revolucionado el manejo de la psoriasis, mostrando alta eficacia y seguridad³. El tratamiento de los pacientes obesos es más difícil, dado que la eficacia del tratamiento es normalmente menor en estos pacientes.

Brodalumab es un anticuerpo IgG2 monoclonal recombinante de inmunoglobulina humana cuyo objetivo selectivo es la subunidad IL-17RA, inhibiendo la actividad biológica de diversas citocinas proinflamatorias⁴. Su eficacia y seguridad han sido demostradas en el ensayo AMAGINE y en algunos estudios de la vida real⁵⁻⁸.

Por tanto, presentamos este estudio, cuyo objetivo es evaluar la seguridad y efectividad de brodalumab en la práctica del mundo real para pacientes con psoriasis de moderada a severa en un hospital español, así como comparar la respuesta al tratamiento en pacientes obesos (IMC \geq 30) frente a pacientes no obesos.

Realizamos un estudio observacional prospectivo de pacientes que acudieron consecutivamente a nuestra unidad de psoriasis y comenzaron el tratamiento para psoriasis de moderada a severa de mayo de 2020 a mayo de 2021.

Todos los pacientes recibieron brodalumab conforme a las recomendaciones de la ficha técnica. No realizamos cambios en cuanto a dosificación o frecuencia de administración, basada en los parámetros de eficacia o con respecto al peso del paciente.

Se recopilaron los datos clínicos de los pacientes en visitas consecutivas, e incluyeron edad, sexo, altura, peso, índice de masa corporal (IMC), duración de la enfermedad, comorbilidades y tratamientos previos (sistémico convencional y biológico). Se consideró que los pacientes eran obesos cuando tenían un IMC \geq 30.

La severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento fueron medidas por dermatólogos, utilizando la escala PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), evaluada en la primera visita antes de iniciar el tratamiento, y en las semanas 4^a, 12^a, 24^a y 52^a. Utilizamos la consulta clínica para registrar cualquier efecto adverso que se produjo durante el tratamiento.

Los datos fueron analizados mediante Microsoft Excel Professional Plus 2019 y SPSS versión 26.

El estudio fue realizado conforme a las disposiciones de la Ley Orgánica Española 15/99 sobre Protección de datos personales y la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, y fue aprobado por el Comité de ética local (1395-N-22).

Se incluyeron treinta y tres pacientes. La Tabla 1 muestra las características basales de los mismos. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para la psoriasis. Nueve pacientes (27,3%) no habían estado expuestos a biológicos, y 24 pacientes (72,7%)

recibían terapia biológica. Once de estos habían sido tratados con dos o más biológicos diferentes. El número medio de tratamientos biológicos previos recibidos fue de 1,30 (mediana, 1; RIC, 2). Doce pacientes (36,4%) habían sido tratados con anti-TNF, 11 (33,3%) con anti-IL-17, y 13 (39,4%) con anti-IL-12/23.

Los resultados de la eficacia se muestran en la Tabla 2 y se ilustran en la Figura 1. Tuvo que discontinuarse el tratamiento únicamente en dos pacientes, uno en la 12ª semana debido a ineffectividad, y otro en la 24ª semana debido a pérdida en el seguimiento. Por tanto, treinta y dos pacientes alcanzaron la 12ª semana, y treinta y un pacientes alcanzaron las semanas 24ª y 52ª.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas PASI 75, PASI 90 y PASI 100, siendo PASI absoluto <5 y <3 en las semanas 4ª, 12ª, 24ª y 52ª del seguimiento entre pacientes obesos y no obesos. En la 12ª semana, se obtuvo una respuesta PASI 100 en el 58,3% de los pacientes no obesos y en el 31,6% de los pacientes obesos, mientras que en la 24ª semana la respuesta PASI 100 fue del 54,5% y del 47,4%, respectivamente.

Sólo dos pacientes experimentaron efectos adversos leves debido al tratamiento (astenia durante pocas horas tras la administración del fármaco), que no requirieron discontinuación del mismo.

En nuestro estudio, la eficacia de brodalumab en pacientes con psoriasis de moderada a severa fue comparable a la reportada en los ensayos clínicos publicados. En AMAGINE-1, el 83% de los pacientes lograron PASI 75 en la 12ª semana, en comparación con el 87% en nuestra serie⁹. En AMAGINE-2 y 3, se incluyeron 678 pacientes (281 de ellos obesos). En la 12ª semana, el 54,1% de los pacientes no obesos y el 49,5% de los pacientes obesos lograron PASI 100, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. De igual modo, en nuestro estudio, en la 12ª semana obtuvimos una respuesta PASI 100 en el 58,3% de los pacientes no obesos, y en el 31,6% de los pacientes obesos. Las discrepancias en los porcentajes de los pacientes obesos pueden explicarse por las diferencias en el tamaño muestral y por las condiciones de ensayo clínico controlado frente a entorno del mundo real¹⁰.

Tampouratzi et al. han publicado el mayor estudio del mundo real hasta la fecha (180 pacientes) con el seguimiento más prolongado (24 meses)⁸. Las características basales fueron similares a las nuestras, aunque con un menor porcentaje de pacientes previamente tratados con biológicos (41,67 frente a 72,7%) y un menor IMC previo (28,52 frente a 32,44). En términos de datos de eficacia, obtuvimos una respuesta PASI 75 y PASI 90 del 86,7% (frente al 87%) y el 70,7% (frente al 70%), respectivamente, en la 52ª semana.

Nuestros resultados respaldan el perfil de eficacia de brodalumab caracterizado por una respuesta rápida sostenida a lo largo del tiempo. Esto concuerda con otros estudios publicados con un periodo de seguimiento igual o mayor^{6,8}.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen su diseño abierto y el pequeño tamaño muestral, destacando la necesidad de realizar estudios del mundo real de mayor tamaño. Sus fortalezas residen en el diseño prospectivo, incluyendo pacientes obesos previamente tratados con biológicos, el tiempo de seguimiento, y el ser la primera serie que compara

la respuesta al tratamiento en pacientes obesos frente a no obesos en la práctica clínica en el mundo real.

En conclusión, brodalumab es un biológico efectivo con respuesta rápida y buen perfil de seguridad para el tratamiento de los pacientes con psoriasis de moderada a severa. Puede ser una buena opción terapéutica para los pacientes obesos, dado que mantiene una eficacia adecuada (similar a la observada en los pacientes no obesos) sin necesidad de incrementarse su dosificación.

REFERENCIAS

1. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Solé M, Betriu-Bars A, Sanmartin-Novell V, Ortega-Bravo M, et al. Características epidemiológicas de la psoriasis. Un estudio poblacional. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019;110(5):385–92.
2. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *American Journal of Medicine*. 2009;122(12):1150.e1-1150.e9.
3. Cui L, Chen R, Subedi S, Yu Q, Gong Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2018;62(June):46–58.
4. Paap K, Leonardi C, Menter A, Ortonne J, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an Anti Interleukin-17–Receptor Antibody for Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(13):1181–9.
5. Papp KA, Gordon KB, Langley RG, Lebwohl MG, Gottlieb AB, Rastogi S, et al. Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(2):320–8.

6. Fagnoli MC, Esposito M, Dapavo P, Parodi A, Rossi M, Tiberio R, et al. Brodalumab for the treatment of moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a real-life, retrospective 24-week experience. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(3):693–700.
7. Loft N, Bregnhøj A, Fage S, Nielsen CH, Enevold C, Zachariae C, et al. Effectiveness of brodalumab after previous treatment failure of interleukin-17A inhibitors in patients with psoriasis. *Dermatol Ther*. 2021;34(6).
8. Tampouratzi E, Papakonstantis M, Katsantonis J, Sidiropoulos T, Delli F, Efthymiadis K, et al. Clinical evidence on the use of brodalumab for the treatment of psoriasis in Greece: Experience from clinical practice of four tertiary hospitals. *Dermatol Ther*. 2022;(January):1–8.
9. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(2):273–86.
10. Hsu S, Green LJ, Lebwohl MG, Wu JJ, Blauvelt A, Jacobson AA. Comparable efficacy and safety of brodalumab in obese and nonobese patients with psoriasis: analysis of two randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*. 2020;182(4):880–8.

Figura 1. PASI medio en el seguimiento.

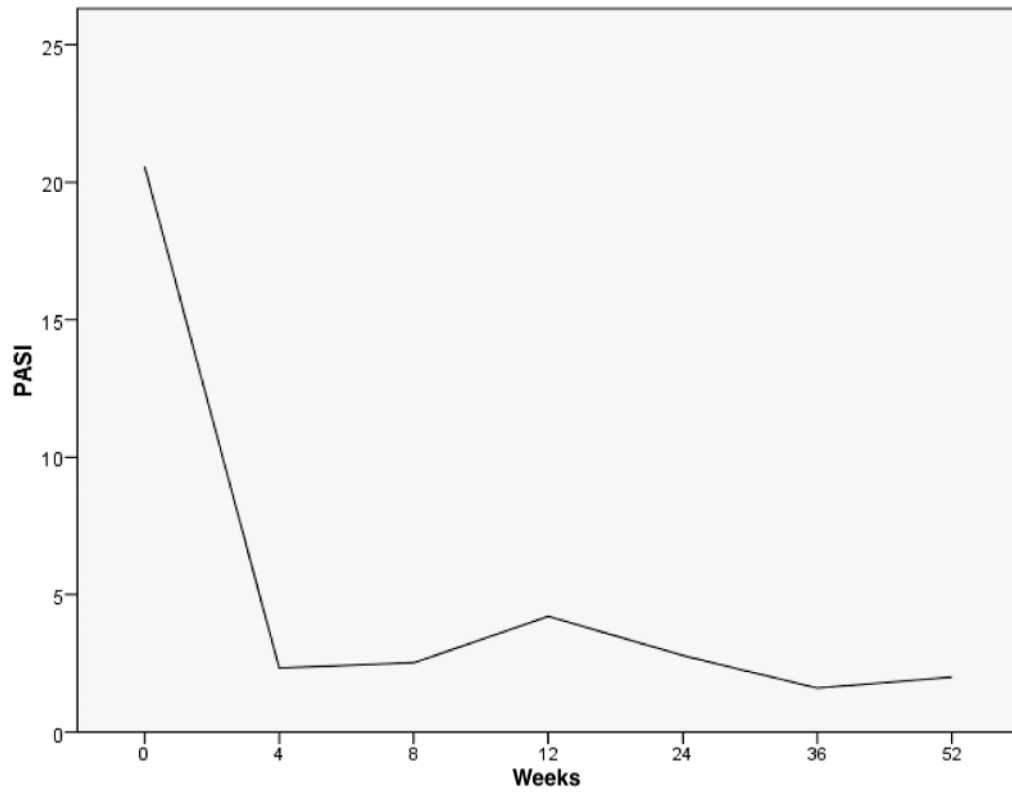


Tabla 1. Baseline characteristics and former therapies

Pacientes, n	33
Sexo, varón, n (%)	24 (72,7%)
Edad, años, media (DE)	51,76 (12,95)
Peso, kg, media (DE)	94,27 (20,9)
IMC, media (DE)	32,44 (DE 7,27)
IMC \geq 30, n (%)	20 (60,6)
Historia familiar de psoriasis, n (%)	14 (42,4)
Duración de la psoriasis, años, media (DE)	19,5 (11,9)
Comorbilidades, n (%)	31 (94%)
Artritis psoriásica, n (%)	5 (15,2)
Diabetes, n (%)	7 (21,2)
Hipertensión	11 (33,3)
Obesidad	20 (60,6)
Dislipidemia	11 (33,3)
Síndrome metabólico	3 (9,1)
Depresión	5 (15,2)
PASI basal, media (DE)	14,34 (7,9)

Tratamientos previos, n (%)	
Metotrexato, n (%)	24 (72,7)
Ciclosporina, n (%)	6 (18,2)
Acitretina, n (%)	7 (21,2)
Fototerapia, n (%)	11 (33,3)
Apremilast, n (%)	6 (18,2)
Infliximab, n (%)	3 (9,1)
Adalimumab, n (%)	6 (18,2)
Etanercept, n (%)	7 (21,2)
Ustekinumab, n (%)	14 (42,4)
Secukinumab, n (%)	10 (30,3)
Ixekizumab, n (%)	2 (6,1)
Nº de biológicos previos, n (%)	
0	9 (27,3)
1	13 (39,4)
2	6 (18,2)
3	3 (9,1)
\geq 4	2 (6)

Tabla 2. Respuesta PASI, valor PASI medio, y cambios en PASI basal en las semanas 4, 12, 24 y 52.

PASI absoluto, n (DE)	Basal	Semana 4 ^a	Semana 12 ^a	Semana 24 ^a	Semana 52 ^a
	14,34 (7,9)	1,26 (1,5)	1,65 (2,6)	1,3 (1,8)	0,92 (1,3)
PASI 75 (%)		91%	87%	83%	88%
Pacientes obesos		90%	84,2%	78,9%	85,7%
Pacientes no obesos		92,3%	91,7%	90,9%	90,9%
PASI 90 (%)		70%	74%	70%	75%
Pacientes obesos		65%	68,4%	68,4%	68,4%
Pacientes no obesos		76,9%	83,3%	72,7%	83,7%
PASI 100 (%)		39,4%	41,9%	50%	48%
Pacientes obesos		30%	31,6%	47,4%	42,9%
Pacientes no obesos		53,8%	58,3%	54,5%	54,5%
PASI <5 (%)		97%	93,5%	93,5%	93,5%
Pacientes obesos		95%	94,7%	94,7%	94,7%
Pacientes no obesos		100%	91,7%	90,9%	90,9%
PASI <3 (%)		85%	87%	87%	88%
Pacientes obesos		85%	84,2%	84,2%	85,7%
Pacientes no obesos		84,6%	91,7%	90,9%	90,9%
Diferencia relativa PASI basal (EE)		-13,08 (1,37) *	-12,36 (1,52) *	-12,78 (1,49) *	-13,85 (1,7) *

Nota: * indica significación estadística ($P < 0,001$). DE: desviación estándar; EE: error estándar.