

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Recomendaciones para la
elección y monitorización del
tratamiento con agentes
biológicos en pacientes
adultos con psoriasis
en placas moderada-grave**

Recomendaciones de uso

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD
Y POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Recomendaciones de uso

Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave



CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327
e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Sevilla, septiembre de 2013

2013

INFORME_2-2

Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave

Recomendaciones de uso

Grupo de trabajo para la elaboración de las Recomendaciones para la Elección y Monitorización del Tratamiento con Agentes Biológicos en Pacientes Adultos con Psoriasis en Placas Moderada y Grave

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

Autor: Grupo de trabajo para la elaboración de *Recomendaciones para la Elección y Monitorización del Tratamiento con Agentes Biológicos en Pacientes Adultos con Psoriasis en Placas Moderada y Grave*.

Septiembre de 2013

ANDALUCÍA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave.

Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave / Grupo de trabajo para la elaboración de Agentes biológicos en psoriasis. – Sevilla. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

67 p; 29,7 cm.

ISBN: 978-84-15600-37-4

1. Psoriasis / farmacoterapia 2. Receptores del Factor de Necrosis Tumoral / uso terapéutico I. I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

El presente documento constituye las **Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave**. Este documento está basado en parte en el informe de evaluación de medicamentos con número 2013_2-1 y título 'Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave'. Ambos documentos, están disponibles en la página Web de AETSA.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación s/n. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-37-4

Cita sugerida: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones para la Elección y Monitorización del Tratamiento con Agentes Biológicos en Pacientes Adultos con Psoriasis en Placas Moderada y Grave. Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave. Sevilla: AETSA; 2013.

Autoría

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones para la Elección y Monitorización del Tratamiento con Agentes Biológicos en Pacientes Adultos con Psoriasis en Placas Moderada Grave.

Grupo de trabajo

Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Mercedes Galván-Banqueri. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

María Auxiliadora Castillo-Muñoz. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Carmen Beltrán-Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Rebeca Isabel-Gómez. *Licenciada en Documentación. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Teresa Molina-López. *Directora de la AETSA.*

Equipo de asesores clínicos (por orden alfabético)

Mercedes Alcalde-Alonso. *Directora de la UGC de Dermatología y Alergología. Hospital Torrecárdenas.*

Francisco Javier Bautista-Paloma. *Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Director de la UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen del Rocío.*

Manuel Jesús Cárdenas-Amanzana. *Jefe de Sección de la UGC Interniveles de Farmacia. Hospital Reina Sofía.*

Lara Ferrándiz-Pulido. *Directora de la UGC Interniveles de Dermatología. Hospital Virgen Macarena.*

David Moreno-Ramírez. *Director médico. Hospital Virgen Macarena.*

Ramón Naranjo-Sintes. *Director de la UGC de Dermatología. Hospital San Cecilio.*

Esmeralda Ríos-Sánchez. *FEA de Farmacia Hospitalaria. UGC de Farmacia. Hospital Puerto Real.*

Ricardo Ruiz-Villaverde. *FEA de Dermatología. UGC de Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaén.*

Coordinación

Carmen Beltrán-Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Dirección

Javier Bautista-Paloma. *Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el SSPA.*

Teresa Molina-López. *Directora de la AETSA.*

Fecha finalización de las recomendaciones: septiembre de 2013

Contribuciones de autoría

TML, JBP y CBC han intervenido en la planificación, desarrollo y supervisión del proyecto.

CBC ha realizado la coordinación técnica del proyecto.

MAA, JBP, CBC, MJCA, MACM, LFP, MGB, TML, DMR, RNS, ERS y RRV han intervenido en la detección de las áreas de incertidumbre y la delimitación de las preguntas clínicas de eficacia, seguridad y eficiencia.

RIG ha realizado la búsqueda bibliográfica de la literatura.

MACM y MGB han realizado la selección de artículos, síntesis, análisis e interpretación de los resultados, las tablas de evidencia y de juicio ponderado y la redacción del documento.

Todos los autores han revisado y aprobado el documento.

Conflicto de intereses

Todos los miembros del Grupo de Trabajo han realizado una declaración de intereses que se explicita en el Anexo 1.

DMR ha declarado haber participado en *advisory boards* nacionales e internacionales de las siguientes empresas farmacéuticas: MSD, Abbott, Pfizer y Janssen-Cilag. Por otra parte, Pfizer, en su convocatoria de Investigador *Initiated Research*, le financió un proyecto de investigación en 2011-2012. Finalmente, ha declarado haber participado en actividades formativas, ponencias, seminarios y talleres nacionales e internacionales organizadas y financiadas por las siguientes empresas farmacéuticas: MSD, Abbot, Pfizer y Janssen-Cilag.

RNS ha declarado haber recibido honorarios por su participación en conferencias y seminarios o por la escritura de artículos o editoriales de las siguientes empresas farmacéuticas: Shering-Plough, Janssen Cilag y Abbot.

LFP ha declarado haber recibido soporte financiero para proyectos de investigación por parte de empresa farmacéutica Abbvie.

El resto de los miembros del grupo de trabajo no ha declarado tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Listado de abreviaturas.....	7
Preguntas a responder	8
Recomendaciones	9
Introducción.....	13
Justificación.....	14
Alcance	15
Objetivos	16
Metodología	17
1.- Constitución del grupo de trabajo.....	17
2.- Definición de las preguntas de investigación	17
3.- Búsqueda bibliográfica, selección y lectura crítica.....	17
4.- Formulación de las recomendaciones.....	18
Eficacia, seguridad y eficiencia.....	22
Criterios de inicio, monitorización y retirada del tratamiento	28
Referencias	32
Anexos	35
Anexo 1. Formulario de declaración de conflicto de Intereses.....	35
Anexo 2. Grados de recomendación y niveles de evidencia científica del SIGN... 37	
Anexo 3. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en el período de inducción en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave.....	39
Anexo 4. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en el período de mantenimiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave.....	43
Anexo 5. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en pacientes pretratados con las mismas con psoriasis en placas moderada-grave.....	47
Anexo 6. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en régimen continuo <i>versus</i> régimen intermitente en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave	49
Anexo 7. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la seguridad de las terapias biológicas en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave.....	52

Anexo 8. Coste-eficacia incremental durante el primer año de tratamiento con agentes biológicos (en base a los resultados de eficacia en el período de mantenimiento)	57
Anexo 9. Resumen y clasificación de la evidencia científica para los criterios de inicio de tratamiento con agentes biológicos	58
Anexo 10. Resumen y clasificación de la evidencia científica para determinar cuándo se considera el tratamiento eficaz	61
Anexo 11. Resumen y clasificación de la evidencia científica para cuándo valorar la eficacia y seguridad tras el inicio del tratamiento y qué criterios determinan la retirada del mismo	63

Listado de abreviaturas

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

BSA: *Body Surface Area*

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CCNM: *Cáncer cutáneo de tipo no melanoma*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

CV: Cardiovascular

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*

DM: Diferencia de medias

EAs: Eventos adversos

EAGs: Eventos adversos graves

EAIIs: Eventos adversos graves infecciosos

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EMA: *European Medicines Agency*

FEA: Facultativo Especialista de Área.

ICr: Intervalo de credibilidad

MCS: *Mental Component Summary*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OR: *Odds ratio*

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*

PCS: *Physical Component Summary*

PGA: *Physician's Global Assessment*

PICO: Población, Intervención, Comparador, Resultados (*Outcomes*)

SCI: *Science Citation Index*

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SSPA: Servicio Sanitario Público Andaluz

UGC: *Unidad de Gestión Clínica*

Preguntas a responder

- ¿Presentan los cuatro medicamentos biológicos una eficacia comparable en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave?
 - ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en la fase de inducción?
 - ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en la fase de mantenimiento?
 - ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en pacientes pretratados con los mismos?

En relación a la eficacia de esquemas de optimización del tratamiento:

- En pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave con respuesta inicial al tratamiento biológico o en pacientes con enfermedad estable ¿presentan una eficacia comparable los regímenes intermitentes y continuos?
- En pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave con respuesta inicial al tratamiento biológico o en pacientes con enfermedad estable ¿son eficaces los regímenes con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico?
- ¿Presentan los cuatro medicamentos biológicos una seguridad comparable en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave?
- ¿Presentan los cuatro medicamentos biológicos una relación coste/eficacia comparable en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave?
- ¿Cuáles deberían ser los criterios de inicio del tratamiento?
 - ¿En pacientes con psoriasis en placas moderada-grave *naïve* a terapias biológicas?
 - ¿En pacientes con psoriasis en placas moderada-grave pretratados con terapias biológicas?
- ¿Cuándo se considera que el tratamiento es eficaz?
- ¿Cuándo se valorará la eficacia y seguridad tras el inicio del tratamiento?
- ¿Con qué frecuencia se valorará la eficacia y seguridad en los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz?
- ¿Cuáles deberían ser los criterios de retirada del tratamiento por falta de respuesta?

Recomendaciones

Las recomendaciones que se presentan a continuación se han formulado siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

Estas recomendaciones se basan en la mejor información disponible de eficacia, seguridad y eficiencia. No obstante, en el caso de que se publique nueva evidencia científica relevante en el tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, este documento de recomendaciones deberá ser sometido a revisión.

Tabla 1. Recomendaciones en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave en tratamiento con agentes biológicos*

*Se han excluido para la elaboración de estas recomendaciones pacientes con exclusivamente un área con psoriasis o única localización de la psoriasis en uñas, palmo-plantar o cuero cabelludo. Otros tipos de psoriasis como psoriasis *guttata*, eritrodérmica, pustular, intertiginosa o inversa no han sido valoradas en este documento.

	Grado de recomendación
EFICACIA	
Periodo de inducción	
Infliximab presenta mayor rapidez de acción y por tanto podría ser valorado en primer lugar para los pacientes con mayor gravedad inicial.	C
– La eficacia de ustekinumab 45 mg y adalimumab puede considerarse similar en el período de inducción. Por tanto, cualquiera de los dos fármacos podría utilizarse en esta fase del tratamiento.	D
– La eficacia de adalimumab y etanercept 50 mg bisemanal puede considerarse similar en el período de inducción. Por tanto, cualquiera de los dos fármacos podría utilizarse en esta fase del tratamiento.	D
– En el periodo de inducción, ustekinumab 45 mg y etanercept 50 mg bisemanal no presentan una eficacia similar.	D
Periodo de mantenimiento	
La eficacia de infliximab, ustekinumab 45 mg, adalimumab y etanercept 25 mg/bisemanal puede considerarse similar en el período de mantenimiento. Por tanto, cualquiera de los cuatro fármacos podría utilizarse en esta fase del tratamiento.	D

Tabla 1. Recomendaciones en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave en tratamiento con agentes biológicos* (Continuación)	
	Grado de recomendación
EFICACIA (Continuación)	
Pacientes pretratados con agentes biológicos	
El tratamiento en segunda línea con biológicos presenta beneficios clínicos, sin embargo, no existe evidencia sólida que determine el orden de utilización de los mismos.	B
Régimen intermitente versus régimen continuo	
En la comparación para cada agente biológico del tratamiento continuo frente a regimenes intermitentes de tratamiento, ambos esquemas son eficaces. En pacientes con enfermedad estable se podría iniciar un régimen intermitente de tratamiento con los agentes con mejores condiciones de uso en práctica clínica habitual (etanercept y adalimumab).	B
Reducción de dosis y ampliación del intervalo posológico	
Tanto etanercept como adalimumab se consideran los fármacos más flexibles a la hora de ajustar el tratamiento tras estabilización de la enfermedad y por tanto, los agentes con mejores condiciones de uso en práctica clínica habitual. En el caso de etanercept es posible reducir la dosis después de la estabilización de la enfermedad. Tanto etanercept como adalimumab permiten igualmente la ampliación del intervalo posológico con el objeto de administrar la dosis mínima efectiva que permita el control de la enfermedad.	√
SEGURIDAD	
Los agentes biológicos presentan un perfil de seguridad similar, con una incidencia de eventos adversos graves baja. Por tanto, cualquiera de los cuatro fármacos podría utilizarse en el tratamiento en el periodo de mantenimiento.	D
EFICIENCIA	
La terapia biológica más coste-efectiva, independientemente del peso del paciente, es etanercept (50 mg semanales), seguida de adalimumab y posteriormente infliximab. Ustekinumab (ambas dosis) es el fármaco menos coste-efectivo, considerando los precios máximos autorizados y teniendo en cuenta únicamente los costes directos.	D

Tabla 1. Recomendaciones en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave en tratamiento con agentes biológicos* (Continuación)	
	Grado de recomendación
CRITERIOS DE INICIO, MONITORIZACIÓN Y RETIRADA DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO	
Criterios de inicio en pacientes <i>naïve</i> a agentes biológicos	
Adalimumab, etanercept y ustekinumab	Infliximab
<ul style="list-style-type: none"> – PASI basal > 10 – cuestionario de calidad de vida – DLQI > 10 – Pacientes adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas [incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia]. 	<ul style="list-style-type: none"> – PASI basal > 20 – cuestionario de calidad de vida – DLQI > 18 – Pacientes adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas [incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia].
	D
Criterios de inicio en pacientes pretratados con agentes biológicos	
<ul style="list-style-type: none"> – Falta de respuesta al primer tratamiento con biológicos en la semana 10 para infliximab y en la semana 16 para adalimumab (fracaso primario). – Falta de respuesta al primer tratamiento con biológicos en la semana 24 para etanercept y en la semana 12 para ustekinumab (fracaso primario). – El paciente responde inicialmente al primer tratamiento con biológicos pero posteriormente pierde respuesta (fracaso secundario). – Cuando el tratamiento con el primer agente biológico no es bien tolerado o presenta contraindicaciones. 	A
	D
	A
	–
Criterios para determinar que el tratamiento es eficaz	
Una respuesta adecuada se define como:	
<ul style="list-style-type: none"> – reducción del 75 % en la puntuación PASI basal (PASI 75) o – reducción del 50 % en la puntuación PASI basal (PASI 50) y reducción de 5 puntos en la escala de calidad de vida (DLQI) desde el inicio del tratamiento. 	A
	D

Tabla 1. Recomendaciones en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave en tratamiento con agentes biológicos* (Continuación)	
	Grado de recomendación
CRITERIOS DE INICIO, MONITORIZACIÓN Y RETIRADA DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO	
Momento de evaluación de la eficacia tras el inicio del tratamiento	
– La evaluación inicial de la eficacia y la seguridad de los agentes biológicos debe realizarse en la semana 10 para infliximab y en la semana 16 para adalimumab.	A
– La evaluación inicial de la eficacia y la seguridad debe realizarse en la semana 24 para etanercept y en la semana 12 para ustekinumab.	D
Criterios que determinan la retirada del tratamiento con biológicos por falta de respuesta	
– La ausencia de respuesta adecuada al tratamiento en la semana 10 para infliximab y en la semana 16 para adalimumab determina el criterio de retirada de dichos agentes biológicos.	A
– La ausencia de respuesta en la semana 24 para etanercept y en la semana 12 para ustekinumab determina el criterio de retirada de los mismos.	D
Frecuencia de valoración de la eficacia y la seguridad en los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz	
La eficacia y la seguridad, en los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz, debería evaluarse cada 3 meses. No obstante, este periodo queda sujeto a la práctica clínica habitual.	D

Introducción

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria, crónica y recidivante, que afecta a un 1,4 % de la población española. Puede clasificarse como psoriasis en placas, *guttata*, eritrodérmica, psoriasis pustular localizada y pustular generalizada y intertiginosa o inversa. La psoriasis en placas es la forma más frecuente y se observa entre el 75 y 80 % de los pacientes con psoriasis (1).

En la práctica clínica habitual se considera como psoriasis grave aquella con valores de PASI superiores a 10, BSA superior a 10 o una puntuación en el DLQI superior a 10 (regla de los 10) (2).

El tratamiento de la psoriasis leve-moderada se realiza con terapia tópica, incluyendo emolientes y vendaje oclusivo, queratolíticos, y tratamiento tópico con corticoides, retinoides y análogos de la vitamina D. En el tratamiento de la psoriasis más grave, con mayor extensión y resistente a la terapia anterior se recomienda fototerapia y terapia sistémica convencional con retinoides orales, ciclosporina y metotrexato (3). En pacientes que han fracasado a los tratamientos anteriores está indicada la terapia biológica. Actualmente existen cuatro medicamentos biológicos (infliximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab) para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos (4 – 7).

Justificación

La Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación y la Dirección del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), solicitaron a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) la formación de un grupo de trabajo multidisciplinar para la elaboración de recomendaciones para el tratamiento con agentes biológicos (infiximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab) en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave.

Alcance

Estas recomendaciones abordan el tratamiento con agentes biológicos (infiximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab) para la psoriasis en placas moderada-grave en pacientes adultos.

Las recomendaciones se centran principalmente en la evaluación comparada de la eficacia, seguridad y eficiencia y en el posicionamiento terapéutico de los diferentes agentes biológicos, así como en el establecimiento de los criterios de inicio, monitorización y retirada de los mismos.

No se incluyen recomendaciones sobre el manejo de complicaciones derivadas del tratamiento, ni para el tratamiento de pacientes en situaciones especiales. Por otra parte, se han excluido para la elaboración de estas recomendaciones, pacientes con exclusivamente un área con psoriasis o única localización de la psoriasis en uñas, palmo-plantar o cuero cabelludo. Otros tipos de psoriasis como psoriasis *guttata*, eritrodérmica, pustular, intertiginosa o inversa no han sido valorados en este documento.

Estas recomendaciones están dirigidas a todos los profesionales sanitarios pertenecientes al SSPA y especialmente, a médicos especialistas en dermatología.

Objetivos

El objetivo principal de este documento es establecer recomendaciones para la elección del tratamiento con agentes biológicos y la monitorización del mismo en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave. En definitiva, la elaboración de recomendaciones basadas en criterios de eficacia, seguridad y eficiencia, que garanticen una atención sanitaria de calidad, equitativa y acorde con los principios de uso racional de los medicamentos.

A continuación se describen los objetivos específicos en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave:

- Evaluar la eficacia comparada de los medicamentos biológicos en el período de inducción.
- Evaluar la eficacia comparada de los medicamentos biológicos en el período de mantenimiento.
- Evaluar la eficacia comparada de los medicamentos biológicos en pacientes pretratados con los mismos.
- Evaluar la eficacia de los medicamentos biológicos administrados de forma intermitente frente a la administración de forma continua.
- Evaluar la eficacia de los regímenes de los medicamentos biológicos con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico.
- Evaluar la seguridad comparada de los medicamentos biológicos a largo plazo.
- Evaluar la eficiencia de los medicamentos biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Determinar los criterios de inicio, monitorización y retirada del tratamiento biológico en pacientes *naïve* a biológicos.
- Determinar los criterios de inicio, monitorización y retirada del tratamiento biológico en pacientes pretratados con biológicos.

Metodología

La metodología de trabajo para la elaboración de este documento se ha estructurado en las siguientes fases:

1.- Constitución del grupo de trabajo

El grupo de trabajo estuvo integrado por diferentes profesionales pertenecientes al SSPA, entre los que se encontraban especialistas en dermatología y farmacia hospitalaria, así como expertos en documentación e información y evaluadores.

La dirección y coordinación del grupo de trabajo se realizó desde la AETSA.

2.- Definición de las preguntas de investigación

En primer lugar, el grupo de trabajo identificó las áreas de incertidumbre en relación con el posicionamiento terapéutico de las terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave. Posteriormente se formularon las preguntas clínicas estructuradas en formato PICO, lo que permitió definir el tipo de paciente o población de interés, las alternativas clínicas disponibles y los resultados a medir.

3.- Búsqueda bibliográfica, selección y lectura crítica

La elaboración de las recomendaciones se basó en el informe de la AETSA “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave” (8). Las metodologías detalladas para la evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia se encuentran en los capítulos correspondientes del informe de evaluación. A continuación se realiza un breve resumen de la metodología.

Para responder a los objetivos, se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las principales bases de datos [*Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE y SCI] que abarcó hasta febrero-julio de 2013, según la pregunta de investigación. Además, se completó con otras fuentes de información y mediante la búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes.

Para responder a los objetivos de inicio, monitorización y retirada de tratamiento, además se realizaron búsquedas también en diversas páginas web que pudieran disponer de guías de práctica clínica: *Tryp Database*, *National Guideline Clearing House*, SING, NICE, *GuiaSalud*, *Fisterra* y *The New Zealand Guidelines Group*.

Los criterios de selección para cada búsqueda, que se explicitan en el informe previamente mencionado, se indican en las Tablas 2 y 3.

La selección, lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos evaluadores, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos.

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos se evaluó mediante la escala pertinente en cada caso.

Para evaluar la relevancia clínica de los resultados de eficacia (en base a comparaciones indirectas no ajustadas), dado que el único ECA que compara directamente las terapias biológicas en esta población es el estudio ACCEPT (9) se fijó el valor delta del 14 %. Este valor es la diferencia esperada en términos de PASI 75 entre ustekinumab y etanercept. Se consideró como el límite que determina la relevancia clínica de la diferencia en eficacia.

4.- Formulación de las recomendaciones

Para responder a cada una de las áreas de incertidumbre identificadas, la AETSA proporcionó al grupo de trabajo la siguiente información:

- El informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave” (8).
- Las tablas con el resumen y la clasificación de la evidencia científica disponible así como el juicio ponderado de la misma.
- La propuesta de recomendación, teniendo en cuenta los aspectos anteriores.

Para graduar las intervenciones seleccionadas se usaron los niveles de evidencia científica y grados de recomendaciones modificados de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. (SIGN) (10) (Anexo 2).

Cada miembro del grupo de trabajo revisó la propuesta de recomendaciones individualmente y realizó las aportaciones que estimó oportunas en cada caso. Posteriormente, en la reunión final del grupo de trabajo, los componentes expresaron su grado de acuerdo con la propuesta de recomendaciones, que se aprobó de forma definitiva.

Tabla 2. Criterios de inclusión (informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave”) (8)						
	Eficacia en el periodo de inducción	Eficacia en el periodo de mantenimiento	Eficacia terapia intermitente vs. terapia continua	Eficacia en pacientes pretratados	Seguridad	Eficiencia
Población	Pacientes adultos <i>naïve</i> y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.	Pacientes adultos <i>naïve</i> y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.	Pacientes adultos <i>naïve</i> y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.	Pacientes adultos pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.	Pacientes adultos <i>naïve</i> y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.	Pacientes adultos <i>naïve</i> y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.
Intervención	Tratamiento con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA, en el período de inducción.	Tratamiento continuo con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA, en el periodo de mantenimiento.	Tratamiento con un agente biológico (infiximab o etanercept o adalimumab o ustekinumab) en régimen intermitente.	Tratamiento con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA.	Tratamiento con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA.	Tratamiento con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA, tanto en el periodo de inducción como en el periodo de mantenimiento.
Comparador	Otro agente biológico distinto del administrado en el grupo de intervención o terapia sistémica con metotrexato o placebo.	Otro agente biológico distinto del administrado en el grupo de intervención o terapia sistémica con metotrexato o placebo.	El mismo agente biológico que el administrado en el grupo intervención pero en régimen continuo.	Otro agente biológico distinto del administrado en el grupo de intervención o terapia sistémica con metotrexato o placebo.	Otro agente biológico distinto del administrado en el grupo de intervención o terapia sistémica con metotrexato o placebo.	Otro agente biológico distinto del administrado en el grupo de intervención o terapia sistémica con metotrexato o placebo.

Tabla 2. Criterios de inclusión (informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave”) (8)
(Continuación)

	Eficacia en el periodo de inducción	Eficacia en el periodo de mantenimiento	Eficacia terapia intermitente vs. terapia continua	Eficacia en pacientes pretratados	Seguridad	Eficiencia
Resultados	Calidad de vida (DLQI y SF-36), PASI 90, PASI 75, PASI 50 y valoración global del clínico (PGA).	PASI 75.	PASI 50, PASI 75, PASI 90, valoración global del clínico (PGA) y tiempo hasta recaída.	Calidad de vida (DLQI y SF-36), PASI 90, PASI 75, PASI 50 y valoración global del clínico (PGA).	Mortalidad asociada al tratamiento, eventos adversos (EAs), EAGs, y retiradas debidas a EAs.	Costes de tratamiento, costes por año de vida, costes por año de vida ajustado por calidad e impacto presupuestario.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red o comparaciones mixtas de tratamiento y revisiones sistemáticas.	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red o comparaciones mixtas de tratamiento, revisiones sistemáticas, ECAs, estudios de intervención no aleatorizados (estudios de extensión de los estudios pivotaes) y estudios observacionales sin grupo control, tanto prospectivos, como retrospectivos.	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red o comparaciones mixtas de tratamiento, revisiones sistemáticas y ECAs.	Guías de práctica clínica.	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red o comparaciones mixtas de tratamiento y revisiones sistemáticas.	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias con información económica, revisiones sistemáticas de estudios de evaluación económica y evaluaciones económicas de tipo minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio en los que se analizaran los resultados en el sistema sanitario español.

Tabla 3. Criterios de exclusión (informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave”) (8)			
Eficacia en el periodo de inducción	Eficacia en el periodo de mantenimiento	Eficacia terapia intermitente vs. terapia continua	Seguridad
<ul style="list-style-type: none"> – Población: evaluación exclusivamente de un área con psoriasis o única localización de la psoriasis en uñas, palmo-plantar o cuero cabelludo. Otros tipos de psoriasis como psoriasis <i>guttata</i>, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular y psoriasis intertiginosa o inversa. – Se excluyeron estudios diseñados principalmente para tratar a pacientes con artritis psoriásica, es decir, estudios en los que se evaluaba la afectación de las articulaciones en lugar de la afectación cutánea. Sin embargo, no se excluyeron estudios que incluyeran algún porcentaje de pacientes con artritis psoriásica en los que se analizara la afectación a nivel dermatológico. 			
<ul style="list-style-type: none"> – Diseño: revisiones narrativas, editoriales, ECAs, estudios de intervención no aleatorizados, estudios observacionales y casos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> – Diseño: revisiones narrativas, editoriales y casos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> – Diseño: revisiones narrativas, editoriales, estudios de intervención no aleatorizados, estudios observacionales y casos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> – Diseño: ECAs, estudios de intervención no aleatorizados, estudios observacionales, casos clínicos, revisiones narrativas y editoriales.
<ul style="list-style-type: none"> – Idioma distinto a inglés o español. 			

Eficacia, seguridad y eficiencia

- ¿Presentan los cuatro medicamentos biológicos una eficacia comparable en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave?
 - **1.a. ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en el periodo de inducción?**

La mayoría de los agentes biológicos se evaluaron en los ECAs pivotaes frente a placebo y en algún ECA, la comparación fue frente a metotrexato. Sin embargo, para comparar la eficacia relativa de los agentes biológicos en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave, lo idóneo es disponer de ECAs de alta calidad que comparen directamente todas las alternativas disponibles. Sólo en un ECA se han comparado de forma directa dos de los cuatro biológicos (ustekinumab vs. etanercept) (9).

En ausencia de este tipo de ensayos, para realizar estimaciones de la eficacia relativa, las comparaciones indirectas pueden ser una metodología válida si se cumplen los supuestos necesarios (similitud, ausencia de heterogeneidad y consistencia).

Se localizó un informe de respuesta rápida de evaluación de tecnologías sanitarias (11) y dos revisiones sistemáticas con metanálisis en red (comparaciones indirectas ajustadas) (12, 13).

En los metanálisis en red se calculó la probabilidad de alcanzar la respuesta PASI 75 y se observó que infliximab presenta la probabilidad de respuesta más elevada en comparación con ustekinumab, adalimumab y etanercept, (informe de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CADTH) y estudio de Lin VW, *et al.*) (11, 12) (Tablas 4 y 5). No obstante, en términos de variables no PASI (valoración global del clínico y calidad de vida), en los meta-análisis en red no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro agentes biológicos (Baker EL, *et al.*) (13) (Tabla 6).

Tabla 4. Resultados de las comparaciones mixtas de tratamiento en una de las revisiones sistemáticas incluidas en el informe de la CADTH (11) (Únicamente en una de las seis RS se incluyeron los cuatro medicamentos biológicos a evaluar y además, se realizaron comparaciones indirectas).

Probabilidad de alcanzar el PASI 75, % (ICr 95 %) metanálisis en red (comparaciones indirectas)

Infliximab: 80 (70 – 87)

Ustekinumab 90 mg: 74 (68 – 80)

Ustekinumab 45 mg: 69 (62 – 75)

Adalimumab: 58 (49 – 68)

Etanercept 2x50 mg/semana: 52 (45 – 59)

Etanercept 2x25 mg/semana: 39 (30 – 48)

Tabla 5. Resultados de las comparaciones mixtas de tratamiento del estudio de Lin VW; <i>et al.</i> (12)	
PASI 75	OR (ICr 95 %)
Ustekinumab vs. infliximab	0,36 (0,14 – 0,82)
Ustekinumab vs. adalimumab	1,84 (1,01 – 3,54)
Ustekinumab vs. etanercept	2,07 (1,42 – 3,06)
Infliximab vs. adalimumab	5,04 (2,40 – 14,09)
Infliximab vs. etanercept	5,67 (2,70 – 14,98)
Infliximab vs. ustekinumab	2,77 (1,28 – 7,14)
Etanercept vs. adalimumab	0,88*

*Intervalo de confianza no especificado. No obstante en la gráfica se observa que este intervalo incluye el valor 1.

Tabla 6. Resultados de las comparaciones mixtas de tratamiento del estudio de Baker EL; <i>et al.</i> (13)				
	PGA estática OR (ICr 95 %)	DLQI DM (ICr 95 %)	SF-36 MCS DM (ICr 95 %)	SF-36 PCS DM (ICr 95 %)
Adalimumab vs. infliximab	0,47 (0,12 – 1,51)	2,72 (0,01 – 4,80)	-1,54 (-4,41 – 1,99)	-1,49 (-4,75 – 1,37)
Etanercept vs. infliximab	0,26 (0,01 – 0,89)	2,87 (-1,57 – 7,03)	–	
Ustekinumab vs. infliximab	0,47 (0,13 – 1,47)	0,90 (-0,98 – 2,62)	–	
Etanercept vs. adalimumab	0,56 (0,20 – 1,67)	0,01 (-4,35 – 4,46)	–	
Ustekinumab vs. adalimumab	1,00 (0,40 – 2,75)	- 1,84 (-3,80 – 0,55)	–	
Ustekinumab vs. etanercept	1,83 (0,67 – 4,62)	-1,90 (-6,03 – 2,15)	–	

Los resultados anteriores se corresponden a los obtenidos en el período de inducción, es decir, para infliximab en la semana 10, para etanercept y Ustekinumab en la semana 12 y para adalimumab en la semana 16.

En el caso de etanercept, considerar hasta la semana 12 como periodo de inducción es un tema controvertido, ya que la eficacia máxima se alcanza en la semana 24 (Lin VW; *et al.*)(12). Sin embargo, en las revisiones sistemáticas se evalúa el resultado en los estudios en la semana 12, debido a que en la semana 24, sólo existe grupo de intervención y no hay grupo control.

Los pacientes tratados con infliximab presentan un PASI basal de 23 (pacientes graves). En el resto de fármacos (adalimumab, ustekinumab y etanercept), el PASI basal es inferior. Infliximab presenta una eficacia superior a los demás biológicos, además es el que presenta mayor rapidez de acción (informe de la CADTH) (11) y por tanto debería ser valorado en primer lugar para los pacientes con mayor gravedad inicial.

Respecto a la relevancia clínica de estos resultados, excluyendo infliximab que se utilizaría en pacientes con mayor gravedad basal, se observa que no existen diferencias clínicamente relevantes en el periodo de inducción entre ustekinumab 45 mg y adalimumab; ni entre adalimumab y etanercept 50 mg/bisemanal. Mientras que existen diferencias clínicamente relevantes entre ustekinumab 45 mg y ambas dosis de etanercept; y entre adalimumab y etanercept 50 mg/semanales. Estas diferencias en eficacia provienen de realizar comparaciones indirectas no ajustadas.

La evidencia se obtiene de revisiones sistemáticas con metanálisis en red con comparaciones mixtas de tratamiento (informe de la CADTH, Lin VW, *et al.* y Baker EL, *et al.*) (11 – 13) y del establecimiento por consenso de expertos del margen de irrelevancia clínica, es decir, la máxima diferencia entre los tratamientos que se va considerar clínicamente irrelevante (Grado de recomendación C y D, nivel de evidencia científica 2++/2+ y 4) (Anexo 3).

Nota: La información completa de la evaluación de la eficacia en el periodo de inducción se encuentra en el capítulo 1 del informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave” (8).

○ **1.b. ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en el periodo de mantenimiento?**

La información disponible en el mantenimiento del tratamiento durante más de 24 semanas es muy escasa y heterogénea. No se localizó evidencia directa, ni indirecta ajustada que comparase la eficacia relativa de los agentes biológicos en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

En adalimumab e infliximab existe una tendencia hacia la pérdida de eficacia a largo plazo (comparando la fase de inducción con la de mantenimiento), aunque dicha pérdida no se produce en la misma proporción para ambos agentes biológicos (14,15). En pacientes tratados con ustekinumab y etanercept se observa que la eficacia tiende a mantenerse a largo plazo (16,17), e incluso aumenta respecto a la fase de inducción (semana 12) en el caso de etanercept.

En relación a la relevancia clínica de estos resultados, asumiendo las limitaciones derivadas del diseño de los estudios (estudios sin grupo control), se podría considerar que los cuatro agentes biológicos tienen una eficacia similar en términos de PASI 75 en el periodo de mantenimiento, en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. Estos resultados de eficacia provienen de realizar comparaciones indirectas no ajustadas.

La evidencia se obtiene de una revisión sistemática (Lucka TC, *et al.*) (14), dos estudios de intervención no aleatorizados (Gordon K, *et al.*, Igarashi A, *et al.*) (15, 16) y un estudio observacional retrospectivo (Fernández-Torres RM, *et al.*) (17) y del establecimiento por consenso de expertos del margen de irrelevancia clínica, es decir, la máxima diferencia entre los tratamientos que se va considerar clínicamente irrelevante (Grado de recomendación D, nivel de evidencia científica 4) (Anexo 4).

Nota: La información completa de la evaluación de la eficacia en el período de mantenimiento se encuentra en el capítulo 2 del informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave” (8).

○ **1.c. ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en pacientes pretratados con los mismos?**

Los resultados para la eficacia del tratamiento con agentes biológicos en pacientes pretratados son limitados y muy heterogéneos.

El tratamiento en segunda línea con biológicos presenta beneficios clínicos, sin embargo, no existe evidencia sólida que determine el orden de utilización de los mismos.

La evidencia se obtiene de una guía de práctica clínica del NICE (Grado de recomendación B, nivel de evidencia científica 2++) (18) (Anexo 5).

Nota: La información completa de la evaluación de la eficacia en pacientes pretratados con medicamentos biológicos se encuentra en el capítulo 3 del informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave” (8).

○ **1.d. ¿Presentan una eficacia comparable los regímenes intermitentes y continuos?**

Los periodos de interrupción de tratamiento y el número de ciclos interrupción/retratamiento difieren entre los distintos estudios. Además, los estudios evaluados no coinciden en las condiciones de los pacientes para recibir tratamiento intermitente (en la mayoría de los estudios, sólo los pacientes respondedores definidos normalmente como aquellos que alcanzan PASI 75 o PGA blanqueada o mínima son elegibles para la retirada y retratamiento). Tampoco coinciden en las definiciones de recaída, así como en las medidas de resultados de eficacia analizadas en el periodo de retratamiento. Esto imposibilita la realización de una síntesis cuantitativa dentro de cada grupo de estudios para un mismo agente biológico y comparaciones indirectas entre los distintos agentes biológicos. En consecuencia, resulta imposible la obtención de conclusiones sólidas para la selección de un esquema de tratamiento intermitente frente a tratamiento continuo con un agente biológico.

Tanto los regímenes continuos de tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis como los intermitentes son eficaces. No obstante, la eficacia es superior con los regímenes continuos.

Por otra parte, la mayoría de los pacientes que discontinúan el tratamiento recuperan la respuesta tras reiniciarlo.

La evidencia se obtiene de una revisión sistemática Brezinski EA, *et al.* (19) y dos ECAs (Papp K, *et al.* y Reich K, *et al.*) (20 – 21) (Grado de recomendación B, nivel de evidencia científica 1+) (Anexo 6).

Nota: La información completa de la evaluación de la eficacia terapia intermitente versus terapia continua se encuentra en el capítulo 4 del informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave” (8).

- **1.e. En pacientes con respuesta inicial al tratamiento biológico ¿Son eficaces los regímenes con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico?**

No se ha localizado evidencia que evalúe la eficacia en pacientes en tratamiento con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) en monoterapia inicialmente a las dosis autorizadas por la EMA y con posterior reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico en el periodo de mantenimiento, una vez que el paciente alcanza y mantiene estabilizada una respuesta terapéutica completa o submáxima (PGA 0-1, > PASI 75).

Según la experiencia de los clínicos integrantes del grupo de trabajo, tanto etanercept como adalimumab son más susceptibles a modificaciones posológicas tras estabilización de la enfermedad. Así, en el caso de etanercept es posible reducir la dosis. Tanto etanercept como adalimumab permiten igualmente la ampliación del intervalo posológico con el objeto de administrar la dosis mínima efectiva que permita el control de la enfermedad.

En base a lo anterior, tanto etanercept como adalimumab se consideran los fármacos más flexibles a la hora de ajustar el tratamiento tras estabilización de la enfermedad y por tanto, los agentes con mejores condiciones de uso en práctica clínica habitual.

La evidencia se obtiene a partir del consenso de expertos (Grado de recomendación √, nivel de evidencia científica 4).

- ¿Presentan los cuatro medicamentos biológicos una seguridad comparable en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave?

No se localizó evidencia directa, ni indirecta ajustada, que comparase la seguridad relativa de los cuatro medicamentos.

Los agentes biológicos parecen presentar un perfil de seguridad similar, con una incidencia de eventos adversos graves baja. Las terapias biológicas fueron bien toleradas en los estudios a largo plazo, y no presentaron toxicidad dosis o tiempo dependiente.

La tasa de exposición pacientes-año difiere entre los cuatro fármacos de forma significativa. Por otra parte, para los fármacos comercializados antes (como etanercept), los controles de seguridad eran menos estrictos.

En base a comparaciones indirectas no ajustadas:

- Etanercept presenta mayor tasa de mortalidad, EA infecciosos y cáncer cutáneo de tipo no melanoma por 100 paciente-año, seguido de ustekinumab y adalimumab que presentan tasas similares.
- Infiximab, pese a ser el biológico en el que el período de seguimiento es inferior, es el que mayor tasa de EAG infecciosos presenta.

En resumen, la evidencia disponible es insuficiente para sugerir diferencias en la seguridad entre los agentes biológicos.

La evidencia se obtiene de cinco estudios (Rustin MHA, *et al.*, Parisier DM, *et al.*, Leonardi C, *et al.*, Papp KA, *et al.* y Dommasch ED, *et al.*) (22 – 26) y del consenso de expertos (Grado de recomendación D, nivel de evidencia científica 4) (Anexo 7).

Nota: La información completa de la evaluación de la seguridad se encuentra en el capítulo 6 del informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave” (8).

3. ¿Presentan los cuatro medicamentos biológicos una relación coste/eficacia comparable en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave?

Para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, en términos de coste-eficacia, el agente biológico más eficiente en el tratamiento a corto plazo fue adalimumab y el de menor eficiencia, ustekinumab 90 mg, según un estudio realizado por Abbot (laboratorio que comercializa adalimumab) (Ferrándiz C, *et al.*) (27).

En los cálculos propios, considerando los precios máximos autorizados, teniendo en cuenta únicamente los costes directos, y asumiendo las limitaciones en el diseño de los estudios de eficacia en el período de mantenimiento¹, en la estimación del coste-efectividad en un año se observa que la terapia biológica más coste-efectiva, independientemente del peso del paciente, es etanercept 50 mg semanales, seguida de adalimumab 40 mg cada dos semanas y posteriormente infliximab 5 mg/kg cada ocho semanas. Ustekinumab (a dosis de 45 y 90 mg) resulta ser el fármaco menos coste-efectivo (Anexo 8).

Nota: La información detallada de la evaluación de la eficiencia se encuentra en el capítulo 7 del informe “Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave” (8).

¹ Estudios de extensión para infliximab, adalimumab y ustekinumab y estudio observacional para etanercept; no existe por tanto grupo control en ninguno de los estudios.

* Para poder estimar el coste-eficacia incremental se ha asumido que los estudios son controlados frente a placebo y que éste presenta una eficacia en términos de PASI 75 del 0 % al año de iniciar el tratamiento.

Criterios de inicio, monitorización y retirada del tratamiento

4. ¿Cuáles deberían ser los criterios de inicio del tratamiento?

- **1.a. ¿Cuáles deberían ser los criterios de inicio del tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave naïve a terapias biológicas?**

Para adalimumab, etanercept y ustekinumab:

- PASI basal > 10
- DLQI > 10
- Pacientes adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas (incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia).

Para infliximab:

- PASI basal > 20
- DLQI > 18
- Pacientes adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas (incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia).

La evidencia se obtiene de guías de evaluación de tecnologías del NICE para cada uno de los medicamentos (NICE, 3, 28 – 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18) (Grado de recomendación D, nivel de evidencia científica 4) (Anexo 9).

- **1.b. ¿Cuáles deberían ser los criterios de inicio del tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave pretratados con terapias biológicas?**

- Falta de respuesta al primer tratamiento con biológicos (en la semana 24 para etanercept, en la semana 10 para infliximab, en la semana 16 para adalimumab y en la semana 12 para ustekinumab) (fracaso primario).
- El paciente responde inicialmente al primer tratamiento con biológicos pero posteriormente pierde respuesta (fracaso secundario).
- Cuando el tratamiento con el primer agente biológico no es bien tolerado o presenta contraindicaciones¹.

¹ Las contraindicaciones se especifican en la Tabla 1: Principales características de los agentes biológicos del informe "Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave" (8).

Para aquellos pacientes que presenten respuesta inadecuada a un segundo agente biológico se recomienda buscar asesoramiento de un especialista en dermatología con experiencia en terapia biológica.

La evidencia se obtiene de guías de evaluación de tecnologías del NICE para infliximab y adalimumab (NICE, 28, 29), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18) (Grado de recomendación A, nivel de evidencia científica 1++) (Anexo 8).

La evidencia se obtiene de las guías de evaluación de tecnologías del NICE para etanercept y ustekinumab (NICE, 3, 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18), así como del consenso entre el grupo de expertos (Grado de recomendación D, nivel de evidencia científica 4) (Anexo 9).

5. ¿Cuándo se considera que el tratamiento es eficaz?

Una respuesta adecuada se define como:

- reducción del 75 % en la puntuación PASI (PASI 75) o
- reducción del 50 % en la puntuación (PASI 50) y reducción de 5 puntos en la escala de calidad de vida (DLQI) desde el inicio del tratamiento.

La evidencia se obtiene de guías de evaluación de tecnologías del NICE para cada uno de los medicamentos (NICE, 3, 28 – 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18) (Grado de recomendación A y D, nivel de evidencia científica 1++ y 4) (Anexo 10).

6. ¿Cuándo se valorará la eficacia y seguridad tras el inicio del tratamiento?

En la siguiente tabla (Tabla 7) se detalla el momento de evaluación de la eficacia y la seguridad tras el inicio del tratamiento:

Tabla 7. Momento de evaluación de la eficacia y la seguridad de las terapias biológicas tras el inicio del tratamiento	
Fármaco	Momento de evaluación
Etanercept	Semana 24*
Infliximab	Semana 10**
Adalimumab	Semana 16
Ustekinumab	Semana 12***

* Pese a que el NICE establece la evaluación en la semana 12, diferentes estudios avalan el hecho de que etanercept alcanza la eficacia máxima en la semana 24 (informe de la CADTH) (11).

** Este momento de evaluación, establecido por el NICE, podría explicarse en base al estudio EXPRESS I (31), en el que se determina el PASI 75 en las semanas 10 y 24 (diferencia de una dosis administrada en la semana 16). El PASI 75 no difiere significativamente entre ambos cortes de tiempo (80 y 82 %, respectivamente), por lo que es razonable evaluar la eficacia en la semana 10, antes de que el paciente reciba una nueva dosis.

*** Este momento de evaluación, establecido por el NICE, podría explicarse en base al estudio PHOENIX I (32), en el que se determina el PASI 75 en las semanas 12 y 28 (diferencia de una dosis administrada en la semana 16). El PASI 75 no difiere significativamente entre ambos cortes de tiempo (67,1 y 71,2 %, respectivamente, para ustekinumab 45 mg), por lo que es razonable evaluar la eficacia en la semana 12, antes de que el paciente reciba una nueva dosis.

La evidencia se obtiene de guías de evaluación de tecnologías del NICE para infliximab y adalimumab (NICE 8, 29), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18), (Grado de recomendación A, nivel de evidencia científica 1++) (Anexo 11).

La evidencia se obtiene de las guías de evaluación de tecnologías del NICE para etanercept y ustekinumab (NICE, 3, 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18) así como del consenso entre el grupo de expertos (Grado de recomendación D, nivel de evidencia científica 4) (Anexo 10).

7. ¿Cuáles deberían ser los criterios de retirada del tratamiento por falta de respuesta?

En la siguiente tabla (Tabla 8) se detallan los criterios de retirada por falta de respuesta:

Tabla 8. Criterios de retirada del tratamiento con agentes biológicos por falta de respuesta	
Fármaco	Criterios de retirada
Etanercept	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 24*
Infliximab	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 10**
Adalimumab	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 16
Ustekinumab	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 12***
<p>* Pese a que el NICE establece la evaluación en la semana 12, diferentes estudios avalan el hecho de que etanercept alcanza la eficacia máxima en la semana 24 (informe de la CADTH) (11).</p> <p>** Este momento de evaluación, establecido por el NICE, podría explicarse en base al estudio EXPRESS I (31), en el que se determina el PASI 75 en las semanas 10 y 24 (diferencia de una dosis administrada en la semana 16). El PASI 75 no difiere significativamente entre ambos cortes de tiempo (80 y 82 % respectivamente), por lo que es razonable evaluar la eficacia en la semana 10, antes de que el paciente reciba una nueva dosis.</p> <p>*** Este momento de evaluación, establecido por el NICE, podría explicarse en base al estudio PHOENIX I (32), en el que se determina el PASI 75 en las semanas 12 y 28 (diferencia de una dosis, la administrada en la semana 16). El PASI 75 no difiere significativamente entre ambos cortes de tiempo (67,1 y 71,2 % respectivamente para ustekinumab 45 mg), por lo que es razonable evaluar la eficacia en la semana 12, antes de que el paciente reciba una nueva dosis.</p>	

La evidencia se obtiene de guías de evaluación de tecnologías del NICE para infliximab y adalimumab (NICE, 28, 29), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18) (Grado de recomendación A, nivel de evidencia científica 1++) (Anexo 11).

La evidencia se obtiene de las guías de evaluación de tecnologías del NICE para etanercept y ustekinumab (NICE, 3, 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18) así como del consenso entre el grupo de expertos (Grado de recomendación D, nivel de evidencia científica 4) (Anexo 11).

8. ¿Con qué frecuencia se valorará la eficacia y seguridad en los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz?

En los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz, en base a los estudios incluidos para la evaluación de la eficacia de los agentes biológicos en el período de mantenimiento, la eficacia y la seguridad deberían evaluarse cada 3 meses. No obstante, este período queda sujeto a la práctica clínica habitual.

La evidencia se obtiene de un estudio de intervención no aleatorizado y un estudio observacional retrospectivo (Gordon K, *et al.*) (15), (Fernández-Torres RM, *et al.*) (15) así como del consenso del grupo de expertos (Grado de recomendación D, nivel de evidencia científica 4) (Anexo 12).

Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Humira (adalimumab) [Internet]. Londres: EMA; nov 2007 [citado 27 feb 2013]. 19 p. Procedure number: EMEA/H/C/481/II/38. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000481/WC500050876.pdf
2. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005;152:861-7.
3. National Clinical Guideline Centre (NICE). Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis [Internet]. Londres: NICE; 2006 [citado 12 feb 2013]. 35 p. NICE Technology appraisal guidance 103. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf>
4. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Remicade (infiximab) [Internet]. Londres: EMA; jul 2013 [citado 12 feb 2013]. 59 p. EMEA/H/C/000240 -WS/0400. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
5. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Enbrel (etanercept) [Internet]. Londres: EMA; ago 2012 [citado 12 feb 2013]. 473 p. EMEA/H/C/000262 -II/0161. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
6. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Humira (adalimumab) [Internet]. Londres: EMA; nov 2009 [citado 12 feb 2013]. 248 p. EMEA/H/C/000481 -IA/0115. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
7. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Stelara (ustekinumab) [Internet]. Londres: EMA; feb 2010 [citado 12 feb 2013]. 109 p. EMEA/H/C/000958 -IB/0031. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
8. Galván-Banqueri M, Castillo-Muñoz MA, Beltrá-Calvo C. Tratamientos con adultos en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Próxima publicación 2013. 171p. (Informe de eficacia, seguridad y eficiencia comparadas; 2013_2-1)
9. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010; 362:118-28.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edimburg: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations. 2011 [citado 12 feb 2013]; [2 p.]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>

11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for plaque psoriasis [Internet]. Canada: CADTH; jul 2012 [citado 12 feb 2013]. 25 p. Rapid response report: summary with critical appraisal. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf//htis/aug-2012/RC0369%20Infliximab%20Final.pdf>
12. Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a bayesian network meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2012;148:1403-10.
13. Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, Chen W, et al. Effect of biologic agents on Non-Pasi outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analyses. *Dermatol Ther*. 2012;2:9.
14. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1331-44.
15. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso E. 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.
16. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol*. 2012;39:242-52.
17. Fernández-Torres RM, Paradelo S, Fonseca E. Long-term response to etanercept monotherapy in moderate to severe psoriasis: assessment in daily practice by the maintenance of low values of PASI and BSA. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2013 feb [citado 20 mar 2013]. URL: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/09546634.2012.755254>
18. National Clinical Guideline Centre (NICE). Psoriasis: assessment and management of psoriasis. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations [Internet]. Londres: NICE; 2012 [citado 12 feb 2013]. 760 p. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13938/61192/61192.pdf>
19. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PloS one* [Internet]. 2012 [citado 18 junio 2013];7:e33486 [10 p.]. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0033486>
20. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:634–42.
21. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJF, Flint L. Efficacy and safety of Infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomised, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013;168:1325–34.
22. Rustin MHA. Long - term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol*. 2012;167:3-11.
23. Parisier DM, Leonardi CL, Gordon K, Gottlieb AB, Tying S, Papp KA, et al. Integrated safety analysis: short - and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:245-56.

24. Leonardi C, Papp K, Strober B, Reich K, Asahina A, Gu Y, et al. The long-term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis. A comprehensive analysis of all adalimumab exposure in all clinical trials. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:321-37.
25. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168:844-54.
26. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM, et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:1035-50.
27. Ferrándiz C, García A, Blasco AJ, Lázaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:768-77.
28. National Clinical Guideline Centre (NICE). Infliximab for the treatment of adults with psoriasis [Internet]. Londres: NICE; 2008 [citado 12 feb 2013]. 25 p. NICE Technology appraisal guidance 134. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11910/38954/38954.pdf>
29. National Clinical Guideline Centre (NICE). Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis [Internet]. Londres: NICE; 2008 [citado 12 feb 2013]. 25 p. NICE Technology appraisal guidance 146. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12007/41002/41002.pdf>
30. National Clinical Guideline Centre (NICE). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis [Internet]. Londres: NICE; 2010 [citado 12 feb 2013]. 31 p. NICE Technology appraisal guidance 180. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA180Guidance.pdf>
31. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans J, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367-74.
32. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74.

Anexos

Anexo 1. Formulario de declaración de conflicto de intereses

Todas las preguntas formuladas a continuación hacen referencia a los tres últimos años y al indicar empresa farmacéutica y/o industria sanitaria interesan los conflictos en relación con el medicamento o medicamentos a evaluar y sus alternativas terapéuticas.

- ¿Está o ha estado trabajando en los últimos tres años para alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿en qué cargo? y ¿en qué empresa/s?

- ¿Ha aconsejado o aconseja directa o indirectamente a alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿a quién y cuánto fue el importe que le otorgaron?

- ¿Ha recibido usted alguna beca por alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y cuál fue la cuantía de la beca?

- ¿Ha recibido usted honorarios de alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional por su participación en conferencias y seminarios, o por la escritura de artículos o editoriales?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y qué cantidad?

- ¿Ha recibido usted alguna remuneración económica o en bienes (equipos o viajes) por alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

- Aparte de su trabajo, ¿ha recibido o recibe usted o la institución dónde usted desempeña su función soporte financiero para trabajos de investigación por parte de de empresas farmacéuticas o industrias sanitarias?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

- ¿Posee acciones o algún interés comercial en alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿en qué empresa y cuál es el valor actual de sus acciones?

- ¿Algún familiar cercano (pareja o hijos) mantiene una relación de las citadas en las preguntas anteriores con alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, explicar las relaciones que presentan un conflicto de intereses potencial.

Por la presente confirmo mediante mi firma que he proporcionado todos los detalles requeridos de manera veraz. Además, otorgo el consentimiento para que se publique la información declarada de forma resumida, sin indicar los detalles específicos*.

Fecha:

Firma:

** **NOTA:** No se consideran incluidas en la declaración de conflicto de intereses ni las ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos, ni la participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas.*

Anexo 2. Grados de recomendación y niveles de evidencia científica del SIGN

Grados de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración por su alto potencial de sesgo.

Buena práctica clínica	
√ ¹	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
<p>1. En ocasiones el grupo elaborador se percata de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionará habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando existe otra manera de destacar dicho aspecto.</p>	

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Anexo 3. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en el periodo de inducción en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN)			
Autor y año Tipo de estudio (características)	Informe de respuesta rápida elaborado por la CADTH (11).	Revisión sistemática con metanálisis en red (comparaciones indirectas) (Lin VW; et al.) (12).	Revisión sistemática con metanálisis en red (comparaciones indirectas) (Baker EL, et al.) (13).
Población	Pacientes adultos <i>naïve</i> y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.		
Intervención/variables resultado consideradas	Intervención: Tratamiento con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA.		
	Resultados: PASI 90, PASI 75 y PASI 50.	Resultados: PASI 90, PASI 75 y PASI 50.	Resultados: calidad de vida (DLQI y SF-36) y valoración global del clínico (PGA).
Resultados	Infiximab a la dosis de 5 mg/kg parece ser más eficaz que etanercept, adalimumab, ustekinumab y metotrexato para alcanzar el PASI 75 en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave, en base a comparaciones indirectas.	Lin <i>et al.</i> indican que para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave, ustekinumab puede ser más eficaz que adalimumab, etanercept y alefacept (no autorizado por la EMA) pero no más eficaz que infiximab, en términos de PASI 75. Los resultados de la comparación indirecta entre ustekinumab y etanercept son consistentes con los obtenidos a través de evidencia directa en el ECA ACCEPT.	Los análisis de comparaciones indirectas sugieren que no existen diferencias en términos de eficacia en variables no PASI entre los cuatro agentes biológicos evaluados.

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) (Continuación)			
Autor y año Tipo de estudio (características)	Informe de respuesta rápida elaborado por la CADTH (11).	Revisión sistemática con metanálisis en red (comparaciones indirectas) (Lin VW; <i>et al.</i>) (12).	Revisión sistemática con metanálisis en red (comparaciones indirectas) (Baker EL, <i>et al.</i>) (13).
Comentarios	<p>Como limitaciones se indicó la ausencia de ECAs de comparación directa de biológicos.</p> <p>En relación a la similitud y la homogeneidad de los distintos estudios incluidos de cada medicamento biológico, existen diferencias en cuanto a los criterios de inclusión y las características basales.</p> <p>Por otra parte, los pacientes de los ECAs de infliximab son los que tienen mayor PASI basal (mediana de 23), pacientes más graves. En el resto de fármacos y estudios, el PASI oscila entre 16 y 21.</p>	<p>Los autores señalaron como principal limitación que los análisis se realizaron exclusivamente con la variable PASI.</p> <p>Para etanercept, los datos utilizados en los análisis se corresponden con los obtenidos en los estudios en la semana 12, ya que en ese periodo, el fármaco se evaluaba frente a placebo. Sin embargo, etanercept no alcanza la eficacia máxima en esta población hasta la semana 24. Por tanto, los resultados considerados en los análisis infraestimarían la eficacia de etanercept frente a los demás agentes biológicos.</p>	<p>Los autores destacaron que los resultados deben interpretarse con cautela debido a limitaciones detectadas como el número reducido de estudios incluidos en el metanálisis. Por otra parte, señalaron que las diferencias entre los estudios incluidos podrían haber contribuido a la heterogeneidad clínica y estadística. Los estudios se diferenciaron en la gravedad de los pacientes incluidos (valorada a través del PASI basal), duración (entre 8 y 24 semanas) y calidad.</p>
Calidad	2++	2+	2+

NOTA: Se ha considerado además, en base a consenso de expertos, la relevancia clínica, es decir, la mínima diferencia entre los tratamientos que se va considerar clínicamente relevante. La calidad de la evidencia obtenida en los estudios de comparaciones indirectas descendería de 2++/2+ a 4.

Juicio ponderado: ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en el periodo de inducción?

1. Volumen de la evidencia científica

Para responder a esta pregunta de investigación se localizó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias y dos metanálisis con comparaciones indirectas (informe de la CADTH, Lin VW, *et al.* y Baker EL, *et al.*) (11 – 13). En los tres casos los estudios están bien realizados (nivel de evidencia científica 2++ y 2+).

Entre las limitaciones detectadas, cabe destacar que los ECAs incluidos en los estudios son heterogéneos y las características basales de los pacientes (principalmente el PASI basal) varían entre ellos. Los pacientes de los ECAs de infliximab son los que tienen mayor PASI basal (mediana de 23), pacientes más graves. En el resto de fármacos y estudios, el PASI oscila entre 16 y 21 (11).

Por otra parte, para etanercept, los datos utilizados en los análisis se corresponden con los obtenidos en los estudios en la semana 12, ya que en ese periodo, el fármaco se evaluaba frente a placebo. Sin embargo, etanercept no alcanza la eficacia máxima en esta población hasta la semana 24. Por tanto, los resultados considerados en los análisis infraestimarían la eficacia de etanercept frente a los demás agentes biológicos.

2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización

Los resultados obtenidos en estos estudios son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Por otra parte, las variables que se utilizan en los estudios son las que se recomiendan para la evaluación de esta patología.

3. Consistencia

Los resultados de eficacia, en términos PASI 75, del informe de la CADTH y del estudio de Lin VW, *et al.* son consistentes entre ellos (posicionan a infliximab como el más efectivo, seguido de ustekinumab, adalimumab y etanercept). Sin embargo, éstos difieren de los de Baker EL, *et al.*, en el que los análisis de comparaciones indirectas sugieren que no existen diferencias entre los cuatro agentes biológicos evaluados en términos de variables no PASI.

Por otra parte, los resultados de la comparación indirecta entre ustekinumab y etanercept son consistentes con los obtenidos a través de evidencia directa del ECA ACCEPT.

4. Relevancia/impacto clínico

Asumiendo el valor de 14 % como el límite de la relevancia clínica (ECA ACCEPT) para la variable PASI 75, se puede considerar que no existen diferencias clínicamente relevantes en el periodo de inducción entre ustekinumab 45 mg y adalimumab, ni entre adalimumab y etanercept 50 mg/bisemanal. Si se asume el valor de 20 % como el límite de la relevancia clínica (ECA CHAMPION) en términos de PASI 75, además se podría considerar que no existen diferencias clínicamente relevantes entre ustekinumab 45 mg y etanercept 50 mg/bisemanal.

Juicio ponderado: ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en el periodo de inducción? (Continuación)	
5. Otros factores	
Nada reseñable.	
6. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
– Infiximab a la dosis de 5 mg/kg parece ser más eficaz que etanercept, adalimumab, ustekinumab, y metotrexato para alcanzar el PASI 75 en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave, en base a comparaciones indirectas (CADTH) (11).	2++
– Ustekinumab puede ser más eficaz que adalimumab, etanercept y alefacept (no autorizado por la EMA), pero no más eficaz que infliximab, en términos de PASI 75 (Lin VW, <i>et al.</i>) (12).	2+
– Los análisis de comparaciones indirectas sugieren que no existen diferencias en términos de eficacia en variables no PASI entre los cuatro agentes biológicos evaluados (Baker EL, <i>et al.</i>) (13).	2+
– No existen diferencias clínicamente relevantes (en base a comparaciones indirectas no ajustadas) en el periodo de inducción entre ustekinumab 45 mg y adalimumab, ni entre adalimumab y etanercept 50 mg/bisemanal.	4
7. Recomendación	Grado de recomendación
– Infiximab presenta mayor rapidez de acción y por tanto podría ser valorado en primer lugar para los pacientes con mayor gravedad inicial.	C
– La eficacia de ustekinumab 45 mg y adalimumab puede considerarse similar en el periodo de inducción. Por tanto, cualquiera de los dos fármacos podría utilizarse en esta fase del tratamiento.	D
– La eficacia de adalimumab y etanercept 50 mg bisemanal puede considerarse similar en el periodo de inducción. Por tanto, cualquiera de los dos fármacos podría utilizarse en esta fase del tratamiento.	D
– En el periodo de inducción, ustekinumab 45 mg y etanercept 50 mg bisemanal no presentan una eficacia similar.	D

Anexo 4. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en el periodo de mantenimiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN)						
Autor y año Tipo de estudio (características)	Revisión sistemática (Lucka TC, et al.) (14).	Estudio de intervención no aleatorizado (Gordon K, et al.) (15).	Estudio de intervención no aleatorizado (Igarashi A, et al.) (16).	Estudio observacional (Fernández-Torres et al.) (17).		
Población	Pacientes adultos <i>naïve</i> y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.					
Intervención/variables resultado consideradas	Intervención: tratamiento con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA.	Intervención: tratamiento con adalimumab a las dosis autorizadas por la EMA.	Intervención: tratamiento con ustekinumab a las dosis autorizadas por la EMA.	Intervención: tratamiento con etanercept a las dosis autorizadas por la EMA.		
	Resultados: PASI 75.					
Resultados	Lucka TC, <i>et al.</i> concluyeron que infiximab y ustekinumab pueden considerarse los tratamientos más eficaces para la psoriasis tras 24 semanas de tratamiento. La eficacia de etanercept varía considerablemente según la dosificación utilizada. La información disponible en el mantenimiento del tratamiento durante más de 24 semanas es muy escasa y heterogénea. En adalimumab e infiximab existe una tendencia hacia la pérdida de eficacia tras 24 semanas. En relación a ustekinumab no existen estudios que proporcionen información suficiente para obtener conclusiones tras más de 28 semanas de tratamiento.	La eficacia en términos de PASI 75 en pacientes en tratamiento con adalimumab muestra una tendencia a disminuir entre las semanas 36 y 144.	La eficacia de ustekinumab, en términos de PASI 75, tiende a mantenerse a largo plazo.	La respuesta máxima a etanercept se alcanza entre los meses 6 y 9 y permanece estable hasta los dos años tras el inicio del tratamiento.		
		Terapia biológica	Estudio	n	Semana	PASI 75
		Infiximab	Lucka TC, <i>et al.</i> 2012	301	50	61 %
		Ustekinumab 90 mg	Igarashi A, <i>et al.</i> 2012	62	64	78,6 %
		Ustekinumab 45 mg	Igarashi A, <i>et al.</i> 2012	64	64	65 %
		Adalimumab	Gordon K, <i>et al.</i> 2012	345	60	59 %
Etanercept 2x25 mg/semana	Fernández-Torres RM, <i>et al.</i> 2013	76	72	55,6 %		

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) (Continuación)				
Autor y año Tipo de estudio (características)	Revisión sistemática (Lucka <i>et al.</i>) (14).	Estudio de intervención no aleatorizado (Gordon <i>et al.</i>) (15).	Estudio de intervención no aleatorizado (Igarashi <i>et al.</i>) (16).	Estudio observacional (Fernández-Torres <i>et al.</i>) (17).
Comentarios	Se debe tener en cuenta que el análisis de los resultados a largo plazo está limitado por problemas metodológicos debido a los diferentes diseños en los estudios y al manejo de las retiradas. No se localizaron estudios de eficacia a largo plazo de ustekinumab. Tampoco se localizaron estudios en los que etanercept se administrara a la dosis autorizada por la EMA en el periodo de mantenimiento (25 mg/bisemanales). Por otra parte, el estudio en el que se evaluó adalimumab a largo plazo incluyó un escaso número de pacientes (n=45).	–	El estudio se llevó a cabo en población japonesa, que, tal y como señalan los autores en la discusión, presenta un polimorfismo que predispone a una mejor respuesta al tratamiento. No obstante, los resultados obtenidos son consistentes con los de los ensayos clínicos pivotaes (PHOENIX 1 y 2). Por otra parte, los pacientes incluidos tenían un PASI basal del orden de 30, siendo la gravedad basal superior a la de pacientes incluidos en otros estudios con ustekinumab, e incluso que la de los pacientes incluidos en los ECAs de infliximab.	–
Calidad	2++	2+	2+	3

NOTA: Se ha considerado además, en base a consenso de expertos, la relevancia clínica, es decir, la mínima diferencia entre los tratamientos que se va considerar clínicamente relevante. En base a esto la calidad de la evidencia obtenida en los estudios de comparaciones indirectas descendería de 2++/2+/3 a 4.

Juicio ponderado: ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor beneficio en el periodo de mantenimiento?

1. Volumen de la evidencia científica

Para responder a esta pregunta de investigación no se localizó evidencia directa, ni indirecta ajustada que comparase los cuatro medicamentos en el periodo de mantenimiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. No obstante, se localizó una revisión sistemática, dos estudios de intervención no aleatorizados y un estudio observacional. La revisión está bien realizada, y en el resto de los estudios la calidad viene limitada por el diseño de los mismos; especialmente en el caso de etanercept, fármaco para el cual las conclusiones se establecen en base a un estudio observacional.

Así, la información disponible en el mantenimiento del tratamiento durante más de 24 semanas es muy escasa y heterogénea.

2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización

Los resultados obtenidos en estos estudios son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual (a excepción del estudio de Igarashi A, *et al.*, que se realiza en una población japonesa).

Por otra parte, las variables que se utilizan en los estudios son las que se recomiendan para la evaluación de esta patología.

3. Consistencia

Los resultados de eficacia, en términos de PASI 75, son consistentes entre los distintos estudios.

En el caso de infliximab, la única evidencia considerada (tendencia a la pérdida de eficacia a largo plazo) proviene de estudios de intervención no aleatorizados incluidos en la revisión de Lucka TC, *et al.*; para ustekinumab (mantenimiento de la eficacia a largo plazo) la única evidencia considerada es el estudio de Igarashi A, *et al.* Para adalimumab, Lucka TC, *et al.* y Gordon K, *et al.* coinciden en la pérdida de eficacia a largo plazo. Finalmente, para etanercept, el estudio observacional de Fernández-Torres RM, *et al.* concluye que este fármaco mantiene la eficacia a largo plazo e incluso la aumenta.

4. Relevancia/impacto clínico

Asumiendo el valor de 14 % como el límite de la relevancia clínica en términos de PASI 75 (ECA ACCEPT), no existen diferencias clínicamente relevantes entre infliximab, ustekinumab 45 mg, adalimumab y etanercept.

Juicio ponderado: ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor beneficio en el periodo de mantenimiento?. Continuación	
5. Otros factores	
Nada reseñable.	
6. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
<p>La eficacia en términos de PASI 75 en pacientes en tratamiento con:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Infliximab muestra una tendencia a disminuir a largo plazo (Lucka TC, <i>et al.</i>) (14). – Adalimumab muestra una tendencia a disminuir a largo plazo (Gordon K, <i>et al.</i>) (15). – Ustekinumab tiende a mantenerse a largo plazo (Igarashi A, <i>et al.</i>) (16). – Etanercept tiende a mantenerse a largo plazo e incluso aumenta respecto al periodo de inducción de 12 semanas iniciales (Fernández-Torres RM, <i>et al.</i>) (17). – No existen diferencias clínicamente relevantes (en base a comparaciones indirectas no ajustadas) entre infliximab, ustekinumab 45 mg, adalimumab y etanercept. 	<p>2++</p> <p>2+</p> <p>2+</p> <p>3</p> <p>4</p>
7. Recomendación	Grado de recomendación
Infliximab, ustekinumab 45 mg, adalimumab y etanercept 25 mg/bisemanales pueden considerarse similares en el periodo de mantenimiento. Por tanto, cualquiera de los cuatro fármacos podría utilizarse en esta fase del tratamiento.	D

Anexo 5. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en pacientes pretratados con las mismas con psoriasis en placas moderada-grave

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN)			
Autor y año Tipo de estudio (características)	Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con psoriasis publicada por el NICE en octubre de 2012 (18).		
Población	Pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave pretratados con agentes biológicos.		
Intervención/variables resultado consideradas	Intervención: Tratamiento con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA.		
	Resultados: PASI 90, PASI 75 y PASI 50.		
Resultados	Los resultados sobre la eficacia del tratamiento con agentes biológicos en pacientes pretratados son limitados y muy heterogéneos. El tratamiento en segunda línea con biológicos presenta beneficios clínicos, sin embargo, no existe evidencia sólida que determine el orden de utilización de los mismos.	Secuencias de tratamiento para las que existe evidencia	Secuencias de tratamiento para las que no existe evidencia
		<ul style="list-style-type: none"> – Etanercept > ustekinumab. – Infiximab > adalimumab. – Etanercept > adalimumab. – Infiximab > etanercept. 	<ul style="list-style-type: none"> – Adalimumab > etanercept. – Adalimumab > ustekinumab. – Ustekinumab > anti-TNF.
Comentarios	<p>La definición de exposición previa a agentes biológicos varía entre los distintos estudios, algunos la consideran como fracaso terapéutico a los mismos, otros distinguen entre haber recibido tratamiento previo o no con biológicos y otros incluyen tanto fracaso terapéutico como haber recibido tratamiento.</p> <p>Entre los estudios observacionales, sólo uno tuvo en cuenta para el análisis los factores de confusión. Éstos pueden condicionar las conclusiones a las que se llegan.</p> <p>Por otra parte, para infiximab los resultados se expresan de manera agregada para las dosis de 3 y 5 mg/kg.</p> <p>Pero la principal limitación es que la mayoría de los estudios incluidos son de corta duración y, por tanto, no son representativos del tratamiento de una enfermedad crónica. Sólo tres estudios dan resultados tras 12 meses de tratamiento.</p>		
Calidad	2++		

Juicio ponderado: ¿Alguno de los medicamentos biológicos presenta mayor eficacia en pacientes pretratados con los mismos?	
1. Volumen de la evidencia científica	
<p>Para responder a esta pregunta de investigación se localizó una revisión sistemática (18). La revisión está bien realizada, estando limitado su nivel de evidencia científica por incluir estudios observacionales.</p> <p>Así, la información disponible para la eficacia de medicamentos biológicos en pacientes pretratados con los mismos es muy escasa y heterogénea.</p>	
2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización	
<p>Los resultados obtenidos en estos estudios son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.</p> <p>Por otra parte, las variables que se utilizan en los estudios son las que se recomiendan para evaluar esta patología.</p>	
3. Consistencia	
<p>En la mayoría de los estudios no se observaron diferencias estadísticamente significativas para las variables de eficacia entre pacientes <i>naïve</i> y pretratados. Aquellos en los que los pacientes pretratados presentaban resultados de eficacia significativamente peores, no obstante, las tasas de respuesta fueron elevadas.</p> <p>Por otra parte, para aquellos biológicos en los que existen estudios comparativos con placebo en pacientes pretratados con estos agentes concluyen que los resultados de eficacia son mejores para el grupo tratamiento.</p> <p>Por tanto, los estudios incluidos en esta revisión son consistentes entre sí.</p>	
4. Relevancia/impacto clínico	
<p>La evidencia disponible es limitada, y, por tanto, no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma.</p> <p>Son necesarios más estudios que evalúen la eficacia de los agentes biológicos en pacientes pretratados con los mismos a más largo plazo, así como estudios con diseño <i>head-to-head</i>.</p>	
5. Otros factores	
Nada reseñable.	
6. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
Los resultados para la eficacia del tratamiento con agentes biológicos en pacientes pretratados son limitados y muy heterogéneos. El tratamiento en segunda línea con biológicos presenta beneficios clínicos, sin embargo, no existe evidencia sólida que determine el orden de utilización de los mismos (18).	2++
7. Recomendación	Grado de recomendación
El tratamiento en segunda línea con biológicos presenta beneficios clínicos, sin embargo, no existe evidencia sólida que determine el orden de utilización de los mismos.	B

Anexo 6. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la eficacia de las terapias biológicas en régimen continuo *versus* régimen intermitente en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN).			
Autor y año Tipo de estudio (características)	Revisión sistemática (Brezinski A, et al.) (19).	ECA (Papp K, et al.) (20).	ECA (Reich K, et al.) (21).
Población	Pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.		
Intervención/variables resultado consideradas	Intervención: Tratamiento con un agente biológico (infiximab o etanercept o adalimumab o ustekinumab) en régimen intermitente.	Intervención: tratamiento con adalimumab en régimen intermitente.	Intervención: tratamiento con infiximab en régimen intermitente.
	Resultados: PASI 50, PASI 75, PASI 90, valoración global del clínico (PGA) y tiempo hasta recaída.	Resultados: PASI 75, PASI 90 y PASI 100.	Resultados: PASI 50, PASI 75, PASI 90, PGA, DLQI y SF-36.
Resultados	En base a las variables PASI, PGA y tiempo hasta recaída, la respuesta para los cuatro agentes biológicos es superior para el grupo con tratamiento continuo.	La respuesta PASI 75 en la semana 108 (OLE) fue similar entre ambos grupos (75 % en el grupo continuo y 73 % en el grupo intermitente).	La respuesta PASI 75 fue superior para el grupo con tratamiento continuo; así para la semana 52 fue del 80 % mientras que fue del 47 % en el grupo intermitente. Lo mismo ocurrió para las variables PASI 50 y 90 y puntuación PGA.
Comentarios	Los periodos de interrupción de tratamiento y el número de ciclos interrupción/retratamiento difieren entre los distintos estudios. Además, las distintas definiciones de recaída y la variabilidad de medidas de los resultados, imposibilitan la realización de una síntesis cuantitativa dentro de cada grupo de estudios para un mismo agente biológico y de comparaciones indirectas entre los distintos agentes biológicos.	La principal limitación de este estudio es la existencia de un único ciclo de interrupción del tratamiento con adalimumab.	Este estudio finalizó de forma prematura, debido al elevado número de reacciones adversas graves relacionadas con la infusión en el grupo intermitente. Por tanto, los resultados de eficacia deben ser interpretados con cautela**.
Calidad	1+	1+	1-

**en términos de seguridad, en el caso de infiximab, el esquema con ciclos de reinducción en las semanas 0, 2 y 6, cada vez que el paciente recaee, presenta más efectos adversos graves relacionados con la infusión del fármaco que la administración de tratamiento intermitente con infiximab según necesidad, pero con infusiones únicas separadas al menos cuatro semanas entre sí.

Juicio ponderado: ¿Presentan una eficacia comparable los regímenes intermitentes y continuos en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave?

1. Volumen de la evidencia científica

Para responder a esta pregunta de investigación se localizó una revisión sistemática y dos ECAs. La revisión está bien realizada (nivel de evidencia científica 1+), así como el estudio de Papp K, *et al.* (nivel de evidencia científica 1+). Sin embargo, el estudio de Reich K, *et al.* presenta un nivel de evidencia inferior (1-), ya que finaliza precozmente y los resultados de eficacia, por tanto, deben ser interpretados con cautela por riesgo de sesgos.

La evidencia científica disponible presenta importantes limitaciones. Tanto el periodo de interrupción de tratamiento como el número de ciclos interrupción/retratamiento difieren entre los distintos estudios. Además, se recogen distintas variables de eficacia así como distintas definiciones de recaída, lo que imposibilita posibles comparaciones entre los distintos agentes biológicos.

2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización

Los resultados obtenidos en estos estudios son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.

Por otra parte, los estudios no utilizan variables comunes, lo que dificulta extraer conclusiones generalizables.

3. Consistencia

Los estudios incluidos en la revisión de Brezinski EA, *et al.* son consistentes entre sí en el sentido de que concluyen, para los cuatro agentes biológicos, mejores resultados de eficacia para el régimen continuo que para el intermitente.

Los resultados de Reich K, *et al.* también son consistentes con los de la revisión, ya que establecen una mayor eficacia del régimen continuo para infliximab. Sin embargo, en el estudio de Papp K, *et al.* las conclusiones difieren de las de los estudios anteriores, ya que establecen que el régimen intermitente con adalimumab presenta resultados en eficacia similares al régimen continuo. No obstante, en este estudio, en el grupo intermitente sólo existió un único periodo de interrupción del tratamiento seguido de retratamiento durante dos años.

4. Relevancia/impacto clínico

La evidencia disponible es limitada y heterogénea, así, no pueden establecerse recomendaciones claras en base a la misma.

Son necesarios más estudios que evalúen la eficacia de los agentes biológicos en régimen intermitente *versus* régimen continuo.

Juicio ponderado: ¿Presentan una eficacia comparable los regímenes intermitentes y continuos en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave? (Continuación)	
5. Otros factores	
Nada reseñable.	
6. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
– El tratamiento continuo con agentes biológicos implica mejores resultados de eficacia que el tratamiento intermitente (Brezinski EA, <i>et al.</i>) (19).	1+
– Para los pacientes con respuesta PASI 75 sostenida a adalimumab, la eficacia a largo plazo del grupo retratamiento tras un periodo de interrupción (19 semanas) fue similar a la alcanzada con más de tres años de tratamiento continuo con adalimumab cada dos semanas (Papp K, <i>et al.</i>) (20).	1+
– En pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave el tratamiento continuo con infliximab es más eficaz que el tratamiento intermitente (Reich K, <i>et al.</i>) (21).	1-
7. Recomendación	Grado de recomendación
En la comparación para cada agente biológico del tratamiento continuo frente a regimenes intermitentes, ambos esquemas son eficaces. En pacientes con enfermedad estable se podría iniciar un régimen intermitente de tratamiento con los agentes con mejores condiciones de uso en práctica clínica habitual (etanercept y adalimumab).	B

Anexo 7. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la seguridad de las terapias biológicas en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN)					
Autor y año Tipo de estudio (características)	Una revisión de la seguridad a largo plazo (un año) de las terapias biológicas (Rustin MHA, et al.) (22).	Estudio de la seguridad y la tolerabilidad de etanercept (Parisier DM, et al.) (23).	Estudio consistente en un análisis integrado de la seguridad de adalimumab (Leonardi C, et al. 2011) (24).	Estudio de la seguridad de ustekinumab (Papp KA, et al. 2013) (25).	Revisión sistemática y metanálisis cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de cáncer, infección grave e infección no grave asociada al uso de agentes anti-TNF en pacientes adultos con psoriasis en placas y artritis psoriásica (Dommasch ED, et al.) (26).
Población	Pacientes adultos <i>naïve</i> y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.				
Intervención	Tratamiento con un agente biológico (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA.	Etanercept a las dosis de 25 mg semanales y 50 mg semanales en el periodo de mantenimiento.	Adalimumab administrado a dosis de 40 mg bisemanales en el periodo de mantenimiento.	Ustekinumab a las dosis 45 mg y 90 mg cada 12 semanas en el periodo de mantenimiento.	Infiximab a las dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas en el periodo de mantenimiento.
Variables resultado	EA, EAG, infecciones, infecciones graves, neoplasias graves y eventos CV graves.	EA no infecciosos, EA infecciosos, EAG no infecciosos, EAG infecciosos, neoplasias, neoplasia de piel de tipo no melanoma y eventos clínicos relevantes.	EA, EA infecciosos, EAG, EAG infecciosos, neoplasias (excluyendo CCNM), CCNM, linfoma, EA mortales, infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis), tuberculosis, insuficiencia cardíaca congestiva reacción alérgica, enfermedad desmielinizante y síndrome tipo lupus.	EA, EAG incluyendo mortalidad, EA que implican discontinuación y EA de interés.	EA infecciosos, EAG infecciosos, CCNM y otras neoplasias.

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) (Continuación)							
Autor y año Tipo de estudio (características)	Una revisión de la seguridad a largo plazo (un año) de las terapias biológicas (Rustin MHA, et al.) (22).	Estudio de la seguridad y la tolerabilidad de etanercept (Parisier DM, et al.) (23).	Estudio consistente en un análisis integrado de la seguridad de adalimumab (Leonardi C, et al. 2011) (24).	Estudio de la seguridad de ustekinumab (Papp KA, et al. 2013) (25).	Revisión sistemática y metanálisis cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de cáncer, infección grave e infección no grave asociada al uso de agentes anti-TNF en pacientes adultos con psoriasis en placas y artritis psoriásica (Dommasch ED, et al.) (26).		
Resultados	En general, las terapias biológicas fueron bien toleradas en los estudios a largo plazo. Los agentes biológicos presentaron un perfil de reacciones adversas similar.	La tasa de exposición pacientes-año fue de 651,7 para etanercept, de 2.854,1 para adalimumab, de 8998 para ustekinumab y de 278 para infliximab.					
		Variables de seguridad (expresadas como eventos*100 pacientes-año)	Etanercept (Parisier DM, et al. 2011, grupo A)	Adalimumab (Leonardi C, et al. 2011, población EOW)	Ustekinumab 45 mg (Papp KA, et al. 2013)	Ustekinumab 90 mg (Papp KA, et al. 2013)	Infliximab 5 mg/kg (Dommasch ED, et al. 2011)
		EA infecciosos	141,9	74,7	89,8	84,1	93,17
		EAG infecciosos	1,1	1,37	0,98	1,19	1,8
		CCNM	1,53	0,74	0,64	0,44	1,4
		Otras neoplasias (excluido CCNM)	0,92	0,60	0,59	0,61	0
		Mortalidad	0,61	0,14	0,13	0,29	—

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN) (Continuación)					
Autor y año Tipo de estudio (características)	Una revisión de la seguridad a largo plazo (un año) de las terapias biológicas (Rustin MHA, <i>et al.</i>) (22).	Estudio de la seguridad y la tolerabilidad de etanercept (Parisier DM, <i>et al.</i>) (23).	Estudio consistente en un análisis integrado de la seguridad de adalimumab (Leonardi C, <i>et al.</i> 2011) (24).	Estudio de la seguridad de ustekinumab (Papp KA, <i>et al.</i> 2013) (25).	Revisión sistemática y metanálisis cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de cáncer, infección grave e infección no grave asociada al uso de agentes anti-TNF en pacientes adultos con psoriasis en placas y artritis psoriásica (Dommasch ED, <i>et al.</i>) (26).
Comentarios	La principal limitación de este estudio es la heterogeneidad de los distintos ensayos clínicos que incluye. Por otra parte, describe los resultados pero no los agrupa.	Para la seguridad a largo plazo los estudios no están controlados con placebo. Por otra parte algunos eventos adversos son muy raros y los intervalos de confianza al 95 % son muy amplios.	La principal limitación de este estudio es la heterogeneidad de los distintos ensayos clínicos que incluye.	La falta de datos de los grupos intervención frente a placebo, más allá del primer periodo en el que sí están controlados, puede haber confundido la evaluación de las diferencias entre las dosis de los dos grupos. Por diseño, sólo los estudios PHOENIX evalúan el impacto del tratamiento con ustekinumab hasta los 5 años de seguimiento.	La principal limitación de este estudio es el periodo de seguimiento (corto plazo). Por otra parte, ofrece los resultados de seguridad de una manera agregada, y, por lo tanto, en este análisis no pudo determinarse el riesgo concreto de los resultados individuales según tipo de infección o neoplasia.
Calidad	1+	1+	1+	1+	1++

NOTA: La evidencia disponible deriva de comparaciones indirectas no ajustadas, por ello, la calidad de la evidencia obtenida descendería a 4 (consenso de expertos).

Juicio ponderado: ¿Presentan los cuatro medicamentos biológicos una seguridad comparable en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave?
1. Volumen de la evidencia científica
Para responder a esta pregunta de investigación no se localizó evidencia directa, ni indirecta ajustada. No obstante, se obtuvieron 5 estudios, que incluían ensayos clínicos con poco riesgo de sesgos.
2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización
Los resultados obtenidos de estos estudios son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.
3. Consistencia
No se puede valorar ya que la revisión que incluye los cuatro biológicos (Rustin MHA, <i>et al.</i>) (22) no metanaliza los resultados y no se pueden comparar por tanto con los resultados de las revisiones individuales de cada fármaco.
4. Relevancia/impacto clínico
Los agentes biológicos parecen presentar un perfil de seguridad similar y la incidencia de eventos adversos graves es baja. Los fármacos fueron bien tolerados en los estudios a largo plazo, y no presentaron toxicidad dosis o tiempo dependiente.
5. Otros factores
Nada reseñable.

Juicio ponderado: ¿Presentan los cuatro medicamentos biológicos una seguridad comparable en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave? (Continuación)	
6. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
<ul style="list-style-type: none"> – Los agentes biológicos presentan un perfil de reacciones adversas similar (Rustin MHA, <i>et al.</i> 2012) (22). – Etanercept es un fármaco bien tolerado a largo plazo, sin presentar toxicidad dosis o tiempo dependiente (Parisier <i>et al.</i>) (23). – Adalimumab presenta un perfil beneficio-riesgo favorable y similar al de otros fármacos anti-TNF. No presenta toxicidad acumulativa y la tasa de eventos adversos es, generalmente estable a lo largo del tiempo o disminuye al aumentar el tiempo de exposición (Leonardi C, <i>et al.</i>) (24). – La tasa de eventos adversos de ustekinumab es comparable a la del resto de biológicos. No se observa toxicidad relacionada con la dosis ni toxicidad acumulativa al aumentar el periodo de exposición (Papp KA, <i>et al.</i>) (25). – Tanto las infecciones (graves y no graves) como las neoplasias se producen con mayor frecuencia en el grupo en tratamiento con infliximab que en el grupo placebo (Dommasch ED, <i>et al.</i>) (26). – La tasa de exposición pacientes-año difiere entre los cuatro fármacos de forma significativa. En base a comparaciones indirectas no ajustadas: Etanercept presenta mayor tasa de mortalidad, EAG infecciosos y cáncer cutáneo de tipo no melanoma por 100 paciente-año, seguido de ustekinumab y adalimumab que presentan tasas similares. Infliximab, pese a ser el biológico en el que el periodo de seguimiento es inferior, es el que mayor tasa de EAG infecciosos presenta. Por ello, el grupo de expertos considera que la evidencia disponible es insuficiente para sugerir diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre los 4 medicamentos. 	<p style="text-align: center;">1+</p> <p style="text-align: center;">1+</p> <p style="text-align: center;">1+</p> <p style="text-align: center;">1+</p> <p style="text-align: center;">1+++</p> <p style="text-align: center;">4</p>
7. Recomendación	Grado de recomendación
Los agentes biológicos presentan un perfil de seguridad similar y la incidencia de eventos adversos graves es baja. Por tanto, cualquiera de los cuatro fármacos podría utilizarse en el tratamiento en el periodo de mantenimiento.	D

Anexo 8. Coste-eficacia incremental durante el primer año de tratamiento con agentes biológicos (en base a los resultados de eficacia en el período de mantenimiento)

Agente biológico	Dosis	Eficacia incremental PASI 75		Coste unitario (€)	Coste tratamiento/año (€)	Coste-eficacia incremental
		Semana	%			
Adalimumab	80 mg + 40 mg/2 semanas	60	59	534,71 (jeringa 40 mg)	14.972	25.376
Etanercept	2*25 mg/semana	72	55,6	123,14 (jeringa 25 mg)	12.807	23.034
Infliximab	5 mg/Kg (70 kg: 400 mg sin aprovechar los viales) Semanas 0,2 y 6, después cada 8 semanas	50	61	557,73 (vial 100 mg)	17.847	29.257
Infliximab	5 mg/Kg (70 kg: 350 mg aprovechando los viales) Semanas 0,2 y 6, después cada 8 semanas	50	61	557,73 (vial 100 mg)	15.616	25.600
Infliximab	5 mg/Kg (100 kg: 500 mg) Semanas 0,2 y 6, después cada 8 semanas	50	61	557,73 (vial 100 mg)	22.309	36.572
Ustekinumab	45 mg Semanas 0 y 4, después cada 12 semanas	64	65	3.174,35 (vial 45 mg)	19.046	29.301
Ustekinumab	90 mg Semanas 0 y 4, después cada 12 semanas	66	76,7	3.174,35 (vial 45 mg)	38.092	49.664

Adalimumab: Inducción 80 mg (día 0) 2 dosis de 40 mg + mantenimiento (desde semana 1 cada 2 semanas) 26 dosis de 40 mg.

Etanercept: 104 dosis (dos veces a la semana).

Infliximab: Inducción 3 dosis (semana 0,2 y6) + mantenimiento (desde semana 14) 5 dosis.

Ustekinumab: Inducción 2 dosis (semana 0 y 4) + mantenimiento (desde semana 16) 4 dosis

Recomendación	Grado de recomendación
La terapia biológica más coste-efectiva, independientemente del peso del paciente, es etanercept (50 mg semanales), seguida de adalimumab y posteriormente infliximab. Ustekinumab (ambas dosis) es el fármaco menos coste-efectivo, considerando los precios máximos autorizados y teniendo en cuenta únicamente los costes directos.	D

Anexo 9. Resumen y clasificación de la evidencia científica para los criterios de inicio de tratamiento con agentes biológicos

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN)			
Autor y año Tipo de estudio (características)	Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con psoriasis, publicada por el NICE en octubre de 2012 (18).		
Población	Pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.		
Intervención/variables resultado consideradas	Criterios de inicio de tratamiento con agentes biológicos.		
Resultados	<p>Adalimumab, etanercept y ustekinumab</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI basal > 10 - DLQI > 10 - Pacientes adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas [incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia]. 	<p>Infliximab</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI basal > 20 - DLQI > 18 - Pacientes adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas [incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia]. 	<p>En pacientes pretratados con agentes biológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Falta de respuesta al primer tratamiento con biológicos (en la semana 12 para etanercept, en la semana 10 para infliximab y en la semana 16 para adalimumab y ustekinumab) (fracaso primario). - El paciente responde inicialmente al primer tratamiento con biológicos pero posteriormente pierde respuesta (fracaso secundario). - Cuando el tratamiento con el primer agente biológico no es bien tolerado o presenta contraindicaciones.
Comentarios	-		
Calidad	4		1++* (etanercept, adalimumab e infliximab) y 4 (ustekinumab).
<p>*Este nivel de evidencia se asigna en base a los ECAs pivotaes de cada agente biológico, referenciados en las guías de evaluación de tecnologías del NICE para cada uno de ellos (NICE 3, 28 – 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18).</p>			

Juicio ponderado: ¿Cuáles deberían ser los criterios de inicio del tratamiento?	
1. Volumen de la evidencia científica	
Para responder a esta pregunta de investigación se localizó la guía de práctica clínica del NICE para el manejo de la psoriasis. Se trata de una guía de buena calidad y recomendable para su uso.	
2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización	
Los resultados obtenidos de la misma son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos en los estudios no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Por otra parte, las variables que se utilizan en los estudios son las que se recomiendan para esta patología.	
3. Consistencia	
No procede.	
4. Relevancia/impacto clínico	
Las conclusiones derivadas de esta guía son de elevada aplicabilidad en la práctica clínica habitual y de gran utilidad en el manejo de pacientes con psoriasis.	
5. Otros factores	
Nada reseñable.	
EN PACIENTES <i>NAÏVE</i> A AGENTES BIOLÓGICOS	
6A. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
Se establecen los criterios de inicio de tratamiento con agentes biológicos en pacientes <i>naïve</i> a los mismos. Dichos criterios coinciden para adalimumab, etanercept y ustekinumab y son más restrictivos para infliximab, que queda reservado para pacientes más graves (guía NICE) (18).	4

Juicio ponderado: ¿Cuáles deberían ser los criterios de inicio del tratamiento? (Continuación)		
7A. Recomendación		Grado de recomendación
Criterios de inicio en pacientes <i>naïve</i>:		
Adalimumab, etanercept y ustekinumab	Infliximab	D
<ul style="list-style-type: none"> – PASI basal > 10 – DLQI > 10 – Pacientes adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas [incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia]. 	<ul style="list-style-type: none"> – PASI basal > 20 – DLQI > 18 – Pacientes adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas [incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia]. 	
EN PACIENTES PRETRATADOS CON AGENTES BIOLÓGICOS		
6B. Calidad o nivel de la evidencia científica		Nivel de evidencia
<ul style="list-style-type: none"> – Se establecen los criterios de inicio de tratamiento con infliximab y adalimumab en pacientes previamente tratados con agentes biológicos (guía NICE) (16). – El grupo de expertos considera que la evidencia disponible pone de manifiesto que etanercept alcanza su máxima eficacia en la semana 24 y ustekinumab en la 12, momento en el que se debería realizar la evaluación de la respuesta al tratamiento. 		1++ *
		4
7B. Recomendación		Grado de recomendación
Criterios de inicio en pacientes pretratados:		
<ul style="list-style-type: none"> – Falta de respuesta al primer tratamiento con biológicos en la semana 10 para infliximab y en la semana 16 para adalimumab (fracaso primario). – Falta de respuesta al primer tratamiento con biológicos en la semana 24 para etanercept y en la semana 12 para ustekinumab (fracaso primario). – El paciente responde inicialmente al primer tratamiento con biológicos pero posteriormente pierde respuesta (fracaso secundario). – Cuando el tratamiento con el primer agente biológico no es bien tolerado o presenta contraindicaciones. 		A
		D
		A
		–
<p>*Este nivel de evidencia se asigna en base a los ECAs pivotaes de cada agente biológico, referenciados en las guías de evaluación de tecnologías del NICE para cada uno de ellos (NICE 3, 28 – 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18).</p>		

Anexo 10. Resumen y clasificación de la evidencia científica para determinar cuándo se considera el tratamiento eficaz

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN)	
Autor y año Tipo de estudio (características)	Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con psoriasis, publicada por el NICE en octubre de 2012 (16).
Población	Pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
Intervención/variables resultado consideradas	Criterios para determinar que el tratamiento es eficaz.
Resultados	Una respuesta adecuada se define como: <ul style="list-style-type: none"> – reducción del 75 % en la puntuación PASI (PASI 75) o – reducción del 50 % en la puntuación PASI (PASI 50) y reducción de 5 puntos en la escala de calidad de vida (DLQI) desde el inicio del tratamiento.
Comentarios	–
Calidad	1++* (para PASI 75) y 4 (para PASI 50 y DLQI).
*Este nivel de evidencia se asigna en base a los ECAs pivotaes de cada agente biológico, referenciados en las guías de evaluación de tecnologías del NICE para cada uno de ellos (NICE 3, 28 – 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18).	

Juicio ponderado: ¿Cuándo se considera que el tratamiento es eficaz?	
1. Volumen de la evidencia científica	
Para responder a esta pregunta de investigación se localizó la guía de práctica clínica del NICE para el manejo de la psoriasis. Se trata de una guía de buena calidad y recomendable para su uso.	
2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización	
Los resultados obtenidos de la misma son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos en los estudios no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Por otra parte, las variables en base a las que se define respuesta adecuada son las que se recomiendan para monitorizar esta patología.	
3. Consistencia	
No procede.	
4. Relevancia/impacto clínico	
Las conclusiones derivadas de esta guía son de elevada aplicabilidad en la práctica clínica habitual y de gran utilidad en el manejo de pacientes con psoriasis.	
5. Otros factores	
Nada reseñable.	
6. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
– Se define un tratamiento como eficaz en base a las variables PASI 75 (guía NICE) (18).	1++*
– Y PASI 50 y la escala de calidad de vida DLQI (guía NICE) (18).	4
7. Recomendación	Grado de recomendación
Una respuesta adecuada se define como:	
– reducción del 75 % en la puntuación PASI basal (PASI 75) o	A
– reducción del 50 % en la puntuación PASI basal (PASI 50) y reducción de 5 puntos en la escala de calidad de vida (DLQI) desde el inicio del tratamiento.	D
*Este nivel de evidencia se asigna en base a los ECAs pivotaes de cada agente biológico, referenciados en las guías de evaluación de tecnologías del NICE para cada uno de ellos (NICE 3, 28 – 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18).	

Anexo 11. Resumen y clasificación de la evidencia científica para cuándo valorar la eficacia y seguridad tras el inicio del tratamiento y qué criterios determinan la retirada del mismo

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN).																								
Autor y año	Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con psoriasis, publicada por el NICE en octubre de 2012 (18).																							
Tipo de estudio (características)	Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con psoriasis, publicada por el NICE en octubre de 2012 (18).																							
Población	Pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.																							
Intervención/variables resultado consideradas	<ul style="list-style-type: none"> – Momento de evaluación de la eficacia y la seguridad tras el inicio del tratamiento. – Criterios que determinan la retirada del tratamiento. 																							
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Momento de evaluación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Etanercept</td> <td>Semana 12</td> </tr> <tr> <td>Infliximab</td> <td>Semana 10</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>Semana 16</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab</td> <td>Semana 16</td> </tr> </tbody> </table>		Fármaco	Momento de evaluación	Etanercept	Semana 12	Infliximab	Semana 10	Adalimumab	Semana 16	Ustekinumab	Semana 16	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Criterios de retirada</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Etanercept</td> <td>Ausencia de respuesta adecuada en la semana 12</td> </tr> <tr> <td>Infliximab</td> <td>Ausencia de respuesta adecuada en la semana 10</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab</td> <td>Ausencia de respuesta adecuada en la semana 16</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab</td> <td>Ausencia de respuesta adecuada en la semana 16</td> </tr> </tbody> </table>		Fármaco	Criterios de retirada	Etanercept	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 12	Infliximab	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 10	Adalimumab	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 16	Ustekinumab	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 16
	Fármaco	Momento de evaluación																						
	Etanercept	Semana 12																						
	Infliximab	Semana 10																						
	Adalimumab	Semana 16																						
	Ustekinumab	Semana 16																						
Fármaco	Criterios de retirada																							
Etanercept	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 12																							
Infliximab	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 10																							
Adalimumab	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 16																							
Ustekinumab	Ausencia de respuesta adecuada en la semana 16																							
Comentarios	–																							
Calidad	1++* (etanercept, adalimumab e infliximab) y 4 (ustekinumab)																							
*Este nivel de evidencia se asigna en base a los ECAs pivotaes de cada agente biológico, referenciados en las guías de evaluación de tecnologías del NICE para cada uno de ellos (NICE 3, 28 – 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18).																								

Juicio ponderado: ¿Cuándo se valorará la eficacia y seguridad tras el inicio del tratamiento? y ¿Cuáles deberían ser los criterios de retirada del tratamiento?	
1. Volumen de la evidencia científica	
Para responder a esta pregunta de investigación se localizó la guía de práctica clínica del NICE para el manejo de la psoriasis. Se trata de una guía de buena calidad y recomendable para su uso.	
2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización	
Los resultados obtenidos de la misma son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos en los estudios no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Por otra parte, las variables que se utilizan en los estudios son las que se recomiendan para esta patología.	
3. Consistencia	
No procede.	
4. Relevancia/impacto clínico	
Las conclusiones derivadas de esta guía son de elevada aplicabilidad en la práctica clínica habitual y de gran utilidad en el manejo de pacientes con psoriasis.	
5. Otros factores	
Nada reseñable.	
¿CUÁNDO SE VALORARÁ LA EFICACIA Y SEGURIDAD TRAS EL INICIO DEL TRATAMIENTO?	
6A. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
– La evaluación inicial de la eficacia y la seguridad de los agentes biológicos debe realizarse en la semana 10 para infliximab y la semana 16 para adalimumab (guía NICE) (18).	1++*
– El grupo de expertos considera que la evidencia disponible pone de manifiesto que etanercept alcanza su máxima eficacia en la semana 24 y ustekinumab en la 12, momento en el que se debería realizar la evaluación inicial de la eficacia y la seguridad.	4
7A. Recomendación	Grado de recomendación
– La evaluación inicial de la eficacia y la seguridad de los agentes biológicos debe realizarse en la semana 10 para infliximab y en la semana 16 para adalimumab.	A
– La evaluación inicial de la eficacia y la seguridad debe realizarse en la semana 24 para etanercept y en la semana 12 para ustekinumab.	D

Juicio ponderado: ¿Cuándo se valorará la eficacia y seguridad tras el inicio del tratamiento? y ¿Cuáles deberían ser los criterios de retirada del tratamiento? (Continuación)	
¿CUÁLES DEBERÍAN SER LOS CRITERIOS DE RETIRADA DEL TRATAMIENTO?	
6B. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
<ul style="list-style-type: none"> – La ausencia de respuesta adecuada al tratamiento en la semana 10 para infliximab y en la 16 para adalimumab determina el criterio de retirada de dichos agentes biológicos (guía NICE) (18). – El grupo de expertos considera que la evidencia disponible pone de manifiesto que etanercept alcanza su máxima eficacia en la semana 24 y ustekinumab en la 12, momento en el que se debería retirar el tratamiento en ausencia de respuesta. 	<p>1++*</p> <p>4</p>
7B. Recomendación	Grado de recomendación
<ul style="list-style-type: none"> – La ausencia de respuesta adecuada al tratamiento en la semana 10 para infliximab y en la 16 para adalimumab determina el criterio de retirada de dichos agentes biológicos. – La ausencia de respuesta en la semana 24 para etanercept y en la semana 12 para ustekinumab determina el criterio de retirada de los mismos. 	<p>A</p> <p>D</p>
<p>*Este nivel de evidencia se asigna en base a los ECAs pivotaes de cada agente biológico, referenciados en las guías de evaluación de tecnologías del NICE para cada uno de ellos (NICE 3, 28 – 30), cuyas conclusiones se recogen en la guía del NICE para el manejo de la psoriasis (18).</p>	

Anexo 12. Resumen y clasificación de la evidencia científica para la frecuencia de valoración de la eficacia y seguridad en los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz

Tablas de síntesis de la evidencia (SIGN)		
Autor y año Tipo de estudio (características)	Estudio de intervención no aleatorizado (Gordon K, et al. 2012) (15).	Estudio observacional (Fernández-Torres RM, et al. 2013) (17).
Población	Pacientes adultos <i>naïve</i> y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.	
Intervención/variables resultado consideradas	Intervención: Tratamiento con adalimumab a las dosis autorizadas por la EMA.	Intervención: Tratamiento con etanercept a las dosis autorizadas por la EMA.
	Resultados: Frecuencia de valoración de la eficacia y seguridad en los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz.	
Resultados	Seguimiento de los pacientes cada 3 meses.	Seguimiento de los pacientes cada 3 meses.
Calidad	2+	3

Juicio ponderado: ¿Con qué frecuencia se valorará la eficacia y seguridad en los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz?

1. Volumen de la evidencia científica

Para responder a esta pregunta de investigación se localizó un estudio de intervención no aleatorizado y un estudio observacional. En dichos estudios la calidad viene limitada por el diseño de los mismos; especialmente en el caso de etanercept, fármaco para el cual las conclusiones se establecen en base a un estudio observacional.

2. Aplicabilidad y posibilidad de generalización

Los resultados obtenidos de estos estudios son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.

3. Consistencia

Tanto el estudio de intervención no aleatorizado de Gordon K, *et al.* (adalimumab) como el estudio observacional de Fernández-Torres RM, *et al.* (etanercept) coinciden en establecer el seguimiento de los pacientes cada 3 meses.

4. Relevancia/impacto clínico

Las conclusiones derivadas de estos estudios son aplicables a la práctica clínica habitual y de utilidad en el manejo de pacientes con psoriasis.

Juicio ponderado: ¿Con qué frecuencia se valorará la eficacia y seguridad en los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz? (Continuación)	
5. Otros factores	
Nada reseñable.	
6. Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
– La eficacia y la seguridad de adalimumab en pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz, se valora cada 3 meses (Gordon K, <i>et al.</i> (15).	2
– La eficacia y la seguridad de etanercept en pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz, se valora cada 3 meses (Fernández-Torres RM, <i>et al.</i>) (17).	3
El grupo de expertos considera razonable, en base a la práctica clínica, evaluar cada 3 meses la eficacia y la seguridad de los agentes biológicos.	4
7. Recomendación	Grado de recomendación
La eficacia y la seguridad, en los pacientes en los que el tratamiento es inicialmente eficaz, debería evaluarse cada 3 meses. No obstante este periodo queda sujeta a la práctica clínica habitual.	D

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

