

## NUEVOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

Montse Bosch<sup>a</sup> y Roser Llop<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

<sup>b</sup> Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.

### Resumen

*La psoriasis es una enfermedad sistémica crónica con manifestaciones inflamatorias de predominio cutáneo. Tiene un curso variable e impredecible y afecta a la calidad de vida de los pacientes. La forma más frecuente es la psoriasis en placas, con una distribución corporal simétrica, en cualquier parte del cuerpo, pero sobretudo en el cuero cabelludo, el tronco y las extremidades. El objetivo del tratamiento es conseguir una remisión mantenida de la enfermedad o una reducción de las áreas afectadas. El tratamiento con fármacos biológicos está indicado en pacientes con psoriasis moderada-grave que no responden o no pueden ser tratados con fármacos sistémicos clásicos. Los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave incluyen antagonistas del TNF $\alpha$  e inhibidores de las citocinas proinflamatorias. En los últimos años han aparecido dos grupos nuevos de fármacos: los inhibidores de la IL-17 (brodalumab, ixekizumab y secukinumab) y de la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab). En ensayos clínicos, el secukinumab, el ixekizumab y el tildrakizumab se han mostrado más eficaces que el etanercept. Los inhibidores de la IL-17A (secukinumab, ixekizumab y brodalumab), el guselkumab y el risankizumab también se han mostrado superiores al ustekinumab, y el guselkumab y el risankizumab más que el adalimumab.*

*La selección de estos medicamentos se debe hacer a partir de la consideración de aspectos clínicos individuales, respuesta y tolerabilidad a los tratamientos previos, eficacia de las diferentes opciones terapéuticas, experiencia de uso, conveniencia y coste. Por ahora, la experiencia clínica y los datos de seguridad a largo plazo son limitados. Es necesario revisar las contraindicaciones y precauciones de uso, descartar la presencia de infecciones activas, una tuberculosis latente y completar las inmunizaciones pendientes.*

### Introducción

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria, de curso crónico y recidivante, que afecta a un 2-3% de la población. Se caracteriza por la inflamación, la proliferación excesiva de queratinocitos y una alteración de la diferenciación epidérmica. En su fisiopatología están implicados los linfocitos T, los macrófagos, diferentes citocinas y otros mediadores, como el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y las interleucinas (IL).

El curso de la enfermedad es variable e impredecible, pero en la mayoría de casos se caracteriza por recaídas y remisiones que suelen persistir durante toda la vida. La psoriasis reduce de

manera significativa la calidad de vida de los pacientes. Actualmente, se considera una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. Cerca de un 30% de los pacientes con psoriasis presentan manifestaciones articulares en forma de artritis psoriásica.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La psoriasis se puede presentar en diferentes formas clínicas: en placas (psoriasis vulgaris), en gota (psoriasis guttata), eritrodérmica, pustulosa, ungueal e inversa. La psoriasis en placas es la forma clínica más frecuente y se observa en un 80-90 % de los pacientes. Se caracteriza por la aparición de pápulas y placas eritematodescarnativas, a menudo pruriginosas, que acostumbran a presentar

una distribución simétrica por la superficie corporal y afectan a cualquier parte del cuerpo, pero sobretodo al cuero cabelludo, el tronco y las extremidades. La psoriasis afecta por igual a ambos sexos, y es más frecuente en adultos que en niños. La etiología no es del todo conocida, pero se han implicado factores genéticos y ambientales.

La gravedad de la psoriasis viene definida por las escalas BSA (Body Surface Area), que cuantifica la proporción de superficie corporal afectada y PASI (Psoriasis Area and Severity Index), que mide la intensidad y gravedad de la enfermedad. Otras medidas empleadas como parámetros de gravedad son el PGA (Physician's Global Assessment o valoración global por el facultativo/a) y como parámetros de calidad de vida, el DLQI (Dermatology Life Quality Index). Se clasifica como psoriasis leve: BSA ≤ 10 y PASI ≤ 10 y DLQI ≤ 10, y psoriasis moderada-grave: BSA > 10 o PASI > 10 y DLQI > 10. Sin embargo, esta clasificación puede verse modificada según la localización de las lesiones.<sup>1</sup>

## Tratamiento

El objetivo terapéutico es conseguir una remisión mantenida de la enfermedad o una reducción de las áreas afectadas. Tradicionalmente siempre se ha referido la respuesta a una reducción porcentual del PASI; se considera respuesta adecuada la reducción del 75% del PASI basal (PASI 75) o bien una reducción ≥ 50% del PASI (PASI 50) y una mejora de ≥ 5 puntos en DLQI, y óptima una respuesta ≥ PASI 90. A pesar de esto, en la práctica clínica habitual se tiende a utilizar el criterio de PASI absoluto para evaluar la efectividad del tratamiento a largo plazo. Así, un PASI absoluto < 5 se considera adecuado y un PASI < 3 se considera el objetivo terapéutico a intentar conseguir.

Existen diversos tratamientos tópicos y sistémicos indicados para la psoriasis. Es necesario evaluar la gravedad de la enfermedad, el impacto sobre el bienestar físico, psicológico y social,

la existencia de artritis psoriásica y la presencia de comorbilidades. El tratamiento se decide en función de la gravedad y la extensión de la enfermedad, el beneficio-riesgo, las preferencias del paciente y la respuesta al tratamiento. Habitualmente, la psoriasis en placas leve se trata con fármacos por vía tópica: emolientes, corticoides, derivados de la vitamina D, retinoides e inmunomoduladores tópicos (tracolímus o pimecrolímús).

El tratamiento sistémico se reserva en casos de psoriasis moderada-grave. La afectación de zonas de especial repercusión para el paciente como la zona facial, palmoplantar, genital, áreas visibles o cuero cabelludo y también la presencia de artritis psoriásica concomitante puede requerir tratamiento sistémico. Para el tratamiento sistémico de la psoriasis se dispone de fármacos sistémicos convencionales: metotrexato (MTX), ciclosporina y acitretina (habitualmente reservada para las formas pustulosas o palmoplantares), fototerapia en diferentes modalidades (radiación ultravioleta A [UVA], ultravioleta B [UVB] o fotokimioterapia con psoraleno con luz UVA [PUVA]), y diversos agentes biológicos. Los fármacos sistémicos convencionales y la fototerapia se consideran las terapias de primera línea en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave. Los fármacos biológicos son considerados la segunda línea de tratamiento, cuando los pacientes no responden a los tratamientos sistémicos convencionales o bien presentan contraindicaciones o intolerancia a estos.<sup>1</sup>

Los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, incluyen **antagonistas del TNF $\alpha$**  (adalimumab, certolizumab, etanercept y infliximab) e **inhibidores de las citocinas proinflamatorias**: ustekinumab (inhibidor de la IL-12 y IL-23), brodalumab, ixekizumab y secukinumab (bloqueador del receptor de la IL-17 e inhibidores de la IL-17A, respectivamente) y guselkumab, tildrakizumab y risankizumab (inhibidores de la IL-23). En un número anterior se trató sobre el uso de los anti-TNF (excepto el certolizumab) y el ustekinumab.<sup>2</sup> Desde entonces, el certolizumab se ha autorizado en esta

**Tabla 1. Fármacos biológicos antagonistas de la IL-17A y la IL-23 aprobados para el tratamiento de la psoriasis**

Medicamento	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por la EMA	Posología recomendada en la psoriasis	Semivida de eliminación	Vía de administr.	Coste trat. primer año <sup>b</sup>
<b>Antagonistas de la IL-17A</b>						
Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido contra la IL-17A	Psoriasis en placas <sup>a</sup> Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante	300 mg la sem. 0, 1, 2, 3 i 4, y después cada 4 sem.	27 días	s.c.	16.495 €
Ixekizumab (Taltz <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado dirigido contra la IL-17A	Psoriasis en placas <sup>a</sup> Artritis psoriásica	160 mg la sem. 0, después 80 mg la sem. 2, 4, 6, 8, 10 y 12, y después 80 mg cada 4 sem.	13 días	s.c.	16.517 €
Brodalumab (Kyntheum <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal IgG2 humano dirigido contra el receptor IL-17A	Psoriasis en placas <sup>a</sup>	210 mg sem. 0, 1 y 2, y después 210 mg cada 2 sem.	11 días	s.c.	13.638 €
<b>Antagonistas de la IL-23</b>						
Guselkumab (Tremfya <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal IgG1 humano contra la subunidad p19 de la IL-23	Psoriasis en placas <sup>a</sup>	100 mg la sem. 0, 4, después cada 8 sem.	15-18 días	s.c.	17.078 €
Tildrakizumab (Ilumetri <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado contra la subunidad p19 de la IL-23	Psoriasis en placas <sup>a</sup>	100 mg la sem. 0, 4, después cada 12 sem.	23 días	s.c.	16.835 €
Risankizumab (Skyrizi <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado contra la subunidad p19 de la IL-23	Psoriasis en placas <sup>a</sup>	150 mg la sem. 0, 4, después cada 12 sem.	28-29 días	s.c.	-

a Psoriasis en placas moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

b Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica. PVL notificado.

indicación, se dispone de biosimilares de infliximab, etanercept y de adalimumab, y han aparecido dos grupos nuevos de fármacos (inhibidores de la IL-17 y IL-23), que se revisan en este número (véase la tabla 1).

## Crerios clínicos del Programa de armonización farmacoterapéutica del CatSalut

En Octubre del 2019, se publicó el Acord de la Comissó Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre el tratamiento con medicamentos biológicos de los pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave sin afectación artrítica.<sup>3</sup> En el cuadro se muestran los criterios clínicos de inicio y seguimiento.

## Inhibidores de la IL-17

La vía de la IL-23/IL-17 se ha identificado como un eje crítico en la patogenia de la psoriasis. La IL-17A es el efector principal

de la vía de la IL-23/IL-17, la sobreexpresión de la cual una hiperplasia epidérmica y una respuesta inflamatoria excesiva, y da lugar a las placas cutáneas y a la inflamación sistémica en la psoriasis. Los tratamientos dirigidos contra las IL-17 se han mostrado eficaces en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave (véase la tabla 2).<sup>4,5</sup>

El **secukinumab** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-17A. En tres ensayos clínicos comparativos con placebo (ERASURE,<sup>6</sup> FEATURE<sup>7</sup> y JUNCTURE<sup>8</sup>), el secukinumab se ha mostrado más eficaz que placebo sobre las variables principales (PASI 75 y PGA [IGA] 0-1) a las 12 semanas.

En el ensayo FIXTURE, comparativo con etanercept y placebo, 1.306 adultos con psoriasis en placas fueron aleatorizados a recibir secukinumab, etanercept o bien placebo.<sup>6</sup> Después de 12 semanas, el secukinumab en las dos dosis evaluadas fue superior a placebo y a etanercept sobre el PASI 75 y PGA (IGA) 0-1 (variables principales) y el PASI 90. En el subgrupo de pacientes refractarios al tratamiento sistémico, el secukinumab también fue más eficaz que el etanercept.

En el ensayo CLEAR, comparativo con ustekinumab, se incluyeron 676 pacientes con psoriasis en placas moderada-grave.<sup>9</sup> El secukinumab fue superior al ustekinumab en la variable principal (PASI 90), así como en el PASI 100 en la semana 16.

### Cuadro 1. Criterios clínicos de inicio y seguimiento con fármacos biológicos en pacientes con psoriasis.

#### Inicio de tratamiento con un fármaco biológico

Pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que no hayan respondido a al menos 2 tratamientos sistémicos no biológicos (metotrexato, ciclosporina, acitretina o fototerapia; es necesario que lo hayan recibido durante 3-6 meses), no los toleren, o estén contraindicados, y que presenten:

- PASI >10 o área de superficie corporal (BSA) >10, o
- lesiones de localización facial, palmo plantar, ungueal, cuero cabelludo o genital con repercusión en la calidad de vida del paciente (por ejemplo, DLQI >10).

Es necesario considerar como a primera opción de tratamiento un fármaco anti-TNF biosimilar.

#### Cambio de tratamiento biológico

Pacientes que no consiguen una respuesta adecuada con un tratamiento biológico después de un tiempo suficiente de tratamiento o que pierden la respuesta que previamente habían conseguido, de manera que presenten las siguientes características:

- PASI absoluto  $\geq 5$ , o
- lesiones de localización facial, palmo plantar, ungueal, cuero cabelludo o genital con repercusión en la calidad de vida del paciente (per ex., DLQI >10).

En la elección del tratamiento, se ha de tener en cuenta las características:

- del paciente (edad, peso, comorbilidades, adherencia y PASI inicial, entre otros),
- del fármaco (perfil de seguridad y de eficacia y vía de administración),
- de la psoriasis (evolución clínica y grado de actividad), y
- criterios de eficiencia.

En caso de infección activa clínicamente importante no se recomienda el tratamiento con un fármaco biológico.

#### Seguimiento de los pacientes

Antes de iniciar un fármaco biológico, se debe hacer una valoración de:

- variables clínicas (PASI absoluto, BSA, DLQI, PGA), IMC, analítica general,
- tratamientos previos de la psoriasis, antecedentes y comorbilidades,
- posible diagnóstico de artritis psoriásica,
- serologías (VHB, VHC, VIH), detección de tuberculosis latente, y
- revisión y actualización del estado vacunal.

Durante el tratamiento, se debe hacer un seguimiento de analíticas periódicas, reacciones adversas, valoración de la respuesta y determinación de tuberculosis latente. Retirada del tratamiento en caso de falta/pérdida de respuesta o de toxicidad/intolerancia inaceptable.

**Tabla 2. Resultados de los principales ensayos clínicos con inhibidores de la IL-17 en las dosis aprobadas**

	Semanas	Fármaco (n)	PASI75	PASI90	PASI100	PGA (IGA) 0-1
<b>Secukinumab</b>						
FIXTURE <sup>6</sup> (n=1.306)	12	Secukinumab 300 mg	77%	54%	24%	62,5%
		Etanercept	44%	21%	4%	27%
		Placebo	5%	1,5%	0	3%
ERASURE <sup>6</sup> (n=738)	12	Secukinumab 300 mg	82%	59%	29%	65%
		Placebo	4,5%	1%	1%	2%
FEATURE <sup>7</sup> (n=177)	12	Secukinumab 300 mg	76%	60%	43%	69%
		Placebo	0	0	0	0
JUNCTURE <sup>8</sup> (n=182)	12	Secukinumab 300 mg	87%	55%	27%	73%
		Placebo	3%	0	0	0
CLEAR <sup>9</sup> (n=676)	16	Secukinumab 300 mg	93%	79%	44%	83%
		Ustekinumab	83%	58%	28%	67%
CLARITY <sup>10</sup> (n=1.102)	12	Secukinumab 300 mg	88%	66,5%	38%	72%
		Ustekinumab	74%	48%	20%	55%
ECLIPSE <sup>11</sup> (n=1.048)	48	Secukinumab 300 mg	80%	70%	48%	75%
		Guselkumab	85%	84%	58%	85%
<b>Ixekizumab</b>						
UNCOVER 1-3 <sup>15</sup> (n=3.866)	12	Ixekizumab c. 2 sem.	89%	70%	38%	81,8%
		Ixekizumab c. 4 sem.	82%	63%	33%	75%
		Etanercept	48%	22%	6%	38,9%
		Placebo	4%	1%	0,1%	4%
IXORA-S <sup>17</sup> (n=302)	12	Ixekizumab (dosis aprobada)	88%	73%	36%	84%
		Ustekinumab	69%	42%	14,5%	57%
IXORA-R <sup>19</sup> (n=1.027)	12	Ixekizumab (dosis aprobada)	-	-	41%	-
		Guselkumab	-	-	25%	-
<b>Brodalumab</b>						
AMAGINE-1 <sup>20</sup> (n=661)	12	Brodalumab 210 mg	83%	70%	42%	76%
		Placebo	3%	1%	1%	1%
AMAGINE-2 <sup>21</sup> (n=1.831)	12	Brodalumab 210 mg	86%	-	44%	79%
		Ustekinumab	70%	-	22%	61%
		Placebo	8,1%	-	0,6%	4%
AMAGINE-3 <sup>21</sup> (n=1.881)	12	Brodalumab 210 mg	85%	-	37%	80%
		Ustekinumab	69%	-	19%	57%
		Placebo	6%	-	0,3%	4%

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PASI75, PASI90 i PASI100 corresponde a una reducción del 75%, 90% y 100%, respectivamente, en la puntuación PASI comparado con la basal. IGA 0/1: Investigator's Global Assessment score de 0 o 1.

Los resultados de otro ensayo comparativo con ustekinumab, el ensayo CLARITY, confirman la superioridad del secukinumab en las dos variables principales (PASI 90 y PGA [IGA] 0-1 en la semana 12).<sup>10</sup>

Finalmente, en el ensayo ECLIPSE, comparativo entre secukinumab y guselkumab en más de 1.000 pacientes con psoriasis, la proporción de pacientes con un PASI 90 a las 48 semanas (variable principal) fue superior con guselkumab (84%) que con secukinumab (70%).<sup>11</sup>

El **ixekizumab** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-17A. En los tres ensayos clínicos principales, UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3, se incluyó un total de 3.866 pacientes con psoriasis que requerían tratamiento sistémico o fototerapia. El ixekizumab fue comparado con placebo en el UNCOVER-1<sup>12</sup> y con placebo y etanercept en los ensayos UNCOVER-2 y UNCOVER-3.<sup>13</sup> Después de 12 semanas, más de un 80% de los pacientes tratados con ixekizumab cada 2 semanas lograron la

variable principal (PASI 75 y PGA [IGA] 0-1). Ambas pautas de ixekizumab fueron mejores que placebo y etanercept; el ixekizumab cada 2 semanas fue superior a cada 4 semanas en todas las variables. Las diferencias en la eficacia del ixekizumab sobre el etanercept fueron evidentes durante las dos primeras semanas de tratamiento.<sup>14</sup> En la tabla 2 se describen los resultados de un análisis conjunto de los tres ensayos clínicos UNCOVER.<sup>15</sup> Los ensayos UNCOVER-1 y 2, a las 60 semanas un 75% de los pacientes que habían respondido inicialmente al ixekizumab mantenían la respuesta, en comparación con solo un 7,4% del grupo placebo.<sup>16</sup>

En el ensayo IXORA-S, comparativo con ustekinumab, participaron 302 pacientes.<sup>17</sup> La variable principal, la proporción de pacientes que lograron al menos un PASI 90 a las 12 semanas, fue superior con ixekizumab. En las semanas 24 y 52, los pacientes tratados con ixekizumab mantenían una mejor respuesta de PASI 90.<sup>18</sup> En el ensayo IXORA-R, comparativo entre el ixekizumab y el

**Tabla 3. Resultados de los principales ensayos clínicos con inhibidores de la IL-23 en las dosis aprobadas**

	Semanas	Fármaco (n)	PASI75	PASI90	PASI100	PGA (IGA) 0-1
<b>Guselkumab</b>						
VOYAGE 1 <sup>23</sup> (n =837)	16	Guselkumab 100 mg	91%	73%	37%	85%
		Adalimumab	73%	50%	17%	66%
		Placebo	6%	3%	1%	7%
VOYAGE 2 <sup>24</sup> (n =992)	16	Guselkumab 100 mg	86%	70%	34%	84%
		Adalimumab	68%	47%	21%	67%
		Placebo	8%	2%	1%	8%
NAVIGATE <sup>26</sup> (n =268)	28	Guselkumab 100 mg	-	65%	-	42%
		Ustekinumab	-	30%	-	19%
<b>Tildrakizumab</b>						
ReSURFACE 1 <sup>28</sup> (n =771)	12	Tildrakizumab 100 mg	64%	35%	14%	58%
		Tildrakizumab 200 mg	62%	35%	14%	59%
		Placebo	6%	3%	1%	7%
ReSURFACE2 <sup>28</sup> (n =1.090)	12	Tildrakizumab 100 mg	61%	39%	12%	55%
		Tildrakizumab 200 mg	66%	37%	12%	59%
		Etanercept	48%	21%	5%	48%
		Placebo	6%	1%	0%	4%
<b>Risankizumab</b>						
ULTIMMA 1 <sup>31</sup> (n =506)	16	Risankizumab 150 mg	87%	75%	36%	88%
		Ustekinumab	70%	42%	12%	63%
		Placebo	10%	5%	0%	8%
ULTIMMA 2 <sup>31</sup> (n =491)	16	Risankizumab 150 mg	89%	75%	51%	84%
		Ustekinumab	70%	47%	24%	62%
		Placebo	8%	2%	2%	5%
IMMHANCE <sup>32</sup> (n =507)	16	Risankizumab 150 mg	-	73%	47%	84%
		Placebo	-	2%	1%	7%
IMMVENT <sup>33</sup> (n =605)	16	Risankizumab 150 mg	-	84%	72%	40%
		Adalimumab	-	60%	47%	23%

guselkumab, a las 12 semanas el PASI 100 (variable principal) se logró en un 41% con ixekizumab y en un 25% con guselkumab.<sup>19</sup>

El **brodalumab** es un anticuerpo monoclonal humano que se une y bloquea de manera selectiva el receptor de la interleucina 17A. Su aprobación se basa principalmente en los datos procedentes de tres ensayos clínicos, a doble ciego y controlados con placebo (AMAGINE-1, 2 y 3).<sup>20,21</sup> Los ensayos AMAGINE-2 y AMAGINE-3, de protocolo idéntico, un total de 3.712 pacientes fueron aleatorizados a recibir brodalumab, ustekinumab o bien placebo. A las 12 semanas, el brodalumab fue superior a placebo sobre el PASI 75 y PGA (IGA) 0-1, y superior al ustekinumab en cuanto al PASI 100 (variables principales). En ambos estudios, el tiempo medio hasta la respuesta PASI 75 fue más corto con brodalumab (4 semanas) que con ustekinumab (8 semanas). A las 12 semanas, la proporción de pacientes con PGA (IGA) 0 fue significativamente más elevada con brodalumab que con ustekinumab y placebo.<sup>22</sup>

## Inhibidores de la IL-23

Guselkumab, tildrakizumab y risankizumab son los primeros que inhiben de manera selectiva la actividad de la IL-23. Hasta ahora el ustekinumab, el único inhibidor de la IL-23 disponible, también inhibe la IL-12 (inhibidor de la IL-12/23). En la tabla 3 se muestran los principales resultados de los ensayos clínicos con los inhibidores de la IL-23.

El **guselkumab** es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido contra la subunidad p19 de la IL-23. En dos ensayos clínicos de fase III, a doble ciego, se comparó con adalimumab y placebo, en pacientes con psoriasis moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico (VOYAGE 1 y VOYAGE 2).<sup>23,24</sup> En el ensayo VOYAGE I, con 837 pacientes, la variable principal fue la proporción de pacientes que lograban un PGA (IGA) 0-1, y una puntuación PASI 90. Los resultados a las 16 semanas mostraron la superioridad de guselkumab respecto a adalimumab y placebo. La superioridad respecto al adalimumab se mantuvo hasta la semana 48 de seguimiento. En el estudio VOYAGE 2, se comparó guselkumab con placebo. Los pacientes tratados con guselkumab que habían respondido en la semana 16 se realeatorizaron a mantener el tratamiento o retirarlo. La tasa de pacientes que mantenían el PASI 90 a las 48 semanas fue superior en el grupo que continuaba con guselkumab que en el que inició placebo. Se dispone de datos hasta las 100 semanas de seguimiento.<sup>25</sup> Los pacientes que no respondieron al adalimumab cambiaron al grupo con guselkumab en la semana 28. En la semana 48 un 66% de estos pacientes habían alcanzado un PASI 90.

En el ensayo NAVIGATE<sup>26</sup> se evaluó la eficacia de guselkumab en pacientes con una respuesta inadecuada a ustekinumab. Hubo una fase abierta inicial de 16 semanas y la duración total del estudio fue de 60 semanas. A las 28 semanas la respuesta con guselkumab fue superior a ustekinumab para las variables de eficacia PGA (IGA) 0-1 y PASI 90 (véase tabla 3).



El **tildrakizumab** es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que, de manera similar a los otros fármacos del grupo, bloquea la subunidad 19 de la IL-23 e inhibe su unión al receptor.<sup>27</sup> Su aprobación se basa en dos ensayos clínicos de fase III (reSURFACE 1 y reSURFACE 2), comparativos de dos dosis de tildrakizumab con placebo (reSURFACE 1 y 2) y etanercept (reSURFACE 2). En los dos ensayos reSURFACE hubo una fase de tratamiento de 12 semanas, dos fases de reafección y una fase de seguimiento a largo plazo hasta 264 y 276 semanas.<sup>28</sup> La proporción de pacientes del estudio reSURFACE 2 que logró una respuesta PASI 75 en la semana 12 fue significativamente mayor en los grupos de tildrakizumab (ambas dosis) respecto de placebo y etanercept. La proporción de pacientes con una puntuación PGA (IGA) 0-1 en la semana 12 fue significativamente mayor con tildrakizumab que con placebo.<sup>29</sup> Solamente la dosis de 200 mg fue superior a etanercept en esta variable. Las respuestas PASI 90 y 100 en la semana 12 (variables secundarias), así como las otras variables secundarias fueron consistentes con el resultado principal.

En los estudios reSURFACE la variable principal se midió en la semana 12 y los resultados son discretos respecto a los obtenidos a las 28 semanas, que se mostraron claramente superiores. Estos resultados se explican por el inicio de acción más lento del tildrakizumab que de los otros fármacos de su grupo y de los inhibidores de IL-17.<sup>1</sup> Por otro lado, en el retratamiento con tildrakizumab después de la recaída también parece efectivo. Los pacientes que fueron tratados nuevamente después de la recaída respondieron al reinicio del tratamiento.

El **risankizumab** es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une de manera específica a la subunidad 19 de la IL-23 e inhibe su unión al receptor. Se autoriza en el 2019, a pesar de que aún no está comercializado en España.<sup>30</sup> Su eficacia se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos de fase III (ULTIMMA 1, ULTIMMA 2, IMMANCE y IMMVENT), con un total de más de 2.000 pacientes.<sup>31,32,33</sup> En los ensayos ULTIMMA 1 y ULTIMMA 2 se comparó risankizumab, ustekinumab o placebo. A las 16 semanas, la proporción de pacientes que lograron el PASI 90 y el PGA (IGA) 0-1 (variables principales) y el PASI 100 fue superior con risankizumab que con ustekinumab y placebo. Esta diferencia se mantuvo después de 52 semanas.<sup>34</sup>

En el ensayo IMMANCE, los pacientes fueron aleatorizados a risankizumab o bien placebo. En la semana 16, el risankizumab se mostró superior a placebo en las variables principales PGA 0-1 y PASI 90. Los pacientes que presentaron desaparición de las lesiones o lesiones mínimas en la semana 28 se reafeccionaron a continuar con risankizumab cada 12 semanas o dejar de recibir el tratamiento. Una mayor proporción de los pacientes que continuaron con risankizumab (87%) mantenían la respuesta en la semana 52, comparado con los pacientes que pararon el tratamiento (61%).<sup>34</sup>

En el estudio IMMVENT se comparó risankizumab con adalimumab en pacientes con enfermedad moderada-grave. A partir de la semana 16, los pacientes del grupo adalimumab continuaron o cambiaron de grupo según la respuesta. A las 16 semanas, hubo una mayor proporción de pacientes que lograron el PASI 90 en el grupo de risankizumab. En la semana 44, la respuesta también fue superior. En el resto de comparaciones (PASI 75, PASI 100, PGA), las diferencias también fueron significativas.<sup>34</sup>

## Efectos adversos

El perfil de toxicidad de los inhibidores de la IL-17 y la IL-23 es similar entre ellos, a pesar de que algunos efectos adversos son propios de grupo. Pueden aumentar el riesgo de **infecciones**, como infección respiratoria alta, gastroenteritis y micosis mucocutánea. Están contraindicados en caso de infecciones activas clínicamente importantes (como una tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas) y se recomienda precaución en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes. También se han descrito **reacciones de hipersensibilidad** en pacientes tratados con estos medicamentos, a pesar de que su frecuencia es muy baja.<sup>2</sup>

Se han descrito episodios de **neutropenia** y casos de inicio o de exacerbación de **enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa** en pacientes tratados con los inhibidores de la IL-17. Este último riesgo parece ser un efecto de clase.<sup>14</sup> Hay que tener en cuenta, sin embargo, que de momento la experiencia a largo plazo es limitada.<sup>1</sup> En pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal no se recomienda la administración de un inhibidor de la IL-17.

En los ensayos con brodalumab, guselkumab y tildrakizumab se describieron casos de **ideación y conducta suicida**, y hasta **suicidios consumados** en pacientes en tratamiento para la psoriasis, a pesar de que no se ha establecido la relación de causalidad. Después de 52 semanas de tratamiento, la frecuencia de ideación o de comportamiento suicida fue de 0,2 por 100 años/paciente en el conjunto de los grupos de brodalumab y ninguno con placebo. Tanto el FDA como la EMA consideran la conducta y ideación suicidas como un riesgo potencial pero no establecido. La EMA lo incluye como una precaución y recomienda valorar la relación beneficio-riesgo con estos medicamentos en pacientes con factores de riesgo psiquiátrico.<sup>1</sup> Con guselkumab se notificó un suicidio y cuatro acontecimientos de ideación suicida a partir de la semana 100. Con tildrakizumab se estimó una incidencia de intento de suicidio en 1 de cada 1.039 pacientes tratados (0,1%). De momento, no se puede descartar la causalidad, y está previsto un seguimiento postautorización.<sup>3</sup> No se han descrito casos hasta ahora de comportamiento suicida con ixekizumab, secukinumab o risankizumab.<sup>35</sup>

En los dos ensayos con ixekizumab de 60 semanas comparativos con placebo, se observó una incidencia más alta de **acontecimientos cardiovasculares** en los tratados con ixekizumab (9 casos comparados con 5 por 1.000 años/paciente con placebo). Un paciente murió por un infarto de miocardio en el que el papel del fármaco se consideró posible, además de la existencia de factores de riesgo del paciente.<sup>36</sup> Con guselkumab, la tasa de acontecimientos cardiovasculares fue similar a la de adalimumab en los estudios VOYAGE 1 y 2. Se considera que el estudio NAVIGATE, comparativo con ustekinumab, incluyó un número muy pequeño de pacientes para poder extraer conclusiones. Con tildrakizumab, se produjeron 3 muertes en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos. Sin embargo, ninguna de las muertes se relacionó directamente con el fármaco.<sup>3</sup>

Se notificaron 6 casos de cáncer de piel no melanoma y otros 3 casos de **neoplasias** diferentes a las cutáneas con guselkumab, pero dado el corto tiempo de exposición aún no se han podido sacar conclusiones sobre la causalidad.<sup>37</sup> Para el resto de fárma-

cos, en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de neoplasias, pero la duración del seguimiento con estos fármacos es insuficiente para evaluar el riesgo.

Por otra parte, se ha observado desarrollo de **anticuerpos neutralizantes**, a pesar de que en la mayoría de los casos no se asocia reducción de la eficacia. En general, se considera que la información sobre la seguridad a medio y largo plazo con estos fármacos aún es insuficiente para poder extraer conclusiones.<sup>1</sup>

Hay en marcha diferentes estudios de seguridad a largo plazo, como parte del plan de gestión de riesgos, que finalizarán el 2021 y el 2030.<sup>3</sup>

## Vacunaciones

Antes de iniciar tratamiento con estos fármacos, hay que descartar una **tuberculosis** latente en pacientes con riesgo epidemiológico, así como **revisar y actualizar el estado vacunal**. No se deben administrar **vacunas vivas atenuadas** en pacientes tratados con estos agentes biológicos. Antes de administrar una vacuna viva atenuada, se recomienda suspender el tratamiento biológico varias semanas antes. Algunos expertos recomiendan suspenderlo de 2 a 3 semividas, mientras otros aconsejan suspenderlo 4 semanas antes (o más según la semivida del biológico) y esperar al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento.<sup>38</sup> Según las fichas técnicas, antes de administrar una vacuna viva atenuada, se recomienda suspender el guselkumab al menos 12 semanas, el tildrakizumab 17 semanas y el risankizumab 21 semanas.

## Gestación

Dado que no se dispone de datos en gestantes, hay que evitar su uso durante la gestación. En las mujeres en edad fértil, se requiere una contracepción durante el tratamiento, y al menos hasta varias semanas después de suspenderlo (20 semanas con secukinumab, 10 semanas con ixekizumab, 12 semanas con brodalumab o con guselkumab, 17 semanas con tildrakizumab y 21 semanas con risankizumab).

## Consideraciones prácticas para la selección

Disponemos de once fármacos biológicos diferentes para el tratamiento de las formas moderadas y graves de psoriasis. En los próximos años, se prevé que este número aumente de manera significativa. Esto obliga a hacer un ejercicio de selección y a considerar aspectos clínicos individuales, respuesta y tolerabilidad a los tratamientos previos, eficacia de las diferentes opciones terapéuticas, experiencia de uso, conveniencia y coste. Los estudios de eficacia que incluyen comparaciones directas muestran superioridad de los inhibidores de la IL-17 (secukinumab, ixekizumab y brodalumab) y de guselkumab y risankizumab frente a ustekinumab, de secukinumab, ixekizumab y tildrakizumab frente a etanercept, y de guselkumab y risankizumab frente a adalimumab. Sin embargo, por ahora, hay poca experiencia clínica. Además, a pesar de que en general, el perfil de toxicidad parece favorable, los datos de seguridad a largo plazo con brodalumab, guselkumab, tildrakizumab y risankizumab son limitados.

El uso de fármacos biológicos está indicado en pacientes que no responden o no toleran las opciones de tratamiento con fármacos sistémicos convencionales consideradas de primera elección.<sup>38</sup> Según el Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de CatSalut, cuando el paciente cumpla criterios para iniciar el tratamiento con fármacos biológicos, es necesario considerar como primera opción de tratamiento un fármaco anti-TNF-biosimilar.<sup>1</sup> Otras guías recomiendan restringir el uso de los nuevos fármacos (incluidos los anti-IL-17 y anti-IL-23) para pacientes que no hayan respondido a las opciones previas de tratamiento.<sup>39</sup> Los resultados de una revisión Cochrane mostraron que todos los fármacos anti-IL-17 y guselkumab fueron más eficaces en términos de lograr PASI 90 que los fármacos anti-TNF.<sup>40</sup> Otras revisiones sistemáticas han mostrado resultados similares.<sup>41</sup> Hay que tener presente que la experiencia es más limitada con tildrakizumab y risankizumab.

## Puntos clave

- En pacientes con una psoriasis en placas moderada-grave, cuando un tratamiento sistémico está justificado, diversos medicamentos tienen una relación beneficio-riesgo favorable, sobretodo los inmunosupresores como el metotrexato, y en caso de respuesta insuficiente, un agente biológico anti-TNFα.
- En ensayos clínicos, el secukinumab, el ixekizumab y el tildrakizumab se han mostrado más eficaces que el etanercept. Los tres inhibidores de la IL-17A (secukinumab, ixekizumab y brodalumab), el guselkumab y el risankizumab también se han mostrado superiores a ustekinumab, y el guselkumab y el risankizumab más que adalimumab.
- Los principales efectos adversos son las infecciones, las reacciones de hipersensibilidad y la neutropenia. Los inhibidores de la IL-17 se han asociado a casos de inicio o de exacerbación de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, y se han notificado casos de conducta y ideación suicida en pacientes tratados con brodalumab, guselkumab y tildrakizumab.
- Tanto los inhibidores de la IL-17 como los inhibidores de la IL-23 se han mostrado eficaces a corto plazo en pacientes con psoriasis moderada-grave y son relativamente seguros, pero dados sus efectos sobre el sistema inmunológico, se ha de vigilar el riesgo de infección. Son necesarios datos sobre la seguridad a largo plazo.

# Bibliografia

- 1 Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab. Tractament de la psoriasis en plaques de moderada a greu en pacients adults no tractats prèviament amb fàrmacs biològics. Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016. Disponible en: [https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/\\_compartits/Psoriasis/informe-fbiologics-psoriasis.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/Psoriasis/informe-fbiologics-psoriasis.pdf)
- 2 Padullés N, Notario J. Tractament de la psoriasis amb agents biològics. *Butll Inf Ter*. 2014;25:71-80.
- 3 Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'adalimumab, brodalumab, etanercept, guselkumab, infliximab, ixekizumab, tildrakizumab, secukinumab i ustekinumab per al tractament de la psoriasis en plaques de moderada a greu en pacients adults. Octubre 2019. Disponible en: [https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/\\_compartits/Psoriasis/acord-CFT-SISCAT-fbiologics-psoriasis.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/Psoriasis/acord-CFT-SISCAT-fbiologics-psoriasis.pdf)
- 4 Ly K, Smith MP, Thibodeaux Q, Reddy V, Liao W, Bhutani T. Anti IL-17 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:1185-94.
- 5 Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102429.
- 6 Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp KA, et al; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38.
- 7 Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al; FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*. 2015;172:484-93.
- 8 Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al; JUNCTURE study group. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1082-90.
- 9 Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclota F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:400-9.
- 10 Bagel J, Nia J, Hashim PW, Patekar M, de Vera A, Hugot S, et al. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8:571-79.
- 11 Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet*. 2019;394:831-39.
- 12 Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375:345-56.
- 13 Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. 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;386:541-51.
- 14 Puig L. The safety of ixekizumab in psoriasis drug therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2019; 24 de diciembre.
- 15 Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, Reich K, Korman NJ, Ohtsuki M, 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;178:674-81.
- 16 Ixekizumab. *Aust Prescriber* 2018;41:27-8.
- 17 Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, et al; IXORA-S investigators. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. 2017;177:1014-23.
- 18 Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, Puig L, Dutronc Y, Henneges C, et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:70-79.e3.
- 19 Blauvelt A, Papp KA, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, et al; IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2019; 30 de diciembre.
- 20 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. *Br J Dermatol*. 2016;175:273-86.
- 21 Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1318-28.
- 22 Brodalumab (Kyntheumà) et psoriasis en plaques. Pas de comparaison aux immunodépresseurs de référence. *Rev Prescrire*. 2019;39(424):95-97.
- 23 Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:405-17.
- 24 Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin23 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. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:418-43.
- 25 Guselkumab. *Australian Prescriber*. 2019;42:105-6.
- 26 Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: Results of the randomized, double-blind, Phase 3 NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178:114-23.
- 27 Informe de posicionamiento terapéutico tildrakizumab (Ilumetri®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). IPT 45/2019. 14 de octubre 2019:1-9.
- 28 Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017;390:276-88.
- 29 Tildrakizumab. *Australian Prescriber*. 2019;42:40-1.
- 30 CHMP Summary of positive opinion for Skyrizi. EMA/CHMP/132686/2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/smpo-initial/chmp-summary-positive-opinion-skyrizi\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smpo-initial/chmp-summary-positive-opinion-skyrizi_en.pdf)
- 31 Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, 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. *Lancet*. 2018;392:650-61.
- 32 Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M, et al. Efficacy and Safety of Risankizumab, an IL-23 Inhibitor, in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: 16-Week Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Poster presented at: 14th Annual Maui Derm for Dermatologists Conference; January 28 to February 1; 2018.
- 33 Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan DC, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 294: 576-86.
- 34 Risankizumab for psoriasis. *Med Lett*. 2019;61:81-84.
- 35 Chiricozzi A, Romanelli M, Saraceno R, Torres T. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1653-59.
- 36 Ixekizumab (Taltzà) et psoriasis en plaques. *Rev Prescrire*. 2018;38(411):5-7.
- 37 Guselkumab (Tremfyaà) et psoriasis en plaques. Risques de cancers et troubles cardiovasculaires à surveiller. *Rev Prescrire*. 2019;39:577-9.
- 38 Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitz D, Farley Prater E, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Ac Dermatol*. 2018;80:1029-72.
- 39 Psoriasis: assessment and management. NICE. 2013. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>
- 40 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 22;12:CD011535.
- 41 Bilal J, Berlinberg A, Bhattacherjee S, Trost J, Bin Riaz I, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29:569-78.



Agradecimientos a la Dra. Núria Padullés y al Dr. Jaume Notario por su colaboración en la revisión del manuscrito.

Fecha de redacción: **Octubre 2019**

En el próximo número: **Efecto placebo y nocebo: Cómo utilizar el efecto placebo y evitar el efecto nocebo para optimizar el tratamiento en la práctica clínica**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Dirección:** Marta Chandre

**Subdirección:** Joaquín Delgadillo

**Coordinación editorial:** CedimCat

**Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comité científico:** Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

**Secretaría Técnica:** Ester Saperas

**Soporte técnico:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaría Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butllet-i-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

