



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

El análisis de supervivencia no es un buen método para evaluar la seguridad o la efectividad de los tratamientos sistémicos en psoriasis



Drug Survival Analysis Is Not a Good Method for Assessing the Safety or Effectiveness of Systemic Therapies in Psoriasis

P. Dávila-Seijo^{a,b,*} e I. García-Doval^{b,c}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Umeå, Umeå, Suecia

^b Unidad de Investigación, Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

La literatura dermatológica reciente incluye numerosas publicaciones sobre la supervivencia de fármacos, basada en el supuesto de que un fármaco con mayor «supervivencia» en los estudios es más seguro y/o eficaz. ¿Es esto cierto?

El análisis de supervivencia consiste en una serie de métodos estadísticos para el estudio del «tiempo hasta el evento de interés». Inicialmente este evento de interés era la muerte, de ahí su nombre. Este sigue siendo el evento de interés en muchos estudios de supervivencia, pero su campo de aplicación se ha ampliado al estudio del tiempo que transcurre entre muchos tipos de sucesos.

Una aplicación reciente de los estudios de supervivencia es el estudio de la «supervivencia» de fármacos. La supervivencia de un fármaco se define como el tiempo durante el cual un paciente recibe un determinado fármaco. La supervivencia de un fármaco se ha utilizado en diversas enfermedades crónicas, como por ejemplo la artritis reumatoide, como un marcador indirecto (*proxy*) de la efectividad de la terapia en general, ya que sus resultados están

relacionados con la eficacia, efectos secundarios y la satisfacción del paciente.

Actualmente, existe un creciente número de publicaciones describiendo la supervivencia de los fármacos sistémicos utilizados en psoriasis moderada-grave^{1–8}. ¿Por qué ha surgido este campo?

El interés en este tipo de estudios se debe principalmente, en nuestra opinión, a 2 factores. El primero es la presión para obtener datos de la vida real en el tratamiento de la psoriasis, y el segundo que el análisis de supervivencia requiere pocos datos: solo las fechas de inicio y fin de los tratamientos y los motivos de suspensión. No se necesita un grupo control o medidas repetidas de los resultados clínicos. Muchos estudios existentes no tienen grupos de control, y no miden la efectividad, lo que les impide usar otros métodos para producir resultados más relevantes.

Debido a que la supervivencia se relaciona con múltiples variables, su interpretación es difícil, y la comparación entre los diferentes estudios o entre diferentes fármacos generalmente no es posible, generando muchos resultados discrepantes. Detallamos algunos de los problemas que presenta la interpretación de estos estudios:

Definir la interrupción del tratamiento parece una obviedad, pero no es tan sencillo. La definición debe tener en cuenta que algunos tratamientos se usan de forma

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pauladavilaseijo@gmail.com
(P. Dávila-Seijo).

intermitente, y que puede haber interrupciones temporales. Muchos estudios no describen cómo definen la interrupción. Otros emplean como definición un periodo fijo de tiempo sin recibir el fármaco, o un número fijo de dosis perdidas. El uso de la pérdida de una o varias dosis como la definición de la retirada del fármaco significa que los medicamentos con intervalos de dosificación largos (como el infliximab o ustekinumab con dosis cada 8 y 12 semanas, respectivamente) tienen mucho más difícil lograr esta definición de retirada, en comparación con otros productos biológicos o medicamentos clásicos. Un paciente tiene que estar 24 semanas sin recibir ustekinumab para que se contabilice como que el medicamento ha sido retirado, en comparación con los 2 días de la acitretina o 2 semanas para el metotrexato o etanercept, por ejemplo.

Un aspecto importante es que los acontecimientos que llevan a suspender el fármaco (el «umbral» de suspensión) cambia entre fármacos, prescriptores, pacientes y con el tiempo.

El umbral de suspensión del tratamiento cambia entre fármacos debido a los periodos interdosis, las preocupaciones sobre la seguridad y la práctica clínica habitual. Es más difícil que se suspendan por acontecimientos adversos, los fármacos con un periodo interdosis muy largo. Si el paciente presenta un problema y el fármaco se administra meses después, es probable que, en el momento de decidir sobre la suspensión, los acontecimientos adversos pasados no influyan mucho. Para fármacos como la ciclosporina, que se administra cada 12 h, la pregunta sobre si hay que suspender el fármaco nos la hacemos a diario, y es más probable que un acontecimiento adverso lleve a la suspensión. Estos factores probablemente conducen a la mayor supervivencia de ustekinumab e infliximab.

Por otra parte, los tratamientos sistémicos tradicionales o clásicos para la psoriasis se usan de forma intermitente debido a las preocupaciones de seguridad secundarias a la toxicidad acumulativa de órganos específicos. El mejor ejemplo es la ciclosporina, que se utiliza durante cortos periodos de tiempo y no se recomienda por periodos de más de un año, debido al creciente riesgo de nefrotoxicidad. Los fármacos biológicos parecen carecer de la toxicidad a largo plazo de los enfoques clásicos y datos actuales de la investigación sugieren la terapia continua para aumentar el control de la enfermedad y la calidad de vida⁹. Ya desde el momento en que se inician es más probable que un tratamiento con fármacos biológicos se plantee como un tratamiento prolongado.

Sin embargo, en contraste con enfermedades reumatólicas en el que el control óptimo de la inflamación es el resultado deseado con el fin de prevenir las secuelas de la enfermedad, y la terapia continua a largo plazo es el objetivo, en la psoriasis no hay todavía suficiente evidencia de la prevención potencial de daño a largo plazo utilizando un tratamiento continuo. Este hecho, junto con las incertidumbres de seguridad a largo plazo de los fármacos biológicos y los factores económicos, podría hacer que algunos médicos prefieren el tratamiento intermitente cuando este sea posible.

Para algunos fármacos, como el infliximab, varios ensayos clínicos controlados aleatorios han demostrado que la terapia continua con infliximab es más eficaz que la terapia intermitente, y conduce a una menor incidencia

de reacciones graves relacionada con la perfusión¹⁰. Este hecho puede explicar resultados de supervivencia superiores de infliximab comparado con otros anti-TNF en algunos estudios especialmente cuando remisión es el evento de interés^{10,11}.

Los criterios para la interrupción y retirada de un fármaco pueden variar entre los diferentes pacientes. La historia clínica previa del paciente puede afectar a la interrupción. Parece plausible que la respuesta o eventos adversos anteriores a previos fármacos condicionarán el tiempo de supervivencia de las próximas terapias, especialmente si comparten mecanismo de acción química o estructura. Por ejemplo, si un paciente no responde bien a un fármaco anti-TNF, su médico podría tender a suspender antes, otro anti-TNF posterior, si la mejora no es tan rápido como la esperada¹².

La interrupción de un fármaco también cambia con el tiempo debido a las modificaciones de la ficha técnica. Etanercept fue el primer anti-TNF aprobado, y su forma de uso recomendada en la ficha técnica ha cambiado desde que fue aprobado. En 2006, la dosis recomendada de etanercept era de 25 mg administrados 2 veces por semana. El tratamiento con etanercept debía continuarse hasta que se lograra la remisión, hasta 24 semanas. Si era necesario la repetición del tratamiento con etanercept, la guía anterior sobre la duración del tratamiento debe ser aplicada nuevamente¹³. Desde septiembre de 2009, la etiqueta del medicamento de la EMA incluye la opción de terapia continua más allá de 24 semanas para algunos pacientes adultos, y la opción de dosificación más adecuada (intermitente o continua) se basa en un criterio médico basado en la necesidad individual de cada paciente¹⁴. Este tipo de diferencias temporales pueden haber influido en los resultados en la tasa de supervivencia del etanercept en comparación con otros productos biológicos que desde el principio fueron recomendados para ser prescritos en la terapia continua, en los estudios que incluyen datos de registros iniciados antes de la fecha del cambio de la ficha técnica.

Además, las opciones de fármacos biológicos disponibles han ido aumentando con el tiempo, así como la efectividad esperada de los mismos. Este hecho podría dar lugar a un mayor número de supresiones de medicamentos y cambios de fármaco hoy, que hace años.

Los factores económicos son factores adicionales que cambian con el tiempo, y que puede afectar a los resultados de la supervivencia de los fármacos en psoriasis. Desde la crisis económica mundial, que comenzó en 2008, el Sistema de Salud Pública Española intenta reducir el coste de los tratamientos de alto precio¹⁵, con medidas como el aumento de los requisitos para obtener una prescripción, extendiendo el tiempo de un paciente que está en tratamiento con un determinado fármaco, incluso si la respuesta no es óptima, favorecer el uso intermitente o el cambio a los fármacos más baratos. Todos estos factores distorsionan los estudios de supervivencia.

Otro problema de estos estudios es que las causas de la interrupción del tratamiento incluyen causas positivas (como la remisión) y negativas (como eventos adversos o la falta de efectividad). También hay un porcentaje no desdeñable de las interrupciones que no se pueden clasificar en los grupos anteriores y resultan difíciles de interpretar

(un 15% en el estudio del registro español BIOBADADERM)¹⁶. En algunos de los estudios de supervivencia se agrupan todas las causas de retirada haciendo que los resultados sean todavía más difíciles de entender y de comparar.

Por último, una crítica más general es sobre el valor de la pregunta de investigación que contienen estos estudios: ¿es relevante para pacientes y clínicos qué tratamiento se mantiene durante más tiempo? Lo realmente relevante es qué tratamiento es más eficaz o más seguro.

En resumen, creemos que los estudios de supervivencia de fármacos en los pacientes con psoriasis, especialmente cuando se comparan diferentes fármacos, no son un buen método de evaluación de la seguridad o efectividad de los tratamientos. En un reciente estudio de BIOBADADERM hemos mostrado que los datos de supervivencia como indicador indirecto de seguridad no eran correctos¹⁶. En nuestra opinión, la mejor manera de medir la seguridad es dar a conocer las tasas de eventos adversos en las cohortes, y la mejor manera de evaluar la efectividad son los estudios analíticos de intervención o de observación que miden las variables de efectividad específicamente como el resultado de interés. Quizás los estudios de supervivencia, con todas sus dificultades, tengan su principal interés en la generación de modelos de valoración económica de los tratamientos.

Conflicto de intereses

P. Dávila-Seijo ha recibido becas para congresos de Pfizer y Janssen, e I. García-Doval ha recibido becas para congresos de Pfizer, Janssen y Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals.

Bibliografía

- Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, Richter L, Mlynek A, Fleischander B, et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:207-12.
- Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1148-58.
- Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, Ashcroft DM, Barker JN, Burden AD, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: A prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015;135:2632-40.
- Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011;164:1091-6.
- Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2014.
- Esposito M, Gisondi P, Cassano N, Ferrucci G, del Giglio M, Loconsole F, et al. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: A multicentre observational study. *Br J Dermatol*. 2013;169:666-72.
- Van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Lumig PP, Driessen RJ, et al. "Happy" drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: Results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. 2014;171:1189-96.
- Brunasso AM, Puntoni M, Massone C. Drug survival rates of biologic treatments in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2012;166:447-9.
- Ramirez-Fort MK, Levin AA, Au SC, Gottlieb AB. Continuous versus intermittent therapy for moderate-to-severe psoriasis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:563-70.
- Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:31e1-15.
- Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013;168:1325-34.
- Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C, Montoro M, Descalzo MA, Carmona L, et al. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: Data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:382-5.
- European, Medicine, Agency. Embrel: EPAR-Scientific discussion. 2006.
- European, Medicine, Agency. Embrel: EPAR-Product information. 2009.
- Sermeus W. Efectos de la crisis económica y de la crisis de trabajadores sanitarios en la sostenibilidad del sistema sanitario: ¿qué es lo siguiente? *Enferm Clin*. 2012;22:179-81.
- Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrándiz C, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13682> [Epub ahead of print].