



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

## Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo

### Use of ustekinumab after other biological therapies in moderate-severe psoriasis: Real long-term data

Manuel David Gil-Sierra<sup>1</sup>, Esmeralda Ríos-Sánchez<sup>2</sup>,  
María del Pilar Briceño-Casado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. España.

**Autor para correspondencia**

Manuel David Gil-Sierra  
Carretera Nacional IV, Km 665  
11510 Puerto Real (Cádiz), España.

Correo electrónico:  
mangilsie@yahoo.com

Recibido el 9 de febrero de 2020;  
aceptado el 14 de abril de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11420

**Cómo citar este trabajo**

Gil-Sierra MD, Ríos-Sánchez E, Briceño-Casado MP. Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo. *Farm Hosp.* 2020;44(5):218-21.

## Resumen

**Objetivo:** Ustekinumab se usa en psoriasis en placas moderada-grave con respuesta inadecuada a fármacos antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Recientes estudios sostienen la escasez de resultados en vida real a largo plazo. El objetivo es evaluar la efectividad y seguridad de larga duración de ustekinumab en psoriasis en placas moderada-severa refractaria a dos fármacos antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

**Método:** Estudio descriptivo retrospectivo entre enero de 2010 y marzo de 2019. Se incluyeron pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tratados previamente con al menos dos agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Las variables de efectividad fueron respuestas *Psoriasis Area and Severity Index* 90 y 75 a las 24, 48, 72 y 96 semanas. La seguridad fue valorada mediante reacciones adversas y suspensiones de tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 36 pacientes. El 61% fueron varones. Ustekinumab fue usado tras dos fármacos antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$  en el 88,9% de los pacientes. Los agentes biológicos previos más frecuentes fueron infliximab (94,4%) y etanercept (91,7%). Se observó que, al menos, el 66,7% de los pacientes alcanzaron *Psoriasis Area and Severity Index* 90 en las semanas 24, 48, 72 y 96. Se registraron reacciones adversas asociadas a ustekinumab en 6 pacientes. No hubo suspensiones.

**Conclusiones:** Ustekinumab ha demostrado ser efectivo y seguro a largo plazo según resultados de vida real en psoriasis en placas moderada-severa tras respuesta inadecuada a dos fármacos antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

## Abstract

**Objective:** Ustekinumab is used in moderate-severe plaque psoriasis with inadequate response to anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  drugs. Recent studies support the need to assess real long-term data. The aim of this study was to evaluate the real long-term effectiveness and safety of ustekinumab in moderate-severe plaque psoriasis refractory to 2 anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  drugs.

**Method:** Retrospective descriptive study from January 2010 to March 2019. The study included patients with moderate-severe plaque psoriasis previously treated with at least 2 anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  biologic drugs. The effectiveness endpoints were *Psoriasis Area and Severity Index* 90 and 75 response rates at weeks 24, 48, 72, and 96. Safety was assessed using adverse effects and treatment withdrawal.

**Results:** A total of 36 patients were included (men, 61%). Ustekinumab was used after treatment with 2 anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  drugs in 88.9% of patients. The biologic drugs most frequently administered prior to ustekinumab were infliximab (94.4%) and etanercept (91.7%). It was observed that at least 66.7% of patients reached *Psoriasis Area and Severity Index* 90 at weeks 24, 48, 72, and 96. Adverse effects were recorded in 6 patients. There were no treatment withdrawals.

**Conclusions:** Ustekinumab showed real long-term effectiveness and safety in moderate-severe plaque psoriasis with inadequate response to 2 previous anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  drugs.

## PALABRAS CLAVE

Ustekinumab; Tratamiento de la psoriasis; Estudio retrospectivo; Resultados; Estudio en mundo real; Cambio de medicamentos; Largo plazo.

## KEYWORDS

Ustekinumab; Psoriasis treatment; Retrospective study; Clinical outcome; Real-world study; Drug switching; Long-term care.



## Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter autoinmunitario de la piel que afecta al 1,5-3% de la población europea<sup>1</sup>. El tipo más frecuente de esta patología, denominada psoriasis en placas, se clasifica en leve, moderada o grave según la extensión y localización de las lesiones. La psoriasis moderada o grave puede afectar hasta al 30% de los casos<sup>2</sup>, llegando a tener un enorme impacto sobre las capacidades físicas, intelectuales, sociales y emocionales de los pacientes. Asimismo, la psoriasis grave ha sido asociada con comorbilidades e incluso con otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Crohn y la artritis psoriásica<sup>3</sup>.

Los agentes biológicos suelen usarse en psoriasis refractaria a otros tratamientos sistémicos, como ciclosporina, metotrexato o psoralenos más radiación ultravioleta A. Existe un amplio arsenal terapéutico de estos fármacos, entre los que pueden citarse al etanercept, infliximab o adalimumab. Ustekinumab es un fármaco biológico que actúa sobre las interleucinas 12 y 23, involucradas en procesos inflamatorios<sup>4</sup>. Este anticuerpo monoclonal recibió autorización positiva de la European Medicines Agency en 2009 para psoriasis en placas moderada-grave, y ha sido ampliamente utilizado como tratamiento de rescate tras refractariedad a agentes biológicos que actúan contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ). Posteriormente, se han comercializado otros fármacos biológicos en esta indicación<sup>5,7</sup>.

A la amplia variedad de agentes biológicos que pueden usarse en psoriasis en placas moderada-grave hay que sumar la falta de evidencia científica de resultados de estos fármacos a largo plazo. A pesar del tiempo transcurrido desde la irrupción de estos fármacos en el arsenal terapéutico, no se han desarrollado muchos ensayos clínicos (EC) sobre la eficacia de los agentes biológicos a largo plazo, tal y como señalan algunas revisiones y *network meta-analysis*<sup>8,9</sup>. Asimismo, estos estudios sostienen la necesidad de medir los resultados en salud en vida real a largo plazo, considerando las posibles diferencias que puedan existir entre los datos obtenidos en los EC y los que se alcanzan en práctica clínica habitual.

Por último, no hay que olvidar los importantes costes directos e indirectos asociados a los agentes biológicos. Por ello, no es difícil encontrar decisiones en aras de la eficiencia que favorezca la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos<sup>5,6</sup>. Considerando todo lo anterior, parece razonable afirmar que el abordaje actual del tratamiento de psoriasis en placas moderada-grave no es sencillo. La realización de estudios de larga duración podría aportar información que esclarezca algunas de las incertidumbres actuales sobre los agentes biológicos.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad de larga duración de ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada-severa tras refractariedad a dos agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ .

## Métodos

### Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo desde enero de 2010 a marzo de 2019.

### Población del estudio

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de psoriasis en placas moderada-grave que habían sido tratados previamente con dos o más agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  y que se encontraban en tratamiento con ustekinumab. Se usaron diferentes dosis de ustekinumab según el peso de los pacientes, de acuerdo con lo descrito en ficha técnica<sup>10</sup>: ustekinumab 45 mg en la semana 0 y 4, seguido de 45 mg cada 12 semanas para pacientes con peso igual o menor de 100 kg; y ustekinumab 90 mg con la misma pauta en pacientes con peso mayor de 100 kg.

### Extracción de los datos

Se utilizaron la historia clínica digital y el módulo de dispensación de pacientes externos de la aplicación Dominion Farmatools<sup>®</sup> para recoger los datos de los pacientes. Se registraron características poblacionales basales (edad, sexo, diagnósticos), datos sobre los tratamientos utilizados (terapias previas, uso de metotrexato, pauta de ustekinumab, duración del tratamiento) y la escala *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) basal.

## Variables seleccionadas y análisis

Se utilizó el PASI para medir la actividad e intensidad de la psoriasis<sup>11</sup>. Las variables de efectividad seleccionadas fueron las respuestas PASI 90 y PASI 75 a las 24, 48, 72 y 96 semanas. La respuesta PASI 90 fue definida como una reducción igual o superior al 90% del PASI con respecto al valor del estado basal. La respuesta PASI 75 se definió como la disminución igual o superior al 75% del PASI con respecto al valor basal. La seguridad de ustekinumab fue valorada mediante el registro de reacciones adversas (RA) y suspensiones de tratamiento asociados a RA recogidas en la historia clínica digital. En aquellos pacientes en los que se suspendió el tratamiento por falta de efectividad en una determinada semana, se asumió que no alcanzaron PASI 90 ni PASI 75 en las siguientes. Los pacientes en los que el seguimiento fue insuficiente en alguna de las medidas de efectividad fueron definidos como no valorables. Aquellos pacientes que por RA o cualquier otro estadio fisiopatológico no presentaran datos de efectividad también se definieron como no valorables.

## Resultados

Se incluyeron un total de 36 pacientes. Más de la mitad de ellos eran varones (61,1%). Ustekinumab fue usado como tercer agente biológico, tras dos fármacos anti-TNF, en la mayoría de los casos (88,9%). Sin embargo, también se incluyeron pacientes en los que ustekinumab fue usado como cuarto agente biológico (11,1%). Los dos agentes biológicos más frecuentemente utilizados antes de ustekinumab fueron infliximab (34 pacientes, 94,4%) y etanercept (33 pacientes, 91,7%). Casi el 95% de los pacientes recibieron la pauta de ustekinumab 45 mg. El valor basal de PASI de más del 80% de los pacientes fue igual o superior a 12. Las características basales y tratamientos previos están recogidos en la tabla 1.

La tabla 2 proporciona los datos de efectividad de ustekinumab. Se observó que al menos el 66,7% de los pacientes alcanzaron PASI 90 en las semanas 24, 48, 72 y 96. Asimismo, entre el 19,4% y el 16% de los pacientes presentaron una respuesta PASI 75 en las semanas descritas. El porcentaje de pacientes no valorables fue creciente con el paso de las semanas, llegando a alcanzar el 30,5% de pacientes totales del estudio en la semana 96. Una paciente fue no valorable por retirada temporal de ustekinumab debido a embarazo en las semanas 72 y 96, mientras que el

**Tabla 1.** Datos de características basales y tratamientos usados

Características basales	
<b>Número de pacientes</b>	36
<b>Edad (media de años, rango)</b>	47 (24-78)
<b>Sexo (n.º pacientes, %):</b>	
Varón	22 (61,1%)
Mujer	14 (38,9%)
Tratamientos	
<b>N.º tratamientos previos (n.º pacientes, %):</b>	
2	32 (88,9%)
3	4 (11,1%)
<b>Tratamientos previos (n.º pacientes, %):</b>	
Etanercept + adalimumab	28 (77,7%)
Infliximab + etanercept + adalimumab	4 (11,1%)
Infliximab + adalimumab	2 (5,6%)
Infliximab + etanercept	2 (5,6%)
Efalizumab + infliximab	1 (2,8%)
<b>Duración del tratamiento con ustekinumab (media de meses, rango):</b>	30,7 (6-85)
<b>Pauta de ustekinumab (n.º pacientes, %):</b>	
Ustekinumab 45 mg (peso < 100 kg)	34 (94,4%)
Ustekinumab 90 mg (peso $\geq$ 100 kg)	2 (5,6%)
<b>Psoriasis Area and Severity Index basal (n.º pacientes, %):</b>	
$\geq$ 12	29 (80,5%)
6	2 (5,6%)
4	2 (5,6%)
2	3 (8,3%)

**Tabla 2.** Datos de efectividad de ustekinumab

	Semana 24	Semana 48	Semana 72	Semana 96
<b>PASI 90</b> (n.º pacientes, % pacientes valorables)	24 (66,7%)	21 (67,7%)	18 (66,7%)	18 (72,0%)
<b>PASI 75</b> (n.º pacientes, % pacientes valorables)	7 (19,4%)	6 (19,4%)	5 (18,5%)	4 (16,0%)
<b>PASI &lt; 75</b> (n.º pacientes, % pacientes valorables)	5 (13,8%)	4 (12,9%)	4 (14,8%)	3 (8,3%)
<b>No valorables</b> (n.º pacientes, % del total de pacientes)	–	5 (13,9%)	9 (25,0%)	11 (30,5%)

PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

resto de los pacientes no valorables presentaron seguimiento menor a las correspondientes medidas de efectividad.

En lo referente a seguridad, se registraron RA asociadas a ustekinumab en seis pacientes, todas ellas relacionadas con alteración de valores analíticos. La distribución de las mismas fue: cuatro aumentos de glucemia sanguínea, dos incrementos de creatinina plasmática, un aumento de enzimas transaminasas, un incremento de urea plasmática, un aumento de ácido úrico y un deterioro renal. No se produjeron suspensiones de tratamiento relacionadas con el uso de ustekinumab.

## Discusión

En este estudio se ha observado una considerable efectividad a largo plazo de ustekinumab en psoriasis en placas moderada-grave, como tercer o incluso cuarto agente biológico tras dos anti-TNF- $\alpha$ . Tal y como indican algunas revisiones y *network meta-analysis*<sup>8,9</sup>, son necesarias investigaciones como la presente para corroborar los resultados obtenidos en los EC<sup>7,12</sup>. En comparación con estos estudios, en nuestro trabajo se refleja un mayor porcentaje de pacientes tratados con ustekinumab que alcanzaron PASI 90 a corto plazo, manteniéndose durante largos periodos de tiempo. Por otra parte, apenas existen EC que aporten datos a largo plazo, mientras que en este estudio se ha observado una efectividad mantenida de ustekinumab hasta la semana 96. Teniendo esto en cuenta, y considerando la dificultad de evaluar a pacientes que han recibido tantas líneas de tratamiento con un prolongado seguimiento, hay que resaltar la importancia de los resultados en salud de larga duración obtenidos, aunque se hayan registrado algunas pérdidas de seguimiento.

Por otra parte, la tolerancia de ustekinumab ha sido aceptable, ya que se registraron pocos efectos adversos sin suspensiones de tratamiento asociadas. Esto concuerda con informes que señalan una adecuada seguridad de ustekinumab<sup>13</sup>. No obstante, no hay que olvidar que el diseño de nuestro estudio, un análisis descriptivo retrospectivo, muestra limitaciones como la pérdida de información no registrada en la historia clínica digital. Esto puede observarse en la ausencia de ciertas RA como las infecciones, frecuentes tanto en ficha técnica como en EC de ustekinumab, donde se indica que puede afectar al 20% de los pacientes<sup>7,10,12</sup>. Por tanto, son necesarios más trabajos de este tipo para respaldar la información de seguridad que hemos obtenido.

Las principales limitaciones de esta investigación son el tamaño muestral y el diseño del estudio. La falta de un brazo control y aleatorización hacen que la inferencia de causalidad sea difícilmente contrastable en los estudios descriptivos retrospectivos. Por ello, sus resultados deben ser interpretados con cautela y de forma complementaria —que no sustitutiva— a los observados en los EC.

Existe evidencia científica que respalda la discontinuación del tratamiento con ustekinumab en aquellos pacientes en los que se alcanza una respuesta adecuada<sup>14</sup>. Si bien es cierto que un importante porcentaje de pacientes con psoriasis moderada-grave a los que se les ha retirado el agente biológico necesitan tratamiento de rescate en los primeros

12 meses<sup>15</sup>, también se han publicado estudios que garantizan una buena eficacia de nuevos fármacos biológicos en líneas posteriores al uso de ustekinumab<sup>16</sup>. Por todo ello, parece razonable pensar que el uso de ustekinumab tras dos anti-TNF- $\alpha$  constituye una estrategia que aporta una importante respuesta a los pacientes, con un perfil de seguridad aceptable, que parece que podría permitir discontinuaciones del tratamiento en determinados pacientes, reserva nuevos agentes biológicos para líneas posteriores y favorece la eficiencia. Los costes asociados a ustekinumab podrían ser incluso menores en un futuro, ya no sólo por la posibilidad de discontinuar el tratamiento o generar competencia de precios con nuevas moléculas, sino por el vencimiento de su patente.

A pesar de la dilatada experiencia sobre el uso de agentes biológicos en psoriasis, actualmente existen importantes lagunas de conocimiento. En primer lugar, sería recomendable que se realizaran más estudios de larga duración de otros agentes biológicos en psoriasis en placa moderada-grave refractaria para comparar las retenciones de las diferentes alternativas terapéuticas, tal y como se ha llevado a cabo en González-Fernández *et al.*<sup>17</sup>. Asimismo, otros estudios señalan la falta de ensayos *head-to-head*, datos sobre seguridad y variables relacionadas con el paciente<sup>18</sup>. Como conclusión podemos afirmar que el uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada-severa tras refractariedad a dos agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  ha demostrado ser efectivo y seguro a largo plazo según resultados de vida real.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Manuel David Gil Sierra participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica. El resto de los autores no tienen conflicto de interés.

## Presentación en Congresos

Se presentaron datos preliminares de una parte del trabajo como comunicación bajo el nombre de: "Use of ustekinumab in refractory patients of psoriasis" en European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) 24th Annual Congress. Barcelona: 27-29 de marzo 2019.

## Aportación a la literatura científica

Este estudio aporta al conocimiento ya existente datos en vida real a largo plazo de ustekinumab en psoriasis moderada-grave.

En cuanto a las implicaciones de los resultados obtenidos para la práctica, investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general, representa una contribución al conocimiento de datos sobre ustekinumab en condiciones de práctica clínica habitual.

## Bibliografía

- Christophers E. Psoriasis: epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314-20. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
- Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14(3):485-96. DOI:10.1016/s0733-8635(05)70376-4
- Michalek IM, Loring B, John SM; World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016 [consultado 18/12/2019]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189\\_eng.pdf;jsessionid=54912784D28C9F36ECCD45471AC5775B?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;jsessionid=54912784D28C9F36ECCD45471AC5775B?sequence=1)
- Agencia Europea del Medicamento. Stelara [Internet]. 2018 [consultado 18/12/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab (Tremfya®) en el tratamiento de la psoriasis

- en placas. 2019 [consultado 29/01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-guselkumab-Tremfya-psoriasis.pdf>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis en placas. 2018 [consultado 29/01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brodalumab-Kyntheum-psoriasis.pdf>
  7. 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 (ULiMMa-1 and ULiMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6
  8. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, *et al.* Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(8):1646-54. DOI: 10.1016/j.jid.2017.04.009
  9. Gómez-García F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Vélez García-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):594-603. DOI: 10.1111/bjd.14814
  10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. 2019 [consultado 19/12/2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
  11. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10. DOI: 10.1007/s00403-010-1080-1
  12. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, *et al.* Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1551-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1607017
  13. Palomo Palomo C, Fénix Caballero S. Ixekizumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2016 [consultado 18/12/2019]. Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>
  14. Blauvelt A, Ferris LK, Yamauchi PS, Qureshi A, Leonardi CL, Farahi K, *et al.* Extension of ustekinumab maintenance dosing interval in moderate-to-severe psoriasis: results of a phase IIIb, randomized, double-blinded, active-controlled, multicentre study (PSTELLAR). *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1552-61. DOI: 10.1111/bjd.15722
  15. Huang YW, Tsai TF. Remission duration and long-term outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis treated by biologics or tofacitinib in controlled clinical trials: a 15-year single-center experience. *Dermatol Ther.* 2019;9(3):553-69. DOI: 10.1007/s13555-019-0310-5
  16. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;82(2):352-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.05.095
  17. González-Fernández MÁ, Villamañán E, Jiménez-Nácher I, Moreno F, Herrero A, Balsa A. Persistence of biological agents over an eight-year period in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Fam Hosp.* 2019;43(1):24-30. DOI: 10.7399/fh.11080
  18. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2641-8. DOI: 10.1038/jid.2015.206