



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Supervivencia en terapia biológica. ¿Sabemos a qué nos referimos? ¿Podemos usarla?



Drug Survival in Biologic Therapy. Do We Know What it Means? Can We Calculate it?

J.M. Carrascosa^{a,*} y J. Notario^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Pasados ya unos años desde el inicio de la terapia biológica en psoriasis y, por lo tanto, asumidas las perspectivas prometidas a corto y medio plazo en los ensayos clínicos pivotaes, el objetivo del dermatólogo con experiencia en el manejo de esta enfermedad va hoy en día más allá. De este modo, las expectativas van a trascender al alcance de la respuesta esperada para ponderar qué probabilidades hay de que un fármaco con una respuesta inicial satisfactoria durante los primeros meses siga siendo una opción adecuada durante el mayor tiempo posible.

Las consideraciones y condicionantes de lo que resulta una «opción adecuada» van a depender en gran medida de cuáles sean las exigencias y expectativas de médico y paciente, no solo objetivas, sino influidas también por la historia terapéutica previa de este, su experiencia con otros fármacos y, por lo tanto, las posibilidades de obtener una respuesta satisfactoria bajo contraprestaciones aceptables en seguridad y tolerancia.

La primera cuestión es la propia definición del concepto de «supervivencia», que da pie al título de este artículo que, aunque asumido por la mayor parte de dermatólogos con experiencia en el manejo de la terapia biológica no tiene, sin embargo, reconocida una definición uniforme en la literatura. Podríamos considerar adecuado entenderlo como el tiempo en el que un determinado fármaco se mantiene como

una opción adecuada para un paciente concreto. De este modo, dicha supervivencia vendrá condicionada por el mantenimiento o la suspensión de la terapia fundamentalmente por motivos relacionados con la seguridad o la eficacia. En relación con la seguridad de los agentes biológicos los datos disponibles apuntan, al menos durante los primeros meses, a un perfil favorable¹, e incluso superior a las llamadas terapias clásicas². Si aceptamos que la suspensión de las terapias biológicas en psoriasis no vendrá, en la mayoría de las ocasiones, condicionada por motivos de seguridad, será entonces la efectividad o la respuesta clínica el principal factor a analizar.

Los agentes biológicos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la psoriasis han sido aprobados para su uso de forma continuada y, en principio, indefinida de la enfermedad. Sin embargo, debe recordarse que un fármaco determinado puede seguir siendo una buena opción para un paciente determinado incluso sin administrarse, es decir, si por ejemplo es capaz de inducir una remisión prolongada que permita descansos terapéuticos o estrategias intermitentes. Por lo tanto, una de las cuestiones relativas a la supervivencia del fármaco haría referencia más bien a la supervivencia de la respuesta que aquel, de una u otra manera, es capaz de producir en el paciente, esto es, de la supervivencia de la respuesta asociada al fármaco.

Sin embargo, la supervivencia de la terapia biológica es, de forma independiente a los límites que deseen o deban establecerse, un elemento fundamental a la hora de juzgar las prestaciones de los distintos fármacos disponibles. Deberíamos tener en cuenta que buena parte de pacientes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmcarrascosac@hotmail.com
(J.M. Carrascosa).

con psoriasis moderada-grave va a requerir tratamiento continuado de forma indefinida, con la modalidad terapéutica que se considere oportuna, si deseamos un buen control de la enfermedad³. De este modo, la consideración global de la efectividad clínica de un fármaco con posibilidades muy elevadas de respuesta satisfactoria perderá enteros si un alto porcentaje de los pacientes debe abandonarlo por problemas relacionados con la seguridad o con la pérdida de respuesta inicial uno o 2 años más tarde. Es importante considerar tanto el impacto negativo que este hecho condiciona en la calidad de vida del paciente, que verá cómo vuelve a enfrentarse a un escenario que consideraba superado, como en la práctica médica al enfrentarnos nuevamente al reto de obtener una respuesta satisfactoria. Otra perspectiva a considerar es el impacto desde el punto de vista de la valoración en términos de coste-eficacia. De este modo, es conocido que la pérdida de validez de un fármaco condicionará a menudo la introducción de otro agente biológico, con una nueva pauta de inducción que resulta notablemente más costosa que la atribuida al mantenimiento⁴.

Establecido el concepto —con limitaciones intrínsecas difíciles de superar— la siguiente frontera es la de evaluar de qué datos disponemos para conocer la supervivencia de los distintos fármacos biológicos accesibles en el momento actual. Y, un paso más allá, de si tenemos posibilidad de comparar los resultados y, por lo tanto, de introducir la supervivencia como una variable más en la toma de decisiones en terapia biológica en la psoriasis.

Entre los condicionantes de la valoración de cualquier artículo en el que se evalúe el devenir y recorrido en el tiempo de un fármaco concreto deberían incluirse: a) el perfil del estudio —ensayo clínico o serie clínica—; b) la definición del objetivo o resultado considerados para aceptar una respuesta como «adecuada»; c) el método de evaluación de los pacientes que pierden respuesta —dato fundamental que merecerá mayor consideración algo más adelante—; d) el porcentaje de pacientes que abandonan el tratamiento por cuestiones asociadas a la seguridad; e) las limitaciones que el propio estudio integre; esto es, la inclusión o no de forma exclusiva de pacientes *naïve*, la aceptación o no de combinaciones terapéuticas o de modificaciones en la dosificación según la ficha técnica (estrategias de intensificación/desintensificación); y f) consideraciones de abandono del tratamiento por voluntad del paciente no relacionado con cuestiones de eficacia y seguridad.

La heterogeneidad en el diseño y objetivos de los estudios es de gran relevancia. De este modo debe recordarse que, mientras en los ensayos clínicos y en sus seguimientos en abierto (*open label extension* [OLE]) en general se habla de aquellos pacientes que llegan a alcanzar un determinado criterio objetivo de respuesta —por ejemplo el mantenimiento de la respuesta PASI 75 obtenida en fases precoces—; en las series clínicas los objetivos son mucho más variables y heterogéneos. En estos pueden aceptarse respuestas moderadas-respuesta PASI 50-75-, criterios de PASI objetivo (por ejemplo PASI < 3 o > 5), de calidad de vida (DLQI < 5) o, de forma más laxa aún, pero en ocasiones más realista, la consideración de respuesta suficiente aquella que satisfaga de forma conjunta al médico y al paciente. Los resultados de supervivencia pueden venir condicionados por el nivel esperado o deseado de respuesta, es decir, por la «exigencia al fármaco»; de esta manera si esta exigencia se sitúa en

mejorías superiores a PASI 75, la supervivencia será menor a la que se reflejaría aceptando una respuesta PASI 50 como satisfactoria.

De forma estricta, la supervivencia de la respuesta asociada al fármaco sería asimilable a la evaluación en los ensayos clínicos descrita como «*non-responder imputation*» (NRI). Es decir, cuántos de los pacientes que alcanzan un tiempo determinado de tratamiento mantienen los criterios considerados mínimos para la respuesta en el tiempo considerado. En esta consideración deberán descontarse, además de los que no superen los límites de eficacia propuestos, todos aquellos en los que el fármaco ha dejado de administrarse por problemas de seguridad o abandono por cualquier otro motivo. Las evaluaciones por NRI pueden considerarse exigentes en exceso, pues penalizan al fármaco al considerarse no respondedores todos aquellos pacientes que abandonan el estudio, sea o no por motivos relacionados con la eficacia. Las evaluaciones moderadamente conservadoras tales como *last observation carried forward* (LOCF), en la que los últimos valores registrados para cada paciente se arrastran a la fecha de finalización de la evaluación, habitualmente no aplicadas en series clínicas, pueden ofrecer una impresión algo distorsionada de la supervivencia. Por otro lado, la evaluación más tolerante, conocida como *as treated* (AT), en la que los valores de respuesta se limitan a aquellos pacientes que siguen en el estudio⁵, no es en absoluto aceptable como criterio, ya que por concepto no se contemplan todos los pacientes que dejan el tratamiento por cuestiones de seguridad o de respuesta claramente insuficiente.

Infliximab, una molécula de gran recorrido en enfermedades inflamatorias, fue uno de los primeros fármacos biológicos aprobados para el manejo de las formas moderadas y graves de psoriasis. Sin embargo, desde la perspectiva de los ensayos clínicos el seguimiento en los estudios pivotaes se limita a la semana 50. En uno de estos estudios de los 301 pacientes tratados desde el primer momento con infliximab 236 completaron el tratamiento en la semana 50 (78%) y 27 (9%) abandonaron el tratamiento por efectos secundarios por distinta naturaleza. Al final del periodo de evaluación, considerando todos los pacientes evaluables desde el principio (es decir por «intención de tratamiento» [ITT]), el 61% mantuvieron la respuesta PASI 75 y el 69% el PASI 50⁶. Llama la atención que no volviésemos a saber de los pacientes incluidos en estas series en estudios de extensión abiertos ni de otros reclutados para el tratamiento de la psoriasis moderada y grave en otros ensayos clínicos realizados con este fármaco. Quizás la consideración del mantenimiento a largo plazo, que se ha revelado como importante con posterioridad, no fue considerada como prioritaria en aquellos primeros estudios en los que el interés se centraba en demostrar la eficacia de la terapia biológica en la enfermedad.

Etanercept fue también un biológico pionero en la indicación del tratamiento de la psoriasis moderada y grave. En el trabajo de Tying et al. de 311 pacientes incluidos 233 (76,6%) completaron las 96 semanas de tratamiento. De los que no lo hicieron 16 (5%) abandonaron condicionados por efectos secundarios. Las respuestas PASI 50 y PASI 75 fueron del 82,6 y 51,1% para el total de pacientes que iniciaron el estudio. Debe tenerse en cuenta que un porcentaje notable de pacientes tratados con etanercept recibieron dosis de 100 mg/semana (dosis doble a la aprobada en la ficha téc-

nica tras las primeras 12 semanas)⁷. En un estudio *post hoc* Papp et al.⁸ comprobaron cómo en un grupo de 506 pacientes tratados durante un periodo de hasta 4 años y procedentes de estudios clínicos de fase III tratados con dosis variables de hasta 100 mg/semana, 307 (60,07%) pudieron ser evaluados al menos hasta los 24 meses. Entre todos los que no siguieron en 18 fue por efectos adversos (3%), aunque no puede descartarse que este fuese el motivo en otros que abandonan por otras causas no especificadas. En la evaluación AT el 28,6% mantenía una respuesta completa o casi completa (*psoriasis global assessment* [PGA] 0/1) a los 24 meses, que se mantuvo casi sin modificaciones a los 36 y 48 meses (29,2 y 27,8%). Aunque es cierto que estos resultados pueden considerarse aparentemente discretos, hay que tener en cuenta que el criterio PGA 0/1 no es superponible al de la respuesta PASI 75, sino que está más cercano a la respuesta PASI 90. Finalmente, cabe añadir que la supervivencia del tratamiento en este trabajo fue de 48 meses para el 27,8% de pacientes, muy cercano al 28,6% comentado a 24 meses. Sin embargo, esta lectura puede ser algo engañosa, ya que solo se evaluaron aquellos pacientes que seguían en el estudio —lo que explica que la respuesta sea aparentemente mejor a los 36 meses que a los 24—. Si se considera una evaluación más conservadora (*modified imputation*) estos porcentajes se quedan en unas cifras más discretas —23,3% a los 24 meses y 19,4% a los 48 meses—. Es decir, que bajo una perspectiva solo moderadamente conservadora, uno de cada 4 a 5 pacientes presentaba una respuesta muy buena después de 3 o 4 años de tratamiento. El hecho de que los pacientes procedan de ensayos clínicos con requisitos diversos condiciona que no siempre el dermatólogo tuviese la posibilidad de ajustar la dosis al curso de la enfermedad, para permitir no solo la supervivencia del fármaco, sino también la respuesta asociada al mismo.

Las evaluaciones en series clínicas limitadas deben interpretarse con extrema cautela por los aspectos comentados con anterioridad (diferencias en la respuesta evaluada, dosificaciones fuera de ficha técnica o uso de tratamientos combinados) y solo serán comentadas de forma puntual. Sin embargo, sí vale la pena subrayar cómo en algunas de ellas la interpretación mediante un criterio AT, en nuestra opinión excesivamente tolerante —haciendo desaparecer del denominador a todos los pacientes que dejaron la serie por cualquier motivo—, obtiene resultados manifiestamente optimistas e incluso paradójicos —mayor supervivencia conforme se alarga el tratamiento—⁹, lo que parece lógico, ya que un paciente solo persiste en el grupo AT si hay respuesta al mismo y no hay efectos adversos. En estos casos la lectura minuciosa del artículo, prestando especial atención a materiales, métodos e interpretación de resultados —a menudo no al resumen/abstract— permite comprobar estas limitaciones que impiden la comparación con otros estudios con evaluaciones más rigurosas¹⁰.

En el caso de adalimumab los datos referentes a la supervivencia del fármaco procedentes de ensayos clínicos pueden revisarse en un subanálisis del estudio pivotal REVEAL¹¹. En este Gordon et al. evalúan 345 pacientes tratados sin interrupción desde la semana 16 con el fármaco, a las dosis establecidas en la ficha técnica, hasta un máximo de 3 años. Aunque en el artículo se nos recuerda que la respuesta PASI 75 fue muy satisfactoria, alcanzándose en el 89% de los pacientes, en realidad a las 144 sema-

nas solo pudieron ser evaluados 160 pacientes (43%). De ellos, 113 (33%) intensificaron las dosis a 40 mg semanales y 74 (21%) abandonaron el estudio, de los cuales 14 (4%) fue por efectos adversos y 15 (4,4%) por efecto clínico insuficiente. Sin embargo, los criterios son más exigentes que los requeridos en la práctica habitual, tanto en la respuesta —PASI 75—, como en el manejo —no contemplando la posibilidad de tratamiento combinado ni considerando respondedores aquellos en los que se requiere intensificación en la dosificación—. En este estudio podría haber cierta diferencia entre el porcentaje de pacientes que cumplen los requisitos y objetivos del estudio con respecto a los que podrían cumplirlos si, por ejemplo, se considerasen válidos aquellos en los que se intensifica el tratamiento. En su conjunto, en el grupo evaluado según el protocolo desde un principio, el 53% de los pacientes mantuvieron la respuesta PASI 75, el 33% PASI 90 y el 19% la respuesta PASI 100. En este caso, la evaluación es solo moderadamente conservadora (LOCF). En este estudio merece atención cómo el porcentaje de pacientes que alcanzan la respuesta PASI 90 o 100 se mantiene de forma muy estable a lo largo de los 3 años del estudio, circunstancia que parece indicar la existencia de pacientes que podríamos considerar «respondedores de élite», con un perfil de pacientes con muy buena respuesta desde el inicio, con buenas perspectivas de mantenerla en el tiempo.

Un ejemplo de las diferencias que puede suponer aplicar una u otra medida de valoración de resultados puede comprobarse en el estudio de van Lümig et al.¹². En este trabajo, a partir de una serie clínica de pacientes tratados con adalimumab entre los años 2007 y 2011 —con una media de 1,4 años— se evaluó la supervivencia de este fármaco tanto por un método conservador (NRI) como por uno mucho más tolerante (AT). Como resultado, las perspectivas de respuesta a las 132 semanas fueron respectivamente entre 35-40% (NRI) y 45-55% (AT) para un PASI 75 y del 65% (NRI) y entre 65-85% (AT) para el PASI 50.

Ustekinumab es, por el momento, el último de los fármacos biológicos en incorporarse al arsenal terapéutico en el manejo de la psoriasis moderada-grave. A pesar de ello, es el que ha integrado en sus ensayos clínicos pivotaes mayor consideración en cuanto a la evaluación del mantenimiento de la respuesta en el tiempo, consecuencia quizás resultante de la observación de los déficits previos que en este punto mostraban los estudios de fármacos anteriores. De los 753 pacientes que recibieron al menos una dosis de ustekinumab, 517 (68,7%) completaron el estudio durante las 244 semanas. Un 8%, de forma globalmente independiente de la dosis, discontinuaron el tratamiento debido a razones de seguridad o eficacia. En la evaluación en abierto (OLE) de los estudios Phoenix, y bajo criterios conservadores (NRI), el 63% (para dosis de 45 mg) y el 72% (para dosis de 90 mg) de los pacientes alcanzaron y mantuvieron una respuesta PASI 75 tras 5 años de tratamiento continuado, representando hasta la fecha el seguimiento más prolongado en pacientes incluidos en un ensayo clínico en el tratamiento biológico de la psoriasis¹³. Estos resultados deben ponderarse con el hecho de que hasta en un 26% de pacientes se realizó un ajuste en forma de recorte en la frecuencia de administración del fármaco de 12 a 8 semanas. Sobre este punto cabe resaltar que no pocos de los pacientes en los que se intensificó el tratamiento habían alcanzado la respuesta PASI 75 o supe-

rior, lo que nos lleva a reflexionar sobre si los criterios de respuesta, considerados adecuados para la aprobación del fármaco, lo son también como objetivos terapéuticos para médicos y pacientes. Por lo tanto, en este caso, se antepone la supervivencia de la respuesta asociada al fármaco sobre el propio protocolo de empleo. La contrapartida sería, por otro lado, el impacto económico que pueden suponer estrategias de aumento de dosis o frecuencia de administración, con el fin de optimizar la respuesta y/o aumentar la supervivencia a un determinado tratamiento¹.

La evaluación de los pacientes incluidos en registros médicos es, hoy por hoy, la aproximación más cercana a una comparación entre las distintas opciones disponibles. Sin embargo, debemos ser extremadamente cautelosos en la evaluación, ya que los pacientes pueden ser heterogéneos entre las distintas opciones escogidas —por ejemplo, podría elegirse pacientes más graves en determinada opción terapéutica— y, por otro lado, la tendencia o hábitos de los diferentes centros pueden condicionar los resultados obtenidos. También habrá que ser cuidadoso con los resultados reflejados en los artículos que, a menudo, proyectan la tendencia en los registros de contabilizar más la suspensión o la sustitución del tratamiento que los cambios en dosificación, combinaciones terapéuticas o el curso clínico del paciente. Bien conocido, por ser uno de los primeros en desarrollar esta controversia, es el estudio de Gniadecki et al.¹⁴, fundamentado en la base de datos danesa DERMBIO. En el trabajo los autores describieron una serie de 882 tratamientos con los distintos fármacos anti-TNF alfa (ITT) y mostraron su supervivencia a los 4 años. Los requisitos de respuesta fueron coherentes con la práctica clínica —al menos PASI 50—. En la mayor parte de los casos las suspensiones fueron debidas a problemas de eficacia (20%; 183) y solo en 30 (3%) por problemas de seguridad. Después de 4 años 474 pacientes seguían en tratamiento con el mismo fármaco con el que empezaron, siendo la supervivencia mayor para infliximab (70%) que para etanercept y adalimumab (40% para ambos). Entre las causas de suspensión del tratamiento se encontraron falta de eficacia (75%) y efectos adversos (12%). Además del fármaco empleado, los antecedentes de fracaso frente a un tratamiento biológico previo fueron también un factor de riesgo para la suspensión del tratamiento. Es posible que la individualización en la dosificación de infliximab —a cerca de una tercera parte de pacientes se les había realizado una intensificación por debajo de las 8 semanas— tuviese que ver en las mejores perspectivas del fármaco en este grupo, alternativa que debería ser ponderada, sin embargo, en términos de coste/eficacia. Sobre la misma base Clemmensen et al., en un trabajo con criterios de evaluación similares al previo, objetivaron diferencias en la supervivencia del conjunto de fármacos anti-TNF alfa frente a ustekinumab. De este modo, en el caso de este último fármaco solo 3 de 71 pacientes (4,2%) suspendieron el tratamiento durante un máximo de 321 días —aunque con una media en torno a los 140-170 días— frente a 29/108 de aquellos tratados con adalimumab o etanercept, 21 (19%) debido a falta de eficacia y 5 (4%) debido a efectos adversos. El techo de evaluación de un año y la ausencia de seguimiento posterior de la serie limita las conclusiones¹⁵.

Eposito et al.¹⁶, a partir de una base de datos multicéntrica de 3 hospitales de referencia italianos, describen una serie de 650 pacientes tratados por tiempo superior

a 6 meses con etanercept, infliximab o adalimumab entre 2007 y 2011, en la que muestran una supervivencia global del tratamiento del 72,6% (NRI), con diferencias apreciables en función del fármaco escogido (80,7%/61,9%/58,8% respectivamente para etanercept/infliximab/adalimumab). De los pacientes que suspendieron el tratamiento la mayoría lo hicieron por problemas relacionados con la eficacia (fracaso primario o secundario), mientras que 29 de ellos abandonaron por cuestiones asociadas a la seguridad. Aunque los requisitos de respuesta, al menos PASI 50, fueron razonablemente homologables con la práctica clínica, no lo fueron en igual medida el evaluar únicamente pacientes *naïve* tratados según «ficha técnica», criterio excesivamente riguroso y que descarta el notable porcentaje de pacientes en los que se realizan estrategias de intensificación/desintensificación o terapia combinada y aquellos, cada vez más frecuentes, con antecedentes de fracasos de terapia biológica en su historial. Es decir, se descartan aquellas estrategias que pudieran favorecer la supervivencia de la respuesta asociada al tratamiento.

Asumidas y conocidas las perspectivas de respuesta y perfil de seguridad a corto y medio plazo de los diferentes agentes biológicos disponibles en el tratamiento de la psoriasis, y después de varios años de experiencia, el mejorar la información disponible sobre la supervivencia del fármaco y en particular sobre el criterio realmente trascendente en la clínica, de la supervivencia asociada a la respuesta a ese fármaco en el tratamiento de la enfermedad se erige como una de las variables de mayor relevancia. De este modo, una mayor supervivencia nos informará sobre el mantenimiento de un objetivo terapéutico adecuado (condicionado en gran medida por nuestro nivel de exigencia), la presencia o no de acontecimientos adversos que motiven la suspensión y las posibilidades de alcanzar un control de la enfermedad a largo plazo. Una supervivencia prolongada para una determinada terapia no solo implica una mayor satisfacción de los pacientes y de los médicos responsables, sino también mayor eficiencia al evitar o limitar el cambio de biológico con las consecuencias económicas que ello conlleva.

En su conjunto, la visión global de los datos presentados permite sugerir que aquellos pacientes que obtienen mejor respuesta podrían ser capaces además de mantenerla de forma más prolongada. Por otro lado, la individualización, con ajustes de dosis en función de la evolución, también se muestra como una alternativa para mejorar la supervivencia de la respuesta, aunque debería valorarse la eficiencia de esta posibilidad frente a la opción de cambio de terapia biológica si la respuesta no es adecuada a las dosis aprobadas. También entrará en el concepto de supervivencia asociada a la respuesta al fármaco los periodos de tiempo sin psoriasis o con enfermedad mínima que acompañen a largas remisiones tras la suspensión o al empleo intermitente del medicamento.

En definitiva, y en respuesta a las preguntas que abrían este artículo, puede afirmarse que aunque los dermatólogos sí conocemos a qué nos referimos cuando hablamos de supervivencia, el problema puede estar en la variedad de matices y consideraciones que caben dentro de esta denominación. En este sentido, las comparaciones entre estudios de naturaleza y diseños distintos deben ser extremadamente cautelosas, a fin de prevenir errores de consideración. Sin duda, y teniendo en cuenta que la

supervivencia es un objetivo prioritario en la práctica clínica, también debería ser prioritaria la búsqueda y adopción de medidas estandarizadas en su evaluación que permita hacer de esta variable un parámetro medible y útil en la toma de decisiones clínicas.

Conflicto de intereses

J. M. Carrascosa ha recibido honorarios en concepto de conferenciante y asesor y/o ha participado en ensayos clínicos esponsorizados por las siguientes compañías: Merck-Serono, Pfizer, MSD, Abbvie, Centocor, Janssen-Cilag, Novartis, Lilly y Amgen.

J. Notario declara haber recibido honorarios por su colaboración y participación en ensayos clínicos, ponencias y asesoría para Abbvie, Pfizer, Janssen y MSD.

Bibliografía

1. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD008794.
2. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008;159:513–26.
3. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:694–709.
4. Puig L. Tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave con fármacos biológicos: análisis del sobrecoste de la intensificación temporal frente a cambio a otro biológico en caso de fracaso secundario. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:401–12.
5. Langley RG, Reich K. The interpretation of long-term trials of biologic treatments for psoriasis: Trial designs and the choices of statistical analyses affect ability to compare outcomes across trials. *Br J Dermatol*. 2013;169:1198–206.
6. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367–74.
7. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143:719–26.
8. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, Bourcier M, Toth D, Rosoph L, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:e33–45.
9. Driessen RJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: The influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2009;160:670–5.
10. Van Lümmig PP, Driessen RJ, Boezeman JB, Van De Kerkhof PC, de Jong EM. Long-term efficacy of etanercept for psoriasis in daily practice. *Br J Dermatol*. 2012;166:445–7.
11. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:241–51.
12. Van Lümmig PP, Van de Kerkhof PC, Boezeman JB, Driessen RJ, de Jong EM. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: Efficacy, safety and results in biologic-naïve vs. non-naïve patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:593–600.
13. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1535–45.
14. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011;164:1091–6.
15. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1037–40.
16. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, Ferrucci G, del Giglio M, Loconsole F, et al. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: A multicentre observational study. *Br J Dermatol*. 2013;169:666–72.