

AGENCIA DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DE ANDALUCÍA (AETSA)

## Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave

*Informe de evaluación de medicamentos*

Treatment with biological drugs in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis: relative efficacy, safety and efficiency. *Executive summary*



CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y  
POLÍTICAS SOCIALES

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

*Informe de evaluación de medicamentos*

# **Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave**



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: [aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

Sevilla, septiembre de 2013

2013

INFORME\_2-1



# Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave

*Informe de evaluación de medicamentos*

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

**Autores:** Mercedes Galván-Banqueri, María Auxiliadora Castillo-Muñoz, Carmen Beltrán-Calvo y Teresa Molina-López.

Septiembre de 2013

Galván Banqueri, Mercedes

Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave / Mercedes Galván Banqueri, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Carmen Beltrán Calvo. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

171 p.; 21 x 29,7 cm. – (Informe de evaluación de medicamentos; 2013/2-1)

ISBN: 978-84-15600-32-9

1. Psoriasis / farmacoterapia 2. Receptores del Factor de Necrosis Tumoral / uso terapéutico I. Galván Banqueri, Mercedes II. Castillo Muñoz, María Auxiliadora III. Beltrán Calvo, Carmen IV. Molina López, Teresa V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

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

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

[aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

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

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-32-9

**Cita sugerida:** Galván-Banqueri M, Castillo-Muñoz MA, Beltrán-Calvo C, Molina-López, T. Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.

## Autoría

### **Autores**

Mercedes Galván-Banqueri

María Auxiliadora Castillo-Muñoz

Carmen Beltrán-Calvo

Teresa Molina-López

### **Coordinación**

Carmen Beltrán-Calvo

### **Dirección**

Teresa Molina-López

### **Contribuciones**

CBC, MACM, MGB y TML han intervenido en el planteamiento de la pregunta de investigación y en establecimiento de la metodología de investigación..

CBC ha realizado la coordinación técnica del proyecto.

MACM y MGB han establecido la metodología de evaluación y han realizado la selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados y redacción del informe y conclusiones.

Todos los autores han revisado y aprobado el informe.

**Declaración de intereses:** Todos los autores han realizado una declaración de intereses que se explicita en el Anexo (ver página 171).

## Índice

Listado de abreviaturas.....	9
Resumen ejecutivo.....	11
Executive summary.....	14
Introducción.....	17
Descripción de la psoriasis en placas .....	17
Tratamiento de la psoriasis en placas.....	17
Agentes biológicos .....	17
Referencias .....	22
Justificación.....	23
Objetivos .....	24
<b>Capítulo 1. Eficacia en el periodo de inducción .....</b>	<b>25</b>
Metodología .....	26
Resultados .....	29
Referencias .....	42
Anexos .....	44
Anexo 1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica de eficacia en el periodo de inducción.....	44
Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica de eficacia en el periodo de inducción.....	44
Anexo 3. Evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas.....	45
Anexo 4. Evaluación de la calidad de estudios de comparaciones indirectas .....	46
<b>Capítulo 2. Eficacia en el periodo de mantenimiento.....</b>	<b>51</b>
Metodología .....	52
Resultados .....	56
Referencias.....	68
Anexos .....	70
Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica de la eficacia en el periodo de mantenimiento .....	70
Anexo 2. Escala TREND para la evaluación de la calidad de los estudios de intervención no aleatorizados .....	72

Anexo 3. Escala STROBE para la evaluación de la calidad de los estudios observacionales .....	75
Anexo 4. Motivos de exclusión de los artículos en las búsquedas bibliográficas de eficacia en el periodo de mantenimiento .....	77
Anexo 5. Motivos de exclusión de los artículos en la actualización de la revisión sistemática de eficacia en el periodo de mantenimiento.....	77
Anexo 6. Motivos de exclusión de los artículos en las búsquedas bibliográficas de etanercept en la eficacia en el periodo de mantenimiento.....	78
Anexo 7. Evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas.....	79
<b>Capítulo 3 Eficacia en pacientes pretratados con medicamentos biológicos .....</b>	<b>80</b>
Metodología .....	81
Resultados .....	83
Referencias .....	90
Anexos .....	92
Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	92
Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica .....	92
Anexo 3. AGREE II: Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica.....	93
<b>Capítulo 4. Eficacia terapia intermitente versus terapia continua.....</b>	<b>97</b>
Metodología .....	98
Resultados .....	101
Referencias .....	116
Anexos .....	117
Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	117
Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica.....	118
Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática .....	119
Anexo 4. Evaluación de la calidad de los ECAs incluidos mediante la escala CASPe.....	120
<b>Capítulo 5. Eficacia del tratamiento de regímenes con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico .....</b>	<b>121</b>
Metodología .....	122
Resultados .....	124
Referencias .....	125
Anexos .....	126
Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	126
Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica.....	127

<b>Capítulo 6. Seguridad .....</b>	<b>128</b>
Metodología .....	129
Resultados .....	132
Referencias .....	149
Anexos .....	150
Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	150
Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica .....	151
Anexo 3. Evaluación de la calidad .....	152
<b>Capítulo 7. Eficiencia .....</b>	<b>155</b>
Metodología .....	156
Resultados .....	158
Referencias .....	165
Anexos .....	166
Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	166
Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica .....	166
Anexo 3. Guía CASPe para evaluaciones económicas .....	167
Conclusiones.....	168
1. Eficacia en el periodo de inducción en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave.....	168
2. Eficacia en el periodo de mantenimiento .....	168
3. Eficacia en pacientes pretratados.....	168
4. Eficacia régimen continuo vs régimen intermitente .....	169
5. Eficacia de regímenes con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico .....	169
6. Seguridad.....	169
7. Eficiencia.....	169
Anexo. Declaración de intereses .....	170

## 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*
- CASP:** *Critical Appraisal Skills Programme*
- CASPe:** *Critical Appraisal Skills Programme* adaptado a España
- CCB:** Carcinoma de células basales
- CCS:** Carcinoma de células escamosas
- CCNM:** Cáncer cutáneo de tipo no melanoma
- CEI:** Coste eficacia incremental
- CMT:** Comparaciones mixtas de tratamiento
- CRD:** *Centre for Reviews and Dissemination*
- CV:** Cardiovascular
- DLQI:** *Dermatology Life Quality Index*
- EAs:** Eventos adversos
- EAGs:** Eventos adversos graves
- ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- EINA:** Estudio de intervención no aleatorizado
- EMA:** *European Medicines Agency*
- EOW:** *Every other week*
- EPAR:** *European Public Assessment Report*
- EUnetHTA:** *European network for Health Technology Assessment*
- FAMEs:** Fármacos modificadores de la enfermedad
- FDA:** *Food and Drug Administration*
- FT:** Ficha técnica
- GPC:** Guía de práctica clínica
- GRADE:** *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*
- IC:** Intervalo de confianza
- ICER:** *Incremental cost/efficacy ratio*
- IL:** Interleuquina
- IMC:** Índice de masa corporal

**INAHTA:** *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*

**IV:** Intravenoso

**LOCF:** *Last observation carried forward*

**MACE:** Major adverse cardiovascular events

**MCS:** *Mental Component Summary*

**NE:** No evaluado

**NIHR HTA:** *National Institute for Health Research Health Technology Assessment*

**NYHA:** *New York Heart Association*

**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*)

**PUVA:** *Psoraleno más luz ultravioleta A*

**PVL:** Precio de venta del laboratorio

**QW:** *Once weekly*

**RD:** Diferencia de riesgo

**RR:** Riesgo relativo

**RS:** Revisión sistemática

**SC:** Subcutánea

**SCI:** *Science Citation Index*

**SIGN:** *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**SNC:** Sistema nervioso central

**SSPA:** Servicio Sanitario Público Andaluz

**TNF:** Factor de necrosis tumoral alfa

**UVB:** Ultravioleta B

## Resumen ejecutivo

### Objetivos

- Evaluación de la eficacia comparada de los medicamentos biológicos (infliximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab) en el periodo de inducción en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluación de la eficacia comparada de los medicamentos biológicos en el periodo de mantenimiento en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluación de la eficacia comparada de los medicamentos biológicos en pacientes adultos pretratados con los mismos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluación de la eficacia de los medicamentos biológicos administrados de forma intermitente frente a la administración de forma continua en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluación de la eficacia de los medicamentos biológicos en regimen con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluación de la seguridad comparada de los medicamentos biológicos a largo plazo en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluación de la eficiencia de los medicamentos biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

### Metodología

Para responder a los objetivos, se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las bases de datos (*Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE y Science Citation Index*) 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.

La selección, la 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 ensayo clínico aleatorizado que compara directamente las terapias biológicas en esta población es el estudio ACCEPT, que compara ustekinumab y etanercept en términos PASI 75, se fijó el valor delta del 14 %. Por tanto, este valor se consideró como el límite que determina la relevancia clínica de la diferencia en eficacia.

## **Conclusiones**

### **1. Eficacia en el periodo de inducción**

En base a comparaciones indirectas ajustadas:

- La eficacia en el periodo de inducción, en términos PASI 75, es superior para infliximab a la dosis de 5 mg/kg, seguido de ustekinumab 45 mg y adalimumab. El medicamento con menor eficacia es etanercept a la dosis de 25 mg bisemanales.
- En términos de variables no PASI (valoración global del clínico y calidad de vida), no existen diferencias en eficacia entre los cuatro agentes.

Respecto a la relevancia clínica de estos resultados, excluyendo infliximab que quedaría reservado para 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. Estos resultados en eficacia provienen de comparaciones indirectas no ajustadas.

### **2. Eficacia en el periodo de mantenimiento**

La información disponible en el mantenimiento del tratamiento con medicamentos biológicos durante más de 24 semanas es muy escasa y heterogénea.

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. En pacientes tratados con ustekinumab y etanercept se observa que la eficacia tiende a mantenerse a largo plazo e incluso aumenta, en el caso de etanercept, respecto a la fase de inducción.

En relación a la relevancia clínica de estos resultados, asumiendo las limitaciones derivadas del diseño de los estudios, se podría considerar que infliximab, ustekinumab 45 mg, adalimumab y etanercept 50 mg semanales presentan 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.

### **3. Eficacia en pacientes pretratados**

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.

### **4. Eficacia en régimen continuo vs. régimen intermitente**

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.

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

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

## 5. Eficacia de 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 (infliximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) en monoterapia, inicialmente a las dosis autorizadas por la *European Medicines Agency* 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).

## 6. Seguridad

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

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, eventos adversos 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 eventos adversos graves infecciosos presenta.

## 7. Eficiencia

Para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, el agente biológico más eficiente en la fase de inducción fue adalimumab y el de menor eficiencia, ustekinumab 90 mg, según un estudio realizado por Abbot (laboratorio que comercializa adalimumab).

Dada la ausencia de estudios de evaluación económica en el periodo de mantenimiento, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía realizó un análisis 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 periodo de mantenimiento. La estimación del coste-eficacia tras un año de tratamiento puso de manifiesto que la terapia biológica más coste-efectiva, independientemente del peso del paciente, es etanercept 50 mg/semanales seguido de adalimumab 40 mg bisemanal y posteriormente infliximab 5 mg/kg administrado cada 8 semanas. Ustekinumab (a ambas dosis, 45 y 90 mg) es el fármaco menos coste-efectivo.

## Executive summary

### Objectives

- To evaluate the relative efficacy of biological therapy (infliximab, etanercept, adalimumab and ustekinumab) in the induction phase in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis.
- To evaluate the relative efficacy of biological therapy in the maintenance phase in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis.
- To evaluate the relative efficacy of biological therapy in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis with prior exposure to biological therapy.
- To evaluate the efficacy of intermittent *versus* continuous biological therapy in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis.
- To evaluate the efficacy of regimens with dose reduction or interval lengthening in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis.
- To evaluate the long-term safety profile of biological therapy in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis.
- To evaluate the efficiency of biological therapy in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis.

### Methodology

To accomplish evidence-based response to the relative efficacy, safety and efficiency objectives, exhaustive searches were performed until February-July 2013 in referential data sources, to identify evidence within published literature in order to answer every research question. Databases consulted included the Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination databases, MEDLINE, EMBASE, and Science Citation Index. Besides, other information systems were consulted, such as different web pages of medicines agencies and health technology assessment agencies. The reference lists of relevant key papers and selected papers were checked.

Selection, critical reading, data extraction, and qualitative synthesis of the evaluated studies were independently undertaken by two researchers in order to ensure reproducibility and to minimize bias.

The quality of the evidence of the included studies was assessed by a relevant scale in each case.

To assess the clinical relevance of the efficacy results (based on unadjusted indirect comparisons), as the ACCEPT study is the only randomized controlled trial that directly compares two biological drugs in this population, a delta value of 14 % was set. This percentage was the expected significant treatment difference in the trial in terms of PASI 75 between ustekinumab and etanercept. Therefore, that value was regarded as the threshold for the maximum difference in clinical efficacy between two biologics.

## Conclusions

### 1. Efficacy in the induction phase

According to bayesian mixed treatment comparisons:

- The most effective pharmaceutical in the induction phase, in terms of PASI 75, appears to be infliximab 5 mg/kg, followed by ustekinumab 45 mg, and adalimumab. Etanercept 25 mg twice weekly is the least effective biologic in patients with moderate to severe plaque psoriasis.
- In terms of non-PASI endpoints (physician's global assessment and health-related quality of life), there are no differences in efficacy between the four biological agents based on adjusted indirect comparisons.

Regarding the clinical relevance of these results, excluding infliximab which is reserved for patients with more severe baseline characteristics, there are no clinically relevant differences in the induction phase between ustekinumab 45 mg and adalimumab, or between adalimumab and etanercept 50 mg twice weekly. While there are clinically relevant differences between ustekinumab 45 mg and both doses of etanercept, and between adalimumab and etanercept 50 mg weekly. These efficacy results came from unadjusted indirect comparisons.

### 2. Efficacy in the maintenance phase

The available data on long-term treatment (maintenance therapy beyond 24 weeks) with biological agents is scarce and heterogeneous.

There is a trend towards a loss of long-term efficacy (comparing induction with maintenance period) in two of the biologics, adalimumab and infliximab, although the loss of efficacy observed does not occur at the same rate for both agents. Whereas efficacy tends to maintain in the long-term treatment in patients treated with ustekinumab and etanercept, and it increases in the case of etanercept (comparing induction with maintenance phase).

Regarding the clinical relevance of these results, and assuming the current limitations of the design of the studies (lack of a comparison group for open-label extension studies), infliximab, ustekinumab 45 mg, adalimumab and etanercept 50 mg weekly could be considered similar in terms of PASI 75 in the maintenance phase in patients with moderate to severe plaque psoriasis. These efficacy results came from unadjusted indirect comparisons.

### 3. Efficacy in patients with prior exposure to biological therapy

The available data about the efficacy of biological agents in patient with prior exposure to them is limited and heterogeneous.

A second biological drug treatment has clinical benefits. Nevertheless, the lack of robust evidence does not allow determining their order of use.

### 4. Efficacy of intermittent *versus* continuous biological therapy

The length of the withdrawal phase of the biological therapy and the number of periods of interrupted therapy followed by retreatment differ among the selected studies. In addition, definitions of disease relapse, as well as the efficacy outcomes analyzed in the retreatment phase vary between the studies. As a result, it is impossible to realize a quantitative synthesis within each study group for the same biological agent or indirect comparisons between different biological agents, and, consequently, it is not possible to obtain robust conclusions for selecting intermittent *versus* continuous therapy with a biological drug.

Both continuous and intermittent treatment regimens with biologics in patients with moderate to severe plaque psoriasis are effective. Notwithstanding, efficacy with continuous therapy is superior over intermittent therapy.

Moreover, most patients who discontinue treatment recovered the response after restarting/or during the retreatment with biological therapy.

## **5. Efficacy of regimens with dose reduction or interval lengthening**

There is no scientific evidence regarding the evaluation of efficacy in patients initially receiving biological agent (infliximab, etanercept, adalimumab or ustekinumab) monotherapy for psoriasis, at doses authorized by the European Medicines Agency, and who subsequently had a reduction of the doses or a lengthen of the interval between administrations in the maintenance phase, once the patient had reached complete or submaximal therapeutic response (PGA 0-1, PASI > 75) and had stabilized it.

## **6. Safety**

Biological agents appear to have a similar safety profile, with a low incidence of serious adverse events in eligible psoriasis patients. Biological therapy was well tolerated in long-term treatment, and showed neither dose nor time dependent toxicity.

The rate of patient-years of exposure/follow-up differs significantly between the four drugs.

Based on unadjusted indirect comparisons:

- Etanercept has the highest mortality, infectious adverse events and non-melanoma skin cancer (non-metastatic cutaneous squamous cell or basal cell carcinoma) rates per 100 patient-years of exposure, followed by ustekinumab and adalimumab, which present similar rates.
- Infliximab presents the highest rate of serious infectious adverse events, despite being the biological agent with the shortest follow-up phase.

## **7. Efficiency**

For patients with moderate to severe plaque psoriasis, adalimumab was the most efficient drug in the induction phase and ustekinumab 90 mg the least efficient biologic, according to a study realized by Abbot (laboratory which commercializes adalimumab).

Due to the lack of an economic evaluation in the maintenance period, an analysis was undertaken by the Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias taking into consideration the efficacy during the long-term treatment (assuming the design limitations) and considering the payer perspective (Servicio Sanitario Público Andaluz). Only the costs for the hospital of purchasing the drugs from the pharmaceutical company were considered (maximum prices of each biological drug). The estimation of cost-effectiveness after the first year of treatment showed that the most cost-effective biological therapy, independently the weight of the patient, is etanercept 50 mg weekly, followed by adalimumab 40 mg every two weeks, and then by infliximab 5 mg/kg every eight weeks. Ustekinumab (at both doses, 45 and 90 mg) is the least cost-effective agent.

## Introducción

### Descripción de la psoriasis en placas

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria que afecta a un 1,4 % de la población española. Aunque es una enfermedad crónica progresiva, su curso puede ser errático, con brotes y remisiones (1). Las formas graves de la enfermedad tienen un marcado impacto sobre la morbilidad, esto justifica que pueda ser considerada como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas, que determinan una significativa reducción de la calidad de vida.

La psoriasis puede clasificarse como psoriasis en placas, *guttata*, eritrodérmica, psoriasis pustular localizada y pustular generalizada, e 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. Aproximadamente del 6 % al 40 % de los pacientes desarrollan inflamación en las articulaciones, es decir, tienen asociada artritis psoriásica (2).

La psoriasis en placas se produce como consecuencia de la activación errónea de linfocitos T, que desencadena inflamación y recambio celular rápido (3). La psoriasis presenta un fuerte componente genético. Los factores medio ambientales contribuyen a su desarrollo. En algunos casos, factores como el estrés emocional o infecciones pueden desencadenar el primer episodio de psoriasis y posteriores exacerbaciones (1).

### Tratamiento de la psoriasis en placas

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 (1). 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).

## Agentes biológicos

### Mecanismo de acción

Etanercept, adalimumab e infliximab son inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Adalimumab e infliximab son anticuerpos monoclonales y etanercept es una proteína dimérica. Estos medicamentos se unen al TNF impidiendo que actúe con su receptor (4-7).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano. Actúa uniéndose a las citoquinas IL-12 e IL-23, impidiendo que éstas se unan a su receptor, con lo que se inhibe la respuesta inmune mediada por ellas (4-7).

## Indicación clínica aprobada por la EMA

Los cuatro medicamentos tienen la misma indicación: tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, en adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas [incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia] (4-7).

Etanercept además está indicado en población pediátrica (niños, mayores de 6 años) y en adolescentes.

Los tres anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab) están indicados para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa y progresiva cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) no ha sido adecuada.

En la ficha técnica de infliximab además se indica que deberá administrarse:

- en combinación con metotrexato,
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.

## Características de los agentes biológicos

En la Tabla 1 se indica la presentación, posología y principales características de los cuatro agentes biológicos disponibles en España.

<b>Tabla 1. Principales características de los agentes biológicos</b>				
<b>Fármaco</b>	<b>ETANERCEPT</b>	<b>INFLIXIMAB</b>	<b>ADALIMUMAB</b>	<b>USTEKINUMAB</b>
<b>Presentaciones autorizadas</b>	25 mg, 50 mg jeringas precargadas	vial 100 mg	40 mg jeringas precargadas	vial 45 mg / 0,5 mL
<b>Indicaciones aprobadas (AEMPS)</b>	Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia.			
	Artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAMEs no ha sido adecuada.			–
	Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.	–	–	–
<b>Mecanismo de acción</b>	Anti-TNF $\alpha$	Anti-TNF $\alpha$	Anti-TNF $\alpha$	Anti-IL-12/IL-23
<b>Posología recomendada</b>	25 mg 2 veces por semana o 50 mg semanales. Puede administrarse 50 mg 2 veces / semana durante 12 semanas y después 25 mg 2 veces / semana.	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas.	Semana 0: 80 mg. Semana 1: 40 mg. Después 40 mg/2 semanas.	Peso < 100 kg: 45 mg. Peso > 100 kg: 90 mg. Administración semanas 0 y 4, después cada 12 semanas.
<b>Periodo de inducción</b>	12 semanas	10 semanas	16 semanas	12 semanas
<b>Intervalo de tratamiento</b>	1 semana	8 semanas	2 semanas	12 semanas
<b>Vía administración</b>	SC	Perfusión IV (2h)	SC	SC
	Permite la auto-administración	Administración IV que obliga a que se realice por personal especializado en un hospital.	Permite auto- administración	Permite la auto-administración
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	246,28 € (jeringa 50 mg)	557,73 €	534,71 €	3174,35 €
<b>Laboratorio</b>	Pfizer	Janssen Biologics	Abbott	Janssen-Cilag

Tabla 1. Principales características de los agentes biológicos (continuación)

Fármaco	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB
<b>Precauciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva ("latente") antes de empezar el tratamiento.</li> <li>- Se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, en pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o en aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante.</li> <li>- Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento, teniendo en cuenta que la vida media de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas.</li> <li>- Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con anti-TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo.</li> <li>- Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ('latente').</li> <li>- El uso de antagonistas del TNF ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del SNC, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento.</li> <li>- Se deberá tener precaución al considerar la utilización en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización debe continuarse durante este periodo.</li> <li>- Antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente).</li> <li>- Los antagonistas del TNF incluyendo adalimumab se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del SNC, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del SNC o periférico preexistentes o de reciente aparición.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antes de iniciar el tratamiento, se comprobará si el paciente padece tuberculosis.</li> <li>- Se actuará con precaución cuando se valore la administración a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes.</li> <li>- Se debe tener precaución si se piensa administrar a pacientes con antecedentes de cáncer o que presentan un tumor maligno.</li> </ul>

<b>Tabla 1. Principales características de los agentes biológicos (continuación)</b>				
<b>Fármaco</b>	<b>ETANERCEPT</b>	<b>INFLIXIMAB</b>	<b>ADALIMUMAB</b>	<b>USTEKINUMAB</b>
<b>Precauciones</b> (continuación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se debe tener precaución cuando se use en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se debe tener precaución al considerar la terapia con un anti- TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.</li> <li>- También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido extensamente terapia inmunosupresora o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento.</li> </ul>	
<b>Contraindicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis o riesgo de sepsis.</li> <li>- Pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas.</li> <li>- Insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas.</li> <li>- Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones activas clínicamente importantes (e.j. tuberculosis activa).</li> </ul>

## Referencias

1. 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>
2. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000481/WC500050876.pdf)
3. 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>
4. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Remicade (infliximab) [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](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](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](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](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)

## Justificación

El informe de evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia de los **agentes biológicos (infliximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab)** en el tratamiento de **pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave** fue solicitado por 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 SSPA, a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

## Objetivos

- Evaluar la eficacia comparada de los medicamentos biológicos en el periodo de inducción en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluar la eficacia comparada de los medicamentos biológicos en el periodo de mantenimiento en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluar la eficacia comparada de los medicamentos biológicos en pacientes pretratados con los mismos en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluar la eficacia de los medicamentos biológicos administrados de forma intermitente frente a la administración de forma continua en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluar la la eficacia de los medicamentos biológicos en regimen con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluar la seguridad comparada de los medicamentos biológicos a largo plazo en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- Evaluar la eficacia de los medicamentos biológicos en pacientes con psoriasis en placas moderada o grave.

# Capítulo 1

## Eficacia en el periodo de inducción

## Metodología

Para responder al objetivo de evaluación de la eficacia en el periodo de inducción, se realizó una búsqueda de la literatura publicada, en las principales bases de datos que abarcó hasta el 13 de febrero de 2013.

### A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *The Cochrane Library*, EMBASE y MEDLINE (a través de OVID). Se realizó una búsqueda utilizando lenguaje libre. En el Anexo 1 se reproducen las estrategias de búsqueda en lenguaje natural utilizadas en cada base de datos. No se aplicó restricción por idioma en la estrategia de búsqueda.

### B. Búsqueda en otras fuentes

#### B.1. Búsqueda en otros sistemas de información

Además, se buscó en *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y en *National Institute for Health Research Health Technology Assessment* (NIHR HTA) e *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA).

Igualmente, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (UpToDate, Clinical Evidence y Micromedex®) y en diversas páginas web de agencias reguladoras [EMA y FDA].

#### B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes adultos *naïve* y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.
- **Intervención:** tratamiento con un agente biológico en monoterapia (infliximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA, en el periodo de inducción.
- **Comparadores:** otro agente biológico (en monoterapia a las dosis autorizadas por la EMA) distinto del administrado en el grupo de intervención; terapia sistémica con metotrexato o placebo.
- **Resultados:** calidad de vida (DLQI y SF-36), PASI 90, PASI 75, PASI 50 y valoración global del clínico (PGA).
- **Diseño:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red o comparaciones mixtas de tratamiento y revisiones sistemáticas.

### Criterios de exclusión

- **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 *guttata*, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular y psoriasis intertiginosa o inversa. Además 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.
- **Diseño:** ECAs, estudios de intervención no aleatorizados, estudios observacionales, casos clínicos, revisiones narrativas y editoriales.
- Idioma distinto a inglés o español.

## Selección y lectura crítica de los estudios

- En primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.
- Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos evaluadores, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y para minimizar los sesgos.

## Evaluación de la calidad

La calidad de la evidencia de las revisiones sistemáticas y metanálisis se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (1).

El SIGN para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas/metanálisis incluye cinco ítems relacionados con la validez interna y uno de valoración general de la calidad del estudio (en base a su capacidad para minimizar los sesgos).

Según esto, la calidad de un estudio puede clasificarse en:

- ++: Se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna. Es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio.
- +: Se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna. Es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio.
- : Se cumplen muy pocos o ninguno de los criterios de evaluación de la validez interna. Es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se vean afectadas.

La calidad de la evidencia de los estudios de comparaciones indirectas se evaluó con el *checklist* de comparaciones indirectas elaborado por el grupo de evaluación de novedades, estandarización e investigación en selección de medicamentos (GENESIS) (2). Está estructurado en dos partes. La primera consta de tres preguntas de eliminación basadas en la justificación de las comparaciones indirectas, la adecuación del método utilizado y la exhaustividad de la búsqueda bibliográfica. En la segunda parte se analiza el estudio, incidiendo en los distintos aspectos metodológicos del mismo, mediante preguntas de detalle, con 17 ítems.

Cada uno de ellos se puntuará como fiabilidad alta, aceptable, dudosa o baja. Si alguno de los ítems es de fiabilidad baja, se debe cuestionar si se deben considerar los resultados del estudio en cuestión.

## Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados los estudios y seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, se obtuvieron aquellos datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Los datos extraídos incluyeron las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, el tamaño muestral, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de eficacia y tipo de análisis. Todos los datos extraídos se revisaron por dos investigadores de manera independiente.

## Metodología para la interpretación de la relevancia clínica de los resultados de eficacia

Para comparar la eficacia relativa de los medicamentos biológicos disponibles para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, lo idóneo sería disponer de ECAs de alta calidad que comparen directamente las alternativas. En ausencia de este tipo de ensayos, para realizar estimaciones de la eficacia relativa, se consideran los análisis de comparaciones indirectas ajustadas. Para que se considere apropiado el empleo de esta metodología es necesaria la ausencia de heterogeneidad entre los estudios de cada fármaco y la existencia de similitud entre los estudios del fármaco A y del fármaco B en términos de características basales de los pacientes incluidos, diseño metodológico, terapia de grupo de control y protocolos de tratamiento. Por tanto, con objeto de determinar la similitud se realiza una valoración cualitativa de los factores anteriormente indicados. Si en los estudios de comparaciones indirectas aparecen diferencias significativas entre dos fármacos se debe valorar si son relevantes y si existe alguna causa que lo explique.

Cuando se estudia la equivalencia de dos o más tratamientos, una de las etapas más importantes es definir qué se considera equivalente desde el punto de vista clínico. Debido a que la equivalencia absoluta es imposible de demostrar, lo que se hace es definir el margen que se considera irrelevante. Este margen de irrelevancia clínica se denomina delta ( $\Delta$ ), y se puede definir como la máxima diferencia entre los tratamientos que se va a considerar clínicamente irrelevante (3).

En las comparaciones indirectas no ajustadas el riesgo de sesgos es elevado ya que sólo se utilizan los resultados del grupo intervención, sin tener en cuenta el grupo control, mientras que en las comparaciones indirectas ajustadas se evita este sesgo debido a que se mantiene la aleatorización inicial de los pacientes dentro de cada ensayo.

No existe consenso en la literatura sobre la diferencia mínima clínicamente relevante en la variable PASI 75 entre dos medicamentos biológicos para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas. No obstante, como caso base, se consideraron las diferencias en eficacia en términos de PASI 75 esperadas en el diseño de ECAs, en los que los medicamentos biológicos se compararon de forma directa (diferencias utilizadas para el cálculo del tamaño muestral en estudios con tratamientos biológicos en esta indicación). Para el análisis de sensibilidad, se utilizaron las diferencias en eficacia en términos de PASI 75 esperadas en el diseño de ECAs en los que el comparador de la terapia biológica era tratamiento activo con terapia sistémica convencional, como metotrexato.

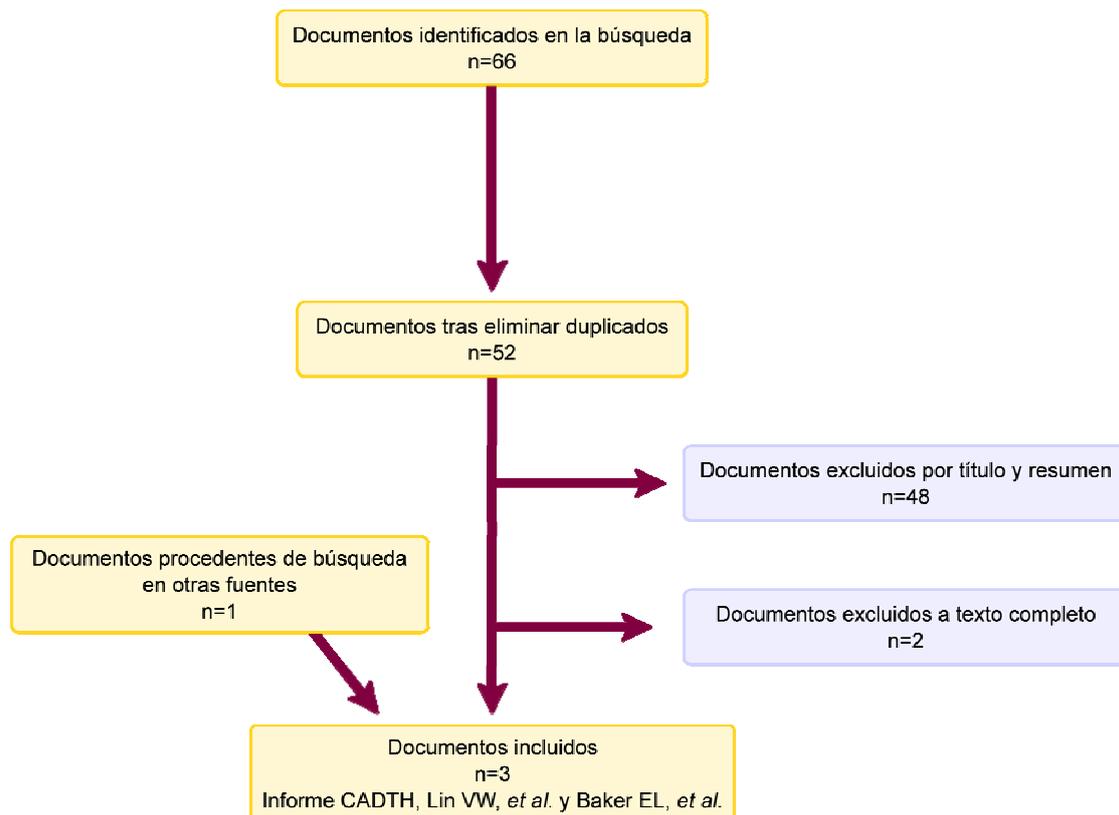
## Resultados

### Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica de eficacia en el periodo de inducción se localizaron 66 documentos en las diferentes bases de datos [27 en MEDLINE, 33 en EMBASE, cinco en el CRD y uno en *The Cochrane Library*]. En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática de eficacia en el periodo de inducción. Se obtuvo el texto completo de cinco documentos, de los cuales, tres cumplieron finalmente los criterios de inclusión (4-6).

En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores. Los motivos de exclusión de los artículos figuran en el Anexo 2.

**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la evaluación de la eficacia en el periodo de inducción**



## 1. Descripción de los documentos incluidos en la evaluación de la eficacia en el periodo de inducción

Se incluyeron un total de tres estudios, que fueron los siguientes:

- Un informe de respuesta rápida elaborado por la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CADTH), publicado en julio de 2012. En la respuesta rápida se evaluaba la eficacia, seguridad y coste-efectividad relativas de infliximab *versus* metotrexato, etanercept, adalimumab y ustekinumab (4).
- Una revisión sistemática con metanálisis en red (comparaciones indirectas) que comparó en la fase de inducción ustekinumab frente a adalimumab, etanercept, alefacept e infliximab, utilizando estadística bayesiana (software WinBUGS). Se evaluaron variables PASI (Lin VW, *et al.*) (5).
- Una revisión sistemática con metanálisis en red (comparaciones indirectas) que comparó los cuatro agentes biológicos (infliximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab) utilizando estadística bayesiana (software WinBUGS). Se evaluaron variables no PASI, como la valoración global del clínico (PGA) en escalas estáticas o dinámicas y la calidad de vida con un cuestionario general (SF-36) y otro cuestionario específico para dermatología (DLQI: Dermatology Life Quality Index) (Baker EL, *et al.*) (6).

## 2. Calidad de los estudios

- Informe de respuesta rápida

La calidad de la revisión sistemática de la CADTH se clasificó como “++”, ya que la mayoría de los ítems relativos a la validez interna fueron considerados como adecuados. Los resultados para los diferentes ítems de la calidad se presentan en el Anexo 3.

- Revisiones sistemáticas con metanálisis en red (comparaciones indirectas)

En las comparaciones indirectas llevada a cabo por Lin VW, *et al.* y Baker EL; *et al.*, en base al *checklist* de comparaciones indirectas elaborado por el grupo GENESIS, se contestaron afirmativamente las tres preguntas de eliminación, y, en base a las preguntas de detalle, la fiabilidad de los estudios fue alta (Anexo 4).

En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

## 3. Resultados de eficacia en el periodo de inducción

- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness.* (4)**

### **Metodología**

En el informe, la búsqueda bibliográfica en Pubmed, *The Cochrane Library*, CRD y bases de datos de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias abarcó desde enero de 2007 hasta el 27 de junio de 2012. Los diseños a incluir fueron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas, ECAs y evaluaciones económicas.

## **Resultados**

### **Resumen de las características de los estudios**

#### **Diseño**

Se incluyeron seis revisiones sistemáticas (RS), un ECA de infliximab frente a metotrexato y cinco estudios de evaluación económica. En todas las RS se realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura.

Debido a que sólo existe un ECA que compara de forma directa dos de los medicamentos biológicos (estudio ACCEPT que comparó ustekinumab vs. etanercept), en tres de las RS, los autores realizaron comparaciones indirectas [comparaciones mixtas de tratamiento (CMT)] para determinar la eficacia relativa. Únicamente en una de las seis RS (7) se incluyeron los cuatro medicamentos biológicos a evaluar y además, se realizaron CMT. La revisión sistemática de Reich K, *et al.* además incluye efalizumab. La autorización de este medicamento fue revocada en el año 2009 por problemas de seguridad (debido a casos mortales de leucoencefalopatía multifocal progresiva).

La búsqueda bibliográfica en la RS de Reich K, *et al.* abarcó hasta octubre de 2008 y para realizar las CMT se usó el software WinBUGS.

En tres de las seis RS, los autores evaluaron la calidad de los estudios incluidos.

#### **Población**

Todos los estudios incluyeron pacientes con psoriasis en placas moderada-grave que iniciaron el tratamiento con biológicos. En dos de las RS se especificaron los criterios según los cuáles la psoriasis en placas se clasificaba como moderada-grave. En una, pacientes con una puntuación PASI  $\geq 7$  y en otra, pacientes con una afectación del área de superficie corporal  $>10\%$ .

#### **Intervenciones**

En los estudios, la dosis de infliximab administrada fue de 3 o 5 mg/kg, etanercept a dosis de 25 mg o 50 mg bisemanales. Adalimumab se administró a una dosis inicial de 80 mg seguido de 40 mg cada dos semanas y las dosis de ustekinumab administradas fueron de 45 mg o 90 mg.

### **Resultados de eficacia de los estudios incluidos en el informe de respuesta rápida de la CADTH**

En todas las RS se efectuaron metanálisis tradicionales de ECAs, en los que se evaluaba cada biológico frente a placebo. De ellas se detallan únicamente los resultados de Reich K, *et al.* y de Lucka TC, *et al.* (7,8). En el primer caso por tratarse del estudio que incluyó los cuatro medicamentos biológicos de interés en la evaluación y porque los autores realizaron comparaciones indirectas en la fase de inducción. En el segundo caso, por ser la búsqueda bibliográfica más reciente (Reich K, *et al.*: enero 1995-octubre 2008, Lucka TC, *et al.*: mayo 2005-julio 2011), aunque los medicamentos no se compararon indirectamente. Además en esta revisión se aportaron los resultados de los tratamientos en la fase de mantenimiento, es decir, a largo plazo (esta información se incluye en el apartado de resultados del Capítulo 2).

Reich K, *et al.* realizaron un metanálisis en red utilizando estadística bayesiana. Se incluyeron 20 ECAs en la red de evidencia (considerando los estudios de efalizumab). Los riesgos relativos obtenidos en los metanálisis tradicionales en cada variable evaluada de cada agente biológico frente a placebo se indican en la Tabla 1.

Los resultados expresados en la siguiente tabla se corresponden a la evaluación de la variable PASI en la semana 12 para etanercept y para ustekinumab, en la semana 10 para infliximab, en las semanas 12 y 16 para adalimumab (en dos ECAs incluidos, en la semana 16 y en uno, en la semana 12).

<b>Tabla 1: Resultados de los metanálisis tradicionales y metanálisis en red del estudio de Reich K, et al. (7)</b>
<b>RR de cada agente biológico en los metanálisis tradicionales en comparación con placebo</b>
<i>RR para conseguir el PASI 50 (ICr 95 %)</i> <b>Infliximab:</b> 7,3 (6,6-8,1) <b>Ustekinumab 90 mg:</b> 7,1 (6,5-7,8) <b>Ustekinumab 45 mg:</b> 6,9 (6,3-7,6) <b>Adalimumab:</b> 6,4 (5,7-7,1) <b>Etanercept 2x50 mg/semana:</b> 6,0 (5,4-6,6) <b>Etanercept 2x25 mg/semana:</b> 5,1 (4,4-5,8)
<i>RR para conseguir el PASI 75 (ICr 95 %)</i> <b>Infliximab:</b> 22,6 (19,3-26,5) <b>Ustekinumab 90 mg:</b> 20,9 (18,1-24,0) <b>Ustekinumab 45 mg:</b> 19,5 (16,8-22,6) <b>Adalimumab:</b> 16,5 (13,7-19,8) <b>Etanercept 2x50 mg/semana:</b> 14,7 (12,5-17,1) <b>Etanercept 2x25 mg/semana:</b> 10,9 (8,6-13,7)
<i>RR para conseguir el PASI 90 (ICr 95 %)</i> <b>Infliximab:</b> 100,2 (76,0-126,9) <b>Ustekinumab 90 mg:</b> 84,8 (68,6-104,6) <b>Ustekinumab 45 mg:</b> 74,2 (59,5-93,0) <b>Adalimumab:</b> 55,5 (40,9-73,7) <b>Etanercept 2x50 mg/semana:</b> 45,2 (35,2-56,8) <b>Etanercept 2x25 mg/semana:</b> 28,1 (19,3-39,8)
<b>Probabilidad de alcanzar el PASI 75, % (ICr 95 %) metanálisis en red (comparaciones indirectas)</b>
<b>Infliximab:</b> 80 (70-87) <b>Ustekinumab 90 mg:</b> 74 (68-80) <b>Ustekinumab 45 mg:</b> 69 (62-75) <b>Adalimumab:</b> 58 (49-68) <b>Etanercept 2x50 mg/semana:</b> 52 (45-59) <b>Etanercept 2x25 mg/semana:</b> 39 (30-48)

Lucka TC, *et al.* realizaron metanálisis tradicionales. Sólo se incluyeron 7 ECAs. Los autores no realizaron comparaciones indirectas. Las diferencias de riesgos obtenidos en los metanálisis tradicionales en la variable PASI 75 de cada agente biológico frente a placebo, se indican en la Tabla 2.

**Tabla 2: Resultados de los metanálisis tradicionales del estudio de Lucka TC, *et al.* (8)**

*RD para conseguir el PASI 75 (IC 95 %) en comparación con placebo tras un periodo de 24 semanas de tratamiento*

**Infliximab:** 0,78 (0,72-0,83)

**Etanercept 2x25 mg/semana:** 0,45 (0,34-0,56)

**Etanercept 2x50 mg/semana:** 0,56 (0,49-0,62)

**Adalimumab:** 0,60 (0,45-0,74)

**Ustekinumab 45 mg:** 0,70 (0,64-0,77)

**Ustekinumab 90 mg:** 0,77 (0,71-0,83)

En general, todas las revisiones sistemáticas incluidas en este documento coinciden en que:

- Infliximab a la dosis de 5 mg/kg fue superior en eficacia a etanercept, adalimumab, ustekinumab y metotrexato, en términos de PASI 75.

En los estudios que realizaron CMT también se calculó la probabilidad de alcanzar la respuesta (PASI 75) y se encontró que infliximab presenta la probabilidad de respuesta más elevada en comparación con etanercept, adalimumab, ustekinumab, metotrexato y placebo.

La diferencia a favor de la superioridad de infliximab se incrementó cuando la variable evaluada fue el PASI 90.

- Después de infliximab, el siguiente medicamento más eficaz fue ustekinumab a dosis elevadas (90 mg), seguido de ustekinumab a dosis de 45 mg.
- Tanto infliximab como adalimumab fueron superiores a etanercept.

### **Limitaciones del informe de respuesta rápida de la CADTH**

Como limitaciones se indicó la ausencia de ECAs de comparación directa de biológicos (*head to head*).

En relación a la similitud y la homogeneidad existen diferencias en cuanto a los criterios de inclusión y las características basales entre los estudios individuales de cada medicamento biológico. Esta situación puede limitar la validez de las comparaciones indirectas. Las diferencias observadas consisten principalmente en el porcentaje de pacientes *naïve* a tratamiento biológico y pacientes que previamente habían recibido esta terapia y en el porcentaje de pacientes que habían recibido con anterioridad otras terapias sistémicas. En los ECAs de cada agente biológico no se indican resultados de eficacia según los subgrupos de pacientes *naïve*, pretratados, terapia sistémica previa o ausencia de terapia sistémica previa.

Por otra parte, los pacientes de los ECAs de infliximab son los que tienen mayor PASI basal (mediana de 23), es decir, pacientes más graves. En el resto de fármacos y estudios, el PASI oscila entre 16 y 21.

### **Conclusiones del informe de respuesta rápida de la CADTH**

Infliximab 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 ajustadas.

- **Lin VW, et al. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. (5)**

### **Metodología**

Revisión sistemática con metanálisis en red que compara los cuatro biológicos de forma indirecta en la fase de inducción, utilizando estadística bayesiana (software WinBUGS). La búsqueda bibliográfica en esta RS abarcó hasta el 1 de febrero de 2012. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE (Pubmed), EMBASE y *The Cochrane Library*.

#### **Criterios de inclusión**

- **Población:** pacientes con psoriasis en placas moderada-grave, candidatos a fototerapia o terapia sistémica y *naïve* o previamente tratados con agentes biológicos.
- **Intervención:** agentes biológicos.
- **Compador:** placebo u otros agentes biológicos.

#### **Criterios de exclusión**

Estudios en los que los pacientes habían tenido fracaso y respuesta inadecuada al tratamiento con biológicos. Así como estudios en los que no se evaluó el PASI.

Los autores realizaron tres modelos en los análisis, uno de efectos fijos, otro de efectos aleatorios y una meta-regresión para controlar las diferencias en la duración de la enfermedad y en el área de superficie corporal afectada que se observaron entre los estudios.

### **Resultados**

Las características basales de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios seleccionados (excluyendo alefacept y terapia biológica a dosis no autorizadas por la EMA) se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados

ESTUDIO	N.º de pacientes		Afectación BSA basal (%)		PASI basal		Tratamiento previo con biológicos (%)	
	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo
<b>Gordon KB, et al. 2006</b>	45	52	29	28	17	16	0	0
<b>Asahina A, et al. 2010</b>	43	46	48	47	30	29	0	0
<b>Menter A, et al. 2008</b> (REVEAL)	814	398	26	26	19	19	11	13
<b>Saurat JH, et al. 2008</b> (CHAMPION)	108	53	34	28	20	19	0	0
	Etanercept	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept	Placebo
<b>Papp KA, et al. 2005</b>	196	193	23	20	17	16	0	0
<b>Leonardi C, et al. 2003</b>	162	166	29	29	19	18	0	0
	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo
<b>Chaudhari U, et al. 2001</b>	11	11	–	–	22	20	–	–
<b>Reich K, et al. 2005</b> (EXPRESS I)	301	–	34	–	23	–	0	–
<b>Torii H, et al. 2010</b>	35	19	46	50	32	33	–	–
<b>Menter A, et al. 2007</b> (EXPRESS II)	314	208	29	28	20	20	14	13
<b>Gottlieb AB, et al. 2004</b> (SPIRIT)	99	51	25	26	20	18	33	31

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados (continuación)

ESTUDIO	N.º de pacientes			Afectación BSA basal (%)			PASI basal			Tratamiento previo con biológicos (%)		
	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab		Placebo
	45 mg	90 mg		45 mg	90 mg		45 mg	90 mg		45 mg	90 mg	
<b>Griffiths CE, et al. 2010</b> (ACCEPT)	209	347	–	27	26	–	21	20	–	12	10	–
<b>Leonardi C et al. 2008</b> (PHOENIX I)	255	256	255	27	25	28	21	20	20	52	50	50
<b>Papp KA et al. 2008</b> (PHOENIX II)	409	411	410	26	27	26	19	20	19	38	36	38

- Adalimumab: dosis de 40 mg bimensual, excepto en el estudio de Asahina *et al.*, en el que además se administró dosis de carga.  
- Etanercept: dosis de 25 mg bisemanales.  
- Infliximab: dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y después cada 8 semanas.  
- Ustekinumab dosis de 45 o 90 mg en las semanas 0 y 4, y después cada 12 semanas.

Los autores indicaron que la calidad de todos los estudios incluidos fue elevada, utilizando la escala Jadad. En todos los ECAs, la variable principal fue el PASI 75. Se indicó que las características basales: edad, duración de la enfermedad, área de superficie corporal afectada y PASI fueron similares entre los distintos estudios. La media de área de superficie corporal afectada osciló entre el 20 y el 50 % y el rango de la media de PASI basal estuvo entre 16 y 33.

Excluyendo alefacept, se incluyeron 15 ECAs en el metanálisis en red.

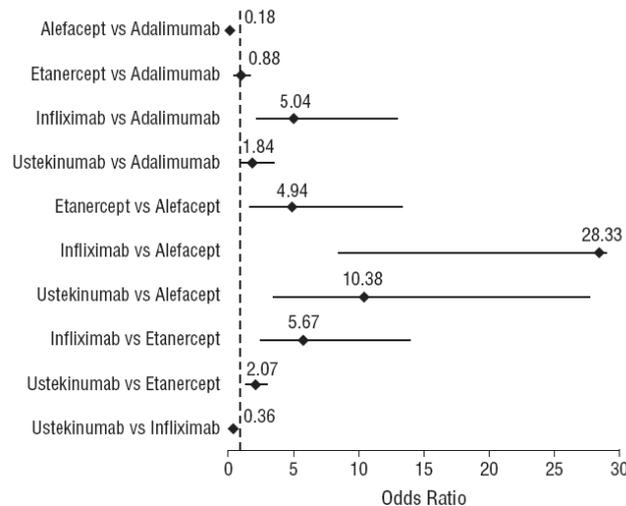
En los estudios incluidos, la eficacia se evaluó entre las semanas 10 y 16 según el agente biológico considerado.

Las ORs para alcanzar el PASI 75 de cada biológico frente a placebo fueron significativas. Las OR fueron similares en los 3 modelos efectuados.

En relación a la comparación indirecta entre los agentes biológicos a las dosis autorizadas por la EMA, con el modelo de efectos aleatorios, se estimó que el fármaco más eficaz era infliximab, seguido de ustekinumab, y luego adalimumab y en último lugar etanercept (Tabla 4). No obstante, no se observaron diferencias entre adalimumab y etanercept (Figura 2).

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 (1,4 – 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)

Figura 2. Forest plot del modelo de efectos aleatorios de las comparaciones indirectas del estudio de Lin VW, et al.



Fuente: Lin VW, et al. (5).

En los análisis de sensibilidad, los autores intentaron determinar las diferencias entre los pacientes tratados previamente. Sin embargo, ningún estudio incluyó exclusivamente este tipo de pacientes.

### **Limitaciones**

Los autores señalaron como principal limitación que los análisis se realizaron exclusivamente con la variable PASI (variable principal de los estudios y con suficiente potencia estadística para detectar diferencias). Sin embargo, otras variables como la calidad de vida determinada mediante el DLQI, utilizada también frecuentemente en los estudios, valoran otros aspectos relevantes de la enfermedad. Tampoco se han considerado variables de seguridad en los análisis.

Para etanercept, los datos utilizados en los análisis se corresponden con los obtenidos en los estudios en la semana 12, ya que ese es el periodo en el que 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 podrían infraestimar la eficacia de etanercept frente a los demás agentes biológicos.

### **Conclusiones**

Las conclusiones son comparables a las obtenidas en el informe de la CADTH. Los resultados de este estudio son consistentes con los hallazgos previos.

Lin VW, *et al.* 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 infliximab, 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 entre ambos medicamentos biológicos en el ECA ACCEPT.

- ***Baker EL, et al. Effect of biologic agents on non-PASI outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analyses. (6)***

### **Metodología**

Revisión sistemática con metanálisis en red (comparaciones mixtas de tratamiento) que comparó los cuatro biológicos de forma indirecta, utilizando estadística bayesiana con cadenas de Markov con métodos de Monte Carlo, usando el software WinBUGS.

La búsqueda bibliográfica en esta RS abarcó hasta mayo de 2009. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE y *the Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Se seleccionaron ECAs de agentes biológicos frente a placebo realizados en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave (definida como respuesta inadecuada a tratamiento tópico y que podían haber recibido terapia sistémica previa).

Se evaluaron variables no PASI, como la valoración global del clínico (PGA) en escalas estáticas o dinámicas (no existe un PGA estándar) y la calidad de vida con un cuestionario general (SF-36) y otro cuestionario específico para dermatología (DLQI: Dermatology Life Quality Index).

Se utilizó la escala de Jadad para la evaluación de la calidad de los ECAs seleccionados.

## Resultados

En las CMT se incluyeron 13 ECAs, ocho de ellos de los cuatro agentes biológicos considerados en esta revisión (infiximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab).

En relación a la valoración global del clínico (estática), en las CMT no se obtuvieron diferencias significativas entre los agentes biológicos anti-TNF y los anti-IL-12/23 (Tabla 5).

En relación al cambio en la calidad de vida, respecto al valor basal, determinada con el cuestionario específico para dermatología (DLQI), tampoco se obtuviera diferencias significativas entre los agentes biológicos anti-TNF y los anti-IL-12/23 (Tabla 5).

De la evaluación del cambio en la calidad de vida con el cuestionario general sólo se dispone de resultados de dos de los anti-TNF (infiximab y adalimumab), se evaluó tanto el componente físico como el mental (PCS y MCS) del cuestionario SF-36. No se encontraron diferencias significativas entre ambos (Tabla 5).

	PGA estática OR (ICr 95 %)	DLQI DM (ICr 95 %)	SF-36 MCS DM (ICr 95 %)	SF-36 PCS DM (ICr 95 %)
Adalimumab vs. infiximab	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. infiximab	0,26 (0,008 – 0,89)	2,87 (-1,57 – 7,03)		-
Ustekinumab vs. infiximab	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)		-

## Limitaciones

Los autores destacaron que los resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones detectadas como el número reducido de estudios incluidos en los 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 de los estudios (entre 8 y 24 semanas) y calidad de los mismos.

## Conclusiones

Los análisis de comparaciones indirectas sugieren que no existen diferencias en términos de eficacia en variables no PASI entre los cuatro agentes biológicos evaluados.

## 4. Relevancia clínica de los resultados de eficacia en el periodo de inducción

Sólo se ha realizado un único ECA que compara directamente las terapias biológicas en esta población (ACCEPT) (4). En este estudio, la diferencia esperada en términos de PASI 75 entre ustekinumab y etanercept fue del 14 %. Por tanto, este valor se consideró como el límite que determina la relevancia clínica de la diferencia de eficacia (9).

Se ha considerado el estudio que comparaba adalimumab frente a MTX (10), ya que es uno de los estudios en los que el comparador de la terapia biológica, además de placebo, fue el tratamiento activo con terapia sistémica convencional. En este estudio de no inferioridad de adalimumab frente a MTX, la diferencia esperada en términos de PASI 75 entre ambos tratamientos fue del 20 % (10). También hay otros estudios, como el ECA RESTORE (11), en el que se comparaba infliximab frente a MTX, sin embargo, en éste no se indicaron las diferencias que esperaban encontrar entre ambos grupos. Por tanto, la diferencia del 20 % del estudio de Saurat JH, *et al.* fue el valor que se consideró para realizar un análisis de sensibilidad, como otro posible límite que determine la relevancia clínica de la diferencia de eficacia.

Por tanto, tomando como referencia los resultados de eficacia en términos de PASI 75 obtenidos tras la revisión sistemática y metanálisis de Reich K, *et al.* incluida en el informe de la CADTH (ya que en dicho estudio se indicaron los porcentajes de pacientes con respuesta PASI 75), se evaluó la relevancia clínica de las diferencias en la eficacia de las terapias biológicas.

Debido a que los pacientes incluidos en los ECAs en los que se evaluó el tratamiento con infliximab presentaban mayor gravedad basal en comparación con los pacientes incluidos en los estudios de los tres agentes biológicos restantes, y debido a la mayor rapidez en el efecto (4), infliximab se considera como el medicamento más adecuado para el tratamiento de los pacientes con mayor gravedad inicial y por tanto, no se ha incluido en la comparación indirecta no ajustada que se indica a continuación en relación a la evaluación de la relevancia clínica de las diferencias en eficacia.

A partir de los datos del metanálisis en red de Reich K, *et al.* indicados en la Tabla 1 se calcularon las diferencias en eficacia (Tabla 6). Estas diferencias en eficacia provienen de realizar comparaciones indirectas no ajustadas.

Los resultados expresados se corresponden a la evaluación de la variable PASI 75 en la semana 12 para etanercept y ustekinumab, en la semana 10 para infliximab y en las semanas 12 y 16 para adalimumab.

<b>Tabla 6. Diferencia en eficacia para las distintas terapias biológicas</b>	
<b>Terapias biológicas</b>	<b>Diferencia en eficacia % (ICr 95 %)</b>
Ustekinumab 90 mg vs. adalimumab	16 (12 – 19)
Ustekinumab 90 mg vs. etanercept 2x25 mg/semana	35 (32 – 38)
Ustekinumab 90 mg vs. etanercept 2x50 mg/semana	22 (21 – 23)
Ustekinumab 45 mg vs. adalimumab	11 (7 – 13)
Ustekinumab 45 mg vs. etanercept 2x25 mg/semana	30 (27 – 32)
Ustekinumab 45 mg vs. etanercept 2x50 mg/semana	17 (16 – 17)
Adalimumab vs. etanercept 2x25 mg/semana	19 (19 – 20)
Adalimumab vs. etanercept 2x50 mg/semana	6 (4 – 9)

**Caso base:**

Asumiendo el valor de 14 % como el límite de la relevancia clínica en términos de PASI 75, se podría considerar que:

- Entre ustekinumab 45 mg y adalimumab no existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre adalimumab y etanercept (50 mg bisemanal) no existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre ustekinumab 45 mg y etanercept (25 mg bisemanal y 50 mg bisemanales) existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre adalimumab y etanercept (25 mg bisemanales) existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre ustekinumab 90 mg y adalimumab existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre ustekinumab 90 mg y etanercept (25 mg bisemanal y 50 mg bisemanales) existen diferencias clínicamente relevantes.

**Análisis de sensibilidad:**

Asumiendo el valor de 20 % como el límite de la relevancia clínica en términos de PASI 75, se podría considerar que:

- Entre ustekinumab (90 mg y 45 mg) y adalimumab no existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre ustekinumab 45 mg y etanercept (50 mg bisemanales) no existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre adalimumab y etanercept (25 mg bisemanal y 50 mg bisemanales) no existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre ustekinumab 45 mg y etanercept (25 mg bisemanal) existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre ustekinumab 90 mg y etanercept (25 mg bisemanal y 50 mg bisemanales) existen diferencias clínicamente relevantes.

## Referencias

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. Edimburg: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Annex C: Methology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses; [citado 12 feb 2013]; p. 52-55. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
2. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega O, López-Briz E, Arocas V, et al. Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE) [Internet]. Versión 4.0. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [citado 12 feb 2013]. URL: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
3. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de referencia. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:736-45.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Infliximab versus Methotrexate, Etancercept, 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>
5. 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.
6. 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.
7. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2012;166:179-88.
8. 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.
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. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008; 158:558-66.
11. Baker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011;165:1109–17.

12. Szepietowski J, Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, Reich A. Systematic review and mixed treatment comparison of biologic therapies in psoriasis. *Dermatol Klin*. 2011;13:215-28.
13. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:365-74.

## Anexos

### Anexo 1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica de eficacia en el periodo de inducción

CRD y The Cochrane Library	MEDLINE	EMBASE
psoriasis AND etanercept AND infliximab AND adalimumab AND ustekinumab	1 (psoriasis and etanercept and infliximab and adalimumab and ustekinumab).mp. 2 limit 1 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 3 Meta-Analysis/ 4 1 and 3 5 2 or 4	psoriasis and (etanercept and adalimumab and infliximab and ustekinumab) and (meta-analysis or systematic review)

### Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica de eficacia en el periodo de inducción

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo exclusión	N.º artículos
No relacionado con el tema	1
Otros objetivos	31
Localización de la psoriasis en uñas, palmo-plantar, cuero cabelludo	1
Población: - Patología distinta a la psoriasis - Pediatría, mujeres embarazadas y en periodo lactancia	3
Intervención: Fármaco no autorizado por la EMA	1
Intervención: dosis no autorizadas por la EMA	1
Estudio incluido en una de las revisiones sistemáticas	1
Otros diseños	7
Póster	1
Póster incluido en un artículo	1
<b>TOTAL</b>	<b>48</b>

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	
Estudio	Motivo exclusión
Szepietowski J, <i>et al.</i> (12)	Idioma distinto a inglés o español
Kim IH, <i>et al.</i> (13)	Fecha de búsqueda anterior a la de los estudios seleccionados para evaluar la eficacia en base a la variable PASI 75

### Anexo 3. Evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN)		CADTH (4)
<b>Sección 1: VALIDEZ INTERNA</b>		
<p>En una revisión sistemática adecuadamente realizada los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuadamente</li> <li>• Parcialmente</li> <li>• No se cumple adecuadamente</li> <li>• No indicado</li> <li>• No aplicable</li> </ul>		
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.	Adecuadamente
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	Adecuadamente
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	Adecuadamente
1.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.	Parcialmente
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar?, análisis de sensibilidad, otros).	No aplicable
<b>Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	++
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
<b>Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	Informes de agencias, revisiones sistemáticas, metanálisis, ECAs y estudios económicos.
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	Sí

## Anexo 4. Evaluación de la calidad de estudios de comparaciones indirectas

<b>Preguntas de eliminación:</b> ¿Son válidos los resultados de la comparación indirecta?					
1. ¿Está justificado realizar una comparación indirecta (CI)?	<b>SÍ</b>	NO	NO SÉ		
2. ¿El método de CI es apropiado?	<b>SÍ</b>	NO	NO SÉ		
3. ¿Se realizó una búsqueda adecuada de todos los estudios pertinentes?	<b>SÍ</b>	NO	NO SÉ		
<b>Preguntas de detalle</b>					
ITEM	OPCIONES	Lin VW (5)	Baker EL (6)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
COMPARADOR COMÚN Construir el gráfico del estudio. ¿Cuántos comparadores intermedios existen entre A y B?	1	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>Fiabilidad ALTA</b>	Con más de 2 comparadores entre A y B, los intervalos de confianza de la diferencia estimada son muy amplios y existe mucho riesgo al interpretar los resultados porque generalmente se hace poco caso de los IC.
	2			Fiabilidad DUDOSA	
	Más de 2			Fiabilidad BAJA	
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ¿Se utilizaron métodos sistemáticos para localizar todos los estudios relevantes?	Si, cumple todo.	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>Fiabilidad ALTA</b>	Debe especificarse la estrategia para que pueda reproducirse y comprobar que cumple los criterios especificados.
	No se cumple totalmente pero se especifica el sesgo y como puede afectar.			Fiabilidad ACEPTABLE	
	No se cumple ni se indica el sesgo			Fiabilidad BAJA	
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS PARA LA COMPARACIÓN ¿Están definidos previamente? ¿Son razonables? ¿Se han aplicado de forma sistemática?	Sí, cumple todo.	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>Fiabilidad ALTA</b>	Una selección sesgada de estudios puede condicionar totalmente los resultados.
	Alguno de estos puntos es mejorable, aunque aceptable.			Fiabilidad ACEPTABLE	
	No se cumple alguno de los puntos o se hace de forma inaceptable (sesgo importante).			Fiabilidad BAJA	
VARIABLE COMÚN ¿Se utiliza la misma variable definida de la misma forma (incluyendo mismo horizonte temporal) y presentada de la misma forma?	Sí	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>Fiabilidad ALTA</b>	Comparar distintas variables o medidas en tiempos distintos, puede condicionar totalmente los resultados.
	No, pero la diferencia entre ambas variables es muy poco relevante.			Fiabilidad DUDOSA	
	No			Fiabilidad BAJA	

Preguntas de detalle (continuación)					
ITEM	OPCIONES	Lin VW (5)	Baker EL (6)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
<b>RELEVANCIA DE LA VARIABLE</b> La variable elegida para la comparación, ¿es clínicamente la más relevante posible? ¿es la variable principal de los estudios?	Sí, es la más relevante y es la variable principal.	<b>X</b>		<b>Fiabilidad ALTA</b>	La elección de una variable poco relevante clínicamente cuando había otras opciones posibles constituye un sesgo inaceptable. En cambio, si la elección de una variable relevante, coincide con que sea la principal de los estudios, aporta una mayor validez interna.
	Es la más relevante, pero no la principal de los estudios.		<b>X</b>	<b>Fiabilidad ACEPTABLE</b>	
	No es la más relevante posible, pero es razonable y es la mejor de la que se dispone.			Fiabilidad DUDOSA	
	Debería haberse elegido otra variable más relevante clínicamente, o bien no se disponía de ninguna variable medida con relevancia clínica suficiente.			Fiabilidad BAJA	
<b>SIMILITUD CLÍNICA, SIMILITUD DE PACIENTES INCLUIDOS</b> Mirar los estudios que se combinan: ¿los criterios de inclusión y exclusión son similares y razonables? Los grupos aleatorizados dentro de cada estudio: ¿eran comparables?	Sí, con diferencias muy poco relevantes.			Fiabilidad ALTA	Es fundamental combinar poblaciones que sean, al menos, similares. Esto puede paliarse parcialmente al utilizar una comparación ajustada por el grupo control.
	Existen diferencias, pero la mayor parte de los pacientes son similares en los diversos estudios. Se compara un subgrupo y los pacientes de los subgrupos que se comparan son similares.	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>Fiabilidad ACEPTABLE</b>	
	Existen muchas diferencias de población o en los subgrupos comparados entre los estudios.			Fiabilidad BAJA	
<b>COMPARADOR COMUN</b> El comparador común, ¿está usado en la misma posología y con la misma duración del tratamiento?	Sí	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>Fiabilidad ALTA</b>	La combinación de estudios con comparadores comunes que no son realmente iguales compromete totalmente la validez de la comparación.
	Existen diferencias con muy poca influencia potencial en el resultado.			Fiabilidad ACEPTABLE	
	Existen diferencias relevantes.			Fiabilidad BAJA	

Preguntas de detalle (continuación)					
ITEM	OPCIONES	Lin VW (5)	Baker EL (6)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
RESULTADO DEL GRUPO CONTROL ¿Es similar en los estudios que se combinan?	Sí. O no existen diferencias, o claramente carecen de relevancia clínica.	X	X	Fiabilidad ALTA	Para poder combinar los estudios, el resultado del grupo control debería ser similar. No obstante, si las poblaciones son comparables, una diferencia en el grupo control puede paliarse por un análisis ajustado por el resultado del control.
	No. Existen diferencias que podrían ser clínicamente relevantes, pero resultan aceptables.			Fiabilidad ACEPTABLE	
	No. Existen diferencias que ponen en evidencia que las poblaciones y/o la intervención y/o la medida de resultados probablemente presentan diferencias importantes.			Fiabilidad BAJA	
CALIDAD DE LOS ESTUDIOS COMBINADOS ¿Cuál es la calidad/validez interna de los estudios combinados? ¿Se dan los resultados de los estudios individuales (la transparencia es imprescindible para valorar la aplicabilidad)?	Los estudios que se combinan tienen baja probabilidad de sesgos, y son ensayos clínicos bien diseñados, o metanálisis directos de ensayos clínicos homogéneos.	X	X	Fiabilidad ALTA	Los estudios observacionales tienen <i>per se</i> , una elevada probabilidad de sesgos. Combinarlos, además, con un comparador común, los multiplica y condiciona una baja validez interna. La transparencia en los estudios de partida es imprescindible para valoración de la comparación indirecta (se deberían dar no solo los valores relativos sino también los datos reales).
	Los estudios que se combinan incluyen algún estudio de cohortes con baja probabilidad de sesgos. Pero existe al menos un ensayo clínico bien diseñado de cada fármaco que se compara, y el peso de los estudios de cohortes (en n.º de pacientes) no supera al de los ensayos clínicos para cada fármaco.			Fiabilidad DUDOSA	
	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores.			Fiabilidad BAJA	

Preguntas de detalle (continuación)					
ITEM	OPCIONES	Lin VW (5)	Baker EL (6)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
TRATAMIENTO DE LAS PÉRDIDAS En los estudios que se han combinado, ¿las pérdidas son similares y aceptables? ¿se trataban de la misma manera? ¿el tipo de análisis es el mismo (per protocolo, ITT)?	Sí, cumple todo, o bien existen diferencias irrelevantes.	X	X	Fiabilidad ALTA	Un tratamiento distinto de los pacientes que abandonan el estudio, si éstos son numerosos, puede condicionar en gran medida los resultados. Puede paliarse parcialmente mediante el análisis ITT.
	Falta información, o bien existen diferencias relevantes en alguno de estos ítemes, pero no anulan completamente la validez de la comparación. Sin embargo, el análisis es ITT en todos los estudios que se combinan.	X	X	<b>Fiabilidad DUDOSA</b>	
	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores.			Fiabilidad BAJA	
FIABILIDAD DE LOS DATOS DE PARTIDA ¿Se han sometido a algún tipo de extrapolación/manipulación previa?	Los datos coinciden con los publicados	X	X	<b>Fiabilidad ALTA</b>	La manipulación o extrapolación de datos supone ya una merma de validez que además se multiplica por la comparación indirecta.
	No coinciden, se han manipulado o extrapolado previamente.			Fiabilidad BAJA	
AJUSTE POR GRUPO CONTROL ¿Se trata de una comparación ajustada por el grupo control (método de Bucher, Network metanálisis, etc.)?	Sí	X	X	<b>Fiabilidad ALTA</b>	Es imprescindible tener en cuenta los resultados en los grupos control para poder comparar los tratamientos.
	No			Fiabilidad BAJA	
ANÁLISIS DE DATOS/ESTADÍSTICO El análisis ¿es adecuado? ¿son razonables las asunciones realizadas? Si es necesario el análisis de sensibilidad ¿es adecuado?	Sí (Si se usan métodos bayesianos, están claramente descritos y las asunciones son razonables).	X	X	<b>Fiabilidad ALTA</b>	Las simulaciones a menudo se basan en asunciones subjetivas, y su validez interna es menor. La superposición de intervalos de confianza es una práctica errónea.
	No			Fiabilidad BAJA	

Preguntas de detalle (continuación)					
ITEM	OPCIONES	Lin VW (5)	Baker EL (6)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
SIMILITUD DE LOS ESTUDIOS ¿Se detecta alguna otra característica diferencial de los estudios que se combinan, que haga inaceptable la comparación de los resultados?	No	X	X	Fiabilidad ALTA	Puede haber otras causas de heteogeneidad específicas, no incluidas en ítemes anteriores, que dificulten la comparabilidad de los distintos estudios utilizados.
	Se han detectado otras diferencias entre los estudios, pero no condicionan los datos de forma relevante.			Fiabilidad ACEPTABLE	
	Se ha detectado alguna diferencia que condiciona ampliamente los datos y hace incomparables los resultados de los estudios.			Fiabilidad DUDOSA	
	No			Fiabilidad BAJA	
¿EXISTE INCONSISTENCIA? Si hay comparaciones directas ¿Se observan diferencias en las estimaciones de los efectos de los tratamientos entre las comparaciones directas e indirectas?	No	X	X	Fiabilidad ALTA	
	Sí			Fiabilidad BAJA	
APLICABILIDAD Y VALIDEZ EXTERNA ¿Las conclusiones se deducen de los resultados? ¿Se pueden generalizar estos resultados a nuestra población?	Si	X	X	<b>Fiabilidad ALTA</b>	
	No			Fiabilidad BAJA	
CONFLICTO DE INTERESES ¿Existe declaración de conflicto de intereses?	Está declarado el conflicto de intereses y no se observa manipulación.	X	X	<b>Fiabilidad ALTA</b>	Una comparación indirecta está sometida a un riesgo de sesgos y manipulaciones, se debe valorar si el conflicto de intereses ha influido en la comparación.
	Falta declaración de intereses o se observa manipulación ligada al conflicto de intereses.			Fiabilidad BAJA	

## Capítulo 2

# Eficacia en el periodo de mantenimiento

## Metodología

### A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para responder al objetivo de eficacia del tratamiento con las diferentes terapias biológicas en el periodo de mantenimiento, se realizó una primera búsqueda enfocada a la identificación de informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y metanálisis, a través del CRD, MEDLINE (a través de OVID), EMBASE y páginas webs de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. La búsqueda incluyó bibliografía publicada hasta el 13 de febrero de 2013. Esta búsqueda es la realizada para la eficacia en el periodo de inducción, en la que se han aplicado los criterios de selección de la eficacia en el periodo de mantenimiento.

Posteriormente, se realizó la actualización de las revisiones sistemáticas o informes de evaluación de tecnologías sanitarias seleccionados con una búsqueda exhaustiva de ECAs que comparasen de forma directa las distintas terapias biológicas o ECAs que evaluaran la eficacia del tratamiento con una terapia biológica frente a un comparador común y de estudios de intervención no aleatorizados (estudios de extensión de los estudios pivotaes). Las bases de datos consultadas para la búsqueda de ECAs y EINAs fueron MEDLINE (a través de OVID) y EMBASE. Para la actualización de las revisiones sistemáticas, las búsquedas comprendieron desde el 1 de enero de 2011 hasta la cuarta semana de febrero de 2013 en MEDLINE y la semana 10 de 2013, en EMBASE.

Finalmente se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios observacionales sin grupo control, tanto prospectivos, como retrospectivos, que evaluaran el tratamiento con etanercept en el periodo de mantenimiento en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave, y que abarcó hasta la cuarta semana de febrero de 2013 en MEDLINE y el 13 de marzo de 2013 en EMBASE.

Se realizó una búsqueda independiente utilizando lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios según la bases de datos. Los términos utilizados en cada base figuran en el Anexo 1. No se aplicó restricción por idioma en la estrategia de búsqueda.

### B. Búsqueda en otras fuentes

#### B.1. Búsqueda en otros sistemas de información

Además, se buscó en *the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y en *National Institute for Health Research Health Technology Assessment (NIHR HTA)* e *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*.

Igualmente, se realizaron búsquedas en otras fuentes de información (*UpToDate* y *Clinical Evidence*) y en diversas páginas web de agencias reguladoras de medicamentos (EMA y FDA).

#### B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes adultos *naïve* y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.
- **Intervención:** tratamiento continuo con un agente biológico en monoterapia (infliximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA, en el periodo de mantenimiento.
- **Comparadores:** otro agente biológico (en monoterapia a las dosis autorizadas por la EMA) distinto del administrado en el grupo de intervención o terapia sistémica con metotrexato, placebo o ausencia de comparador.
- **Resultados:** PASI 75.
- **Diseño:** 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.

### Criterios de exclusión

- **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 *guttata*, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular y psoriasis intertiginosa o inversa. Además 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.
- Idioma distinto al inglés o al español.

## Selección y lectura crítica de los estudios

- En primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.
- Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos evaluadores, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y para minimizar los sesgos.

## Evaluación de la calidad

La calidad de la evidencia de las revisiones sistemáticas y metanálisis se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (1).

El SIGN para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas/metanálisis incluye cinco ítems relacionados con la validez interna y uno de valoración general de la calidad del estudio (en base a su capacidad para minimizar los sesgos).

Según esto, la calidad de un estudio puede clasificarse en:

- ++:** Se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna. Es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio.
- +:** Se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna. Es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio.
- :** Se cumplen muy pocos o ninguno de los criterios de evaluación de la validez interna. Es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se vean afectadas.

La evaluación de la calidad de los estudios de intervención no aleatorizados se realizó con la escala TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*) versión 1.0 (2) (Anexo 2).

Para los estudios observacionales se utilizó la escala STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (3) (Anexo 3).

## Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados los estudios y seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, se obtuvieron aquellos datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Los datos extraídos incluyeron las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, el tamaño muestral, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de eficacia y tipo de análisis. Todos los datos extraídos se revisaron por dos investigadores de manera independiente.

En el caso de estudios no comparables, se realizó una síntesis cualitativa de los datos. Los resultados procedentes de los estudios primarios fueron evaluados y resumidos, aunque no se integraron estadísticamente.

## Metodología para la interpretación de la relevancia clínica de los resultados de eficacia

Para comparar la eficacia relativa de los medicamentos biológicos disponibles para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, lo idóneo sería disponer de ECAs de alta calidad que comparen directamente las alternativas. En ausencia de este tipo de ensayos, para realizar estimaciones de la eficacia relativa, se consideran los análisis de comparaciones indirectas. Para que se considere apropiado el empleo de esta metodología es necesaria la ausencia de heterogeneidad entre los estudios de cada fármaco y la existencia de similitud entre los estudios del fármaco A y del fármaco B en términos de características basales de los pacientes incluidos diseño metodológico, terapia de grupo de control y protocolos de tratamiento. Por tanto, con objeto de determinar la similitud se realiza una valoración cualitativa de los factores anteriormente indicados.

Si en los estudios de comparaciones indirectas aparecen diferencias significativas entre dos fármacos se debe valorar si son relevantes y si existe alguna causa que lo explique.

Cuando se estudia la equivalencia de dos o más tratamientos, una de las etapas más importantes es definir qué se considera equivalente desde el punto de vista clínico.

Debido a que la equivalencia absoluta es imposible de demostrar, lo que se hace es definir el margen que se considera irrelevante. Este margen de irrelevancia clínica se denomina delta ( $\Delta$ ), y se puede definir como la máxima diferencia entre los tratamientos que se va a considerar clínicamente irrelevante (4).

En las comparaciones indirectas no ajustadas el riesgo de sesgos es elevado ya que sólo se utilizan los resultados del grupo intervención, sin tener en cuenta el grupo control, mientras que en las comparaciones indirectas ajustadas se evita este sesgo debido a que se mantiene la aleatorización inicial de los pacientes dentro de cada ensayo.

No existe consenso en la literatura sobre la diferencia mínima clínicamente relevante en la variable PASI 75 entre dos medicamentos biológicos para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas. No obstante, como caso base, se consideraron las diferencias en eficacia en términos de PASI 75 esperadas en el diseño de ECAs, en los que los medicamentos biológicos se compararon de forma directa (diferencias utilizadas para el cálculo del tamaño muestral en estudios con tratamientos biológicos en esta indicación). Para el análisis de sensibilidad, se utilizaron las diferencias en eficacia en términos de PASI 75 esperadas en el diseño de ECAs en los que el comparador de la terapia biológica era tratamiento activo con terapia sistémica convencional, como metotrexato.

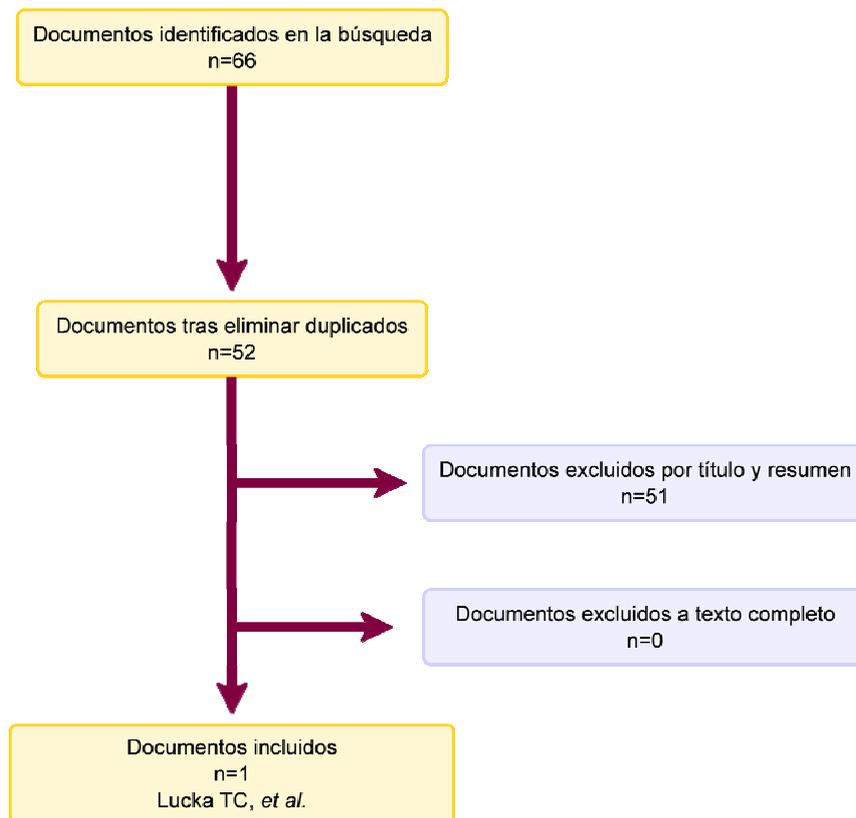
## Resultados

### Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia en el periodo de mantenimiento

En la búsqueda bibliográfica inicial de eficacia en el periodo de mantenimiento se localizaron 66 documentos en las diferentes bases de datos [27 en MEDLINE, 33 en EMBASE, 5 en el CRD y uno en *The Cochrane Library*]. En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática de eficacia en el periodo de mantenimiento. Un estudio cumplió los criterios de inclusión (5).

En el Anexo 4 figuran los motivos de exclusión. En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores.

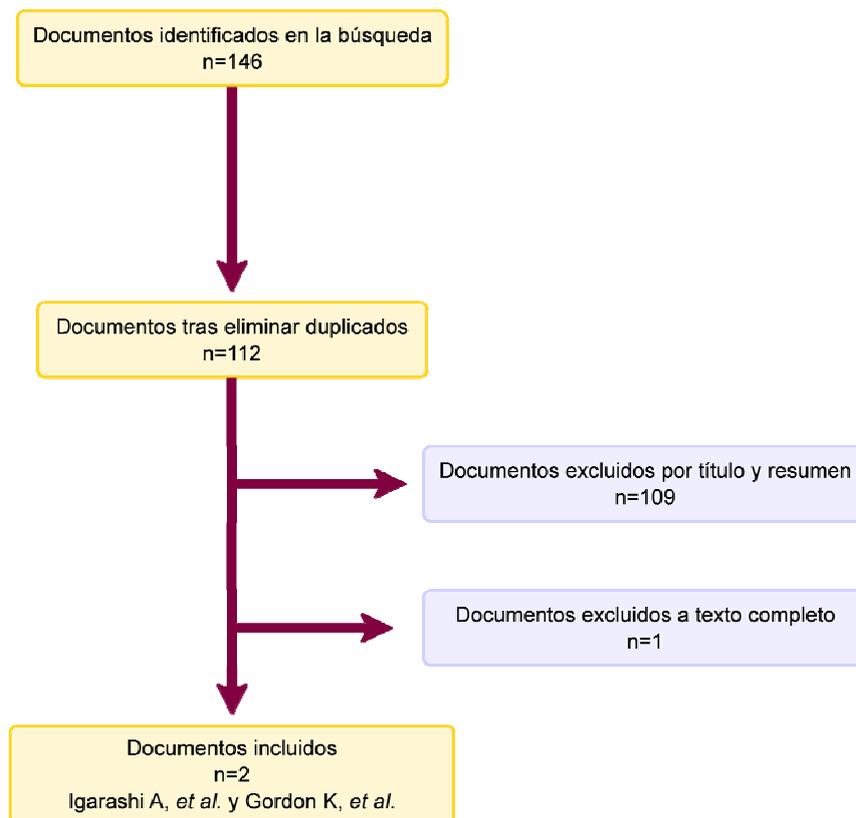
**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de RS y metanálisis en la evaluación de la eficacia en el periodo de mantenimiento**



En la actualización de la búsqueda bibliográfica del estudio de Lucka TC, *et al.*, que evaluó la eficacia a largo plazo, se localizaron 146 documentos en las diferentes bases de datos (51 en MEDLINE y 95 en EMBASE). En la Figura 2 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos. Se obtuvo el texto completo de tres estudios, de los cuales, dos cumplieron los criterios de inclusión (6,7).

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo 5. En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores.

**Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la búsqueda de actualización de la revisión de Lucka TC, *et al.* (5)**

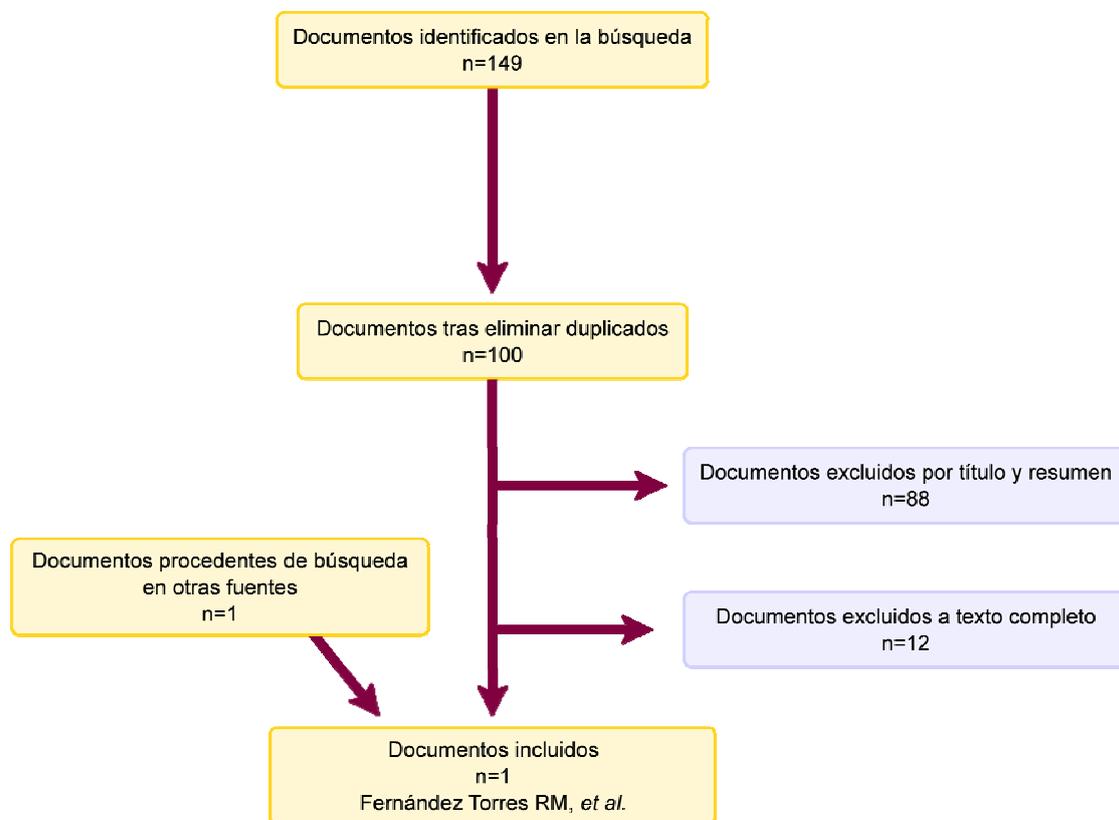


Dado que para etanercept no se localizó ningún ECA que evaluara la eficacia del tratamiento continuo a largo plazo a las dosis autorizadas por la EMA, se realizó una nueva búsqueda bibliográfica ampliando la misma a estudios de intervención no aleatorizados y observacionales. Se localizaron 149 documentos en las diferentes bases de datos (62 en MEDLINE y 87 en EMBASE). En la Figura 3 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios. En el Anexo 6 se especifican los motivos de exclusión de los estudios por título y resumen y a texto completo.

En la búsqueda manual se localizó un estudio que cumplió los criterios de selección: Fernández-Torres RM, *et al.* (8).

En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores.

**Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios observacionales que evaluarán la eficacia de etanercept en el periodo de mantenimiento**



## 1. Descripción de los documentos incluidos en la evaluación de la eficacia a largo plazo

Se incluyeron un total de cuatro artículos, que fueron los siguientes:

- Revisión sistemática y metanálisis de la eficacia de las terapias sistémicas para el tratamiento a largo plazo de la psoriasis moderada-grave. Se evaluaron las variables PASI 75 y calidad de vida (cuestionario DLQI) (Lucka TC, *et al.*) (5).
- Estudio realizado en población japonesa que evaluó la eficacia de ustekinumab tras 64 semanas de tratamiento en pacientes con psoriasis moderada-grave. Se evaluó la variable PASI 75 (Igarashi A, *et al.*) (6).
- Estudio de extensión del ECA REVEAL que evaluó la eficacia de adalimumab tras tres años de tratamiento en pacientes con psoriasis moderada-grave. Se evaluó la variable PASI 75 (Gordon K, *et al.*) (7).
- Estudio observacional retrospectivo que evaluó la eficacia y seguridad de etanercept en pacientes con psoriasis moderada-grave. Entre las variables de eficacia se evaluó el PASI 75 (Fernandez-Torres RM, *et al.*) (8).

## 2. Calidad de los estudios

En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

### Revisiones sistemáticas

La calidad de la revisión sistemática de Lucka TC, *et al.* se clasificó como “++”, ya que la mayoría de los ítems relativos a la validez interna fueron considerados como adecuados. Los resultados para los diferentes ítems de la calidad se presentan en el Anexo 7.

### Estudios de intervención no aleatorizados

Tanto el estudio de Gordon K, *et al.* como el de Igarashi A, *et al.* cumplieron la mayoría de los puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios de intervención no aleatorizados (Anexo 2).

En ambos se describieron claramente los objetivos y los antecedentes científicos, se explicitaron los criterios de inclusión de pacientes, las variables principales y secundarias, el enmascaramiento, los métodos estadísticos, el flujo de participantes, las características basales de los pacientes, la estrategia de análisis y se describieron y discutieron los resultados.

Por otra parte, el cálculo del tamaño muestral se indicó en el estudio de Igarashi A, *et al.* pero no en el de Gordon K, *et al.* En ninguno de los dos estudios se explicitó claramente el método de reclutamiento de pacientes.

### Estudios observacionales

El estudio observacional de Fernández-Torres RM, *et al.* se ajustó para la mayoría de los ítems a la declaración STROBE, cumpliendo por tanto los puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (Anexo 3). Únicamente destacar que no se realizó cálculo del tamaño muestral, ni el estudio se diseñó con objeto de valorar los factores de confusión. Tampoco se explicó el tratamiento de los datos ausentes, ni se realizaron análisis de sensibilidad.

En el estudio se explicitaron los criterios de inclusión de los pacientes, el periodo de seguimiento, las pérdidas durante el seguimiento y los tratamientos administrados. Las variables se definieron claramente y se discutiera los resultados de estudios similares y la posibilidad de generalización de los mismos.

### 3. Resultados de eficacia en el periodo de mantenimiento

- **Lucka TC, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. (5)**

#### **Metodología**

Revisión sistemática incluida en el informe de respuesta rápida de la CADTH. La búsqueda bibliográfica en esta RS abarcó hasta julio de 2011. Se incluyeron ECAs y estudios de intervención no aleatorizados, es decir, estudios con y sin grupo control, tanto de terapia sistémica biológica como no biológica en pacientes con psoriasis moderada-grave.

#### **Resultados**

Los autores indicaron los resultados de eficacia a largo plazo según los periodos de tiempo evaluados en los estudios: a las 24 semanas de tratamiento, de la semana 25 a la 40, de la semana 41 a la 60 y con más de 60 semanas de tratamiento.

Las principales características basales de los pacientes incluidos se indican en la Tabla 1.

En todos los estudios analizados con diferentes periodos de seguimiento a largo plazo, etanercept se administró a dosis de 50 mg/bisemanales. Los resultados de esos estudios no se han considerado en este informe debido a que en el tratamiento de mantenimiento la dosis de etanercept autorizada por la EMA es de 25 mg/bisemanales. Por otra parte, los resultados de ustekinumab se analizaron con una duración de tratamiento máxima de 28 semanas, por tanto en relación a ustekinumab, los autores no localizaron estudios que proporcionaran resultados de la eficacia a largo plazo.

En relación al mayor periodo de tratamiento evaluado (más de 60 semanas), excluyendo etanercept, sólo se localizó un estudio que evaluó infliximab tras 66 semanas de tratamiento. Considerando periodos de tratamiento inferiores (entre 41 y 60 semanas), los autores localizaron dos estudios uno de infliximab y otro de adalimumab.

A continuación se indican los resultados correspondientes a los estudios en los que los fármacos se evaluaron a las dosis autorizadas por la EMA:

- En el caso de infliximab, en ambos estudios, el fármaco se administró a dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas. En uno de los estudios, el periodo de tratamiento fue de 50 semanas y se evaluaron 301 pacientes. Los resultados fueron analizados por intención de tratar con asignación a las pérdidas de seguimiento de los pacientes como pacientes no respondedores. Tras 50 semanas de tratamiento, la respuesta PASI 75 para infliximab fue del 61 %. En el otro estudio, el periodo de tratamiento fue de 66 semanas y se evaluaron 37 pacientes japoneses (éstos presentaron un PASI basal del orden de 31-33). Los resultados fueron analizados por protocolo. Tras 66 semanas de tratamiento, la respuesta PASI 75 para infliximab fue del 76,7 %.

- En el caso de adalimumab, el periodo de tratamiento fue de 60 semanas y se evaluaron 45 pacientes. Se administró una dosis de carga de adalimumab 80 mg en la semana 0 y posteriormente se administran 40 mg cada 2 semanas. Los resultados fueron analizados por intención de tratar con asignación de la eficacia de la última observación a las pérdidas de seguimiento. Tras 60 semanas de tratamiento, la respuesta PASI 75 para adalimumab fue del 56 %.

### **Limitaciones**

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. La mayoría de los ensayos se han diseñado con un periodo controlado frente a placebo de entre 12 y 24 semanas (según el fármaco). Posteriormente en los estudios se producía *crossover* de los pacientes del grupo placebo a tratamiento activo y por tanto, la pérdida del grupo control. Es decir, no existen ECAs de elevada calidad que evalúen la eficacia del tratamiento biológico a largo plazo en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. De los 20 ECAs incluidos en el estudio de Lucka TC, *et al.* (tanto en terapia convencional como biológica), sólo en 3 de ellos, el diseño se mantuvo como ECA hasta la semana 24 y sólo uno de ellos continuó con grupo control tras ese periodo. Por tanto, las conclusiones en relación a la eficacia a largo plazo en términos de PASI 75 proceden de estudios de intervención no aleatorizados o de estudios observacionales.

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).

### **Conclusiones**

Lucka TC, *et al.* concluyeron que infliximab 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. Existe mucha incertidumbre entorno a los resultados de cualquier estimador obtenido. En adalimumab e infliximab existe una tendencia a 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.

### **Resultados de la actualización del estudio de Lucka TC, *et al.***

Debido a que en la revisión sistemática de Lucka TC, *et al.*:

- No se incluyó información de ustekinumab para periodos superiores a las 28 semanas de tratamiento, mientras que para los otros dos fármacos evaluados (adalimumab e infliximab) se indicaron los resultados en periodos próximos a un año.
- En el único estudio en el que se evaluó la eficacia de adalimumab a largo plazo, el número de pacientes fue muy reducido para poder obtener conclusiones sólidas.
- No se incluyeron estudios que evaluaran etanercept a largo plazo a las dosis autorizadas por la EMA.

Se ha realizado una actualización de la búsqueda bibliográfica con objeto de identificar estudios publicados con fecha posterior a julio de 2011 que incluyeran resultados de eficacia a largo plazo (periodos superiores a un año).

En la búsqueda bibliográfica de actualización del estudio de Lucka TC, *et al.* no se localizaron ECAs, ni estudios de intervención no aleatorizados que evaluaran la eficacia de etanercept a largo plazo a las dosis autorizadas por la EMA (25 mg/bisemanales). Tampoco se localizaron ECAs, ni estudios de intervención no aleatorizados que evaluaran la eficacia de infliximab a largo plazo.

Se han incluido dos artículos, uno con resultados de eficacia a largo plazo de ustekinumab (6) y otro con resultados de eficacia a largo plazo de adalimumab (7).

- **Igarashi A, 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.** (6)

### **Metodología**

Este estudio fase II/III, doble ciego y controlado con placebo constaba de 3 periodos:

- Semanas 0-12: Los pacientes son aleatorizados a ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg o placebo (semanas 0 y 4).
- Semanas 12-64: Los pacientes en los grupos ustekinumab 45 mg y 90 mg continúan con dicho fármaco cada 12 semanas. Los pacientes del grupo placebo son aleatorizados a ustekinumab 45 mg o 90 mg (semanas 12 y 16 y después cada 12 semanas).
- Semanas 64-72: periodo de seguimiento.

Para el análisis de la eficacia de ustekinumab a largo plazo se seleccionaron los dos grupos de tratamiento que recibieron ustekinumab 45 mg (n=64) y 90 mg (n=62) de forma continua hasta la semana 64, debido a que fueron los grupos que recibieron ustekinumab durante un mayor periodo de tiempo.

Los pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a falta de respuesta o a inicio de tratamiento con fármacos contraindicados se consideraron como fracaso terapéutico y el análisis de la eficacia se realizó por intención de tratar.

### **Resultados**

Las principales características basales de los pacientes incluidos se indican en la Tabla 1.

La respuesta PASI 75 en los pacientes tratados con ustekinumab 45 mg fue de 59,4 %, 68,8 % y 65 % para las semanas 12 (n=64), 28 (n=64) y 64 (n=60) respectivamente.

Para los pacientes tratados con ustekinumab 90 mg la respuesta PASI 75 fue de 67,7 %, 71,2 % y 78,6 % para las semanas 12 (n=62), 28 (n=59) y 64 (n=56) respectivamente.

### **Limitaciones**

El estudio se llevó a cabo en población japoneses, que presenta un polimorfismo que predispone a los pacientes 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 más graves que los pacientes incluidos en otros estudios con ustekinumab, e incluso que los pacientes incluidos en los ECAs de infliximab.

### Conclusiones

La eficacia de ustekinumab, en términos de variable PASI 75, tiende a mantenerse a largo plazo.

- **Gordon K, et al. 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. (7)**

### Metodología

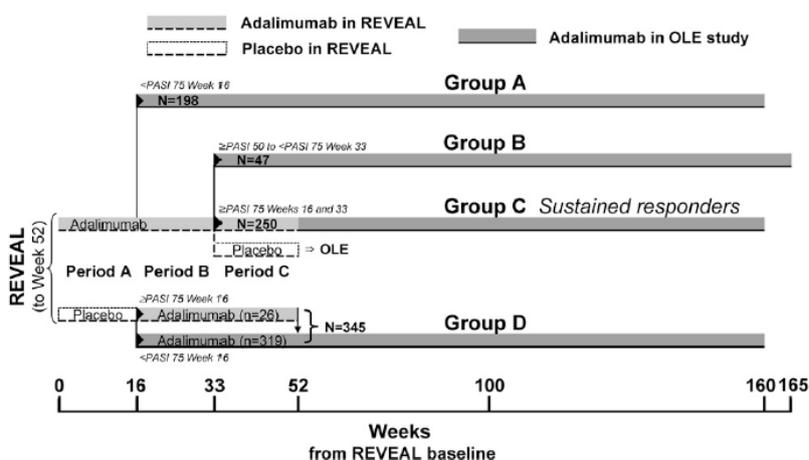
El diseño del estudio REVEAL, con el objetivo de determinar la eficacia y la seguridad de adalimumab, constaba de tres períodos:

- Período A (semanas 0-16): los pacientes fueron aleatorizados (2:1) al grupo intervención (adalimumab 80 mg día 0 y posteriormente cada 2 semanas comenzando en la semana 1) o placebo. En la semana 16, para mantener el enmascaramiento, a los pacientes del grupo intervención se les administró 80 mg de placebo y a los del grupo control 80 mg de adalimumab.
- Período B (semanas 16-33): Todos los pacientes que alcanzaron PASI 75 en el periodo A, tanto del grupo intervención como del grupo control, fueron tratados con adalimumab 40 mg cada 2 semanas.
- Período C (semanas 33-52): Los pacientes que alcanzaron PASI 75 en el periodo B continuaron con el periodo C. Aquellos que fueron asignados desde el periodo A al grupo intervención se aleatorizados (1:1) a continuar con adalimumab o placebo. Por otra parte, los que inicialmente fueron asignados a control se trataron con adalimumab.

A los pacientes incluidos en el estudio REVEAL se les dio la opción de recibir adalimumab como tratamiento continuo en un estudio de extensión abierto.

Dicho estudio agrupó a los pacientes en 4 grupos: A, B, C, D (Figura 4).

**Figura 4. Diagrama del estudio REVEAL y el estudio de extensión abierto**



**Fuente:** Gordon K, et al. (7).

Dado que los grupos A, B y C estratificaban a los pacientes según la respuesta PASI, en el presente informe se seleccionó el grupo D para evaluar los resultados en eficacia a largo plazo de adalimumab.

Este último grupo incluye todos los pacientes que fueron asignados en el estudio REVEAL al grupo control y que a partir de la semana 16 empezaron a recibir tratamiento con adalimumab. Los datos fueron analizados por intención de tratar, y en el caso de pérdida se asumió la última observación registrada. Por otra parte, a un 33 % de los pacientes se les incrementó la dosis de adalimumab a 40 mg semanales por falta de respuesta (respuesta inferior a PASI 50) tras 24 semanas de tratamiento. En el análisis de la eficacia a largo plazo, estos pacientes se asumieron como pérdidas cuando se incrementó la dosis de adalimumab y por tanto, el resultado de eficacia considerado para el análisis fue el último registrado antes de dicho cambio.

### **Resultados**

Las principales características basales de los pacientes incluidos se indican en la Tabla 1.

La respuesta PASI 75 en los pacientes tratados con adalimumab (grupo D, n=345) fue, para las semanas 36, 60, 84 y 144 (desde el inicio del tratamiento con adalimumab), del 64 %, 59 %, 57 % y 53 % respectivamente. Este cambio se calculó respecto al PASI basal.

### **Conclusiones**

La eficacia en términos de PASI 75 en pacientes en tratamiento con adalimumab muestra una tendencia a disminuir entre las semanas 36 y 144.

### **Resultados de la búsqueda de estudios observacionales para etanercept**

Dado que para etanercept no se localizó ningún artículo que evaluara la eficacia a largo plazo, se realizó una nueva búsqueda bibliográfica ampliando la misma a estudios observacionales. Se incluyó un artículo: Fernández-Torres RM, *et al.* (8).

- **Fernández-Torres RM, et al. 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. (8)**

### **Metodología**

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave en tratamiento con etanercept 50 mg semanales durante al menos 12 semanas. Aquellos pacientes que no alcanzaron PASI 50 en la semana 12 fueron excluidos.

Se incluyeron pacientes con un PASI >10 y BSA >10, en el momento de la primera administración de etanercept. Se excluyeron pacientes con tratamiento tópico o fototerapia concomitante, pacientes con psoriasis eritrodérmica, pustular o *guttata* y pacientes tratados previamente o de forma concomitante con ciclofosfamida.

Las variables de eficacia evaluadas fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 50, PASI 75, PASI 90 y el porcentaje de pacientes que mantuvieron PASI ≤5 y BSA ≤3.

El estudio fue financiado parcialmente por una beca de Pfizer (laboratorio que comercializa etanercept).

## Resultados

Se incluyeron un total de 76 pacientes. No se consideraron en la evaluación de la eficacia en el periodo de seguimiento el 13,2 % de los pacientes debido al inicio de terapia concomitante, el 9,2 % debido a un aumento de la dosis de etanercept, en el 14 % se suspendió debido a falta de eficacia y en el 5,3 % debido a otras razones como escaso control de los síntomas de la artritis. Ningún paciente suspendió el tratamiento debido a efectos adversos.

El porcentaje de pacientes que mantuvieron PASI 75 en los meses 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 y 42 fue del 50 %, 62,8 %, 54,5 %, 52,4 %, 55,6 %, 46,7 %, 5,9 % y 5,9 % respectivamente.

## Conclusiones

La respuesta máxima a etanercept se alcanzó entre los meses 6 y 9 y permaneció estable hasta los dos años.

### Principales características basales de la población evaluada en los estudios de eficacia a largo plazo

Estudio	Terapia biológica	N.º pacientes	PASI basal	Terapia biológica previa (%)
Lucka TC, <i>et al.</i> 2012	Infliximab	301	22,9	–
Lucka TC, <i>et al.</i> 2012	Infliximab	37	31,9	–
Igarashi A, <i>et al.</i> 2012	Ustekinumab	45 mg: 62	30,1	1,6
		90 mg: 64	28,7	0
Gordon K, <i>et al.</i> 2012	Adalimumab	345	18,8	48

No se especificaron las principales características basales de los pacientes en el estudio de Fernández-Torres RM, *et al.*

Se observa un mayor tamaño muestral en el caso del estudio de adalimumab y en uno de los estudios de infliximab. El menor tamaño muestral corresponde con el estudio observacional de etanercept.

Respecto al PASI basal, los pacientes que recibieron tratamiento con infliximab o ustekinumab fueron los que presentaron mayor gravedad basal.

Por último, el porcentaje de pacientes que recibió terapia biológica previa es muy variable para unos y otros estudios, e incluso en el caso de infliximab no se recogieron estos datos.

## 4. Relevancia clínica de los resultados de eficacia en el periodo de mantenimiento

Sólo se ha realizado un único ECA que compara directamente las terapias biológicas en el periodo de inducción en esta población (ACCEPT) (9). En este estudio, la diferencia esperada en términos de PASI 75 entre ustekinumab y etanercept fue del 14 %. Por tanto, este valor se consideró como el límite que determina la relevancia clínica de la diferencia de eficacia (10).

Se ha considerado el estudio que comparaba adalimumab frente a MTX (11), ya que es uno de los estudios en los que el comparador de la terapia biológica, además de placebo, fue el tratamiento activo con terapia sistémica convencional. En este estudio de no inferioridad de adalimumab frente a MTX, la diferencia esperada en términos de PASI 75 entre ambos tratamientos fue del 20 % (11). También hay otros estudios, como el ECA RESTORE (12), en el que se comparaba infliximab frente a MTX, sin embargo, en éste no se indicaron las diferencias que esperaban encontrar entre ambos grupos. Por tanto, el 20 % del estudio de Saurat JH, *et al.* se consideró para realizar un análisis de sensibilidad, como otro posible límite que determine la relevancia clínica de la diferencia de eficacia.

Por tanto, tomando como referencia los resultados de eficacia en el periodo de mantenimiento, en términos de PASI 75 obtenidos en cada uno de los estudios seleccionados para las terapias biológicas, se evaluó la relevancia clínica de las diferencias entre ellos.

A partir de los datos de los resultados de eficacia en términos de PASI 75 para cada uno de los estudios incluidos (Tabla 2) se calcularon las diferencias en eficacia (Tabla 3). Estas diferencias en eficacia provienen de realizar comparaciones indirectas no ajustadas.

Terapia biológica	Estudio	n	Semana	PASI 75
Infliximab*	Lucka <i>et al.</i>	301	50	61 %
Ustekinumab 90 mg	Igarashi <i>et al.</i>	62	64	78,6 %
Ustekinumab 45 mg	Igarashi <i>et al.</i>	64	64	65 %
Adalimumab**	Gordon <i>et al.</i>	345	60	59 %
Etanercept 2x25 mg/semana	Fernández-Torres <i>et al.</i>	76	72	55,6 %

\* Para infliximab no se incluyeron en la tabla los resultados de eficacia del estudio a 66 semanas incluido en la revisión de Lucka TC, *et al.* ya que en éste el tamaño muestral fue inferior (n=37).

\*\* Para adalimumab no se incluyeron en la tabla los resultados de eficacia derivados del estudio incluido en la revisión de Lucka TC, *et al.* ya que en éste el tamaño muestral fue inferior (n= 45) y además se proporcionó el PASI 75 para la misma semana (semana 60) que en el otro estudio de adalimumab.

<b>Terapias biológicas</b>	<b>Diferencia en eficacia %</b>
Ustekinumab 90 mg vs. infliximab	17,6 %
Ustekinumab 45 mg vs. infliximab	4,0 %
Infliximab vs. adalimumab	2,0 %
Infliximab vs. etanercept 2x25 mg/semana	5,4 %
Ustekinumab 90 mg vs. adalimumab	19,6 %
Ustekinumab 90 mg vs. etanercept 2x25 mg/semana	23,0 %
Ustekinumab 45 mg vs. adalimumab	6,0 %
Ustekinumab 45 mg vs. etanercept 2x25 mg/semana	9,4 %
Adalimumab vs. etanercept 2x25 mg/semana	3,4 %

En ninguna de las dos tablas anteriores se explicitó el IC 95 %, debido a que no se indicó en los estudios de referencia.

#### **Caso base:**

Asumiendo el valor de 14 % como el límite de la relevancia clínica en términos de PASI 75, se podría considerar que:

- Para ustekinumab 45 mg, infliximab, adalimumab y etanercept no existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre ustekinumab 90 mg y el resto de agentes biológicos existen diferencias clínicamente relevantes.

#### **Análisis de sensibilidad:**

Asumiendo el valor de 20 % como el límite de la relevancia clínica en términos de PASI 75, se podría considerar que:

- Para ustekinumab 45 mg, infliximab, adalimumab y etanercept no existen diferencias clínicamente relevantes entre ellos.
- Entre ustekinumab 90 mg y etanercept existen diferencias clínicamente relevantes.
- Entre ustekinumab 90 mg e infliximab y adalimumab no existen diferencias clínicamente relevantes.

## Referencias

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. Edimburg: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Annex C: Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses; [citado 12 feb 2013]; p. 52-55. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
2. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:38-42.
3. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22:144-50.
4. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de referencia. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:736-45.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Fernández-Torres RM, Paradela 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>
9. 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>
10. 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.
11. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008; 158:558-66.

12. Baker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011;165:1109–17.
13. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol*. 2012;166:861-72.
14. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, Babino G, Talamonti M, Chimenti MS, et al. Continuous treatment of plaque-type psoriasis with etanercept: an observational long-term experience. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23:503–9.
15. Kimball AB, Pariser D, Yamauchi PS, Menter A, Teller CF, Shi Y, et al. OBSERVE-5 interim analysis: an observational postmarketing safety registry of etanercept for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:756-64.
16. Ortonne JP, Griffiths CEM, Dauden E, Strohal R, Robertson D, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3:657–65.
17. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, Bourcier M, Toth D, Rosoph L, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:e33–45.
18. Driessen RJB, Berends MAM, Boezeman JB, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Psoriasis treatment with etanercept and efalizumab: clinical strategies influencing treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2008;158:1098–106.
19. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB, Strober BE, Simiens MA, Dunn M, et al. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007;156:138–42.
20. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, Elewski BE, Ortonne JP, van de Kerkhof P, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2010;9:928-37.
21. Papp KA, Krueger GG, Jemec GBE, van de Kerkhof P, Robertson D, Estojak J, et al. Long-term, continuous dosing of etanercept in patients with plaque psoriasis. *Expert Rev Dermatol*. 2011;6:361–73.
22. Puig L, Camacho Martinez FM, Gimeno Carpio E, Lopez-Avila A, Garcia-Calvo C. Efficacy and safety of clinical use of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Spain: results of a multicentric prospective study at 12 months follow-up. *Dermatology*. 2012;225:220–30.
23. van Lumig PPM, Driessen RJB, Boezeman JBM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Long-term efficacy of etanercept for psoriasis in daily practice. *Br J Dermatol*. 2012;166:445-7.
24. van Lumig PPM, Driessen RJB, Kievit W, Boezeman JBM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Results of three analytical approaches on long-term efficacy of etanercept for psoriasis in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:57–63.
25. Zaragoza V, Perez A, Sanchez JL, Oliver V, Martinez L, Alegre V. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:47–53.

## Anexos

### Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica de la eficacia en el periodo de mantenimiento

Eficacia		
CRD y <i>The Cochrane Library</i>	MEDLINE	EMBASE
psoriasis AND etanercept AND infliximab AND adalimumab AND ustekinumab	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (psoriasis and etanercept and infliximab and adalimumab and ustekinumab).mp.</li> <li>2. limit 1 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"</li> <li>3. Meta-Analysis/</li> <li>4. 1 and 3</li> <li>5. 2 or 4</li> </ol>	psoriasis and (etanercept and adalimumab and infliximab and ustekinumab) and (meta-analysis or systematic review)

Actualización de la revisión sistemática de eficacia a largo plazo (Lucka TC, <i>et al.</i> ) (5)	
MEDLINE	EMBASE
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (infliximab or etanercept or adalimumab or ustekinumab).ti,ab.</li> <li>2. (infliximab or etanercept or adalimumab or ustekinumab).rn.</li> <li>3. exp *Antibodies, Monoclonal/ad, tu [Administration &amp; Dosage, Therapeutic Use]</li> <li>4. psoriasis.ti. (8058)</li> <li>5. *Psoriasis/dt, im, th [Drug Therapy, Immunology, Therapy]</li> <li>6. 1 or 2 or 3</li> <li>7. 4 or 5</li> <li>8. 6 and 7</li> <li>9. (clinical trial or clinical trial phase i or clinical trial phase ii or clinical trial phase iii or clinical trial phase iv or comparative study or multicenter study or randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.</li> <li>10. exp clinical trial/ or comparative study/ or evaluation studies/</li> <li>11. exp clinical trials as topic/ or double-blind method/ or random allocation/ or single-blind method/</li> <li>12. Placebos/</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (infliximab or etanercept or adalimumab or ustekinumab).ti,ab.</li> <li>2. *monoclonal antibody/ or *adalimumab/ or *infliximab/ or *ustekinumab/</li> <li>3. psoriasis.ti.</li> <li>4. *psoriasis/dr, dt, si</li> <li>5. 1 or 2</li> <li>6. 3 or 4</li> <li>7. 5 and 6</li> <li>8. limit 7 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial or multicenter study)</li> <li>9. limit 8 to human</li> <li>10. (Methotrexate or placebo).ti,ab,de.</li> <li>11. 9 and 10</li> <li>12. limit 11 to yr="2011 -Current"</li> </ol>

**Actualización de la revisión sistemática de eficacia a largo plazo (Lucka TC, et al.) (5)**  
(continuación)

MEDLINE	EMBASE
13. Research Design/ 14. follow-up studies/ 15. Prospective Studies/ 16. (clin* adj5 trial*).ti,ab. 17. ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj5 (blind* or mask*)).ti,ab. 18. placebo?.ti,ab. 19. random*.ti,ab. 20. (control* or prospectiv* or volunteer*).ti,ab. 21. or/9-20 22. animals/ not humans/ 23. 21 not 22 24. 8 and 23 25. (Methotrexate or placebo).mp. 26. 24 and 25 27. (PASI or DLQI or PCS or MCS or PDI or PGA or PDGA or NPFPS or PSGA or OLA).ti,ab. 28. 26 and 27 29. limit 28 to yr="2011 -Current" 30. limit 24 to "reviews (maximizes specificity)" 31. limit 30 to yr="2011 -Current" 32. 29 or 31	13. limit 7 to ((evidence based medicine or meta analysis or outcomes research or "systematic review") and yr="2011 - Current") 14. 12 or 13

**Eficacia a largo plazo etanercept**

MEDLINE	EMBASE
1. etanercept.ti. 2. psoriasis.ti. 3. psoriasis/dt 4. 1 and (2 or 3) 5. "long term".ti. 6. Longitudinal Studies/ 7. Cohort Studies/ 8. Prospective studies/ 9. ("open label" or observation*).ti,ab. 10. 4 and 5 11. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 12. 4 and 11 13. 10 or 12 14. limit 13 to case reports 15. 13 not 14	1. etanercept:ti 2. 'etanercept'/exp/mj 3. psoriasis:ti 4. 'psoriasis'/mj 5. 1 OR 2 AND (3 OR 4) 6. 'long term':ti 7. longitudinal study' OR 'cohort analysis' OR 'prospective study' OR 'observational study' OR 'open study' 8. 'open label' OR observation*:ti 9. 7 OR 8 10. 5 AND 6 11. 5 AND 9 12. 10 OR 11 13. 12 AND [embase]/lim 14. 13 AND 'human'/de 15. 13 AND 'human'/d AND ('conference resumen'/it OR 'letter'/it) 16. 14 NOT 15

## Anexo 2. Escala TREND para la evaluación de la calidad de los estudios de intervención no aleatorizados

**Cuestionario TREND.** Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados

	N.º	Descripción
<b>Título y resumen</b>	1	Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado.
<b>Introducción Antecedentes</b>	2	Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento.
<b>Métodos</b>	3	Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos).
<b>Participantes</b>		Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo. Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.
<b>Intervenciones</b>	4	Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró? Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia? Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración? ¿Quién administró la intervención? Instalaciones en las que se administró la intervención Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran? Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad? Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos).
<b>Objetivos</b>	5	Objetivos específicos e hipótesis.
<b>VARIABLES</b>	6	Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas.
		Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas.
<b>Tamaño muestral</b>	7	Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio.
<b>Método de asignación</b>	8	Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión. Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria.
<b>Enmascaramiento</b>	9	Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.

**Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (continuación)**

	<b>N.º</b>	<b>Descripción</b>
<b>Unidad de análisis</b>	10	Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención. Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia.
<b>Métodos estadísticos</b>	11	Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.
<b>Resultados</b>		Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama). Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio. Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio.
<b>Flujo de participantes</b>	12	Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas. Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento). Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada. Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos.
<b>Reclutamiento</b>	13	Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento
<b>Datos basales</b>	14	Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana.
<b>Datos basales, equivalencia</b>	15	Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales.
<b>Análisis cuantitativo</b>	16	Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible. Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo.
<b>Resultados y tendencias</b>	17	Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto ( <i>effect size</i> ) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación. Inclusión de los resultados no modificados o negativos. Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan.
<b>Análisis secundarios</b>	18	Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio.

**Cuestionario TREND.** Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (continuación)

	<b>N.º</b>	<b>Descripción</b>
<b>Acontecimientos adversos</b>	19	Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza).
<b>Discusión</b>	20	Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio.
<b>Interpretación</b>		Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos. Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas.
<b>Extrapolación</b>	21	Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto.
<b>Evidencias en conjunto</b>	22	Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.

## Anexo 3. Escala STROBE para la evaluación de la calidad de los estudios observacionales

**Declaración STROBE.** Puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales

<b>Título y resumen</b>	1	a. Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. b. Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
<b>Introducción</b>		
<b>Contexto/ Fundamentos</b>	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.
<b>Objetivos</b>	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.
<b>Métodos</b>		
<b>Diseño del estudio</b>	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
<b>Contexto</b>	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
<b>Participantes</b>	6	a. Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento. Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles. b. Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso.
<b>VARIABLES</b>	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.
<b>Fuentes de datos/medidas</b>	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.
<b>Sesgos</b>	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo.
<b>Tamaño muestral</b>	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral.
<b>VARIABLES CUANTITATIVAS</b>	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.

**Declaración STROBE.** Puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (continuación)

<b>Métodos estadísticos</b>	12	<p>a. Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión.</p> <p>b. Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones.</p> <p>c. Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data).</p> <p>d. Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles.</p> <p>e. Describa los análisis de sensibilidad.</p>
<b>Resultados</b>		
<b>Participantes</b>	13*	<p>a. Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados.</p> <p>b. Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase.</p> <p>c. Considere el uso de un diagrama de flujo.</p>
<b>Datos descriptivos</b>	14*	<p>a. Describa las características de los participantes en el estudio y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión.</p> <p>b. Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés.</p> <p>c. Estudios de cohortes: resuma el periodo de seguimiento (p. ej., promedio y total).</p>
<b>Datos de las variables de resultado</b>	15*	<p>Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo.</p> <p>Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición.</p>
<b>Resultados principales</b>	16	<p>a. Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95 %). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos.</p> <p>b. Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos</p> <p>c. Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante.</p>
<b>Otros análisis</b>	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).
<b>Discusión</b>		
<b>Resultados clave</b>	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio.
<b>Limitaciones</b>	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.
<b>Interpretación</b>	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.
<b>Generabilidad</b>	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).
<b>Otra información</b>		
<b>Financiación</b>	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.

\* Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también de los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes.

## Anexo 4. Motivos de exclusión de los artículos en las búsquedas bibliográficas de eficacia en el periodo de mantenimiento

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo exclusión	N.º artículos
No relacionado con el tema	1
Otros objetivos	38
Localización de la psoriasis en uñas, palmo-plantar, cuero cabelludo	1
Población: - Patología distinta a la psoriasis - Pediatría, mujeres embarazadas y en periodo lactancia	3
Intervención: Fármaco no autorizado por la EMA	1
Intervención: dosis no autorizadas por la EMA	1
Otros diseños	6
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>

## Anexo 5. Motivos de exclusión de los artículos en la actualización de la revisión sistemática de eficacia en el periodo de mantenimiento

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo exclusión	N.º artículos
Otros objetivos	50
Población: - Patología distinta a la psoriasis - Pediatría, mujeres embarazadas y en periodo lactancia	9
Localización de la psoriasis en uñas, palmo-plantar, cuero cabelludo	8
Intervención: Fármaco no autorizado por la EMA	11
Dosis no autorizadas por la EMA	1
Resultados: No incluye PASI 75 como variable de eficacia	1
Resultados de eficacia a corto plazo	21
Otros diseños	7
Estudio de Lucka TC, <i>et al.</i>	1
<b>TOTAL</b>	<b>109</b>

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	
Estudios	Motivo exclusión
<b>Kimball AB, <i>et al.</i> 2012 (13)</b>	Para el análisis de la eficacia únicamente se incluyeron los pacientes que continuaron el tratamiento (PASI $\geq$ 75)

## Anexo 6. Motivos de exclusión de los artículos en las búsquedas bibliográficas de etanercept en la eficacia en el periodo de mantenimiento

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo exclusión	N.º artículos
Otros objetivos	39
Población: - Patología distinta a la psoriasis - Pediatría, mujeres embarazadas y en periodo lactancia	9
Intervención: terapia combinada o administración de otro biológico	10
Dosis no autorizadas por la EMA	2
Resultados: No incluye PASI 75 como variable de eficacia	3
Resultados de eficacia a corto plazo	19
Otros diseños	6
<b>TOTAL</b>	<b>88</b>

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	
Artículo	Motivo exclusión
Esposito M, <i>et al.</i> 2010 (14)	Se incluyeron pacientes con psoriasis pustular o eritrodérmica.
Kimball AB, <i>et al.</i> 2013 (15) Ortonne JP, <i>et al.</i> 2008 (16) Papp KA, <i>et al.</i> 2012 (17)	No incluyó PASI 75 como variable de eficacia.
Driessen RJB, <i>et al.</i> 2008 (18)	La duración media de tratamiento fue de 58 semanas. Sin embargo, tras 24 semanas de tratamiento, éste se interrumpió y en algunos pacientes se reinició el tratamiento.
Elweski B, <i>et al.</i> 2007 (19) Leonardi C, <i>et al.</i> 2010 (20)	En la fase de extensión se permitió incrementar la dosis de etanercept en base a criterios preestablecidos y no se especificaron los resultados por subgrupos según la dosis administrada.
Papp KA, <i>et al.</i> 2011 (21)	Se incluyeron estudios con dosis distintas a las autorizadas por la EMA.
Puig L, <i>et al.</i> 2012 (22)	No especificó la dosis de etanercept administrada, sólo se indicó que se siguió la ficha técnica y el criterio clínico.
Van Lumig PPM, <i>et al.</i> 2012 (23)	En el periodo de mantenimiento se podía ajustar la dosis de etanercept según criterio clínico.
Van Lumig PPM, <i>et al.</i> 2013 (24)	Los pacientes fueron tratados con etanercept según el criterio del clínico, en relación a la dosis y el intervalo y en relación a la administración concomitante de tratamiento tópico o sistémico.
Zaragoza V, <i>et al.</i> 2010 (25)	La dosis de mantenimiento fue de 50 mg en el 74 % de los pacientes y de 100 mg en el 26 %. No se especificaron los resultados por subgrupos según la dosis administrada.

## Anexo 7. Evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN)		Lucka TC, et al.
<b>Sección 1: VALIDEZ INTERNA</b>		
En una revisión sistemática adecuadamente realizada los criterios se cumplen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Adecuadamente</i></li> <li>• <i>Parcialmente</i></li> <li>• <i>No se cumple adecuadamente</i></li> <li>• <i>No indicado</i></li> <li>• <i>No aplicable</i></li> </ul>		
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.	Adecuadamente
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	Adecuadamente
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	Adecuadamente
1.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.	No se cumple adecuadamente
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar?, análisis de sensibilidad, otros).	Parcialmente
<b>Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	++
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
<b>Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	Ensayos clínicos controlados y no controlados
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	Parcialmente

## **Capítulo 3**

# **Eficacia en pacientes pretratados con medicamentos biológicos**

## Metodología

Para responder a los objetivos de eficacia en pacientes pretratados, se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las principales bases de datos que abarcó hasta el 10 de mayo de 2013.

### A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las bases de datos de EMBASE y MEDLINE (a través de OVID) hasta 5 de mayo de 2013. Se realizó una búsqueda utilizando los términos controlados propios de cada una de las bases de datos. No se aplicó restricción por idioma en la estrategia de búsqueda.

Los términos utilizados en cada base para la búsqueda bibliográfica figuran en el Anexo 1.

### B. Búsqueda en otras fuentes

#### B.1. Búsqueda en otros sistemas de información

Además se realizaron búsquedas también en fuentes de información de guías de práctica clínica: *Tryp Database*, *Nacional Guideline Clearing House*, SIGN, NICE, *GuiaSalud*, *Fisterra* y *The New Zealand Guidelines Group*.

#### B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes adultos pretratados con agentes biológicos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- **Intervención:** tratamiento con un agente biológico en monoterapia (infliximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA.
- **Comparadores:** otro agente biológico (en monoterapia a las dosis autorizadas por la EMA) distinto del administrado en el grupo de intervención; terapia sistémica con metotrexato o placebo.
- **Resultados:** PASI 90, PASI 75 y PASI 50.
- **Diseño:** guías de práctica clínica.

## Selección y lectura crítica de los estudios

- En primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.

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

## Evaluación de la calidad

La calidad de las guías de práctica clínica se evaluó mediante el instrumento AGREE II (1).

Esta herramienta está compuesta por 23 ítems organizados en seis áreas, que hacen referencia al alcance y objetivo, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de presentación, aplicabilidad e independencia editorial. Cada ítem puede obtener un valor que oscila del 1 (muy en desacuerdo) al 7 (muy de acuerdo).

En la evaluación global de la guía, el instrumento AGREE II ofrece una escala del 1 (la calidad más baja posible) al 7 (la calidad más alta posible) y plantea tres respuestas posibles a la pregunta ¿recomendaría esta guía para su uso?: sí; sí, con modificaciones o no.

## Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados los estudios y seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, se obtuvieron aquellos datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Los datos extraídos incluyeron el tamaño muestral de los estudios, tipo de intervención, tiempo de seguimiento y resultados de las variables de eficacia. Todos los datos extraídos se revisaron por dos investigadores de manera independiente.

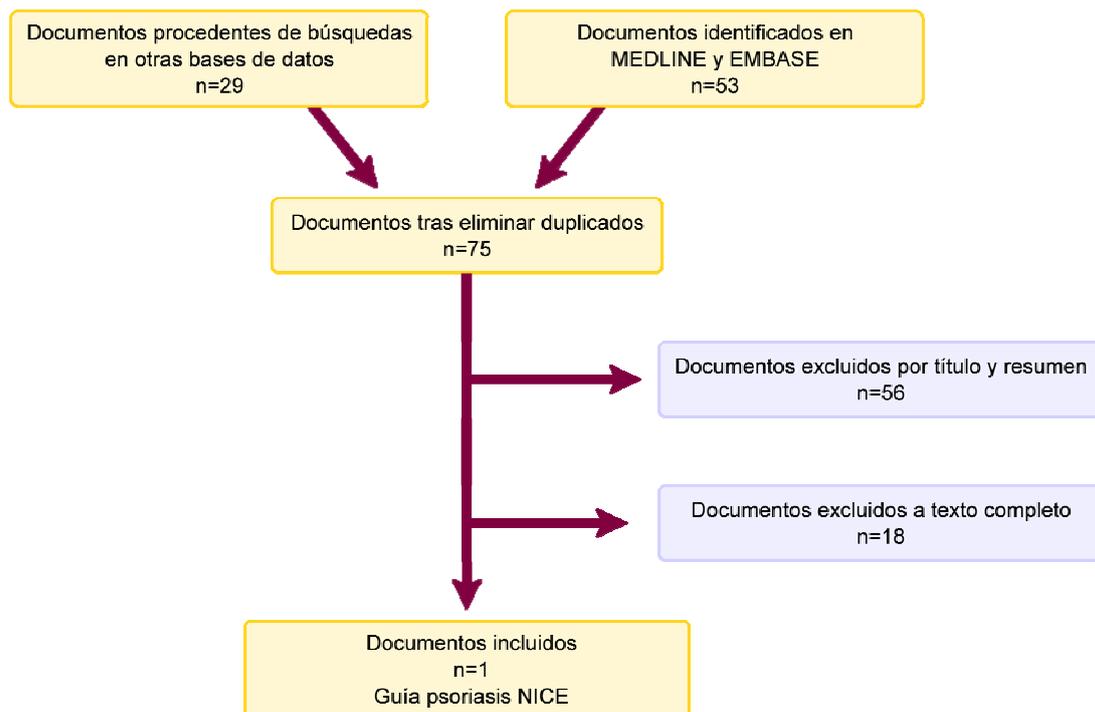
## Resultados

### Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia en pacientes pretratados

En la búsqueda bibliográfica de coste-efectividad se localizaron 53 documentos en las diferentes bases de datos [24 en MEDLINE y 29 en EMBASE]. Además se localizaron 29 documentos en otras fuentes de información citadas. Una vez revisados, un artículo cumplió los criterios de inclusión (2).

En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores. Los motivos de exclusión de los artículos figuran en el Anexo 2.

**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la evaluación de la seguridad**



## 1. Descripción de los documentos incluidos en la evaluación de la eficacia en pacientes pretratados

Se incluyó un único documento:

- Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con psoriasis publicada por el NICE en octubre de 2012 (2). En esta GPC se evaluó la eficacia, seguridad y coste-efectividad de las terapias biológicas en pacientes pretratados con medicamentos biológicos.

## 2. Calidad de los estudios

La puntuación global de la calidad de la guía fue de 7, ya que se ajusta a todos los dominios de cada uno de los ítems del instrumento AGREE. Por tanto, es una GPC recomendable para su uso en esta población (Anexo 3).

En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

## 3. Resultados de eficacia en pacientes previamente tratados con medicamentos biológicos

- **National Clinical Guideline Centre. Psoriasis. Assessment and management of psoriasis. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. 2012. (2)**

### **Metodología**

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con etanercept, infliximab, adalimumab y ustekinumab en pacientes adultos con psoriasis tratados previamente con alguno de estos agentes biológicos. Las búsquedas se realizaron en las principales bases de datos (MEDLINE, EMBASE, CINAHL y *Cochrane Library*) y abarcaron hasta el 8 de marzo de 2012. Además, se solicitó información a investigadores y a la industria. La selección de los estudios no se limitó por tamaño muestral, ni por tiempo de seguimiento de los mismos. No se revisaron estudios publicados en otro idioma que no fuera inglés. Los diseños que se incluyeron fueron revisiones sistemáticas, ECAs y estudios observacionales con grupo control.

La calidad de la evidencia fue evaluada utilizando una adaptación del 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox' desarrollado por el grupo de trabajo internacional GRADE.

Las variables consideradas fueron PASI 75, PASI 50, mejoría en PASI, enfermedad residual blanqueada o mínima (mínima actividad residual: PASI > 90/ PGA 0 ó 1), tiempo hasta la recaída, cambio en la calidad de vida valorada a través del cuestionario DLQI, eventos adversos graves, retirada del tratamiento por toxicidad y retirada del tratamiento por falta de eficacia. En este informe de evaluación sólo se van a considerar las variables PASI (PASI 50, PASI 75 y PASI 90).

Los datos comparativos se incluyeron si demostraban que eran independientes para pacientes *naïve* y pacientes pretratados con agentes biológicos. Esto incluía:

- Comparaciones aleatorizadas de agentes biológicos frente a placebo u otro biológico, con datos de subgrupos para pacientes tratados o no previamente.

- Comparaciones no aleatorizadas del tratamiento con agentes biológicos, estratificadas por exposición previa o no a dichos fármacos.
- Estudios que especificaron si los pacientes habían fracasado o recibido terapia biológica previamente.

**Resultados**

Se seleccionaron ocho estudios:

- Dos ECAs (uno comparando la respuesta entre placebo e infliximab con análisis de subgrupos en pacientes pretratados con biológicos y un ensayo cruzado que comparó ustekinumab como primer tratamiento biológico frente a éste como segundo tratamiento biológico en pacientes con fracaso terapéutico a etanercept).
- Dos subanálisis de datos no aleatorizados de ensayos clínicos.
- Tres series de casos con datos estratificados según la exposición previa a agentes biológicos.
- Un estudio de cohortes.

Además, de la información recibida de investigadores y de la industria, se incluyeron seis estudios más:

- Dos series de casos con datos estratificados por exposición previa a biológicos.
- Un análisis de subgrupos de uno de los estudios incluidos.
- Datos no publicados aleatorizados o no de tres ECAs (dos de los cuales ya estaban incluidos en la revisión del NICE).

En las tablas 1, 2, 3 y 4 se detallan los resultados de los distintos estudios de etanercept, adalimumab, ustekinumab e infliximab para las variables PASI 50, PASI 75 y PASI 90 (en el mayor periodo de seguimiento) en pacientes *naïve* o pretratados con agentes biológicos.

**Tabla 1. Etanercept (dosis autorizadas por la EMA) en pacientes *naïve* o en pacientes pretratados con agentes biológicos**

Variable incluida en el estudio	Estudios en los que <b>no se observaron diferencias estadísticamente</b> significativas para las variables de eficacia entre pacientes <i>naïve</i> y pretratados con agentes biológicos.	Estudios en los que <b>se observaron diferencias estadísticamente</b> significativas para las variables de eficacia entre pacientes <i>naïve</i> y pretratados con agentes biológicos.
<b>PASI 50</b> (semana 24)	- 124 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - Subgrupo de pacientes con psoriasis: RR= 0,77 (IC 95 %= 0,59-1,00).	- 110 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - Subgrupo de pacientes con psoriasis y artritis psoriásica: RR= 0,50 (IC 95 %= 0,34-0,74).
<b>PASI 75</b> (semana 24)	- 124 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - Subgrupo de pacientes con psoriasis: RR= 0,87 (IC 95 %= 0,64-1,17).	- 110 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - Subgrupo de pacientes con psoriasis y artritis psoriásica: RR= 0,41 (IC 95 %= 0,23-0,71).
<b>PASI 90</b> (semana 12)	- 346 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - RR= 0,62 (IC 95 %= 0,25-1,57).	-

**Tabla 2. Adalimumab (dosis autorizadas por la EMA) en pacientes *naïve* o en pacientes pretratados con agentes biológicos**

Variable incluida en el estudio	Estudios en los que <b>no se observaron diferencias estadísticamente</b> significativas para las variables de eficacia entre pacientes <i>naïve</i> y pretratados con agentes biológicos.	Estudios en los que <b>se observaron diferencias estadísticamente</b> significativas para las variables de eficacia entre pacientes <i>naïve</i> y pretratados con agentes biológicos.	
<b>PASI 50</b> (semana 12)	- 144 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - No existen diferencias significativas entre pacientes pretratados o no con biológicos.	–	
<b>PASI 75</b> (semana 24)	- 142-203 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja.	–	
	Exposición previa a cualquier biológico vs. no exposición (n=203).		RR= 0,84 (IC 95 %= 0,68-1,03)
	Exposición previa a anti-TNF vs. no exposición previa a biológicos (n=162).		RR= 1,03 (IC 95 %= 0,83-1,27)
	Fracaso a terapia biológica previa vs. no exposición previa a biológicos (n=165).		RR= 0,82 (IC 95 %= 0,62-1,07)
	Fracaso a anti-TNF previo vs. no exposición previa a biológicos (n=142).	RR= 0,8 (IC 95 %= 0,53-1,21)	

**Tabla 3. Infliximab (dosis de 3 y 5 mg/kg) en pacientes *naïve* o en pacientes pretratados con agentes biológicos**

Variable incluida en el estudio	Estudios en los que <b>no se observaron diferencias estadísticamente</b> significativas para las variables de eficacia entre pacientes <i>naïve</i> y pretratados con agentes biológicos.	Estudios en los que <b>se observaron diferencias estadísticamente</b> significativas para las variables de eficacia entre pacientes <i>naïve</i> y pretratados con agentes biológicos.
<b>PASI 75</b> (semana 10)	- 627 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - RR= 0,99 (IC 95 %= 0,87-1,13).	–

**Tabla 4. Ustekinumab (dosis autorizadas por la EMA) en pacientes *naïve* o en pacientes pretratados con agentes biológicos**

Variable incluida en el estudio	Estudios en los que <b>no se observaron diferencias estadísticamente</b> significativas para las variables de eficacia entre pacientes <i>naïve</i> y pretratados con agentes biológicos.	Estudios en los que <b>se observaron diferencias estadísticamente</b> significativas para las variables de eficacia entre pacientes <i>naïve</i> y pretratados con agentes biológicos.
<b>PASI 50</b> (semana 52)	- 699 pacientes (dos estudios). - Calidad GRADE: muy baja. - RR= 0,99 (IC 95 %= 0,93-1,04) (162 pacientes). - RR= 0,99 (IC 95 %= 0,97-1,02) (537 pacientes).	-
<b>PASI 75</b> (semanas 24 y 52)	- 699 pacientes (dos estudios). - Calidad GRADE: muy baja. - PASI 75 semana 52. - RR= 0,96 (IC 95 %= 0,85-1,08) (n=162). - RR= 0,93 (IC 95 %= 0,86-1,00) (n=537).	- 497 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - PASI 75 semana 24. - RR=0,9 (IC 95 %= 0,81-0,97).
<b>PASI 90</b> (semana 52)	- 162 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - RR= 1,03 (IC 95 %= 0,82-1,3).	- 537 pacientes (un estudio). - Calidad GRADE: muy baja. - RR= 0,82 (IC 95 %= 0,7-0,95).

Para adalimumab, existe un estudio, que evaluó la respuesta al mismo en pacientes previamente tratados o no con anti-TNF (etanercept e infliximab). En la Tabla 5 se muestran los resultados para las variables enfermedad residual blanqueada o mínima (PASI 90) y PASI 75. Se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta entre los pacientes pretratados o no con anti-TNF.

**Tabla 5. Eficacia del tratamiento con adalimumab (dosis autorizadas por la EMA) en pacientes previamente tratados o no con anti-TNF (etanercept e infliximab)**

Estudio/Diseño	Variable de eficacia	Paciente pretratados con anti-TNF n=282	Pacientes <i>naïve</i> n=448	Efecto relativo (IC 95 %)	Calidad (GRADE)
<b>Estudio observacional</b>	PASI 90 (semana 16)	36,5 %	49,6 %	RR= 0,74 (0,62-0,88)	Muy baja*
	PASI 75 (semana 16)	61,7 %	71,7 %	RR= 0,87 (0,78-0,97)	Muy baja*

\* El riesgo de sesgos es muy elevado, ya que los resultados provienen de un subanálisis *post hoc* de datos de un ECA, por tanto el estudio no tenía potencia para este análisis. Además los subgrupos no estaban ajustados según características basales como porcentaje de hombres, historia de artritis psoriásica o tratamiento sistémico previo.

En los pacientes con psoriasis pretratados con agentes biológicos, existen estudios frente a placebo tanto para infliximab como para ustekinumab que demostraron que el tratamiento con los mismos presenta resultados estadísticamente superiores en eficacia (Tablas 6 y 7).

**Tabla 6. Eficacia de infliximab (dosis de 3 y 5 mg/kg) frente a placebo en pacientes previamente tratados con terapias biológicas**

Estudio/Diseño	Variable de eficacia	Infliximab n=94	Placebo n=27	Efecto relativo (IC 95 %)	Calidad (GRADE)
<b>Menter A, et al. 2007 ECA</b>	PASI 75 (semana 10)	72,3 %	0 %	RR= 40,38 (2,58-631,5)	Baja*

\* El riesgo de sesgos es elevado, ya que los resultados provienen de un análisis *post hoc* de un subgrupo de pacientes, por tanto el estudio no tenía potencia para este análisis. La tasa de retiradas fue en ambos grupos inferior al 20 %, aunque en pacientes con infliximab fue el doble que en pacientes que recibieron placebo.

**Tabla 7. Eficacia de ustekinumab (dosis autorizadas por la EMA) frente a placebo en pacientes previamente tratados con terapias biológicas**

Estudio/Diseño	Variable de eficacia	Ustekinumab n= 462	Placebo n=229	Efecto relativo (IC 95 %)	Calidad (GRADE)
<b>PHOENIX 1 y 2</b> (datos no publicados) <b>ECAs</b>	PASI 90 (semana 12)	36,6 %	0,44 %	RR= 56,12 (11,34-277,82)	Moderada
	PASI 75 (semana 12)	61,9 %	1,7 %	RR= 31,61 (12,63-79,11)	Moderada*
	PASI 50 (semana 12)	83,1 %	4,4 %	RR= 20,42 (6,43-64,86)	Baja*#

Características basales similares entre los pacientes aleatorizados a placebo y aquellos que habían recibido previamente tratamiento con biológicos.

\* El riesgo de sesgos es elevado, ya que los resultados provienen de un análisis *post hoc* de un subgrupo de pacientes, por tanto el estudio no tenía potencia para este análisis.

# Inconsistencia elevada por heterogeneidad no explicada.

Por último, un ECA pone de manifiesto que en pacientes con psoriasis pretratados con al menos un agente biológico no existen diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre etanercept y ustekinumab (Tabla 8).

**Tabla 8. Eficacia de ustekinumab vs. etanercept en pacientes previamente tratados con terapias biológicas**

Estudio	Variable de eficacia	Ustekinumab n= 36	Etanercept n=27	Efecto relativo (IC 95 %)	Calidad (GRADE)
<b>ACCEPT</b> (datos no publicados) <b>ECA</b>	PASI 90 (semana 12)	27,8 %	14,8 %	RR= 1,88 (0,66-5,34)	Muy baja*
	PASI 75 (semana 12)	55,6 %	37,0 %	RR= 1,5 (0,85-2,66)	Muy baja*
	PASI 50 (semana 12)	77,8 %	74,1 %	RR= 1,05 (0,79-1,39)	Muy baja*#

\* El riesgo de sesgos es muy elevado, ya que los resultados provienen de un análisis *post hoc* de un subgrupo de pacientes, por tanto el estudio no tenía potencia para este análisis. Además los subgrupos no estaban ajustados según características basales como porcentaje de hombres, peso, duración de la enfermedad y gravedad de la misma (BSA basal).

# Resultados muy imprecisos.

En base a los resultados anteriores, el NICE indicó que existe evidencia para las siguientes secuencias de tratamiento:

- Etanercept › ustekinumab
- Infliximab › adalimumab
- Etanercept › adalimumab
- Infliximab › etanercept

Y que no existe evidencia para las siguientes secuencias:

- Adalimumab>etanercept.
- Adalimumab>ustekinumab.
- Ustekinumab>anti-TNF.

### **Limitaciones**

En los estudios considerados varió la definición de exposición previa a terapia biológica. En cuatro de los estudios se especificó que los pacientes habían fracasado al tratamiento previo con un fármaco biológico, en siete de los estudios sólo se indicó si los pacientes habían recibido o no tratamiento previo con un fármaco biológico y en dos estudios se incluyó información tanto de pacientes que habían fracasado, como de aquellos que habían recibido un biológico previamente.

Los resultados de los estudios observacionales no se han agrupado debido a las inconsistencias en el diseño y comparadores, así como a los potenciales factores de confusión ya que la combinación de estos estudios llevaría a conclusiones inapropiadas.

Sólo en uno de los estudios observacionales incluidos en esta revisión se ajustaron los resultados en los análisis de forma adecuada según factores de confusión como número de terapias no biológicas previas, edad, duración de la enfermedad, PASI basal, BSA basal, afectación ungueal, afectación del cuero cabelludo o afectación articular basal.

Por otra parte, para infliximab los resultados se expresan de manera agregada para las dosis de 3 y 5 mg/kg.

No obstante, 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 dieron resultados tras 12 meses de tratamiento.

### **Conclusiones**

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 frente al tratamiento con placebo, sin embargo, no existe evidencia sólida que determine el orden de utilización de los mismos en esta población.

## Referencias

1. Consorcio AGREE. El Instrumento AGREE II: instrumento para la evaluación de las guías de práctica clínica [Internet]. [s.l.]: Guíasalud; 2009 [citado 8 abr 2013]. 57 p. URL: [http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias\\_Practica\\_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf](http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf)
2. 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>
3. Kaur J, Dogra S. Current best evidence. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77:113–7.
4. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012;167:12-20.
5. Bachelez H, Battistella M. Les recommandations europeennes et anglaises sur la place des biotherapies dans le psoriasis modere a severe [European and British recommendations on the role of biologic interventions in moderate to severe psoriasis]. Ann Dermatol Venereol. 2011;138:14-7.
6. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. Arch Dermatol. 2012;148:95-102.
7. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:12-20.
8. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:5–70.
9. Puig L, Carrascosa JM, Dauden E, Sanchez-Carazo JL, Ferrandiz C, Sanchez-Regana M, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate-to-severe psoriasis with biologic agents. Actas Dermosifiliogr. 2009;100:386-413.
10. López García I, Rodríguez González CG, Castillo Romera I, Pernia López S. Ustekinumab and TNF-inhibitors in the treatment of moderate to severe psoriasis. EJHP Practice. 2011;17:46-50.
11. Flor García A, Martínez Valdivieso L, Menéndez Ramos F, Barreda Hernández D, Mejía Recuero M, Barreira Hernández D. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Bol Farmacoter Castilla la Mancha. 2013;14:1-8.
12. Martínez González L, Serrano Peña J. Guía clínica de psoriasis [Internet]. [s.l.]: Fistera; may 2012 [citado 21 jun 2013]. 9 p. URL: <http://www.fistera.com/guias-clinicas/psoriasis/>
13. 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>

14. National Clinical Guideline Centre (NICE). Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis [Internet]. Londres: NICE; 2008 [citado 15 may 2013]. Guideline Summary. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=12822>
15. 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>
16. National Clinical Guideline Centre (NICE). Infliximab for the treatment of adults with psoriasis [Internet]. Londres: NICE; 2008 [citado 15 may 2013]. Guideline Summary. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=12223>
17. 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>
18. National Clinical Guideline Centre (NICE). Guideline Summary: Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis [Internet]. Londres: NICE; 2009 [citado 15 may 2013]. Guideline Summary. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=15548>
19. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1: overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826-50.
20. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6: guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:137-74.

## Anexos

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

MEDLINE	EMBASE
7. exp guideline/ or Health Planning Guidelines/ or consensus/ or exp consensus development conference/ or exp Guidelines as Topic/	1. 'psoriasis'/exp/mj OR psorias\$:ab,ti
8. (GUIDELINE or PRACTICE-GUIDELINE or Consensus-Development-Conference).pt.	2. 'monoclonal antibody'/exp/mj OR 'infliximab'/exp OR 'etanercept'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'ustekinumab'/exp
9. (rand method or rand near method or modified delphi or (guideline? or consensus)).ti.	3. 'infliximab'/exp OR 'etanercept'/exp OR 'adalimumab'/exp OR ustekinumab:tn,ab,ti
10. or/1-3	4. 2 OR 3
1. *Psoriasis/dt, im, th [Drug Therapy, Immunology, Therapy]	5. 1 AND 4
2. psorias?s.ti,ab.	6. 5 AND [medline]/lim
3. 1 or 2	7. 5 NOT 6
4. (infliximab or etanercept or adalimumab or ustekinumab).ti,ab,rn.	8. 7 AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py)
5. exp *Antibodies, Monoclonal/ad, tu	9. (rand NEAR/2 method):ti OR (modified NEAR/2 delphi):ti OR guideline\$:ti OR consensus:ti
6. 4 or 5	10. 'practice guideline'/exp OR 'health care planning'/exp OR 'medical decision making'/exp OR 'consensus'/exp OR 'consensus development'/exp
11. 6 and 7	11. 9 OR 10
12. limit 11 to yr="2009 -Current"	12. 8 AND 11
13. 10 and 12	

### Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo exclusión	N.º artículos
No relacionado con el tema	5
Otros objetivos	19
Población: patología distinta a la psoriasis	10
Intervención: fármaco no autorizado por la EMA	2
Intervención: fármaco no biológico	3
Otros diseños	15
Otro idioma	2
<b>TOTAL</b>	<b>56</b>

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	
Artículo	Motivo exclusión
Kaur J, <i>et al.</i> 2011 (3)	Otro diseño (artículo de opinión).
Leman J, <i>et al.</i> 2012 (4)	Otro diseño (revisión sistemática).
Bachelez H, <i>et al.</i> 2011 (5)	Otros objetivos: GPC que no evaluaron con agentes biológicos la eficacia en pacientes pretratados con los mismos.
Hsu S, <i>et al.</i> 2012 (6)	
Mrowietz U, <i>et al.</i> 2012 (7)	
Pathirana D, <i>et al.</i> 2009 (8)	
Puig L, <i>et al.</i> 2009 (9)	
López I, <i>et al.</i> 2011 (10)	
Flor García A, <i>et al.</i> 2013 (11)	
Guía Fisterra (12)	
Adalimumab NICE 2008 (13)	
Adalimumab NICE 2008 resumen (14)	
Infliximab NICE 2008 (15)	
Infliximab NICE 2008 resumen (16)	
Ustekinumab NICE 2009 (17)	
Ustekinumab NICE 2009 resumen (18)	
Menter A, <i>et al.</i> 2008 (19)	
Menter A, <i>et al.</i> 2011 (20)	

### Anexo 3. AGREE II: Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica

DOMINIO 1: Alcance y objetivo						
<b>1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4		6	7 Muy de acuerdo
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo

<b>DOMINIO 2: Participación de los implicados</b>						
<b>4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						

<b>DOMINIO 3: Rigor en la elaboración</b>						
<b>7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
Comentarios:						

<b>DOMINIO 3: Rigor en la elaboración (continuación)</b>						
<b>13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo

<b>DOMINIO 4: Claridad de presentación</b>						
<b>15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo

<b>DOMINIO 5: Aplicabilidad</b>						
<b>18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo

DOMINIO 6: Independencia editorial						
<b>22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
<b>23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía</b>						
1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA						
<b>1. Puntúe la calidad global de la guía</b>						
1 La más baja posible	2	3	4	5	6	7 La más alta posible
<b>2. ¿Recomendaría esta guía para su uso?</b>						
Sí		Sí, con modificaciones			No	
<i>Notas: se ha sombreado en gris la puntuación que corresponde a cada ítem.</i>						

## Capítulo 4

# Eficacia terapia intermitente *versus* terapia continua

## Metodología

### A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para responder al objetivo de eficacia del tratamiento continuo *versus* el tratamiento intermitente con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave, se realizó una búsqueda enfocada a la identificación de informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y metanálisis, en las principales bases de datos (EMBASE y MEDLINE –a través de OVID-), que abarcó hasta el 28 de mayo de 2013.

Posteriormente, y para la actualización de la búsqueda anterior, se realizó una búsqueda exhaustiva de ECAs que comparasen tratamiento continuo *versus* el tratamiento intermitente. Las bases de datos consultadas fueron EMBASE y MEDLINE (a través de OVID) y las búsquedas comprendieron desde el 1 de enero de 2011 hasta el 29 de mayo de 2013.

Las búsquedas se realizaron utilizando los términos libres y controlados propios de cada una de las bases de datos. En ninguna de ellas se aplicó restricción por idioma en la estrategia de búsqueda. Los términos utilizados en cada base de datos figuran en el Anexo 1.

### B. Búsqueda en otras fuentes

#### B.1. Búsqueda en otras fuentes de información

Además, se buscó en *the National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y en *National Institute for Health Research Health Technology Assessment* (NIHR HTA) e *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA).

Igualmente, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (UpToDate, *Clinical Evidence* y Micromedex®) y en diversas páginas web de agencias de medicamentos [EMA, FDA].

#### B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- **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 *guttata*, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular y psoriasis intertiginosa o inversa. Además 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.
- **Intervención:** tratamiento con un agente biológico en monoterapia (infliximab o etanercept o adalimumab o ustekinumab) en régimen intermitente.

- **Comparador:** el mismo agente biológico en monoterapia que el administrado en el grupo intervención en régimen continuo.
- **Resultados:** PASI 50, PASI 75, PASI 90, valoración global del clínico (PGA) y tiempo hasta recaída.
- **Diseño:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red o comparaciones mixtas de tratamiento, revisiones sistemáticas y ECAs.

#### Criterios de exclusión

- **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 *guttata*, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular y psoriasis intertiginosa o inversa.
- **Diseño:** revisiones narrativas, editoriales, estudios de intervención no aleatorizados, estudios observacionales y casos clínicos.
- Idioma distinto al inglés o al español.

### Selección y lectura crítica de los estudios

- En primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.
- Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos evaluadores, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y para minimizar los sesgos.

### Evaluación de la calidad

La calidad de la evidencia de las revisiones sistemáticas y metanálisis se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (1).

El SIGN para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas/metanálisis incluye cinco ítems relacionados con la validez interna y uno de valoración general de la calidad del estudio (en base a su capacidad para minimizar los sesgos).

Según esto, la calidad de un estudio puede clasificarse en:

- ++:** Se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna. Es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio.
- +:** Se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna. Es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio.
- :** Se cumplen muy pocos o ninguno de los criterios de evaluación de la validez interna. Es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se vean afectadas.

La evaluación de la calidad de ECAs se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del Critical Appraisal Skills Programme (CASP), adaptadas por CASP España (CASPe) (2).

La calidad de los ECAs, valorada en función de su validez interna, se ha establecido puntuando con un 1 punto las respuestas afirmativas y con 0 puntos las negativas o dudosas (por no estar la información explícita en la metodología del estudio). La valoración general de la calidad de cada ECA se ha resumido de la siguiente forma: calidad alta = 6; calidad media-alta = 5; calidad media = 4; calidad media-baja = 3 y calidad baja < 3.

## Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados los estudios y seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, se obtuvieron aquellos datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Los datos extraídos incluyeron las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, el tamaño muestral, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de eficacia y tipo de análisis. Todos los datos extraídos se revisaron por dos investigadores de manera independiente.

En el caso de estudios no comparables, se realizó una síntesis cualitativa de los datos. Los resultados procedentes de los estudios primarios fueron evaluados y resumidos, aunque no se integraron estadísticamente.

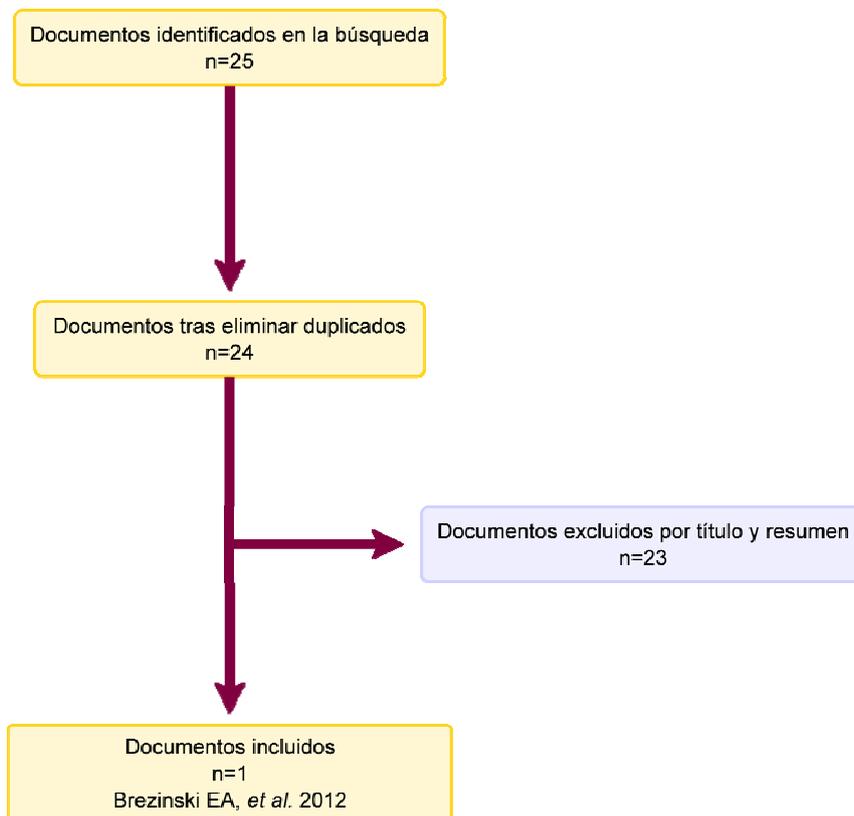
## Resultados

### Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica de eficacia régimen intermitente *versus* régimen continuo de terapias biológicas en psoriasis se localizaron 25 documentos en las diferentes bases de datos [21 en MEDLINE y 4 en EMBASE]. Para evitar al máximo la aparición de duplicados, se omitieron de la búsqueda en EMBASE aquellos registros recuperables mediante MedLine. Una vez revisados, un artículo cumplió los criterios de inclusión (3).

En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores. Los motivos de exclusión de los artículos figuran en el Anexo 2.

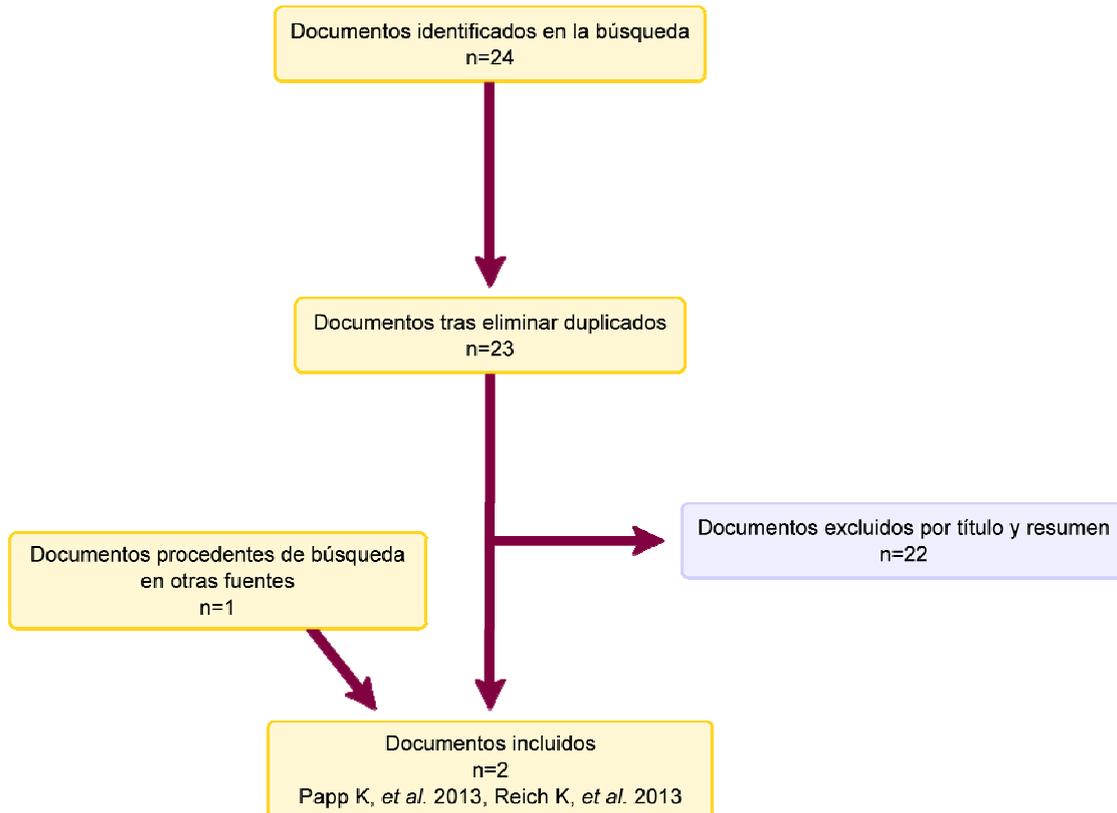
**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios que evaluarán la eficacia de la terapia intermitente versus la terapia continua**



En la actualización de Brezinski EA, *et al.* (3) se localizaron 24 documentos en las diferentes bases de datos [16 en MEDLINE y 8 en EMBASE]. Una vez revisados, un artículo cumplió los criterios de inclusión (4). Además, la búsqueda manual permitió la inclusión de un nuevo artículo (5).

En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores. Los motivos de exclusión de los artículos figuran en el Anexo 2.

**Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la búsqueda de actualización de la revisión de Brezinski EA, *et al.* (3)**



## 1. Descripción de los documentos incluidos en la evaluación de la eficacia de la terapia intermitente *versus* la terapia continua

Se incluyeron un total de tres estudios que fueron:

- Revisión sistemática en la que se evaluó la eficacia y seguridad de esquemas de dosificación *off-label* (escalada de dosis, reducción de dosis e interrupción del tratamiento) de etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab y alefacept para el tratamiento de pacientes con psoriasis (3).
- ECA en el que se evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab 40 mg cada 2 semanas en régimen continuo o con un periodo de interrupción seguido de retratamiento (4).
- ECA en el que se evaluó la eficacia y seguridad de un régimen intermitente de infliximab *versus* un régimen continuo (5).

## 2. Calidad de los estudios

### Revisiones sistemáticas

La calidad de la revisión sistemática de Brezinski EA, *et al.* se clasificó como “+”. La búsqueda se realizó en una única base de datos (MEDLINE), por lo que podrían no haberse incluido artículos de interés. Además no se evaluó la calidad metodológica de los estudios como se indicó en el apartado de metodología de la revisión sistemática. Los resultados para los diferentes ítems de la calidad se presentan en el Anexo 3.

En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

### Ensayos clínicos aleatorizados

La calidad del estudio de Papp K, *et al.*, en base a la puntuación establecida por la guía CASPe, fue media-alta (puntuación de 5). El diseño del estudio fue abierto (fase de extensión del ECA REVEAL). Los resultados para los diferentes ítems de la calidad se presentan en el Anexo 4.

El estudio de Papp K, *et al.* fue financiado por el laboratorio Abbot (que comercializa adalimumab), que además participó en el diseño, recogida de datos, análisis estadístico y preparación del manuscrito.

La calidad del estudio de Reich K, *et al.* fue media (puntuación de 4). Este estudio tampoco fue cegado y además se interrumpió antes de finalizar, por lo que no hay un seguimiento completo de los pacientes. Los resultados para los diferentes ítems de la calidad se presentan en el Anexo 4.

En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

### 3. Resultados de eficacia del tratamiento intermitente vs. tratamiento continuo

- **Brezinski EA, et al. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. (3)**

#### **Metodología**

Revisión sistemática realizada con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de regímenes de dosificación *off-label* de etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab y alefacept para el tratamiento de la psoriasis.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE que abarcó desde enero de 1990 hasta agosto de 2011. Los criterios de inclusión fueron:

- **Población:** pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave.
- **Intervención:** tratamiento con algún agente biológico en monoterapia y con posología distinta a la habitual.
- **Resultados:** eficacia primaria: PASI, PGA y tiempo medio hasta la recaída.
- **Seguridad:** infecciones graves, neoplasias, eventos adversos cardiovasculares graves o anticuerpos anti- fármacos.
- **Diseños:** ensayos clínicos o estudios de extensión.

Se recogieron algunos aspectos relacionados con el diseño del estudio, con el objetivo de evaluar la calidad: aleatorización, enmascaramiento, características basales de los pacientes, cegamiento (simple, doble o abierto), inclusión de todos los pacientes aleatorizados, seguimiento y financiación. No obstante, no se evaluó la calidad metodológica de los estudios como se indicó en el apartado de metodología de la revisión sistemática.

Se especificó que para establecer las recomendaciones los estudios serían evaluados siguiendo la metodología GRADE. Sin embargo, esto no se especificó en el apartado de resultados del estudio.

Los datos fueron extraídos de forma independiente por dos autores y las discrepancias se resolvieron por consenso.

#### **Resultados**

Para responder al objetivo de evaluación de la interrupción del tratamiento con agentes biológicos se incluyeron, excluyendo los estudios correspondientes a alefacept, nueve documentos (tres para etanercept, dos para adalimumab, tres para infliximab y uno para ustekinumab).

En la siguiente tabla (Tabla 1), se resumen los resultados de los estudios incluidos para evaluar los esquemas intermitentes *versus* continuos. En base a las variables PASI, PGA y tiempo hasta recaída, la respuesta para los cuatro agentes biológicos fue superior para el grupo en tratamiento continuo.

**Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos para evaluar la interrupción del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en placas**

Estudio	n	Periodo de retirada	Periodo de retratamiento	Resultados de eficacia primaria	Resultados de eficacia secundaria
<b>ETANERCEPT</b>					
<b>Gordon KB, et al. 2006</b>	652	<p>Los pacientes que alcanzaron PASI 50 en la semana 24 (n= 409) discontinuaron etanercept hasta recaída, que fue definida como pérdida de &gt;50 % de la mejoría PASI en la semana 24.</p> <p>Los pacientes con PASI <math>\geq</math> 50 fueron por dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n=95/166 placebo con crossover en semana 12 a etanercept 25 mg bisemanal.</li> <li>- n=85/160 etanercept 25 mg semanales.</li> <li>- n=107/162 etanercept 25 mg bisemanal.</li> <li>- n=122/164 etanercept 50 mg bisemanal.</li> </ul>	Los pacientes fueron retratados durante 24 semanas con etanercept con la dosis a la que fueron aleatorizados inicialmente.	<p><b>Tiempo hasta recaída</b> Tiempo medio hasta recaída: 85 días.</p> <p><b>Medida de la eficacia del retratamiento</b> (diferencia numérica en la puntuación PASI entre la semana 12 del tratamiento inicial y la semana 12 del retratamiento).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI medio en la semana 12 del tratamiento inicial: 5,8.</li> <li>- PASI medio en la semana 12 del retratamiento: 6,4.</li> </ul> <p>Diferencia media por paciente: -0,05 (IC 95 %: -1,1 – 0).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para los pacientes que alcanzaron PASI 75 en la semana 24 (n=252):</li> </ul> <p><b>Tiempo medio hasta la pérdida de PASI 50:</b> 91 días.</p> <p><b>Tiempo medio hasta la pérdida de PASI 75:</b> 57 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para el periodo de retratamiento (n=297):</li> </ul> <p><b>Proporción de pacientes respondedores con PASI 50 y PASI 75 en la semana 12 del tratamiento inicial que alcanzaron PASI 50 o 75 en la semana 12 de retratamiento:</b></p> <p><b>PASI 50 a PASI 50:</b> global: 83 %. 50 mg bisemanal: 87 %. <b>25 mg bisemanal: 89 %.</b> 25 mg semanal: 71 %. <b>Placebo/25 mg bisemanal: 81 %.</b></p> <p><b>PASI 75 a PASI 50:</b> global: 93 %.</p> <p><b>PASI 75 a PASI 75:</b> global: 52 %. 50 mg bisemanal: 60 %. <b>25 mg bisemanal: 56 %.</b> 25 mg semanal: 14 %. <b>Placebo/25 mg bisemanal: 53 %.</b></p>

**Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos para evaluar la interrupción del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en placas** (continuación)

Estudio	n	Periodo de retirada	Periodo de retratamiento	Resultados de eficacia primaria	Resultados de eficacia secundaria
<b>Moore A, et al. 2007</b>	2546	Tratamiento continuo 50 mg semanales (n= 1272) o interrumpido (n= 1274) durante las semanas 12-24. Interrupción del tratamiento: respondedores en la semana 12 (PGA≤2 y mejoría respecto al valor basal), discontinuación hasta recaída en la semana 16 o 20 (pérdida de PGA≤2).	Los pacientes identificados como respondedores (n= 917, 72 %) discontinuaron el tratamiento en la semana 12 y fueron retratados en el momento de la recaída con 50 mg semanales hasta la semana 24 del estudio.	<b>Proporción de pacientes respondedores en las semanas 12 y 24:</b> 71,3 % con tratamiento continuo vs. 72,0 % con tratamiento interrumpido, en semana 12. 71,0 % con tratamiento continuo vs. 59,5 % con tratamiento interrumpido (p<0,0001), en semana 24.	<b>PGA blanqueada o mínima en las semanas 12 y 24:</b> 48,9 % con tratamiento continuo vs. 47,6 % con tratamiento interrumpido, en semana 12 47,2 % con tratamiento continuo vs. 32,2 % con tratamiento interrumpido, en semana 24. <b>Media (mediana) tiempo hasta recaída:</b> 39,6 (33,0) días. <b>Recuperación del estatus de respondedor:</b> 35,0 (29,0) días.
<b>Ortonne JP, et al. 2009</b> <b>ECA CRYSTEL</b> <b>Análisis post hoc</b>	226	En la semana 12, a los pacientes respondedores (PGA≤2) a 50 mg bisemanal (n= 226) se les retiró el tratamiento.	Tras recaída (PGA≥3), los pacientes fueron retratados con 25 mg bisemanal hasta la semana 54.	<b>Pacientes que alcanzan PGA≤2 tras retratamiento:</b> 187/226 (83 %).	Media (DE), mediana del tiempo hasta recaída: 72 (46), 51 días. Tiempo medio hasta respuesta a etanercept (PGA≤2): Tratamiento inicial: 11 semanas Retratamiento: 15 semanas (p=0,001)
<b>ADALIMUMAB</b>					
<b>Menter A, et al. 2008</b> <b>REVEAL</b>	1212	Los pacientes que alcanzaron ≥ PASI 75 en la semana 16 y en la semana 33 del estudio fueron re-aleatorizados a retirada del tratamiento (n= 240) o tratamiento continuo con 40 mg EOW (n= 250).	No aplicable.	<b>Porcentaje de pacientes con pérdida de respuesta adecuada (&lt;PASI 50 e incremento de 6 puntos en la escala PASI respecto a la semana 33) tras la semana 33 y antes de la semana 52:</b> Retirada del tratamiento: 28 % (68/240). Tratamiento continuo: 5 % (12/250) (p<0.001).	No aplicable.

**Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos para evaluar la interrupción del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en placas** (continuación)

Estudio	n	Periodo de retirada	Periodo de retratamiento	Resultados de eficacia primaria	Resultados de eficacia secundaria
<b>ADALIMUMAB</b>					
<b>Papp K, et al. 2011</b> <b>OLE W-R</b>	1468	El tratamiento se retira durante un periodo abierto hasta recaída o 40 semanas a los pacientes que consiguen PGA≤2 (n=347, ITTm-W).	Los pacientes fueron retratados en caso de recaída (PGA≥3) (n=178) o cuando alcanzaron las 40 semanas tras la retirada sin recaída (n=107). El tratamiento se realizó con 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg bimensuales empezando en la semana 1 y hasta la 15 (n=285, ITTm-R).	<b>PGA blanqueada (0) o mínima (1) en la semana 16 de retratamiento:</b> Global: 76 %. Pacientes con recaída durante el periodo de retirada: 69 % (123/178). Pacientes que no recayeron en el periodo de retirada: 89 % (95/107).	<b>Tiempo medio hasta recaída para la población ITTm</b> (n=347): 141 días (rango intercuartílico 93-202 días). Para aquellos que no recayeron pero entraron en el periodo de retratamiento, la media de tiempo entre la finalización del periodo abierto y el retratamiento fue de 141 días. <b>PASI 75/90/100 para ITTm-W en la semana 16 del periodo de retratamiento:</b> 87 %, 64 %, 34 %. PASI 75: 83 % para los pacientes en el grupo mITT-R (n=285) que recayeron comparado con el 93 % para aquellos que no recayeron.
<b>INFLIXIMAB</b>					
<b>Gottlieb AB, et al. 2003</b>	33	En las semanas 0, 2 y 6 los pacientes recibieron infliximab 10 mg/kg (n=11) o 5 mg/kg (n=11). Posteriormente se retiró el tratamiento a los pacientes respondedores (PGA buena, excelente o mínima) hasta recaída.	En el momento de recaída (pérdida de al menos la mitad de la mejoría PASI alcanzada en la semana 10), los pacientes (n=9) fueron tratados con una única infusión de infliximab a la dosis a la que fueron inicialmente aleatorizados, en la semana 26 (20 semanas tras la retirada del tratamiento), 10 mg/kg: 3/9 recibieron una infusión. 5 mg/kg: 3/9 recibieron una infusión, 3/9 recibieron dos infusiones.	<b>Mantenimiento de PASI 75 y PASI 50 hasta la semana 26 (retratamiento no especificado):</b> 10 mg/kg: 67 %, 73 %. 5 mg/kg: 33 %, 40 %.	<b>Tiempo hasta pérdida de respuesta:</b> 5 mg/kg: hasta la semana 14. 10 mg/kg: hasta la semana 18. <b>Tiempo hasta el primer retratamiento:</b> rango 22-34 semanas.

**Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos para evaluar la interrupción del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en placas** (continuación)

Estudio	n	Periodo de retirada	Periodo de retratamiento	Resultados de eficacia primaria	Resultados de eficacia secundaria
<b>INFLIXIMAB</b>					
<b>Gottlieb AB, et al. 2004</b>	249	En las semanas 0, 2 y 6 los pacientes recibieron infliximab 3 mg/kg (n=99), o 5 mg/kg (n=99). Posteriormente se retiró el tratamiento a los pacientes de las semanas 6 a la 26.	En la semana 26 (20 semanas tras la retirada del tratamiento), los pacientes con PGA moderada o grave fueron elegibles para una dosis única de infliximab, 3 ó 5 mg/kg según la aleatorización inicial (n=114).	<b>PASI 75 en la semana 10:</b> 3 mg/kg: 71/99 (71,9 %). 5 mg/kg: 87/99 (87,9 %). Placebo: 3/51 (5,9 %). (p<0.0001 para cada comparación <i>versus</i> placebo).	<b>PGA blanqueada o mínima en la semana 10:</b> 3 mg/kg: 71/99 (71,7 %). 5 mg/kg: 89/99 (89,9 %). Placebo: 5/51 (9,8 %). (p<0.0001 para cada comparación <i>versus</i> placebo). <b>PGA blanqueada, mínima o leve en la semana 30 tras retratamiento en la semana 26:</b> 3 mg/kg: 38 %. 5 mg/kg: 64 %. Placebo: 18 %.
<b>Menter A, et al. 2007 ECA EXPRESS II</b>	835	En las semanas 0, 2 y 6 los pacientes recibieron infliximab 3 mg/kg (n=313), o 5 mg/kg (n=314).	En la semana 14, los pacientes fueron re-aleatorizados a tratamiento continuo a intervalos de 8 semanas o intermitente (administración en caso de pérdida de PASI 75) a la dosis inicial (n=595).	<b>PASI 75 en la semana 10</b> 3 mg/kg: 70,3 %. 5 mg/kg: 75,5 %. Placebo: 1,9 %. (p<0,001). <b>Intervalo de infusión en el régimen intermitente:</b> 4-8 semanas fue el intervalo entre infusiones más común.	<b>PGA mínima o leve en la semana 10:</b> 3 mg/kg: 69,8 %. 5 mg/kg: 76,0 %. Placebo: 1 %. (p<0.001). <b>PGA mínima o leve en la semana 50:</b> Dosis 3 mg/kg: 46,9 % cada 8 semanas vs. 31,7 % intermitente. Dosis 5 mg/kg: 58,2 % cada 8 semanas vs. 42,1 % intermitente. <b>PASI 75 en la semana 50:</b> Dosis 3 mg/kg: 43,8 % cada 8 semanas vs. 25,4 % intermitente. Dosis 5 mg/kg: 54,5 % cada 8 semanas vs. 38,1 % intermitente.

**Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos para evaluar la interrupción del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en placas** (continuación)

Estudio	n	Periodo de retirada	Periodo de retratamiento	Resultados de eficacia primaria	Resultados de eficacia secundaria
<b>USTEKINUMAB</b>					
<b>Leonardi CL, et al. 2008</b> <b>PHOENIX 1</b>	766	En la semana 40, los pacientes que alcanzaron PASI 75 en las semanas 28 y 40 son re-aleatorizados a: - Mantenimiento del tratamiento: n=77, dosis 45 mg o n=85, dosis 90 mg. - Retirada del tratamiento hasta pérdida de la respuesta: n=73 dosis 45 mg o n=87 dosis 90 mg.	Los pacientes fueron retratados, hasta la semana 76, con la dosis a la que fueron inicialmente aleatorizados en el momento de la recaída, definida como pérdida de al menos el 50 % de la mejoría PASI en la semana 40 (n=195).	No recogida.	<b>Tiempo de respuesta PASI 75 en pacientes en mantenimiento con ustekinumab comparado con los pacientes con retirada del tratamiento en la semana 40:</b> El mantenimiento de PASI 75 fue mejor en los pacientes en tratamiento continuo que en los que se retiró el tratamiento hasta al menos un año ( $p < 0.0001$ ). - En el grupo mantenimiento: la media del porcentaje de mejoría PASI permaneció estable hasta la semana 76. - En el grupo retirada: la media del porcentaje de mejoría PASI permaneció estable hasta la semana 44. <b>Tiempo medio hasta la pérdida de PASI 75 durante el periodo de retirada:</b> 15 semanas aproximadamente. <b>PASI 75 a las 12 semanas del retratamiento:</b> 167/195 (85,6 %).

### **Limitaciones**

Las principales limitaciones de los estudios incluidos en esta revisión sistemática son las diferentes condiciones de los pacientes en los estudios para recibir tratamiento intermitente (en la mayoría de los estudios, sólo los pacientes respondedores definidos normalmente como aquéllos que alcanzan PASI 75 o PGA blanqueada o mínima son elegibles para la retirada y retratamiento), las distintas definiciones de recaída, así como la variabilidad de medidas de resultados de eficacia en el periodo de retratamiento entre estudios incluidos, que 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.

Por otra parte, tanto los periodos de interrupción de tratamiento como el número de ciclos interrupción/retratamiento difieren entre los distintos estudios.

En el caso de etanercept, el periodo de discontinuación fue de 10-12 semanas (20-24 dosis de etanercept 25 mg). En el de adalimumab, dicho periodo fue de 19 semanas (ausencia de 9 dosis) para ambos artículos, ya que parten del mismo estudio (REVEAL). En el de infliximab, en dos de los estudios (Gottlieb AB, 2003 y Gottlieb AB, 2004) tras un periodo de interrupción del tratamiento de 20 semanas (2 dosis) se administró una única dosis. En el tercer estudio (Menter A, 2007) en el régimen intermitente el intervalo de tratamiento más frecuente osciló entre 4 y 8 semanas, así para la mayoría de los pacientes o se mantuvo un régimen similar al del tratamiento continuo o se disminuyó la frecuencia de administración. Por último, en el de ustekinumab la discontinuación del tratamiento fue de un máximo de 36 semanas (3 dosis), sin embargo, el tiempo medio hasta la pérdida de PASI 75 fue de 15 semanas (omisión de una única dosis). En base a lo anterior, tanto en infliximab (omisión 2 dosis) como en ustekinumab (omisión una dosis), pese a que el periodo de interrupción del tratamiento es similar al del resto de agentes biológicos, éste implica un menor número de dosis, y por tanto, no presentan un régimen intermitente comparable.

Respecto al número de ciclos interrupción/ retratamiento, a excepción del estudio de Menter A, 2007 (infliximab), todos presentan un único ciclo de retirada del tratamiento.

### **Conclusiones**

El tratamiento continuo con agentes biológicos conlleva mejores resultados en términos de eficacia que el tratamiento intermitente.

### **Resultados de la actualización del estudio de Brezinski EA, et al.**

Se han incluido dos estudios, uno con resultados de eficacia a largo plazo de adalimumab (Papp K, et al.) y otro con resultados de eficacia a largo plazo de infliximab (Reich K, et al.).

- **Papp K, et al. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: Subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. (4)**

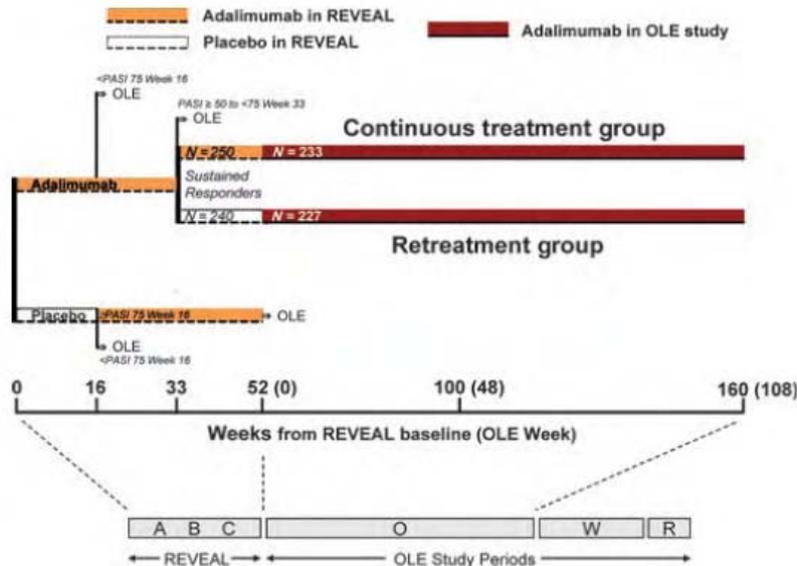
### **Metodología**

En el estudio REVEAL (comentado en el capítulo 2, página 65), de 52 semanas de duración, se evaluó la eficacia de adalimumab a las dosis autorizadas por la EMA frente a placebo en pacientes con psoriasis moderada-grave.

En la semana 33, los pacientes tratados con adalimumab fueron re-aleatorizados a placebo si habían presentado respuesta sostenida (PASI  $\geq$ 75 en las semanas 16 y 33) o a adalimumab si habían presentado una respuesta inferior a PASI 75. Este periodo fue de 19 semanas.

Posteriormente, los pacientes podían recibir adalimumab en un estudio de extensión abierto (OLE) (semana 52 del estudio REVEAL que era la semana 0 del estudio OLE) durante 108 semanas o hasta escalada de dosis (Figura 3). Los datos de este estudio se corresponden con los datos recogidos durante el periodo O del estudio OLE (periodo de tratamiento continuo con adalimumab 40 mg cada dos semanas). Las fases W y R del estudio OLE se publicaron en el artículo de Papp K, *et al.* 2011, incluido en la RS de Brezinski EA, *et al.*

**Figura 3. Diseño del estudio REVEAL y del estudio OLE**



**Fuente:** Papp K, *et al.* (4).

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de adalimumab 40 mg cada 2 semanas en régimen continuo o con un periodo de interrupción de 19 semanas seguido de re-tratamiento.

Así, los pacientes incluidos debían cumplir los siguientes criterios:

- aleatorización a adalimumab en el momento basal del estudio REVEAL.
- re-aleatorización a adalimumab o placebo en la semana 33 del estudio REVEAL.
- recibir al menos una dosis de adalimumab en el estudio OLE.

Las variables de eficacia analizadas fueron PASI 75, PASI 90 y PASI 100.

Los datos fueron analizados por intención de tratar, y en el caso de pérdida se asumió la última observación registrada (LOCF). En el análisis de la eficacia a largo plazo, los pacientes a los que se les incrementó la dosis de adalimumab a 40 mg semanales se asumieron como pérdidas y por tanto, el resultado de eficacia considerado para el análisis fue el último registrado antes de dicho cambio.

### Resultados

Se incluyeron un total de 460 pacientes (223 en el grupo con tratamiento continuo y 227 en el grupo intermitente). Las características basales de los pacientes incluidos se detallan en la siguiente tabla (Tabla 2).

Tabla 2. Características basales de los pacientes (estudio REVEAL)		
Características	Tratamiento continuo (n=233)	Retratamiento (n=227)
Edad media (DE), años	44,7 (12,9)	43,4 (12,8)
Hombres, n (%)	167 (71,7)	168 (74,0)
Caucasianos, n (%)	219 (94,0)	211 (93,0)
Peso medio (DE), kg	91,5 (21,9)	88,5 (19,3)
Duración media psoriasis (DE), años	18,9 (11,7)	18,9 (11,8)
Historia de artritis psoriásica, n (%)	68 (29,2)	59 (26,0)
BSA (DE), (%)	25,5 (14,7)	26,9 (16,7)
PASI medio (SD)	18,4 (6,2)	19,6 (7,9)
PGA, n (%)		
- Moderado	117 (50,2)	117 (51,5)
- Grave	101 (43,3)	92 (40,5)
- Muy grave	15 (6,4)	18 (7,9)
Tratamiento previo psoriasis*, n (%)		
- Terapia tópica	178 (76,4)	180 (79,3)
- Fototerapia	45 (19,3)	38 (16,7)
- Terapia sistémica no biológica	47 (20,2)	59 (26,0)
- Biológicos	32 (13,7)	31 (13,7)

\* Durante los 12 meses previos al estudio.

Los grupos de tratamiento continuo e intermitente presentaron una respuesta similar en la semana 33 del estudio REVEAL. En la semana 0 del estudio OLE, el PASI 75; 90 y 100 fue de 84; 57 y 32 % para pacientes con tratamiento continuo y de 45; 19 y 7 % para pacientes con tratamiento intermitente (pacientes no tratados de la semana 33 del estudio REVEAL a la semana 0 del estudio OLE).

Durante las siguientes 108 semanas, la respuesta PASI en el grupo continuo fue relativamente estable, con un ligero descenso en el tercer año. Para el grupo intermitente, la respuesta PASI mejoró durante las primeras 24 semanas de retratamiento. La respuesta PASI 75 en las semanas 48 y 108 (OLE) fue similar entre ambos grupos: del 83 % y 75 % en el grupo continuo y del 79 % y 73 % en el grupo intermitente respectivamente.

### Limitaciones

La principal limitación de este estudio estriba en que únicamente tiene lugar un periodo de interrupción de 19 semanas en el grupo intermitente, recibiendo luego los pacientes tratamiento continuo durante dos años. Esto puede justificar que apenas se observen diferencias en la eficacia a largo plazo entre ambos grupos de tratamiento.

### Conclusiones

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.

Estos hallazgos indican que un único ciclo de interrupción del tratamiento con adalimumab y el posterior retratamiento es bien tolerado y presenta un escaso impacto en el control de la psoriasis a largo plazo.

- **Reich K, et al. 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). (5)**

### **Metodología**

El RESTORE2 es un estudio de extensión del RESTORE1, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de régimen intermitente *versus* régimen continuo de infliximab. En el RESTORE1, de 26 semanas de duración, se comparaba la eficacia y la seguridad de infliximab *versus* metotrexato en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave.

Los pacientes elegibles para el RESTORE2 debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: haber completado las 26 semanas del RESTORE1 (que incluía una fase de inducción de 10 semanas y 2 administraciones de infliximab en la fase de mantenimiento) y haber alcanzado el PASI 75 en la semana 26.

Así, los pacientes incluidos fueron aleatorizados a:

- Tratamiento continuo: una infusión de infliximab 5 mg/kg en la semana 4 (8 semanas después de la última infusión en la semana 22 del RESTORE1) y después cada 8 semanas.
- Tratamiento intermitente: los pacientes recibían infliximab al perder el 50 % de la puntuación PASI alcanzada durante el estudio RESTORE1. La reinducción se inició con dosis de 5 mg/kg. Los pacientes podían recibir infusiones adicionales en las semanas 2, 6 y 14 (no más de 4 infusiones por ciclo de reinducción) hasta alcanzar el PASI 75 relativo al valor basal del RESTORE1.

La variable principal del estudio fue la respuesta PASI 75 en la semana 128. Otras variables fueron: porcentaje de pacientes con respuesta PASI 75 en las semanas 52 y 100, número de infusiones recibidas, porcentajes de pacientes que alcanzaron el PASI 50, PASI 90, PGA mínimo (1) o leve (2) y cambio en DLQI y SF-36 (puntuación del componente físico y del mental), en las semanas 52, 100 y 128.

Los análisis se realizaron por intención de tratar.

### **Resultados**

Se incluyeron un total de 441 pacientes (222 en el grupo continuo y 219 en el grupo intermitente). Ningún paciente completó la fase de tratamiento del estudio. El 63 % discontinuó el tratamiento debido a que el estudio finalizó prematuramente por reacciones adversas graves relacionadas con la administración (4 % en pacientes con terapia intermitente y <1 % en pacientes con tratamiento continuo). En la siguiente tabla (Tabla 3) se describen las características basales de los pacientes.

<b>Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos</b>		
<b>Características</b>	<b>Tratamiento continuo (n=222)</b>	<b>Tratamiento intermitente (n=219)</b>
<b>Sexo, n (%)</b>		
- Hombre	152 (68)	156 (71)
- Mujer	70 (32)	63 (29)
<b>Raza, n (%)</b>		
- Blanco	218 (98)	212 (97)
- Asiático	2 (1)	5 (2)
- Otro	2 (1)	2 (1)
<b>Edad media, años (rango)</b>	45,7 ± 18-72	43,3 ± 20-72
<b>Peso, kg</b>	85,7 ± 8,3	86,5 ± 19,3
<b>Altura, cm</b>	173,7± 9,5	174,5 ± 8,7
<b>Duración diagnóstico, años</b>	20,5 ± 12,0	17,5 ± 11,0
<b>PASI</b>		
- Puntuación en el momento basal del RESTORE 1	21,5 ± 8,7	21,2 ± 7,7
- Puntuación en el momento basal del RESTORE 2	1,7 ± 1,9	1,8 ± 2,7

El grupo de tratamiento continuo recibió una media de 5,8 infusiones (rango 0 – 16) y el grupo intermitente de 3,4 (rango 0 – 16). Para los pacientes del grupo intermitente, el tiempo medio hasta la primera reinducción fue de 137 días (IC 95 %: 124 – 141 días), con una media de 1,8 infusiones por ciclo.

Dado que el estudio se suspendió antes de finalizar, la variable principal de eficacia (PASI 75 en la semana 128) no se pudo analizar.

La respuesta PASI 75 fue mayor para el grupo continuo (80 % en la semana 52 grupo continuo y 47 % grupo intermitente). Igualmente, la respuesta fue superior con el tratamiento continuo para las variables PASI 50, PASI 90 y puntuación PGA.

### **Limitaciones**

La principal limitación de este estudio es su suspensión antes de finalizar el periodo de tratamiento, debido al elevado número de reacciones adversas relacionadas con la infusión en el grupo intermitente. Por tanto, los resultados de eficacia deben ser interpretados con cautela.

Si los resultados de seguridad del RESTORE2 se comparan con los obtenidos en el EXPRESS II (estudio incluido en la RS de Brezinski EA, *et al.*), se observa que en este último estudio se produjeron muy pocas reacciones adversas graves relacionadas con la infusión. No obstante, se observaron reacciones leves y moderadas que fueron más frecuentes con el tratamiento intermitente. Esto puede deberse, por una parte, a que en el RESTORE2, los pacientes del grupo intermitente tenían ciclos de reinducción que eran repetidos cada vez que el paciente recaía, mientras que en EXPRESS II, el grupo con tratamiento intermitente recibía infliximab según necesidad, pero con infusiones únicas separadas al menos cuatro semanas entre sí, es decir, no con terapia de reinducción completa. En el RESTORE2, la segunda administración de infliximab tras un periodo sin tratamiento estuvo asociada con un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la infusión. Por otra parte, en EXPRESS II se retrataban los pacientes con un PASI inferior a PASI 75, mientras que en RESTORE2 se retrataron pacientes con un PASI inferior a PASI 50, siendo posible que el grado de la enfermedad en el momento de administración del tratamiento haya contribuido a la susceptibilidad de las reacciones adversas relacionadas con la infusión durante la reinducción.

### **Conclusiones**

En pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave el tratamiento continuo con infliximab es más eficaz que el tratamiento intermitente. Además, la mayor incidencia de reacciones adversas graves relacionadas con la infusión en el grupo intermitente, sugiere que los clínicos deben evitar este régimen.

## Referencias

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. Edimburg: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Annex C: Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses; [citado 12 feb 2013]; p. 52-55. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
2. Cabello López, JB. Plantilla para ayudarte a entender un ensayo clínico. En: CASPe. Guías CASPe de lectura crítica de la literatura médica. Alicante: CASPe; 2005. p. 31-35.
3. 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 jun 2013];7:e33486 [10 p.]. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0033486>
4. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Saso 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.
5. 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.
6. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. Br J Dermatol. 2012;166:861-72.

## Anexos

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

MEDLINE	EMBASE
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. *Psoriasis/dt, im, th [Drug Therapy, Immunology, Therapy]</li> <li>2. psorias?s.ti,ab.</li> <li>3. 1 or 2</li> <li>4. (infliximab or etanercept or adalimumab or ustekinumab).ti,ab,rn.</li> <li>5. exp *Antibodies, Monoclonal/ad, tu</li> <li>6. 4 or 5</li> <li>7. 3 and 6</li> <li>8. (intermittent or inter?upt* or discontinu* or Pause* or re?treatment or re?initiat*).ti.</li> <li>9. exp Drug Administration Schedule/ or "Off-Label Use"/</li> <li>10. 7 and 8</li> <li>11. 7 and 9</li> <li>12. 10 or 11</li> <li>13. 13 limit 12 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 'psoriasis'/exp/mj OR psorias\$:ab,ti</li> <li>2. 'monoclonal antibody'/exp/mj OR 'infliximab'/exp OR 'etanercept'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'ustekinumab'/exp</li> <li>3. infliximab:tn,ab,ti OR etanercept:tn,ab,ti OR adalimumab:tn,ab,ti OR ustekinumab:tn,ab,ti</li> <li>4. 2 OR 3</li> <li>5. 1 AND 4</li> <li>6. 5 AND [medline]/lim</li> <li>7. 5 NOT 6</li> <li>8. intermittent:ti OR inter\$upt*:ti OR discontinu*:ti OR pause*:ti OR re\$treatment:ti OR re\$initiat*:ti</li> <li>9. 'drug intermittent therapy'/de OR 'off label drug use'/exp</li> <li>10. 7 AND 8</li> <li>11. 7 AND 9</li> <li>12. 10 OR 11</li> <li>13. 12 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)</li> </ol>

### Actualización de la revisión sistemática (Brezinski EA, et al. 2012)

MEDLINE	EMBASE
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. *Psoriasis/dt, im, th [Drug Therapy, Immunology, Therapy]</li> <li>2. psorias?s.ti,ab.</li> <li>3. 1 or 2</li> <li>4. (infliximab or etanercept or adalimumab or ustekinumab).ti,ab,rn.</li> <li>5. exp *Antibodies, Monoclonal/ad, tu</li> <li>6. 4 or 5</li> <li>7. and 6</li> <li>8. (intermittent or inter?upt* or discontinu* or Pause* or re?treatment or re?initiat*).ti.</li> <li>9. exp Drug Administration Schedule/ or "Off-Label Use"/</li> <li>10. 7 and 8</li> <li>11. 7 and 9</li> <li>12. 10 or 11</li> <li>13. limit 12 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. *Psoriasis/dt, im, th [Drug Therapy, Immunology, Therapy]</li> <li>2. psorias?s.ti,ab.</li> <li>3. 1 or 2</li> <li>4. (infliximab or etanercept or adalimumab or ustekinumab).ti,ab,rn.</li> <li>5. exp *Antibodies, Monoclonal/ad, tu</li> <li>6. 4 or 5</li> <li>7. 3 and 6</li> <li>8. (intermittent or inter?upt* or discontinu* or Pause* or re?treatment or re?initiat*).ti.</li> <li>9. exp Drug Administration Schedule/ or "Off-Label Use"/</li> <li>10. 7 and 8</li> <li>11. 7 and 9</li> <li>12. 10 or 11</li> <li>13. limit 12 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"</li> </ol>

## Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica

Artículos excluidos por título y resumen en la búsqueda	
Motivo exclusión	N.º artículos excluidos
Otros objetivos	18
Población: - Patología distinta a la psoriasis - Pediatría, mujeres embarazadas y en periodo lactancia	1
Intervención: Fármaco no autorizado por la EMA	3
Intervención: No terapias biológicas	1
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>

## Actualización de la revisión sistemática (Brezinski EA, *et al.* 2012)

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo exclusión	N.º artículos excluidos
Otros objetivos	10
Población: - Patología distinta a la psoriasis - Pediatría, mujeres embarazadas y en periodo lactancia	2
Localización de la psoriasis en uñas, palmo-plantar, cuero cabelludo	1
Intervención: Fármaco no autorizado por la EMA	1
Intervención: Dosis no autorizadas por la EMA	1
Resultados: Otras variables	1
Otros diseños	3
Ya incluido en la revisión seleccionada	1
Estudio de Brezinski EA, <i>et al.</i>	1
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	
Artículo	Motivo exclusión
Kimball AB, <i>et al.</i> 2012 (6)	Resultados a largo plazo (3 años) del estudio PHOENIX 1, en el que en el grupo intermitente la discontinuación del tratamiento fue de un máximo de 36 semanas (3 dosis), sin embargo, el tiempo medio hasta la pérdida de PASI 75 fue de 15 semanas (omisión de una única dosis). Por tanto, la omisión de una única dosis en el periodo de 3 años resulta prácticamente irrelevante.

### Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN)		Brezinski EA, et al. 2012 (3)
<b>Sección 1: VALIDEZ INTERNA</b>		
<p>En una revisión sistemática adecuadamente realizada los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuadamente</li> <li>• Parcialmente</li> <li>• No se cumple adecuadamente</li> <li>• No indicado</li> <li>• No aplicable</li> </ul>		
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.	Adecuadamente
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	Adecuadamente
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	Parcialmente
1.4.	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor	Parcialmente
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar?, análisis de sensibilidad, otros)	No procede
<b>Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	+
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	La búsqueda se realiza en una única base de datos, por lo que podrían no haberse incluido artículos de interés. Además no se evalúa la calidad de los artículos en base a la escala pertinente
<b>Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	ECAs y estudios de extensión
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	Sí

## Anexo 4. Evaluación de la calidad de los ECAs incluidos mediante la escala CASPe

Guía CASPe para evaluar ensayos clínicos	Papp K, <i>et al.</i> 2013 (4)	Reich K, <i>et al.</i> 2013 (5)
<b>PREGUNTAS DE ELIMINACIÓN</b>		
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Sí	Sí
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Sí	Sí
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Sí	No
<b>PREGUNTAS DE DETALLE</b>		
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	No	No
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Sí	Sí
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Sí	Sí
<b>PUNTUACIÓN CASPe</b>	<b>5</b>	<b>4</b>

## **Capítulo 5**

# **Eficacia del tratamiento de regímenes con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico**

## Metodología

### A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para responder al objetivo de eficacia del tratamiento con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave, se realizó una búsqueda en las principales bases de datos médicas (EMBASE y MEDLINE –a través de OVID-), que abarcó hasta el 2 de julio de 2013.

Las búsquedas se realizaron utilizando los términos libres y controlados propios de cada una de las bases de datos. Los términos utilizados en cada base de datos figuran en el Anexo 1.

### B. Búsqueda en otras fuentes

#### B.1. Búsqueda en otros sistemas de información

Además, se buscó en *the National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y en *National Institute for Health Research Health Technology Assessment* (NIHR HTA) e *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA).

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.
- **Intervención:** tratamiento con un agente biológico (infliximab o etanercept o adalimumab o ustekinumab) en monoterapia 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).
- **Comparadores:** el mismo u otro agente biológico (en monoterapia a las dosis autorizadas por la EMA) distinto del administrado en el grupo de intervención o terapia sistémica con metotrexato o placebo.
- **Resultados:** PASI 50, PASI 75, PASI 90, valoración global del clínico (PGA) y tiempo hasta recaída.
- **Diseño:** 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), estudios observacionales sin grupo control, tanto prospectivos, como retrospectivos, series de casos y casos clínicos.

### Criterios de exclusión

- **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 *guttata*, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular y psoriasis intertiginosa o inversa. Además 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.
- **Diseño:** revisiones narrativas y editoriales.
- Idioma distinto al inglés o al español.

### Selección y lectura crítica de los estudios

- En primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.
- Tanto la selección como la lectura crítica de los estudios se realizó por dos evaluadores, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y para minimizar los sesgos.

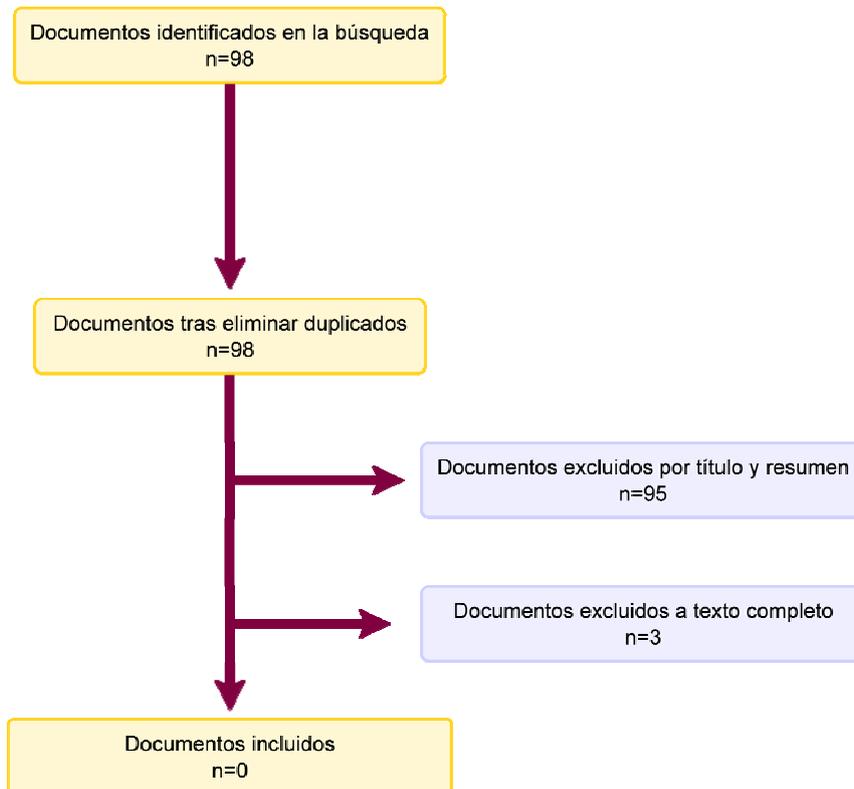
## Resultados

### Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica de eficacia régimen de reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico de terapias biológicas en psoriasis se localizaron 98 documentos en las diferentes bases de datos [82 en MEDLINE y 16 en EMBASE]. Una vez revisados, ningún artículo cumplió los criterios de elegibilidad.

En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores. Los motivos de exclusión de los artículos figuran en el Anexo 2.

**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios que evaluarán la eficacia de regímenes con reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico**



## Referencias

1. Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of Infliximab during psoriasis treatment: an observational study. *Acta Derm Venerol.* 2012;92:355-7.
2. 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 jun 2013];7:e333486 [10 p.]. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0033486>
3. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:e55-79.

## Anexos

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

MEDLINE	EMBASE
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. *Psoriasis/dt, im, th [Drug Therapy, Therapy]</li> <li>2. psorias?s.ti,ab.</li> <li>3. 1 or 2</li> <li>4. (infliximab or etanercept or adalimumab or ustekinumab).ti,ab,rn.</li> <li>5. exp *Antibodies, Monoclonal/ad, tu</li> <li>6. 4 or 5</li> <li>7. exp Drug Administration Schedule/ or "Off-Label Use"/ or drug dosage calculations/ (59028)</li> <li>8. (((dos* or dosage) and reduction) or ("drug? administration" or off?label) or ((dos* or dosage) adj4 regimen*)),ti,ab.</li> <li>9. 7 or 8</li> <li>10. 3 and 6 and 9</li> <li>11. limit 10 to yr="2005 -Current"</li> <li>12. limit 11 to (english or spanish)</li> <li>13. limit 12 to ("all infant (birth to 23 months)" or "all child (0 to 18 years)")</li> <li>14. 12 not 13</li> <li>15. limit 14 to (addresses or autobiography or bibliography or biography or clinical conference or comment or congresses or consensus development conference or consensus development conference, nih or dictionary or directory or duplicate publication or editorial or english abstract or festschrift or government publications or guideline or historical article or in vitro or interactive tutorial or interview or introductory journal article or lectures or legal cases or legislation or letter or news or newspaper article or overall or patient education handout or periodical index or portraits or practice guideline or published erratum or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or validation studies or video-audio media or webcasts)</li> <li>16. 14 not 15</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 'psoriasis'/exp/mj OR psorias\$:ab,ti</li> <li>2. 'monoclonal antibody'/exp/mj OR 'infliximab'/exp OR 'etanercept'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'ustekinumab'/exp</li> <li>3. infliximab:tn,ab,ti OR etanercept:tn,ab,ti OR adalimumab:tn,ab,ti OR ustekinumab:tn,ab,ti</li> <li>4. 2 OR 3</li> <li>5. 1 AND 4</li> <li>6. 'off label drug use'/exp OR 'dose calculation'/exp OR 'drug dose reduction'/exp OR 'drug administration'/de</li> <li>7. dos*:ab,ti OR dosage:ab,ti AND reduction:ab,ti OR 'drug\$ administration':ab,ti OR off\$label:ab,ti OR (dos*:ab,ti OR dosage:ab,ti AND regimen*:ab,ti)</li> <li>8. 6 OR 7</li> <li>9. 5 AND 8</li> <li>10. 9 AND [medline]/lim</li> <li>11. 9 NOT 10</li> <li>12. 11 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)</li> <li>13. 11 NOT 12</li> <li>14. 13 AND (2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py)</li> <li>15. AND ([adult]/lim OR [aged]/lim)</li> </ol>

## Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica

Artículos excluidos por título y resumen en la búsqueda	
Motivo exclusión	N.º artículos excluidos
Otros objetivos	29
Población: - Patología distinta a la psoriasis - Localización de la psoriasis en uñas, palmo-plantar, cuero cabelludo - Otros tipos de psoriasis - Psoriasis recalcitrante	20
Intervención: fármaco no autorizado por la EMA	10
Intervención: no terapias biológicas	1
Intervención: no reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico	25
Intervención: terapia combinada	7
Otros diseños	3
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>

Artículo	Motivo exclusión
<b>Mehren C, et al. 2012</b> (1)	Estudio observacional retrospectivo en el que no se detalla el régimen de tratamiento con infliximab, únicamente se señala la dosis media mensual recibida.
<b>Brezinski EA, et al. 2012</b> (2)	Incluye estudios con resultados en eficacia de la reducción de dosis con etanercept. No obstante, los pacientes inician el tratamiento ya a dosis reducidas en lugar de realizarse una reducción de dosis tras estabilización clínica del paciente por tratamiento con etanercept a dosis autorizada por la EMA.
<b>Graves J, et al. 2007</b> (3)	Uso de agentes biológicos para indicaciones no aprobadas por la EMA.

## Capítulo 6

### Seguridad

## Metodología

Para responder al objetivo de seguridad, se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las principales bases de datos que abarcó hasta el 18 de marzo de 2013.

### A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las bases de datos EMBASE, MEDLINE (a través de OVID) y *Science Citation Index* (SCI). Se realizó utilizando los términos controlados propios de cada una de las bases de datos y lenguaje natural. En ninguna de ellas se aplicó restricción por idioma en la estrategia de búsqueda.

Los términos utilizados en cada base figuran en el Anexo 1.

### B. Búsqueda en otras fuentes

#### B.1. Búsqueda en otras fuentes de información

Además, se buscó en *the National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y en *National Institute for Health Research Health Technology Assessment* (NIHR HTA) e *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA).

Igualmente, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (UpToDate, *Clinical Evidence*) y en diversas páginas web de agencias reguladoras de medicamentos (EMA y FDA).

#### B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes adultos *naïve* y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.
- **Intervención:** tratamiento con un agente biológico en monoterapia (infiximab, etanercept, adalimumab o ustekinumab) a las dosis autorizadas por la EMA.
- **Comparadores:** otro agente biológico (en monoterapia a las dosis autorizadas por la EMA) distinto del administrado en el grupo de intervención o terapia sistémica con metotrexato o placebo.
- **Resultados:** mortalidad asociada al tratamiento, eventos adversos (EAs), EAGs y retiradas debidas a EAs.
- **Diseño:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red o comparaciones mixtas de tratamiento, metanálisis tradicionales y revisiones sistemáticas.

### Criterios de exclusión

- **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 *guttata*, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular y psoriasis intertiginosa o inversa. Además 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.
- 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.
- **Diseño:** revisiones narrativas, editoriales, ECAs, estudios de intervención no aleatorizados, estudios observacionales y casos clínicos.
- Idioma distinto al inglés o al español.

### Selección y lectura crítica de los estudios

- En primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.
- Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos metodólogos, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y para minimizar los sesgos.

### Evaluación de la calidad

Se evaluó tanto el riesgo de sesgo de los estudios incluidos como la calidad de la información de seguridad de los estudios.

- *Para la evaluación del riesgo de sesgos se utilizó la metodología propuesta por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network para revisiones sistemáticas y metanálisis (SIGN) (1).*

El SIGN para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas/metanálisis incluye cinco ítems relacionados con la validez interna y uno de valoración general de la calidad del estudio (en base a su capacidad para minimizar los sesgos).

Según esto, la calidad de un estudio puede clasificarse en:

- ++: Se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna. Es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio.
- +: Se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna. Es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio.
- : Se cumplen muy pocos o ninguno de los criterios de evaluación de la validez interna. Es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se vean afectadas.

- Para la evaluación la calidad de la información de seguridad se utilizaron seis preguntas de la Cochrane Collaboration en relación a la identificación, recogida e información aportada en los estudios sobre los efectos adversos, es decir, en relación al método para la recogida de la información (activo o pasivo), si se realiza de forma prospectiva o no, método y momento en que se determinan los EAs y en relación a la definición de los mismos (EUnetHTA) (2).

## Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados los estudios y seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, se obtuvieron aquellos datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Los datos extraídos incluyeron las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, el tamaño muestral, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de seguridad y tipo de análisis. Todos los datos extraídos se revisaron por dos investigadores de manera independiente.

En el caso de estudios no comparables, se realizó una síntesis cualitativa de los datos. Los resultados procedentes de los estudios primarios fueron evaluados y resumidos, aunque no se integraron estadísticamente.

## Resultados

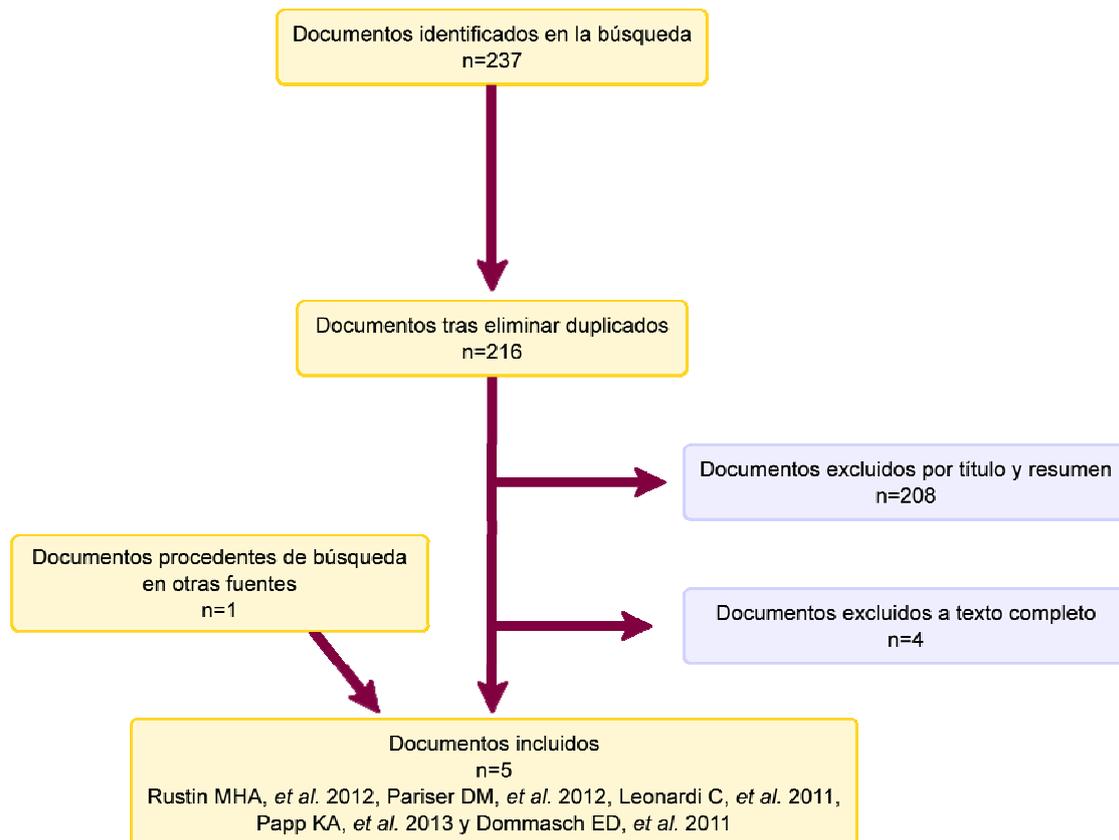
### Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica de seguridad se localizaron 237 documentos en las diferentes bases de datos [154 en MEDLINE, 30 en EMBASE y 53 en SCI]. Una vez revisados, cuatro artículos cumplieron los criterios de inclusión (3-6) Además, la búsqueda en otros sistemas de información y la búsqueda manual permitió la inclusión de un estudio (7).

En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

Los motivos de exclusión de los artículos figuran en el Anexo 2.

**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la evaluación de la seguridad**



## 1. Descripción de los documentos incluidos en la evaluación de la seguridad

Se incluyeron un total de cinco estudios, que fueron:

- Una revisión de los datos de seguridad de etanercept, infliximab, efalizumab, adalimumab, alefacept y ustekinumab en el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave. Los diseños incluidos fueron ECAs y estudios de extensión de los ECAs pivotaes, en los que los pacientes habían recibido tratamiento con agentes biológicos durante más de un año (Rustin MHA, *et al.*) (3).
- Estudio en el que se evaluó la seguridad y la tolerabilidad de etanercept en pacientes con psoriasis. Se incluyeron ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo (12 semanas) y ensayos abiertos y no controlados con placebo a largo plazo (más de 144 semanas). (Pariser DM, *et al.*) (4).
- Estudio en el que se realizó un análisis integrado de la seguridad de adalimumab a largo plazo en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. Se incluyeron los pacientes de ECAs y estudios de extensión, con un seguimiento de hasta 24,4 meses (Leonardi C, *et al.*) (5).
- Estudio en el que se evaluó de la seguridad de ustekinumab en pacientes tratados durante hasta 5 años. Se incluyeron los pacientes con psoriasis moderada-grave de ECAs y estudios de extensión que evaluaban ustekinumab (Papp KA, *et al.*) (6).
- 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. Se incluyeron ECAs con una duración de entre 14-30 semanas (Dommasch ED, *et al.*) (7).

## 2. Calidad de los estudios

En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

En base a los criterios SIGN:

La calidad de la revisión sistemática de Dommasch ED, *et al.* se clasificó como “++”, ya que la mayoría de los ítems relativos a la validez interna fueron considerados como adecuados.

Las revisiones de Pariser DM, *et al.*, Leonardi C, *et al.* y Papp KA, *et al.* se clasificaron como “+”, ya que la estrategia de búsqueda no se especificó y podrían no haberse incluido artículos de interés. Además, no se evalúa en ninguno de ellos la calidad de los estudios incluidos.

Por último, la revisión de Rustin MHA, *et al.* se clasificó como “+”. No se describe claramente la metodología empleada, la estrategia de búsqueda no es rigurosa, no se tiene en cuenta la calidad de los estudios y además, no realizaron una síntesis cualitativa de los resultados, es decir, no metanalizaron.

En base a las preguntas para evaluar la calidad de los estudios de seguridad de la *Cochrane Collaboration*:

Todos los estudios incluidos, a excepción de Rustin MHA, *et al.* que no lo especificó, incluyeron para el análisis de seguridad a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco. Por otra parte, en todos se indicaron resultados numéricos.

En ninguno de los estudios se especificaron los métodos utilizados para monitorizar los eventos adversos y únicamente en de Papp KA, *et al.* se indicó que se estableció un comité independiente para la monitorización de la seguridad.

Por otra parte, se debe de tener en cuenta que los estudios de Parisier DM, *et al.*, Leonardi C, *et al.* y Papp KA, *et al.* fueron financiados por los laboratorios que comercializan el fármaco estudiado en cada uno de ellos.

### 3. Resultados de seguridad

- ***Rustin MHA, et al. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. (3)***

#### **Metodología**

Revisión de la seguridad a largo plazo de etanercept, infliximab, efalizumab, adalimumab, alefacept y ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos MEDLINE y EMBASE, no se indicó la fecha hasta la que abarcó la búsqueda. Los diseños incluidos fueron ECAs y estudios de extensión de los ECAs pivotaes, en los que los pacientes habían recibido tratamiento con agentes biológicos durante más de un año.

#### **Resultados**

Los estudios incluidos fueron los estudios de extensión de los ECAs pivotaes. La tasa de eventos adversos graves fue superior con ustekinumab 90 mg (8,2-8,0 eventos por 100 pacientes/años de exposición). El segundo agente biológico con mayor tasa eventos adversos graves fue etanercept (7,8 eventos por 100 pacientes/años de exposición) (Tabla 7).

Respecto a infecciones graves e infecciones en general, adalimumab fue el fármaco en el que la tasa fue superior (2 y 120 eventos por 100 pacientes/años de exposición, respectivamente), seguido de ustekinumab 90 mg (1,4-1,2 y 111,2-95,5 eventos por 100 pacientes/años de exposición, respectivamente) (Tabla 7).

Etanercept fue el fármaco con mayor tasa de eventos adversos cardiovasculares graves (1,7 eventos por 100 pacientes/años de exposición), seguido de ustekinumab 90 mg (1,3 eventos por 100 pacientes/años de exposición) (Tabla 7).

Para los estudios en los que los datos se expresaron como número y porcentaje de eventos:

Adalimumab semanal es el agente biológico que mayor porcentaje de eventos adversos graves presentó (14 %), seguido de infliximab 5 mg/kg cada 8 semanas: 12 % en el ensayo de Torii H, *et al.* 2010 y 3,4 % según el ensayo de Meter A, *et al.* 2007 (Tabla 8).

Respecto al porcentaje de pacientes con infecciones, infliximab fue el fármaco con mayor tasa. En relación a las infecciones graves, éstas únicamente se presentaron con infliximab (2 %) (Tabla 8).

Tabla 7. Eventos adversos observados en los ensayos clínicos (eventos por 100 pacientes/ años de exposición)

	Etanercept	Adalimumab 40 mg EOW	Adalimumab 40 mg EOW	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg
<b>N.º de pacientes</b>	506	814	1.159	1.319	1.906	1.319	1.992
<b>Estudio</b>	Papp KA, <i>et al.</i> 2010	Menter A, <i>et al.</i> 2008	Gordon KB, <i>et al.</i> 2011	Lebwohl M, <i>et al.</i> 2011	Lebwohl M, <i>et al.</i> 2011	Reich K, <i>et al.</i> 2012	Reich K, <i>et al.</i> 2012
<b>Seguimiento (años)</b>	4	1	3	3	3	4	4
<b>Pacientes-año</b>	1.305,4	540,5	2.043,8	2.184	2.184	2.857	3.934
<b>EA</b>	243,5	399	245,1	305,2	305,9	273,4	258,1
<b>EA graves</b>	7,8	6	7,3	6,8	8,2	6,7	8,0
<b>Infecciones</b>	96,9	120	NE	113,7	111,2	101,7	95,5
<b>Infecciones graves</b>	0,9	2	1,5	0,6	1,4	0,7	1,2
<b>Neoplasias graves*</b>	0,8	0,4	0,7	0,7	0,5	0,6	0,6
<b>Eventos cardiovasculares graves</b>	1,7	NE	NE	0,8	1,3	1,0	1,3

EOW: cada 2 semanas; NR: no evaluado; \* no incluye carcinoma cutáneo o linfoma.

Tabla 8. Eventos adversos observados en los ensayos clínicos (número y porcentaje de eventos)

	Adalimumab 40 mg EOW	Adalimumab 40 mg semanales	Infliximab 5 mg/kg c/8 semanas	Infliximab 5 mg/kg c/8 semanas	Ustekinumab 45-90 mg c/8 semanas	Ustekinumab 45-90 mg c/8 semanas
<b>N.º de pacientes</b>	92	50	148	50	77	161
<b>Estudio</b>	Gordon KB, <i>et al.</i> 2006	Gordon KB, <i>et al.</i> 2006	Menter A, <i>et al.</i> 2007	Torii H, <i>et al.</i> 2010	Papp KA, <i>et al.</i> 2008	Leonardi C, <i>et al.</i> 2008
<b>Seguimiento (años)</b>	60 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	50 <sup>b</sup>	78	52 <sup>c</sup>	76 <sup>d</sup>
<b>EA, n (%)</b>	72 (78,3)	39 (78)	123 (83,1)	50 (100)	56 (72,7)	108 (67,1)
<b>EA graves, n (%)</b>	2 (2,2)	7 (14)	5 (3,4)	6 (12)	2 (2,6)	1 (0,6)
<b>Infecciones, n (%)</b>	NE	NE	70 (47,3)	43 (86)	29 (37,7)	71 (44,1)
<b>Infecciones graves, n (%)</b>	0	0	NE	1 (2)	0	0
<b>Cánceres graves*, n (%)</b>	NE	NE	NE	NE	1 (1,3)	0
<b>Eventos cardiovasculares graves, n (%)</b>	NE	NE	NE	NE	0	0

EOW: cada 2 semanas, NE: no evaluado, \* No incluye carcinoma cutáneo o linfoma.

<sup>a</sup> Sólo incluye EAs desde la semana 12 hasta la 60.

<sup>b</sup> Sólo incluye EAs desde la semana 12 hasta la 50.

<sup>c</sup> Sólo incluye EAs desde la semana 28 hasta la 52.

<sup>d</sup> Sólo incluye EAs desde la semana 40 hasta la 76.

**Limitaciones:**

No se especifica el periodo que abarcó la búsqueda bibliográfica, ni los criterios de selección de los estudios; tampoco se tiene en cuenta la calidad de los mismos. Por otra parte, no se realizó una síntesis cuantitativa de los resultados.

Además, para etanercept se incluyeron distintos regímenes posológicos y a dosis superiores a las autorizadas por la EMA.

- **Parisier DM, et al. Integrated safety analysis: short-and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. (4)**

El estudio es un análisis integrado de la seguridad de etanercept en pacientes con psoriasis. Fue financiado por Amgen, laboratorio que comercializa etanercept.

**Características de los estudios y pacientes incluidos**

Se incluyeron ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo (pacientes que recibieron al menos una dosis de etanercept durante las primeras 12 semanas) y estudios abiertos y no controlados con placebo a largo plazo (pacientes que recibieron al menos una dosis de etanercept durante más de 144 semanas).

Se analizaron un total de siete estudios (cuatro ECAs doble ciego y tres estudios de intervención no controlados con placebo), que incluían pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave con una afectación del área corporal (BSA) superior al 10 %.

Para los análisis a largo plazo, fueron incluidos los eventos adversos con inicio entre la primera dosis de etanercept y los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco administrada.

A largo plazo, los pacientes se categorizaron en tres grupos según el tratamiento recibido:

Grupo A: 25 mg semanales y 25 mg bisemanales.

Grupo B: 50 mg bisemanales y dosis inferiores o interrupción del tratamiento con etanercept durante el ensayo.

Grupo C: 50 mg bisemanales administrados de forma continua.

Sólo se van a considerar los resultados de seguridad a largo plazo que no incluyan dosis superiores a las aprobadas en ficha técnica (grupo A).

Las variables de seguridad evaluadas fueron la incidencia de eventos y ratios de incidencia estandarizados de todos los EAs no infecciosos, todos los EAs infecciosos, EAGs no infecciosos, EAGs infecciosos, tumores y cáncer cutáneo de tipo no melanoma (CCNM) y EA clínicamente significativos (infecciones oportunistas, desmielinización, congestión cardíaca, tuberculosis y neoplasias).

Para evaluar la seguridad a largo plazo se incluyeron un total de 4.410 pacientes. De éstos, 501 pacientes recibieron dosis de etanercept de 25 mg semanales y 25 mg bisemanales. La exposición por pacientes-año en este grupo de pacientes fue de 651,7. En la siguiente tabla se indican las principales características basales de los pacientes tratados con etanercept a dosis de 25 mg semanales y bisemanales.

<b>Tabla 9. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados</b>	
	<b>Grupo A (n=501) E=651,7</b>
Mujeres, n (%)	181 (36,1)
Blancos, n (%)	440 (87,8)
Edad media (años)	46,0
Índice de masa corporal medio (kg/m <sup>2</sup> )	30,8
Peso medio (kg)	91,5
Altura media (cm)	172,5
BSA media (m <sup>2</sup> )	2,0

E: exposición por pacientes-año.

### Resultados de seguridad

Los eventos adversos y eventos adversos graves más frecuentes se muestran en las tablas 10 y 11. El evento adverso grave más frecuente fue el infarto de miocardio (Tabla 11).

<b>Tabla 10. Eventos adversos más frecuentes a largo plazo</b>		
	<b>Grupo A (n=501) E=651,7</b>	
	<b>Eventos (n)</b>	<b>r (IC 95 %)</b>
<b>Todos los eventos</b>		
Eventos no infecciosos	1675	257,0 (244,9 – 269,6)
Infecciones	925	141,9 (132,9 – 151,4)
<b>Eventos graves</b>		
Eventos no infecciosos	64	9,8 (7,6 – 12,5)
Infecciones	7	1,1 (0,4 – 2,2)

E: exposición por pacientes-año; r: tasa ajustada de exposición/100 pacientes-año.

<b>Tabla 11. Eventos adversos graves más frecuentes a largo plazo</b>		
	<b>Grupo A (n=501) E=651,7</b>	
	<b>Eventos (n)</b>	<b>r</b>
<b>Eventos no infecciosos</b>		
Enfermedad coronaria arterial	2	0,3
Infarto de miocardio	3	0,5
Colelitiasis	2	0,3
Dolor de pecho no cardíaco	1	0,2
<b>Infecciones</b>		
Celulitis	2	0,3
Pneumonía	2	0,3
Diverticulitis	–	–
Gastroenteritis	1	0,2

E: exposición por pacientes-año; r: tasa ajustada de exposición/100 pacientes-año.

En la población considerada se observaron 4 EA mortales (una paciente falleció debido a un infarto de miocardio, durante el retratamiento tras 48 semanas en el estudio, un paciente falleció tras desarrollar un oligodendroglioma un mes después de la última dosis, un paciente fue víctima de un homicidio y otro de un accidente de tráfico).

Respecto a los tumores, exceptuando CCNM se produjeron 6 eventos entre los pacientes tratados con etanercept a dosis de 25 mg semanales y bisemanales, con una tasa de incidencia de 0,92.

En relación a los CCNM se observaron 5 eventos de carcinoma celular escamoso en cuatro pacientes, tasa de incidencia de 0,61 y 5 eventos de carcinoma celular basal en cinco pacientes, con una tasa de incidencia de 0,77.

En relación a los EAs clínicamente significativos, en un paciente sin historia de neuritis óptica, ni esclerosis múltiple se observó desmielinización. Los síntomas remitieron tras discontinuar el tratamiento.

### **Limitaciones:**

La estrategia de búsqueda no se especificó y podrían no haberse incluido artículos de interés. Además, no se evalúa la calidad de los estudios incluidos.

En la seguridad a largo plazo los estudios no están controlados con placebo.

Por otra parte, los resultados de seguridad considerados incluyen a pacientes que reciben dosis de etanercept de 25 mg y de 50 mg semanales y los datos se expresan de manera agregada. Así, los eventos adversos de etanercept podrían estar infraestimados. No obstante, si se consideran los grupos B y C, que incluían dosis superiores de etanercept, se observa que la tasa de eventos adversos no fue superior a las dosis evaluadas.

- **Leonardi C, 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. (5)**

El estudio es un análisis integrado de la seguridad de adalimumab a largo plazo, en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave.

El laboratorio Abbot (que comercializa adalimumab) financió el estudio, participó en el diseño, recogida de datos y análisis estadístico. Además proporcionó soporte para el desarrollo y revisión del manuscrito. Todos los autores tuvieron acceso tanto a la información como a los datos.

### **Características de los estudios y pacientes incluidos**

Se incluyeron 13 ensayos clínicos comprendiendo: 4 en fase II, 3 en fase II/III, dos en fase III (CHAMPION y REVEAL), tres en fase IIIb y uno en fase IV. La mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos aleatorizados continuaron en tratamiento con adalimumab en estudios de extensión.

Se evaluó la seguridad de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave que recibieron al menos una dosis de adalimumab incluidos en un ensayo clínico. Los pacientes presentaron una afectación del área corporal (BSA) superior al 5 o 10 % y un PASI basal superior a 8, 10 o 12, según estudios. Se excluyeron pacientes con exposición previa a anti-TNF.

Para evaluar la seguridad a largo plazo se incluyeron 3.010 pacientes en toda la población tratada con adalimumab.

Los distintos esquemas de tratamiento con adalimumab fueron:

- a) 80 mg iniciales, seguidos de 40 mg bisemanales comenzando en la semana 1.
- b) 40 mg bisemanales, comenzado 2 semanas después de la dosis de carga de 80 mg o sin dosis de carga.
- c) 80 mg en las semanas 0 y 1, después 40 mg semanales comenzando en la semana 2.
- d) 80 mg cada 2 semanas.
- e) 40 mg bisemanales y posteriormente 40 mg semanales.
- f) 40 mg bisemanales, como retratamiento tras un periodo de retirada.

Además, se evaluaron de forma independiente, los datos acumulativos de 1.403 pacientes, analizados en dos fechas de corte: junio de 2007 y abril de 2010, que recibieron inicialmente una dosis de carga de 80 mg y continuaron con adalimumab 40 mg bisemanales o que iniciaron el tratamiento con placebo y posteriormente cambiaron adalimumab 40 mg bisemanales.

Para el análisis de seguridad a largo plazo se incluyeron los eventos adversos observados hasta 70 días tras la última dosis.

La exposición media por paciente con dosis de 40 mg bisemanales de adalimumab fue de 24,4 meses. La exposición por pacientes-año fue de 2.854,1. En la siguiente tabla se indican las principales características basales de estos pacientes.

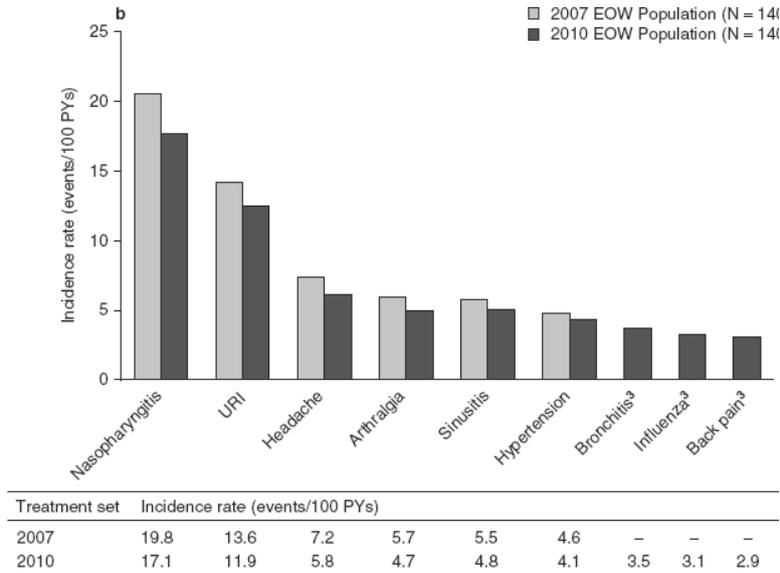
<b>Tabla 12. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios</b>	
<b>Características basales</b>	<b>Población EOW, 4 de abril de 2010 (n=1.403)</b>
<b>Edad (años)</b>	44,3 (13,1)
<b>Mujeres (%)</b>	66,9
<b>Caucasianos (%)</b>	91,4
<b>Duración psoriasis (años)</b>	18,3 (11,6)
<b>Peso corporal (kg)</b>	91,8 (22,7)
<b>Afectación BSA (%)</b>	26,5 (15,9)
<b>Puntuación PASI</b>	18,9 (7,1)
<b>Pacientes con artritis psoriásica (%)</b>	27,2
<b>BMI≥30 (%)</b>	48,1

### **Resultados de seguridad**

Sólo se describen los resultados de seguridad a largo plazo que no incluyeron dosis de adalimumab superiores a las aprobadas en ficha técnica.

Los eventos adversos que ocurrieron en más del 5 % de la población tratada exclusivamente con adalimumab 40 mg bisemanal fueron nasofaringitis (17,1 eventos/100 pacientes-año), infecciones del tracto respiratorio superior (11,9 eventos/100 pacientes-año) y cefalea (5,8 eventos/100 pacientes-año). En general, la incidencia de eventos adversos disminuye a medida que aumenta el tiempo de exposición (Figura 2).

**Figura 2. Eventos adversos en más del 5 % de los pacientes en la población con adalimumab 40 mg bisemanal**



Fuente: Leonardi C, et al. (5).

La incidencia de EAs, EAs infecciosos, EAs graves, EAs infecciosos graves y tumores fue estable a lo largo del tiempo (Tabla 13).

**Tabla 13. Eventos adversos de interés en la población en tratamiento con adalimumab cada dos semanas**

	Población EOW			
	Junio 2007		Abril 2010	
n	1.403		1.403	
Exposición (pacientes-año)	1.883,5		2.854,1	
Exposición media por paciente (meses)	16,1		24,4	
Eventos adversos	Eventos	Incidencia (eventos/100 P-A)	Eventos	Incidencia (eventos/100 P-A)
EA	5.220	2,77,1	7.036	2,46,5
EA infecciosos	1.613	85,6	2.133	74,7
EAG	119	6,32	196	6,87
EAG infecciosos	25	1,33	39	1,37
Cánceres (excluyendo CCNM)	10	0,53	17	0,60
CCNM	14	0,74	21	0,74
Linfoma	0	0	0	0
EA fatales	1	0,05	4	0,14
Infecciones oportunistas	5	0,27	7	0,25

(excluyendo tuberculosis)				
Tabla 13. Eventos adversos de interés en la población en tratamiento con adalimumab cada dos semanas (continuación)				
Eventos adversos	Población EOW			
	Junio 2007		Abril 2010	
	Eventos	Incidencia (eventos/100 P-A)	Eventos	Incidencia (eventos/100 P-A)
Tuberculosis	4	0,21	5	0,18
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	0,05	6	0,21
Reacción alérgica	6	0,32	15	0,53
Enfermedad desmielinizante	1	0,05	1	0,04
Lupus	0	0	0	0

P-A: pacientes-año.

En la población considerada se observaron cuatro EA mortales, la mayoría de los cuales se asociaron a enfermedad cardiovascular.

No se detallaron los eventos adversos cardiovasculares graves (MACE) para la población que recibió adalimumab 40 mg bisemanales, sino para el global de la población, que incluye la administración de adalimumab a dosis elevadas y que por tanto no se describen en este documento.

La incidencia de eventos adversos fue de 246,5 eventos/100 pacientes-año, la de eventos adversos graves de 6,87 eventos/100 pacientes-año, la de EAGs infecciosos de 1,37 eventos/100 pacientes-año, neoplasias (excluyendo CCNM) 0,60 eventos/100 pacientes-año y la de CCNM de 0,74 eventos/100 pacientes-año.

### Limitaciones

La estrategia de búsqueda no se especificó y podrían no haberse incluido artículos de interés. Además, no se evalúa la calidad de los estudios incluidos.

- **Papp KA, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. (6)**

Estudio en el que se evaluó la seguridad de ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada-grave tratados hasta 5 años. Los eventos adversos se evaluaron en función de la dosis (45 mg ó 90 mg) y duración del seguimiento (1-5 años) para valorar la respuesta dosis dependiente y el impacto de la exposición acumulativa.

Janssen Research & Development (laboratorio que comercializa ustekinumab) financió el estudio. El laboratorio proporcionó soporte para asistencia editorial y preparación del manuscrito, soporte estadístico y revisión crítica del manuscrito.

### Características de los estudios y pacientes incluidos

Se incluyeron los estudios de extensión a largo plazo de los ECAs PHOENIX I, PHOENIX II, ACCEPT y un ECA en fase II, que evaluaban ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada-grave. Los pacientes debían recibir al menos una dosis de ustekinumab.

Las variables de seguridad analizadas fueron eventos adversos, eventos adversos graves (incluyendo mortalidad), eventos adversos que llevan a la discontinuación del tratamiento, eventos adversos de interés clínico (infecciones, cáncer de piel de tipo no melanoma, otras neoplasias y eventos cardiovasculares graves), alteraciones de los parámetros del laboratorio y anticuerpos frente a ustekinumab.

Un comité de eventos clínicos independiente cegado revisó los EAGs de forma retrospectiva. Los eventos que podían representar un MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus) fueron adjudicados como MACE o no-MACE por el comité en base a definiciones estándar y pre-especificadas. La mortalidad por causas desconocidas fue adjudicada como MACE.

La tasa de eventos se ajustó por seguimiento, expresada como eventos por 100 pacientes-año de seguimiento.

Para evaluar la seguridad del tratamiento a largo plazo con ustekinumab se incluyeron un total de 3.117 pacientes. La exposición por pacientes-año fue de 8.998, 1.482 y 838 pacientes fueron tratados con ustekinumab durante al menos 4 años y 5 años, respectivamente. En la siguiente tabla se indican las principales características basales de los pacientes.

<b>Tabla 14. Características basales de los pacientes incluidos en los estudio</b>	
<b>Pacientes tratados (n)</b>	3.117
<b>Edad (años), media ± DE</b>	45,6 ± 12,3
<b>Hombres (%)</b>	68,5 (2.136 / 3.117)
<b>Blancos (%)</b>	92,2 (2.874 / 3.117)
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	
<b>Normal (IMC&lt;25) (%)</b>	19,1 (5.96 / 3.114)
<b>Sobrepeso (IMC≥25 y &lt;30) (%)</b>	33,0 (1.028 / 3.114)
<b>Obeso (IMC≥30) (%)</b>	47,8 (1.490 / 3.117)
<b>BSA (%), media ± DE</b>	26,2 ± 16.7
<b>Puntuación PASI, media ± DE</b>	19,7 ± 7.7
<b>Historia médica relevante</b>	
<b>Artritis psoriásica (%)</b>	27,5 (8.58 / 3.117)
<b>Depresión (%)</b>	15,2 / 4.74 / 3.117)
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	10,6 (3.31 / 3.117)
<b>Hipertensión (%)</b>	27,4 (8.54 / 3.116)
<b>Hiperlipidemia (%)</b>	20,3 (3.61 / 3.116)
<b>Fumador (%)</b>	63,2 (1.781 / 2.816)
<b>Medicamentos previos y exposición</b>	
<b>PUVA (%)</b>	27,4 (8.58 / 3.117)
<b>UVB (%)</b>	56,1 (1.748 / 3.117)
<b>Ciclosporina (%)</b>	13,7 (428 / 3.117)
<b>Metotrexato (%)</b>	35,3 (1.100 / 3.117)
<b>Etanercept/Infliximab/Adalimumab (%)</b>	26,3 (742 / 2.816)

### Resultados de seguridad

Los resultados de seguridad hasta los 5 años de seguimiento son comparables para las distintas dosis de ustekinumab.

Del primer al quinto año de exposición, los eventos adversos que llevan a la discontinuación del tratamiento disminuyeron. La tasa de eventos adversos y eventos adversos graves fue variable pero no se observó una tendencia al incremento.

El número de EAs que conllevaron la discontinuación fue reducido y comparable entre las dosis de ustekinumab (2,4 /100 pacientes-año con ustekinumab 45 mg y 2,5/100 pacientes-año con ustekinumab 90 mg).

<b>Tabla 15. Resumen de los eventos adversos por 100 pacientes-año de seguimiento hasta 5 años</b>			
	<b>Ustekinumab</b>		
	<b>45 mg</b>	<b>90 mg</b>	<b>Combinado</b>
<b>Número de pacientes (n)</b>	1.319	2.001	3.117
<b>Media de seguimiento en semanas</b>	148,5	136,0	150,1
<b>Total de pacientes-año de seguimiento</b>	3.766	5.232	8.998
<b>Eventos adversos</b>	242,6	225,3	232,6
<b>Eventos adversos comunes*</b>			
- Nasofaringitis <sup>§</sup>	21,0	20,6	20,8
- Infección del tracto respiratorio superior <sup>§</sup>	17,4	15,4	16,2
- Cefalea <sup>§</sup>	7,5	6,8	7,1
- Artralgias <sup>§</sup>	5,0	4,5	4,7
<b>Eventos adversos graves</b>	<b>7,0</b>	<b>7,2</b>	<b>7,1</b>
- Infecciones graves <sup>§</sup>	0,9	1,2	1,1
- Tumores <sup>§</sup>	1,2	1,1	1,1
- Trastornos cardíacos <sup>§</sup>	1,1	1,1	1,1

\* Eventos adversos comunes definidos como eventos adversos que ocurren en una tasa superior a 2 eventos por 100 pacientes-año de seguimiento.  
 § Eventos por 100 pacientes-año de seguimiento.

Se observaron veinte muertes durante los 5 años de seguimiento (0,22\*100 pacientes-año); 0,13\*100 pacientes-año con ustekinumab 45 mg y 0,29\*100 pacientes-año con ustekinumab 90 mg. En cinco pacientes la causa se consideró relacionada con eventos cardiovasculares, en cinco pacientes con neoplasias, en tres con infecciones y en siete por otras causas (3 suicidios, 2 accidentes, una herida de bala y una por hemorragia postoperatoria).

Respecto a los eventos adversos de interés (infecciones, cáncer de piel de tipo no melanoma, otras neoplasias y eventos cardiovasculares graves), no se observaron diferencias entre los grupos con ustekinumab 45 ó 90 mg (Tabla 16). La tasa de estos eventos es variable a lo largo del tiempo, pero no mostró una tendencia a incrementar.

Las infecciones comunes más frecuentes fueron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior y las infecciones graves más frecuentes fueron diverticulitis, celulitis y neumonía.

Un total de 47 pacientes presentaron cáncer de piel de tipo no melanoma, siendo la aparición del mismo significativamente superior en pacientes previamente tratados con PUVA. La tasa de otros tumores fue similar a la de la población general.

Por último, se presentaron 40 eventos adversos cardiovasculares graves en 37 pacientes tratados con ustekinumab, siendo la mayoría infarto de miocardio.

<b>Tabla 16. Resumen de los EA de interés por 100 pacientes-año de seguimiento hasta 5 años</b>			
	<b>Ustekinumab</b>		
	<b>45 mg</b>	<b>90 mg</b>	<b>Combinado</b>
<b>N.º pacientes, n</b>	1.319	2.001	3.117
<b>Infecciones§</b>	89,8 (86,82 – 92,90)	84,1 (81,67 – 86,66)	86,5 (84,61 – 88,47)
<b>Infecciones que requieren tratamiento</b>	28,97 (27,27 – 30,74)	27,58 (26,18 – 29,04)	28,16 (27,08 – 29,28)
<b>Infecciones graves</b>	0,98 (0,69 – 1,35)	1,19 (0,91 – 1,52)	1,10 (0,89 – 1,34)
<b>Tumores§</b>	1,23 (0,90 – 1,64)	1,06 (0,80 – 1,37)	1,13 (0,92 – 1,37)
<b>Cáncer de piel de tipo no melanoma</b>	0,64 (0,41 – 0,95)	0,44 (0,28 – 0,66)	0,52 (0,39 – 0,70)
<b>Otros tumores</b>	0,59 (0,37 – 0,89)	0,61 (0,42 – 0,87)	0,60 (0,45 – 0,78)
<b>Eventos adversos cardiovasculares graves§</b>	0,56 (0,35 – 0,85)	0,36 (0,22 – 0,57)	0,44 (0,32 – 0,61)
<b>Muerte cardiovascular</b>	0,08 (0,02 – 0,23)	0,06 (0,01 – 0,17)	0,07 (0,02 – 0,15)
<b>Infarto de miocardio</b>	0,40 (0,22 – 0,66)	0,31 (0,17 – 0,50)	0,34 (0,23 – 0,49)
<b>Ictus</b>	0,08 (0,02 – 0,23)	0,00 (0,00 – 0,06)	0,03 (0,01 – 0,10)

§: Eventos por 100 pacientes-año de seguimiento (IC 95 %).

### Limitaciones

Presenta varias limitaciones. La estrategia de búsqueda no se especificó y podrían no haberse incluido artículos de interés. Además, no se evalúa la calidad de los estudios incluidos.

Por otra parte, la falta de datos de los grupos intervención frente a placebo, más allá del primer periodo en el que los estudios son 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.

- **Dommasch ED, 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. (7)**

El objetivo de este metanálisis 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.

### Metodología

Se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* y *clinicaltrials.gov* que abarcó hasta julio de 2009.

Se incluyeron ECAs que evaluaron la seguridad del tratamiento de los agentes anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab y golimumab) aprobados o en investigación (certolizumab) en pacientes adultos con psoriasis moderada-grave, artritis psoriásica o ambas patologías.

Los estudios fueron evaluados por dos revisores de manera independiente mediante la escala de Jadad.

Las variables de seguridad incluidas fueron: infección grave (definida como infección que fue considerada como un evento adverso grave por los investigadores de los estudios), infección no grave (definida como infección que no se considera un evento adverso grave por los investigadores de los estudios) y neoplasias, que se clasifican como: cáncer de piel de tipo no melanoma (CCNM) y un grupo integrado por el resto de neoplasias.

El análisis de seguridad incluyó todos los pacientes de los ECAs que recibieron al menos una dosis de los fármacos analizados. En los casos en los que el número de eventos se indicaba en lugar del número de pacientes con el evento, se asumió un evento por paciente.

En el metanálisis se combinaron los resultados de las distintas dosis de cada fármaco evaluado (dosis bajas y elevadas). Además, se indicaron los datos de cada estudio incluido de forma no agregada. Por tanto, en este informe sólo se detallan los resultados de seguridad para infliximab a la dosis autorizada por la EMA (5 mg/kg) para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, no se consideraron los resultados de estudios con pacientes que presentaban exclusivamente artritis psoriásica. Los resultados de seguridad para los demás agentes biológicos con indicación en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave (etanercept, adalimumab y ustekinumab) no se consideraron debido a que para esos fármacos se han incluido estudios que evalúan la seguridad en un mayor número de pacientes y proporcionan resultados de un mayor número de variables de seguridad.

## **Resultados**

Para infliximab se incluyeron tres ECAs controlados con placebo en pacientes con psoriasis moderada-grave (SPIRIT, EXPRESS I, EXPRESS II).

Para evaluar la seguridad a largo plazo se incluyeron un total de 711 pacientes en el grupo infliximab 5 mg/kg. En el ECA SPIRIT, la exposición por pacientes-año fue de 58 en el grupo de infliximab y de 20,5 en el grupo con placebo. En el ECA EXPRESS I, la exposición por pacientes-año fue de 135 en el grupo de infliximab y de 33 en el grupo con placebo. En el ECA EXPRESS II, la exposición por pacientes-año fue de 85 en el grupo de infliximab y de 54 en el grupo con placebo. La diferencia existente en la exposición por pacientes-año entre los pacientes tratados con infliximab y con placebo fue significativa.

Los resultados de cada uno de los estudios para las variables de seguridad se indican en la Tabla 17. Tanto las infecciones (graves y no graves) como las neoplasias se produjeron con mayor frecuencia en el grupo en tratamiento con infliximab que en el grupo placebo. Respecto a las neoplasias se producen un total de 4 casos, todos ellos en el grupo infliximab, siendo 2 de ellos carcinomas de células basales y 2 carcinomas de células escamosas. No se detectaron otros tipos de neoplasias.

Tabla 17. Neoplasias y eventos infecciosos en los ECAs incluidos						
	Gottlieb AB, <i>et al.</i> 2004 (SPIRIT)		Reich K, <i>et al.</i> 2005 (EXPRESS I)		Menter A, <i>et al.</i> 2007 (EXPRESS II)	
	Infliximab 5 mg/kg (n=99)	Placebo (n=51)	Infliximab 5 mg/kg (n=298)	Placebo (n=76)	Infliximab 5 mg/kg (n=314)	Placebo (n=207)
<b>Pacientes ≥ 1 infección grave</b>	1	0	3	0	1	1
<b>Pacientes ≥ 1 evento infeccioso</b>	37	11	125	30	97	62
<b>Número de neoplasias</b>	1	0	2	0	1	0
<b>Tipo de cáncer</b>	CCB	–	CCB CCS	–	CCB	–

CCB: carcinoma de células basales; CCS: carcinoma de células escamosas.

### Limitaciones

La realización de metanálisis con los datos de eventos poco comunes es inherentemente difícil. Pequeños cambios en el numerador o denominador pueden afectar significativamente al riesgo estimado. Debido a la rareza de los eventos y a la corta duración del seguimiento, los intervalos de confianza se calcularon para las neoplasias y las infecciones graves y éstos fueron amplios, por lo que no se descartan posibles asociaciones potenciales que podrían ser clínicamente significativas.

Por otra parte, los resultados de seguridad fueron agrupados (por ejemplo, infecciones graves, neoplasia maligna) y, por lo tanto, en este análisis no pudo determinarse el riesgo concreto de los resultados individuales según tipo de infección o neoplasia. Además, no se ha podido evaluar el riesgo de cáncer e infección grave asociada con el uso crónico de los agentes biológicos, debido a la corta duración de los estudios. Esta limitación es de especial interés para las neoplasias, que pueden precisar más años de exposición para definir con precisión el riesgo.

Son necesarios estudios con un mayor periodo de tratamiento y con grupos control adecuados para evaluar tanto el riesgo de infección grave como de cáncer asociados al uso crónico de infliximab en la población con psoriasis en placas moderada-grave.

### Síntesis de la evidencia de los estudios de seguridad

La tasa de exposición pacientes-año fue de 651,7 para etanercept, de 2.854,1 para adalimumab, de 8.998 para ustekinumab y de 278 para infliximab.

En la siguiente tabla (Tabla 18) se sintetizan los resultados para las variables comunes de los distintos estudios. Etanercept es el biológico que presenta mayor tasa de EA infecciosos, CCNM, otras neoplasias y mortalidad por 100 pacientes-año. Por otra parte, infliximab, pese a ser el biológico con menor periodo de seguimiento, presenta mayor tasa de EAG infecciosos.

Tabla 18. Síntesis de la evidencia de los estudios de seguridad					
Variables de seguridad (expresadas como eventos x 100 pacientes-año)	Etanercept (Parisier DM, <i>et al.</i> 2011, grupo A)	Adalimumab (Leonardi C, <i>et al.</i> 2011, población EOW)	Ustekinumab 45 mg (Papp KA, <i>et al.</i> 2013)	Ustekinumab 90 mg (Papp KA, <i>et al.</i> 2013)	Infliximab 5 mg/kg (Dommasch ED, <i>et al.</i> 2011)
		Abril 2010			
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	–

## Referencias

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. Edimburg: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Annex C: Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses; [citado 12 feb 2013]; p. 52-55. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
2. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: safety [Internet]. [s.l.]: EUnetHTA; feb 2013 [citado 16 may 2013]. Guideline. 38 p. URL: <http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Safety.pdf>
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Goulao J, Cunha H, Anes I, Bartolo E, Furtado C, Serrano P, et al. Urticarial vasculitis due do infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:882-3.
9. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008;159:274-85.
10. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball A, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306:864-71.
11. Menter A, Reich K, Gottlieb AB, Bala M, Li S, Hsu M-C, et al. Adverse drug events in infliximab-treated patients compared with the general and psoriasis populations. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:1137-46.

## Anexos

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

MEDLINE	EMBASE
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (infliximab or etanercept or adalimumab or ustekinumab).ti,ab.</li> <li>2. infliximab.rn.</li> <li>3. *Psoriasis/dt, im, th, co</li> <li>4. psoriasis.ti.</li> <li>5. (1 or 2) and (3 or 4)</li> <li>6. exp *Antibodies, Monoclonal/ae, to, po</li> <li>7. ((therapy or treatment) adj1 induced).m_titl.</li> <li>8. (safety or complication?).m_titl.</li> <li>9. ci.fs.</li> <li>10. 6 or 7 or 8 or 9</li> <li>11. 5 and 10</li> <li>12. limit 11 to "reviews (maximizes sensitivity)"</li> <li>13. experience.ti.</li> <li>14. 11 and 13</li> <li>15. 12 or 14</li> <li>16. limit 11 to (meta analysis or systematic reviews)</li> <li>17. 15 or 16</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. infliximab:ab,ti OR etanercept:ab,ti OR adalimumab:ab,ti OR ustekinumab:ab,ti</li> <li>2. 'infliximab'/mj OR 'etanercept'/mj OR 'adalimumab'/mj OR 'ustekinumab'/mj</li> <li>3. psoriasis:ti</li> <li>4. 'psoriasis'/exp/dm_co,dm_si</li> <li>5. 1 OR 2 AND (3 OR 4)</li> <li>6. ((therapy OR treatment) NEAR/1 induced):ti</li> <li>7. safety:ti OR complication*:ti OR undesirable:ti OR adverse:ti OR experience:ti</li> <li>8. 6 OR 7</li> <li>9. 5 AND 8</li> <li>10. 9 AND [embase]/lim</li> <li>11. 10 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [review]/lim)</li> </ol>

## Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo exclusión	N.º artículos excluidos
No relacionado con el tema	2
Otros objetivos	26
Población: - Patología distinta a la psoriasis - Pediatría, mujeres embarazadas y en periodo lactancia	52 4
Dosis no autorizadas por la EMA	3
Otra intervención	5
Localización de la psoriasis en uñas, palmo-plantar, cuero cabelludo	3
Otros diseños	103
Fecha de publicación anterior a los estudios incluidos	7
Estudio de ustekinumab con seguimiento inferior al estudio incluido	1
Póster	2
<b>Total</b>	<b>208</b>

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	
Artículo	Motivo exclusión
<b>Goulau J, et al. 2008</b> (8)	Caso clínico de un paciente con psoriasis vulgar recalcitrante.
<b>Brimhall AK, et al. 2008</b> (9)	Dosis superiores a las autorizadas por la EMA en infliximab (10 mg/kg) y etanercept (50 mg/bisemanales), además los resultados de seguridad fueron a corto plazo.
<b>Ryan C, et al. 2011</b> (10)	Dosis distintas a las autorizadas por la EMA.
<b>Menter A, et al. 2008</b> (11)	Se indicaron los resultados de seguridad de infliximab combinando la dosis de 3 y 5 mg/kg.

### Anexo 3. Evaluación de la calidad

Guía para evaluar revisiones sistemáticas y metanálisis (SIGN)		RustinMHA, <i>et al.</i> 2012	Parisier DM, <i>et al.</i> 2012	Leonardi C, <i>et al.</i> 2011	Papp KA, <i>et al.</i> 2013	Dommasch ED, <i>et al.</i> 2011
<b>Sección 1: VALIDEZ INTERNA</b>						
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	Parcialmente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	Adecuadamente
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	Parcialmente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	Adecuadamente
1.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	Adecuadamente
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)	No aplicable	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente	Adecuadamente

Guía para evaluar revisiones sistemáticas y metanálisis (SIGN) (continuación)		RustinMHA, <i>et al.</i> 2012	Parisier DM, <i>et al.</i> 2012	Leonardi C, <i>et al.</i> 2011	Papp KA, <i>et al.</i> 2013	Dommasch ED, <i>et al.</i> 2011
<b>Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>						
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	+	+	+	+	++
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	No se describe claramente la metodología empleada, la estrategia de búsqueda no es rigurosa ni se tiene en cuenta la calidad de los estudios.	Dado que se desconoce la estrategia de búsqueda y los criterios de selección de los estudios, pueden no haberse incluido artículos de interés. Además no se evalúa la calidad de los estudios incluidos.			
<b>Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>						
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	ECAs y estudios de extensión	ECAs y estudios de extensión	ECAs y estudios de extensión	ECAs y estudios de extensión	ECAs
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Cochrane Collaboration questions to assess the quality of reporting		RustinMHA, <i>et al.</i> 2012	Parisier DM, <i>et al.</i> 2012	Leonardi C, <i>et al.</i> 2011	Papp KA, <i>et al.</i> 2013	Dommasch ED, <i>et al.</i> 2011
1	¿Algún paciente fue excluido del análisis de seguridad?	No se especifica	Se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco			
2	¿Da el estudio los resultados numéricos por grupo de intervención?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3	¿Qué categorías de eventos adversos recogen los investigadores?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EA</li> <li>- EAG</li> <li>- Infecciones</li> <li>- Infecciones graves</li> <li>- neoplasias graves (excluyeron carcinomas cutáneos y linfomas)</li> <li>- Eventos CV graves</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EA no infecciosos</li> <li>- EA infecciosos</li> <li>- EAG no infecciosos</li> <li>- EAG infecciosos</li> <li>- Neoplasias y cáncer de piel de tipo no melanoma.</li> <li>- Eventos clínicos relevantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EA.</li> <li>- EA infecciosos.</li> <li>- EAG.</li> <li>- EAG infecciosos.</li> <li>- Neoplasias (excluyendo CCNM)</li> <li>- CCNM.</li> <li>- Linfoma.</li> <li>- EA mortales.</li> <li>- Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis).</li> <li>- Tuberculosis.</li> <li>- ICC.</li> <li>- Reacción alérgica.</li> <li>- Enfermedad desmielinizante.</li> <li>- Síndrome lúpico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EA.</li> <li>- EAG incluyendo muertes.</li> <li>- EA que implican discontinuación</li> <li>- EA de interés.</li> <li>- Alteraciones de los parámetros de laboratorio y aparición de anticuerpos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EA infecciosos.</li> <li>- EAG infecciosos.</li> <li>- CCNM.</li> <li>- Otrs neoplasias</li> </ul>
4	¿Recogen los investigadores todos los eventos adversos graves e importantes? ¿Cómo los definen?	Sí. No definen qué consideran eventos adversos graves.	Sí. Definen como eventos clínicos relevantes: infecciones oportunistas, desmielinización, ICC, tuberculosis y neoplasias.	Sí. No definen qué consideran eventos adversos graves.	Sí. Definen como EA de interés: infecciones, CCNM, neoplasias y eventos adversos cardiovasculares mayores).	No, únicamente los eventos adversos graves infecciosos y neoplasias.
5	¿Qué métodos se utilizan para monitorizar los eventos adversos?	No se especifican	No se especifican	No se especifican	No se especifican	No se especifican
6	¿Se estableció un comité independiente para la monitorización de los datos de seguridad?	No se especifica	No se especifica	No se especifica	Sí	No

EA: evento adverso; EAG: evento adverso grave; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; CCNM: cáncer cutáneo de tipo no melanoma.

## Capítulo 7

### Eficiencia

## Metodología

Para responder a los objetivos de evaluación económica, se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las principales bases de datos que abarcó hasta el 13 de febrero de 2013.

### A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las bases de datos del EMBASE y MEDLINE a través de PubMed. Se realizó con lenguaje libre. Los términos utilizados en cada base figuran en el Anexo 1. En ninguna de las búsquedas se aplicó restricción por idioma.

### B. Búsqueda en otras fuentes

#### B.1. Búsqueda en otras fuentes de información

Además, se buscó en *the National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y en *National Institute for Health Research Health Technology Assessment* (NIHR HTA) e *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA).

#### B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes adultos *naïve* y pretratados con psoriasis en placas de moderada a grave.
- **Intervención:** tratamiento continuo con un agente biológico (infliximab, 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 a las dosis autorizadas por la EMA distinto del administrado en el grupo de intervención o terapia sistémica con metotrexato o placebo.
- **Resultados:** costes de tratamiento, costes por año de vida, costes por año de vida ajustado por calidad e impacto presupuestario asociado a la enfermedad.
- **Diseño:** 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.

## Selección y lectura crítica de los estudios

- En primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.

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

## **Evaluación de la calidad**

Para la evaluación de los estudios económicos se utilizó la guía CASPe para evaluaciones económicas (1).

## **Evaluación económica basada en la revisión sistemática de eficacia y seguridad del presente informe y aplicada al SSPA**

A partir de los resultados de eficacia en el periodo de mantenimiento de este informe de evaluación (Capítulo 2), se realizaron análisis de coste-eficacia para cada una de las distintas terapias biológicas.

## Resultados

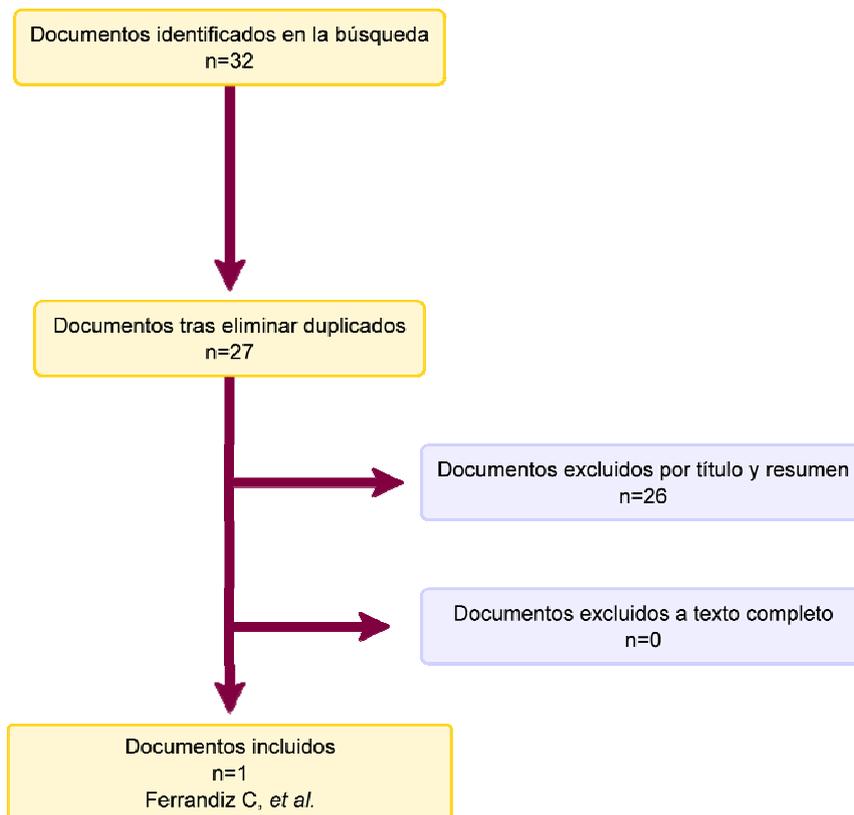
### Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica de coste-efectividad se localizaron 32 documentos en las diferentes bases de datos [4 en MEDLINE y 28 en EMBASE].

En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios en la revisión sistemática de eficiencia. Un artículo cumplió los criterios de inclusión (2).

Los motivos de exclusión de los artículos figuran en el Anexo 2. En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores.

**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios que evaluarán la eficiencia de los agentes biológicos**



## 1. Descripción de los documentos incluidos en la evaluación del coste-efectividad

Se incluyó un estudio económico cuyo objetivo fue estimar el coste-efectividad de los agentes biológicos autorizados en España: adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab. El estudio fue realizado por Abbot Laboratorios (laboratorio que comercializa adalimumab) (2).

## 2. Calidad de los estudios

En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores. El estudio de Ferrándiz C, *et al.*, en base a la guía CASPe para evaluaciones económicas, presentó una calidad alta. En el Anexo 3 se indican los resultados para los diferentes ítems de la evaluación de la calidad.

## 3. Resultados de eficiencia

- **Ferrándiz C, et al. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. (2)**

Estudio económico cuyo objetivo fue estimar el coste-efectividad de los agentes biológicos autorizados en España: adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab. Fue llevado a cabo por Abbott (laboratorio que comercializó adalimumab). Este estudio actualizó el realizado por Blasco AJ, *et al.* (3) tras la autorización de comercialización de ustekinumab.

Los autores actualizaron la búsqueda bibliográfica realizada en el estudio previo publicado en 2008. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE, EMBASE, Cochrane e IME (Índice Médico Español) hasta febrero de 2010. Los diseños incluidos fueron ECAs en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave tratados con uno de los cuatro agentes biológicos y en los que el grupo control fuera placebo.

El análisis económico se realizó desde la perspectiva del pagador es decir, del sistema sanitario público español. Únicamente se tuvieron en cuenta los costes directos (precio de los fármacos en España). El análisis de eficacia se limitó a una duración máxima de tratamiento de 24 semanas (sólo se consideraba el periodo en el que el estudio era controlado antes de que se produjera *crossover* en el grupo placebo).

Cuando el mismo tratamiento se evaluaba en más de un ECA, se realizaron metanálisis para obtener los estimadores de eficacia. El coste de cada tratamiento se calculó basándose en las dosis y esquemas recibidos por los pacientes en los ECAs. Si se utilizaban distintas dosis de los agentes biológicos, sólo se consideraron para los análisis las aprobadas por la EMA.

En el caso de infliximab, en el que la dosis depende del peso, debido a que no en todos los estudios considerados se proporcionó el peso de los pacientes evaluados y para obtener resultados de mayor validez en los análisis, los autores del estudio de coste-efectividad calcularon el peso de los pacientes con psoriasis teniendo en cuenta el peso de la población española adulta estandarizado por edad y sexo, según la proporción de hombres y mujeres y la edad de los pacientes en cada estudio. Además, indicaron que el peso estandarizado se aumentó para corregir el peso de los pacientes con psoriasis que es mayor que el de la población general de la misma edad y sexo. No obstante, no especificaron los valores utilizados y según éstos, el coste del tratamiento con infliximab podría estar sobreestimado. El número de viales utilizados se calculó en base a los miligramos de infliximab requeridos, asignando el coste completo de un vial cuando de éste aún quedaban miligramos para otras dosis (es decir, coste sin aprovechamiento de viales).

Los resultados se expresaron como ratio incremental coste-efectividad. Se indicaron los resultados para el caso base y debido a la incertidumbre subyacente en el modelo económico, se realizó un análisis de sensibilidad, con el mejor y peor escenario posible, que se calcularon utilizando los límites superior e inferior del intervalo de confianza del 95 %.

### Resultados

Un total de 13 ECAs cumplieron los criterios de selección (2 adalimumab, 5 etanercept, 4 infliximab y 2 ustekinumab). La duración de los tratamientos osciló entre 10 y 24 semanas (Tabla 2). El precio de cada agente considerado se indica en la siguiente tabla (Tabla 1).

Agente biológico	Presentación	Precio (euros)	Precio unitario (euros)	Unidad
<b>Adalimumab</b>	Dos plumas precargados 40 mg	1.025,29	514,15	Pluma precargada 40 mg
<b>Infliximab</b>	Un vial 100 mg/2 ml	536,28	536,28	Vial 100 mg
<b>Etanercept</b>	4 jeringas de 25 mg	473,61	118,40	Jeringa 25 mg
	4 jeringas de 50 mg	947,22	236,81	Jeringa 50 mg
<b>Ustekinumab</b>	Un vial 45 mg	3.052,26	3.052,26	Vial 45 mg

- La eficacia incremental de adalimumab fue de 64,16 % (IC 95 %: 60,38 – 67,94 %). El coste-eficacia incremental (CEI) para el caso base fue de 8.103 € por cada paciente que alcance la respuesta PASI 75.
- La eficacia incremental de etanercept 25 mg/bisemanal durante 12 semanas fue de 31,19 % (IC 95 %: 26,80 – 35,59 %). El CEI para el caso base fue de 9.110 € por cada paciente que alcance la respuesta PASI 75.
- La eficacia incremental de etanercept 25 mg/bisemanal durante 24 semanas fue de 50,69 % (IC 95 %: 36,47 – 64,90 %). El CEI para el caso base fue de 11.213 € por cada paciente que alcance la respuesta PASI 75.
- Para el esquema de etanercept 50 mg/bisemanal durante 12 semanas, la eficacia incremental fue de 44,41 % (IC 95 %: 40,34 – 48,48). El CEI para el caso base fue de 12.797€ por cada paciente que alcance la respuesta PASI 75.
- La eficacia incremental de infliximab 5mg/kg hasta la semana 10 fue de 76,44 % (IC 95 %: 72,41 – 80,48 %). El CEI para el caso base fue de 10.523 € por cada paciente que alcance la respuesta PASI 75.
- La eficacia incremental de infliximab 5mg/kg hasta la semana 24 fue de 78,35 % (IC 95 %: 71,27 – 85,43 %). El CEI para el caso base fue de 17.112 € por cada paciente que alcance la respuesta PASI 75.
- La eficacia incremental de ustekinumab 45 mg fue de 63,41 % (IC 95 %: 59,57 – 67,25 %). El CEI para el caso base fue de 9.627 € por cada paciente que alcance la respuesta PASI 75.

Para la dosis de 90 mg, la eficacia incremental de ustekinumab fue de 67,90 % (59,33 – 76,47 %). El CEI para el caso base fue de 17.981 € por cada paciente que alcance la respuesta PASI 75.

En la siguiente tabla (Tabla 2) se indican las dosis y duraciones de tratamiento utilizadas para cada agente biológico, la eficacia incremental (variable PASI 75) y los ratios de coste-eficacia para cada biológico frente a placebo en el caso base y en los casos con el mejor y peor escenario posible.

<b>Tabla 2. Resumen de los resultados de coste-eficacia para cada biológico frente a placebo</b>						
Agente biológico	Dosis	Duración del tratamiento (semanas)	Eficacia incremental (caso base)	ICER (euros)		
				Caso base	Escenario más favorable	Escenario menos favorable
<b>Adalimumab</b>	80 mg+40 mg/ <sup>2</sup> semanas	16	64,16	8.013	7.568	8.515
<b>Etanercept</b>	2x25 mg/semana	12	31,19	9.110	7.985	10.604
<b>Etanercept</b>	2x25 mg/semana	24	50,69	11.213	8.757	15.582
<b>Etanercept</b>	2x50 mg/semana	12	44,41	12.797	11.722	14.089
<b>Infliximab</b>	5 mg/kg*	10	76,44	10.523	7.996	11.109
<b>Infliximab</b>	5 mg/kg**	24	78,35	17.112	12.555	18.812
<b>Ustekinumab</b>	45 mg***	12	63,41	9.627	9.077	10.247
<b>Ustekinumab</b>	90 mg***	12	67,90	17.981	15.965	20.579

ICER: *Incremental cost/efficacy ratio* (cost per PASI 75 responder gained).  
 \* Administrado las semanas 0,2 y 6.  
 \*\* Administrado las semanas 0, 2, 6,14 y 22.  
 \*\*\*Administrado las semanas 0 y 4.

### Limitaciones

En este estudio farmacoeconómico únicamente se calculan los costes de la fase de inducción, limitándose por tanto la eficiencia a los resultados a corto plazo. Serían necesarios estudios que tuvieran en cuenta también los costes de la fase de mantenimiento.

Por otra parte sólo se contemplan los costes directos y en el caso de infliximab no se contempla el aprovechamiento de los viales, ambas cosas podrían modificar el coste eficacia incremental de este fármaco.

### Conclusiones

Los autores concluyeron que 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.

## 4. Evaluación económica basada en la revisión sistemática de eficacia del presente informe y aplicada al SSPA

### Coste eficacia incremental de adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab durante el primer año de tratamiento en base a los resultados en el periodo de mantenimiento.

Dado que en el estudio de Ferrandiz C, *et al.* 2012 únicamente se calcularon los costes de la fase de inducción, se han estimado los costes asociados al primer año de tratamiento (fase mantenimiento) (Tabla 4).

Para ello, se han tomado los resultados de eficacia en términos de PASI 75 para cada uno de los estudios de eficacia a largo plazo seleccionados en el capítulo 2. En la siguiente tabla (Tabla 3) se recogen dichos resultados.

<b>Tabla 3. Resultados de eficacia en el periodo de mantenimiento en términos PASI 75</b>			
<b>Terapia biológica</b>	<b>Estudio</b>	<b>Semana</b>	<b>PASI 75</b>
<b>Infliximab</b>	Lucka TC, <i>et al.</i> 2012	50	61 %
<b>Ustekinumab 90 mg</b>	Igarashi A, <i>et al.</i> 2012	64	78,6 %
<b>Ustekinumab 45 mg</b>	Igarashi A, <i>et al.</i> 2012	64	65 %
<b>Adalimumab</b>	Gordon K, <i>et al.</i> 2012	60	59 %
<b>Etanercept 2x25 mg/semana</b>	Fernández-Torres RM, <i>et al.</i> 2013	72	55,6 %

Por otra parte, el precio que se han considerado para cada agente biológico se corresponde con el especificado en el informe sobre terapia biológica en psoriasis en placas de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (4).

Los resultados de eficacia proceden de estudios de extensión para infliximab, adalimumab y ustekinumab y de un estudio observacional para etanercept; no existiendo 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.

**Tabla 3. Coste-eficacia incremental durante el primer año de tratamiento con agentes biológicos (en base a los resultados de eficacia en el periodo de mantenimiento)**

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

### Limitaciones

La principal limitación de las estimaciones realizadas viene dada porque se parte de resultados de eficacia de estudios de extensión para infliximab, adalimumab y ustekinumab y de un estudio observacional en el caso de etanercept; no existiendo por tanto grupo control. Así, las conclusiones que se extraen de los resultados obtenidos deben tratarse con precaución. Por otra parte, se debe tener en cuenta que únicamente se valoran los costes directos (PVL del fármaco en España + IVA).

### **Conclusiones**

La terapia biológica más coste-efectiva, independientemente del peso del paciente, es etanercept, seguida de adalimumab y posteriormente infliximab. Ustekinumab resulta ser el fármaco menos eficiente.

## Referencias

1. Cabello López, JB. Plantilla para ayudarte a entender una Evaluación Económica. En: CASPe. Guías CASPe de lectura crítica de la literatura médica. Alicante: CASPe; 2005. p. 31-35.
2. 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.
3. Blasco AJ, Lázaro P, Ferrándiz C, García-Díez A, Liso J. Eficiencia de los agentes biológicos en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100:792-803.
4. Castaño Lara MR, Alegre del Rey EJ, Ríos Sánchez E. Terapia Biológica en psoriasis en placas: evaluación de alternativas terapéuticas [Internet]. [s.l.]: [Junta de Andalucía]; 2010 jun. [citado 12 feb 2013]. 13 p. (Informe para la guía farmacoterapéutica de hospitales de Andalucía). URL: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Terapia\\_Biologica\\_Psoriasis.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Terapia_Biologica_Psoriasis.pdf)

## Anexos

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

PubMed	EMBASE
psoriasis AND etanercept AND infliximab AND adalimumab AND ustekinumab AND cost effectiveness analysis	'psoriasis'/exp OR psoriasis AND ('etanercept'/exp OR etanercept) AND ('infliximab'/exp OR infliximab) AND ('adalimumab'/exp OR adalimumab) AND ('ustekinumab'/exp OR ustekinumab) AND ('cost'/exp OR cost) AND effectiveness AND ('analysis'/exp OR analysis)

### Anexo 2. Motivos de exclusión de los artículos en la búsqueda bibliográfica

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo exclusión	N.º artículos excluidos
Otros objetivos	9
Otra población	5
Estudios no realizados en España	12

### Anexo 3. Guía CASPe para evaluaciones económicas

Guía CASPe para evaluaciones económicas	Ferrándiz <i>et al.</i>
<b>A: ¿Es válida esta evaluación económica?</b>	
<i>Preguntas de eliminación</i>	
1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	SÍ
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	SÍ
<i>¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?</i>	
3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	No procede
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	SÍ
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	SÍ
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	No procede
<b>B. ¿Cuáles son los resultados?</b>	
7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	SÍ
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	SÍ
<b>C. ¿Ayudarán estos resultados?</b>	SÍ
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	SÍ
10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	SÍ
11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	SÍ

## Conclusiones

### 1. Eficacia en el periodo de inducción en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave

En base a comparaciones indirectas ajustadas:

- La eficacia en el periodo de inducción, en términos PASI 75, es mayor para infliximab a la dosis de 5 mg/kg, seguido de ustekinumab 45 mg y adalimumab. El medicamento con menor eficacia es etanercept a la dosis de 25 mg bisemanales.
- En términos de variables no PASI (valoración global del clínico y calidad de vida), no existen diferencias en eficacia entre los cuatro agentes biológicos.

Respecto a la relevancia clínica de estos resultados, excluyendo infliximab que quedaría reservado para 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. Éstos resultados en eficacia provienen de comparaciones indirectas no ajustadas.

### 2. Eficacia en el periodo de mantenimiento

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

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. En pacientes tratados con ustekinumab y etanercept se observa que la eficacia tiende a mantenerse a largo plazo e incluso aumenta en el caso de etanercept respecto a la fase de inducción.

En relación a la relevancia clínica de estos resultados, asumiendo las limitaciones derivadas del diseño de los estudios, se podría considerar que infliximab, ustekinumab 45 mg, adalimumab y etanercept 50 mg semanales presentan 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.

### 3. Eficacia en pacientes pretratados

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.

## 4. Eficacia régimen continuo vs régimen intermitente

Los períodos 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.

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

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

## 5. Eficacia de 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 (infliximab o etanercept o 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).

## 6. Seguridad

Los agentes biológicos parecen presentar un perfil de seguridad similar y la incidencia de eventos adversos graves es 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.

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.
- Infliximab, pese a ser el biológico en el que el periodo de seguimiento es inferior es el que mayor tasa de EAG infecciosos presenta.

## 7. Eficiencia

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).

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 periodo mantenimiento, la terapia biológica más coste-efectiva, independientemente del peso del paciente, es etanercept 50 mg/semanales, seguido de adalimumab 40 mg bisemanal y posteriormente infliximab 5mg/kg administrado cada 8 semanas. Ustekinumab (a ambas dosis 45 y 90 mg, administradas cada 12 semanas) es el fármaco menos coste-efectivo.

## Anexo. Declaración de intereses

Todos los autores han realizado una declaración de conflicto de intereses, mediante el formulario recogido a continuación.

Ninguno de ellos 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.

### 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.



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](http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA)

