

Respuesta a la réplica de Van den Reek et al. a: *El análisis de supervivencia no es un buen método para evaluar la seguridad o la efectividad de los tratamientos sistémicos en psoriasis*



Response to the Comment by Van den Reek et al. on *Drug Survival Analysis is not a Good Method for Assessing the Safety or Effectiveness of Systemic Therapies in Psoriasis*

Sra. Directora:

Agradecemos a Van den Reek et al. sus comentarios y la oportunidad de profundizar en la discusión de las limitaciones del análisis de supervivencia de los fármacos. Coincidimos en los puntos que generan dificultades, pero no en la valoración de su relevancia.

Imaginen que, como paciente, su médico le dice: «si empieza a usar este fármaco tiene un 80% de posibilidades de continuar recibiéndolo dentro de un año». ¿Estaría usted satisfecho con esta información?, ¿o preferiría saber cuáles son las posibilidades de estar libre de lesiones dentro de un año y de no haber tenido ningún acontecimiento adverso? En nuestra opinión, la supervivencia de los fármacos es un ejemplo de medidas por delegación (*proxy*) que no facilita la toma de decisiones. Esto tendría menos relevancia si los resultados del análisis de supervivencia y los resultados de medidas más útiles fueran similares, pero al menos a veces no lo son. Los datos de seguridad muestran discrepancias entre los resultados del análisis de supervivencia y la tasa de acontecimientos adversos¹. Desafortunadamente, no tenemos suficientes comparaciones de eficacia/efectividad entre tratamientos para poder comprobar si estas discrepancias entre los datos de supervivencia y los de ensayos clínicos/registros existen.

Como ejemplo de importantes limitaciones de estos análisis comentaremos algunos resultados de los artículos incluidos en la bibliografía de Van den Reek et al.²⁻⁶, que probablemente son los artículos de supervivencia de fármacos en psoriasis más citados. Estos artículos y su carta proponen soluciones a las dificultades del análisis, pero los problemas inherentes al análisis de supervivencia persisten.

Con respecto a la definición de la suspensión, 2 de los estudios (referencias 4 y 5 del artículo de Van den Reek et al.)^{3,4} consideran que un tratamiento se ha interrumpido si han pasado más de 90 días sin recibirlo. Así, un tratamiento de ciclosporina o metotrexato que se suspende 2 meses y se reinicia no se consideraría una suspensión, pero un tratamiento con ustekinumab que se retrasa 15 días sí sería suspensión. Los autores proponen el análisis de sensibilidad para valorar el efecto de esta decisión en el ustekinumab, pero habría que considerar también las dificultades de los otros fármacos. El problema de la

definición empleada no desaparece con este criterio arbitrario. En otras 2 referencias (la 6 y 7 del artículo de Van den Reek et al.)^{5,6} no se describe cómo se ha definido la suspensión.

Sorprendentemente, ninguna de las 4 referencias citadas (de la 4-7 del artículo de Van den Reek et al.)³⁻⁶ incluye en sus resultados la posibilidad de suspensión por un buen resultado. En nuestro análisis del registro Biobadaderm¹ la remisión de la psoriasis es la causa de suspensión en un 27% de los pacientes y el motivo «otros» en un 15%. Teniendo en cuenta que se trata de publicaciones basadas en registros, que representan la práctica clínica habitual, esta enorme discordancia (27% en Biobadaderm vs 0% en los otros registros) es difícil de explicar. En la referencia 4 se reconoce otra cara del problema de agrupar resultados positivos y negativos en los resultados de supervivencia³. Se introduce el concepto de *happy survival* para los pacientes que siguen en tratamiento y tienen $DLQI \leq 5$: representando la supervivencia con resultado positivo, imagen especular de la supervivencia por remisión. Pero este concepto nos deja ver de nuevo que el problema sigue ahí: el 28% de los pacientes que continúan en tratamiento tras 9 meses y el 21% tras un año son *unhappy survival*. ¿Cómo se interpreta esto en las cifras globales de supervivencia? ¿El *unhappy survival* es bueno o malo?

Sugieren también la importancia de controlar por los factores de confusión: es decir, factores que se asocian al fármaco y al tiempo hasta la finalización del tratamiento. Entre ellos se encontraría el tiempo interdosis, el precio o los hábitos de prescripción. Pero todos los métodos que permiten controlar factores de confusión en estudios observacionales (restricción, estratificación, análisis multivariante) exigen que los confusores puedan medirse y haya superposición de los mismos entre los diferentes fármacos. Para algunas de estas variables estos requisitos no se cumplen (en el tiempo interdosis y precios puede no haber superposición y los hábitos de prescripción no parecen fáciles de medir), por lo que el control de la confusión no es posible.

En cuanto a la terapia intermitente, la limitación está en que la mayoría de las publicaciones, incluyendo las citadas, solo consideran en cada análisis un ciclo de tratamiento por paciente o no consideran el carácter agrupado de los datos, alejándose de su finalidad de reflejar la realidad clínica.

Coincidimos con ustedes en que la supervivencia de los fármacos mide muchos factores, pero son tantos y tan diferentes que el resultado es borroso y difícil de interpretar. Como paciente yo querría saber si mejoraré y si tendré acontecimientos adversos; la supervivencia del fármaco me importaría muy poco. A quien más le importa saber si seguiré recibiendo el tratamiento es a quien lo vende, y a quien lo paga.

Conflicto de intereses

P. Dávila-Seijo recibió ayudas de viaje para congresos de Pfizer. I. Garcia-Doval recibió ayudas de viaje para asistir a congresos de Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, Pfizer y Janssen.

Bibliografía

1. Davila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gomez-Garcia 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;30:1942–50.
2. van den Reek JM, Kievit W, Gniadecki R, Goeman JJ, Zweegers J, van de Kerkhof PC, et al. Drug survival studies in dermatology: Principles, purposes, and pitfalls. *J Invest Dermatol.* 2015;135:e34.
3. 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.
4. 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.
5. 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.* 2015;172:244–52.
6. 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.

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, España*

* Autor para correspondencia.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.03.011>

0001-7310/

© 2017 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.