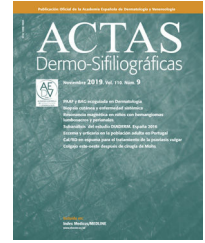




ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

[Artículo traducido] Eficacia a medio plazo (52 semanas) de tildrakizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa: un estudio multicéntrico de práctica clínica

F.J. Melgosa Ramos^{a,*}, A. Mateu Puchades^a, J. Matáix-Díaz^b, L. Schneller-Pavelescu^c, I. Belinchón-Romero^d y S. Santos Alarcón^e

^a Department of Dermatology, University Hospital Doctor Peset of Valencia, Valencia, España

^b Department of Dermatology, Hospital Marina Alta, Vila-Joyosa, Alicante, España

^c Department of Dermatology, Hospital de la Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

^d Department of Dermatology, General University Hospital of Alicante, Alicante, España

^e Department of Dermatology, University Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Tildrakizumab;
Psoriasis;
Eficacia a medio
plazo;
Inhibidores de
interleucina 23

Resumen El tildrakizumab es un inhibidor de la interleucina 23 (IL-23) aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas. Sin embargo, existen pocos estudios acerca de su eficacia en práctica clínica. Nuestro objetivo fue analizar la eficacia a medio plazo del tildrakizumab en los pacientes con una psoriasis moderada-grave en la práctica diaria en España. Se realizó un estudio multicéntrico incluyendo a 91 pacientes con psoriasis en tratamiento con tildrakizumab. La media del Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI) fue de 9,09 (desviación estándar [DE] 5,30). La supervivencia global al tildrakizumab fue del 93,5% para una exposición media al tratamiento de 30,2 semanas (DE 16,6). No hubo interrupciones relacionadas con la tolerabilidad o efectos. El 91,3% y el 96,5% alcanzaron un PASI ≤ 3 en las semanas 28 y 52, respectivamente. La respuesta no se vio influida por el peso, la edad (>65), el síndrome metabólico, la presencia de artritis o el número previo de terapias biológicas. En nuestra experiencia, el tildrakizumab es un fármaco eficaz para el tratamiento de la psoriasis en placas y las áreas difíciles de tratar. © 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Tildrakizumab;
Psoriasis;
Mid-term efficacy;
IL-23 inhibitors

52-Week Mid-term Efficacy of Tildrakizumab in Moderate-to-severe Psoriasis: A Real-life Multicenter Experience

Abstract Tildrakizumab is an IL-23-inhibitor that has been approved to treat plaque psoriasis. However, few reports have become available on its efficacy profile in the real-world. Our objective was to study the mid-term efficacy of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.08.019>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javimelgo@gmail.com (F.J. Melgosa Ramos).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.05.004>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

psoriasis in the Spanish routine clinical practice setting. This was a retrospective multicenter study that included a total of 91 psoriatic patients on tildrakizumab. The mean Psoriasis Area and Severity Index (PASI) was 9.09 (SD, 5.30). The overall tildrakizumab survival rate was 93.47% for a mean treatment exposure of 30.18 weeks (SD, 16.57). No drug discontinuation was associated with drug tolerability, or adverse reactions. Absolute PASI ≤ 3 was reached by 91.3% and 96.5% of the patients on weeks 28 and 52, respectively. Response was not impacted by weight, age (>65), metabolic syndrome, presence of arthritis, or previous number of biological therapies used. Based on our own experience tildrakizumab is an effective strategy to treat plaque psoriasis and difficult-to-treat-areas.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La psoriasis es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica mediada por el sistema inmunitario que se manifiesta en la piel, las articulaciones o ambas, y que suele asociarse a varias enfermedades importantes, como son los trastornos del estado de ánimo, la enfermedad renal crónica y el síndrome cardiometabólico¹. El eje interleucina (IL)23/IL-17 y las células productoras de IL-17 desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la psoriasis. El bloqueo inmunitario de estas citocinas y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) mediante terapias biológicas ha revolucionado el tratamiento de la psoriasis crónica grave en placas¹.

El tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1/ κ que se dirige selectivamente a la subunidad p19 de la citocina interleucina 23 (IL-23). Fue aprobado en el 2018 por las principales agencias reguladoras (tanto la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos [FDA] como la Agencia Europea del Medicamento [EMA]) para tratar a pacientes con psoriasis cutánea de moderada a grave. Sin embargo, sólo esta última aprobó su uso a una dosis de 200 mg en pacientes >90 kg². La eficacia a corto y largo plazo del tildrakizumab en cuanto a la seguridad se ha evaluado en dos ensayos aleatorizados de fase III de referencia, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo (reSURFACE 1 y 2), mientras que el etanercept (reSURFACE 2) se ha estudiado en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave aptos para terapias sistémicas o avanzadas³⁻⁵. La aprobación reglamentaria de los medicamentos se basa en estrictos ensayos clínicos aleatorizados (ECA). No obstante, se necesitan estudios a largo plazo, de tipo no intervencionistas, para determinar el perfil de seguridad y eficacia en la práctica clínica real, con el fin de salvar la distancia entre los ECA y la práctica clínica habitual⁶. Aunque en los últimos años algunos autores^{2,5-10} han demostrado el perfil de seguridad y de eficacia a corto y medio plazo del tildrakizumab en el tratamiento de la psoriasis en placas en la práctica clínica real, incluidas las áreas difíciles de tratar¹¹, se necesitan aún más estudios. El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad, la eficacia, la tolerabilidad y la supervivencia a corto y medio plazo del tildrakizumab en nuestra cohorte y comparar los resultados obtenidos con los resultados reportados previamente en otras series de la práctica clínica real y de ECA.

Material y métodos

Se realizó un estudio multicéntrico, no intervencionista, observacional y retrospectivo, incluyendo 13 hospitales de la comunidad valenciana (España). Los pacientes se siguieron desde enero del 2020 hasta enero del 2022. Se incluyeron adultos con psoriasis cutánea de moderada a grave que fuesen elegibles para recibir un tratamiento sistémico, incluyendo aquellos con localizaciones especiales. Los participantes fueron seguidos durante un máximo de 52 semanas. Al inicio se administró tildrakizumab SC 100 mg en las semanas 0 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento cada 12 semanas. El seguimiento de la cohorte se realizó al inicio del estudio y en las semanas 4, 12, 28, 36 y 52, cuando se dispuso de ellos. Los datos demográficos, las terapias sistémicas previas y las variables del estudio medidas se muestran en la [tabla 1](#). La gravedad de la enfermedad y la respuesta al tildrakizumab se evaluaron mediante el índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI). El control de la enfermedad¹² se confirmó tras alcanzar un PASI absoluto ≤ 3 en la psoriasis en placas, o un PGA ≤ 1 en las localizaciones difíciles de tratar en las semanas 4, 12, 24, 36 y 52, cuando se dispuso de ellos. La seguridad y tolerabilidad del tildrakizumab se evaluaron durante el seguimiento. No se utilizaron herramientas de sustitución para los datos que faltaban.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE), y las cualitativas como frecuencias. Se utilizó la prueba de rangos logarítmicos para comparar la eficacia del tildrakizumab y el tiempo de supervivencia en pacientes no obesos [índice de masa corporal (IMC) <30 kg/m²] frente a pacientes obesos (IMC >30 kg/m²), la presencia frente a la ausencia de la artritis psoriásica, la edad mayor o menor de 65 años, la presencia o ausencia del síndrome metabólico, los sujetos sin tratamiento biológico frente a los ya tratados, y el número de tratamientos biológicos recibidos anteriormente. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para estudiar la posible relación entre la supervivencia al fármaco y la edad, el peso, la presencia de una artritis psoriásica, la presencia del síndrome metabólico y los tratamientos biológicos previos utilizados por el paciente. La supervivencia global se estimó mediante las curvas de Kaplan-Meier. Los datos que faltaban se trataron como observados. Se comunicaron las odds ratio (OR), y los valores de $p < 0,5$ se consideraron estadísticamente significa-

Tabla 1 Características basales, comorbilidades y terapias biológicas previas utilizadas

Características Basales	Pacientes: 91n (%)
Demografía	
Femenino	38 (41,8)
Edad (años), media (DE)	50,55 (15,5)
IMC, media (kg/m ²)	30,26 (7,7)
Comorbilidades	
Hábito tabáquico	30 (35,7)
Artritis psoriásica	10 (11,4)
Hipertensión	31 (35,2)
Diabetes	12 (13,8)
Dislipidemia	39 (44,3)
Síndrome metabólico	23 (29,5)
Enfermedad hepática no grasa.	18 (21,7)
Antecedentes de cáncer	3 (3,5)
Infección tuberculosa latente	16 (18,3)
Antecedentes de psoriasis	
Tiempo desde el diagnóstico de psoriasis (años)	14,86 (10,8)
Tratamiento biológico previo	
<i>Tratamientos</i>	
Etanercept	27 (29,6)
Adalimumab	29 (31,8)
Infliximab	1 (1,1)
Ustekinumab	17 (18,7)
Secukinumab	11 (12,1)
Ixekizumab	5 (5,4)
Brodalumab	2 (2,1)
Guselkumab	3 (3,2)
<i>Líneas de tratamiento</i>	
0	28 (30,7)
1	41 (45,1)
≥2	22 (32,1)

tivos. Se notificó y se tuvo en cuenta en el análisis cualquier motivo asociado a la interrupción del tratamiento. Los análisis se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS v21.0 (Armonk, NY, Estados Unidos).

Resultados

Se incluyó un total de 91 pacientes (53 varones) con psoriasis de moderada a grave tratados con tildrakizumab. Las características basales de la cohorte se muestran en la [tabla 1](#). La edad media de los participantes fue de 50,6 años (DE 15,5). La media desde el diagnóstico fue de 14,8 años (DE 10,8) y la media del IMC fue de 30,26 (DE 7,7). Un total de 35 pacientes (45,5%) eran obesos y 30 sujetos (35,7%) eran fumadores. En cuanto a los fenotipos de la psoriasis, el 85,7% de los pacientes presentaban placas de psoriasis clásica, mientras que, si se considera únicamente la psoriasis en zonas difíciles de tratar, la afectación del cuero cabelludo, las uñas, la afectación palmoplantar y genital estaban presentes en el 28,7%, 16,1%, 8% y 6,9% de los participantes en el estudio, respectivamente. Sólo un paciente presentó una psoriasis eritrodérmica. Entre las comorbilidades evaluadas, sólo 10

de los pacientes (11,4%) presentaban artritis psoriásica. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, el 35,2%, el 13,8%, el 44,3% y el 29,5% de los pacientes presentaban hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia y síndrome metabólico, respectivamente. Los trastornos del estado de ánimo (depresión o ansiedad) estuvieron presentes en 25 pacientes (27,2%). Tres pacientes tenían antecedentes de neoplasia, pero no presentaron ninguna recaída durante el tratamiento. Además, 17 pacientes fueron diagnosticados de infección tuberculosa latente (16 de ellos recibieron quimioprofilaxis), mientras que ningún paciente desarrolló infecciones activas. La prevalencia de las principales comorbilidades y otras enfermedades relacionadas con la psoriasis se muestra en la [tabla 1](#). El metotrexato fue el tratamiento sistémico clásico más utilizado (65%). Un total de 28 pacientes (30,7%) no habían recibido ninguna terapia biológica, frente a 41 (45,1%) y 15 (16,5%) participantes que habían recibido previamente, al menos, 1 y 2 ciclos de terapias biológicas, respectivamente. El adalimumab fue el tratamiento biológico prescrito con mayor frecuencia (29 pacientes, 31,8%) en el grupo de pacientes tratados previamente con terapias biológicas, seguido por el etanercept (29,6%) y el ustekinumab (18,7%). La terapia con el guselkumab fracasó en tres pacientes ([tabla 1](#)). El PASI basal medio fue de 9,09 (DE 5,30), la superficie corporal fue de 11,5 (DE 11,3) y el Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) fue de 8,87 (DE 5,42). La tasa de supervivencia global del tildrakizumab fue del 93,5% para una exposición media al tratamiento de 30,2 semanas (DE 16,6), con sólo seis retiradas del fármaco (tres fracasos secundarios y tres fracasos primarios). Ninguna interrupción del tratamiento se asoció a la tolerabilidad del fármaco o a acontecimientos adversos. Tampoco se encontró asociación entre las distintas variables recogidas y estas retiradas, como la edad, el IMC, el síndrome metabólico, la presencia de artritis psoriásica o el tratamiento previo con otras terapias biológicas. En la semana 28, el 91,3% y el 71,7% de los 46 pacientes que acudieron a nuestra consulta para ser evaluados alcanzaron PASI absolutos ≤ 3 y ≤ 1 , respectivamente, con un DLQI medio de 1,3 (DE 2,42). En la semana 52 de tratamiento, se evaluó a los pacientes que habían completado ese período de tratamiento (n = 32), el 96,5% y el 65,2% de los cuales alcanzaron PASI absolutos ≤ 3 y 0, respectivamente, con un DLQI medio de 0,83 (DE 1,47). Las respuestas medias de PASI y DLQI en las semanas 4, 12 y 36 se muestran en la [fig. 1](#). Se analizaron la eficacia global y las tasas de supervivencia asociadas a la edad, el IMC, el síndrome metabólico, la presencia o ausencia de artritis psoriásica, el hecho de no haber recibido terapia biológica y el número de terapias biológicas previas recibidas. Se observaron diferencias no significativas en las pruebas de log-rank ([Apéndice BSdatos suplementarios. fig. 2A/2B, 3A/3B y 4](#)). Tampoco se notificaron acontecimientos adversos graves asociados a la administración o exposición al tildrakizumab.

Discusión

Los pacientes con psoriasis cutánea moderada-grave tratados con tildrakizumab en la práctica clínica habitual difieren significativamente de aquellos incluidos en los ensayos clínicos reSURFACE 1-2^{3,4}, en los que los criterios de inclusión

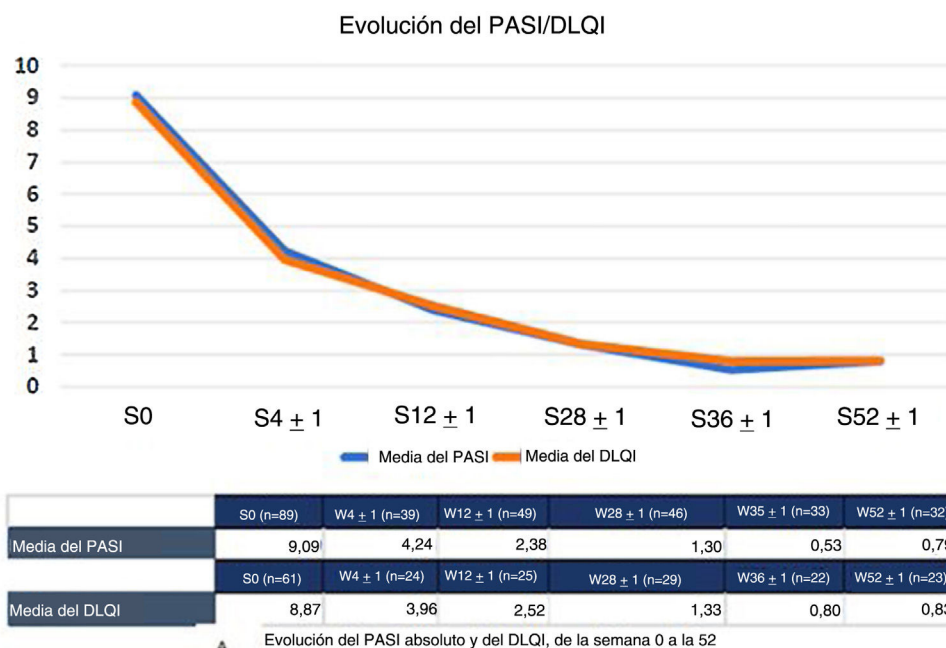


Figura 1 Evolución del PASI absoluto y del DLQI desde la semana 0 hasta la semana 52. El número reducido de pacientes observado entre las semanas 0 y 52 se asocia principalmente a que los pacientes que aún no han alcanzado esa fase del periodo de seguimiento. Sólo seis pacientes dejaron de tomar el fármaco, tres por fallo primario y tres por fallo secundario.

eran estrictos, y tanto los pacientes que habían recibido tratamientos previos como aquellos considerados como frágiles se excluyeron con frecuencia. En la actualidad, se han publicado diferentes series de la práctica clínica diaria que evalúan la seguridad y la eficacia del tildrakizumab^{2,5-10}. Nuestros resultados son similares a los obtenidos en series anteriores de la práctica clínica real, y ligeramente superiores a los obtenidos en los ensayos clínicos reSURFACE 1-2 (el 72% y el 43% de los pacientes incluidos mantuvieron en la semana 52 respuestas PASI 90 y PASI 100 respectivamente)³⁻⁵ y en el ensayo Tilot⁶. La media del PASI en nuestra cohorte fue inferior en 9,09 (DE 5,30) a la comunicada en los ensayos reSURFACE (20,5 [DE 7,6]). Sin embargo, el número de nuestros participantes que utilizaron terapias biológicas fue superior (69,3% frente a 17,9%) y no se requirió período de lavado^{3,4}. En cuanto a los pacientes no tratados con terapias biológicas, en nuestra cohorte, la tasa (30,7%) fue superior a la comunicada por Ruiz-Villaverde et al. (5%)⁵ e inferior a la comunicada por Caldarola et al. (60%)¹⁰, y al igual que en estas series, en nuestro estudio también se reportaron todas las diferencias específicas observadas en cuanto a la efectividad. Un dato interesante de nuestra serie es que tres de los pacientes que habían desarrollado una neoplasia sólida previa no experimentaron reactivación del cáncer en el seguimiento de 52 semanas. Este perfil de pacientes también fue presentado por Ruiz-Villaverde et al.⁵ y Wei et al.,² pero no se incluyó en el ECA, por lo que este hallazgo podría contribuir a reforzar que el uso de este fármaco es seguro en esta población frágil. En nuestra serie, la eficacia global y la supervivencia no se vieron afectadas por la edad, el IMC, el síndrome metabólico, la presencia de artritis psoriásica, por el hecho de haber recibido una terapia biológica previa o no, o por el número de terapias biológicas previas recibidas. Por otra parte, algunos autores⁵

reportaron que una duración más corta de la enfermedad, la afectación del cuero cabelludo y un número reducido de terapias biológicas previas podrían asociarse a una mayor supervivencia farmacológica y a mejores resultados en los pacientes. Este elevado grado de eficacia también se reportó en aquellas zonas de difícil tratamiento, especialmente el cuero cabelludo y las uñas^{6,11,13}. La principal limitación de nuestro estudio fue su diseño retrospectivo, la falta de un grupo de control y el tamaño de la muestra, aunque creemos que es adecuado a efectos comparativos con otras series de práctica clínica diaria publicadas.

Conclusiones

Basándonos en nuestros resultados, el tildrakizumab puede representar una estrategia eficaz y segura para el tratamiento de pacientes con psoriasis cutánea de moderada a grave, incluidos aquellos pacientes que presenten varias comorbilidades. Deberán realizarse futuros estudios para evaluar la eficacia del tildrakizumab frente a otros inhibidores de la IL-23¹⁴⁻¹⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2024.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.05.004).

Bibliografía

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397:1301–15.
2. Wei NW, Chi S, Lebwohl MG. Retrospective analysis in patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with tildrakizumab: real-life clinical data. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2022;7:55–9.
3. Reich K, Warren RB, Iversen L, Puig L, Pau-Charles I, Igarashi A, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol*. 2020;182:605–17.
4. Thaci D, Piaserico S, Warren RB, Gupta AK, Cantrell W, Draelos Z, et al. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol*. 2021;185:323–34.
5. Ruiz-Villaverde R, Rodriguez Fernandez-Freire L, Font-Ugalde P, Galan-Gutierrez M. Tildrakizumab: efficacy safety and survival in mid-term (52 weeks) in three tertiary hospitals in Andalucía (Spain). *J Clin Med*. 2022;11:5098.
6. Tsianakas A, Schwichtenberg U, Pierchalla P, Hinz T, Diemert S, Korge B. Real-world effectiveness and safety of tildrakizumab in long-term treatment of plaque psoriasis: results from the non-interventional, prospective, multicentre study TILLOT. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:85–92.
7. Becher G, Conner S, Ingram JA, Stephen KE, McInnes AC, Heald AH, et al. A retrospective real-world study of the effectiveness and tolerability of tildrakizumab in UK adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:2343–54.
8. Burlando M, Castelli R, Cozzani E, Parodi A. Treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with tildrakizumab in the real-life setting. *Drugs Context*. 2021;10, b2021-2-6.
9. Drerup KA, Seemann C, Gerdes S, Mrowietz U. Effective and safe treatment of psoriatic disease with the anti-IL-23p19 biologic tildrakizumab: results of a real-world prospective cohort study in nonselected patients. *Dermatology*. 2022;238:615–9.
10. Caldarola G, Galluzzo M, Bernardini N, Calabrese L, Grimaldi M, Moretta G, et al. Tildrakizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a multicenter, retrospective, real-life study. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15488.
11. Galluzzo M, Talamonti M, Cioni A, Maffei V, Shumak RG, Tofani L, et al. Efficacy of tildrakizumab for the treatment of difficult-to-treat areas: scalp, nail palmoplantar and genital psoriasis. *J Clin Med*. 2022;11:2631.
12. Carretero G, Carrascosa JM, Puig L, Sánchez-Carazo JL, López-Ferrer A, Cueva P, et al. Definition of minimal disease activity in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:422–30.
13. Simpson K, Low ZM, Howard A, Kern JS. Successful management of treatment resistant nail psoriasis with tildrakizumab. *Australas J Dermatol*. 2021;62:390–3.
14. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, 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. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:569–78.
15. Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Ocampo Garza SS, Camela E, Megna M. Anti-interleukin-23 for psoriasis in elderly patients: guselkumab, risankizumab and tildrakizumab in real-world practice. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:561–7.
16. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:173–92.
17. Narcisi A, Valenti M, Gargiulo L, Ibba L, Amoroso F, Argenziano G, et al. Real-life effectiveness of tildrakizumab in chronic plaque psoriasis: a 52-week multicentre retrospective study-IL PSO (Italian landscape psoriasis). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:93–103.