



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Evaluación de la eficiencia de los tratamientos biológicos en la psoriasis moderada a grave en España: análisis de coste por número necesario a tratar (NNT)



M. Núñez^{a,*}, T. Huete^a, P. de la Cueva^b, J.A. Sacristán^a, S. Hartz^c y T. Dilla^a

^a Eli Lilly and Company, Madrid, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^c Eli Lilly and Company, Surrey, Reino Unido

Recibido el 4 de julio de 2018; aceptado el 1 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 7 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Terapia biológica;
Efectividad;
Psoriasis Area and
Severity Index;
Inducción;
Coste-efectividad

Resumen

Antecedentes y objetivos: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel cuya prevalencia en España se estima en el 2,3% de la población y en la que alrededor del 30% de los pacientes tienen formas moderadas a graves. El tratamiento con agentes biológicos está suponiendo un avance en el manejo de la enfermedad, aunque también representa un reto económico. El objetivo de este estudio es determinar la eficiencia, en términos de coste por número necesario a tratar (NNT), de las terapias biológicas disponibles en España para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave.

Métodos: Los datos de NNT se obtuvieron de un metaanálisis en red que incluía todos los ensayos clínicos aleatorizados con medicamentos biológicos comercializados en España. Los costes de cada terapia se calcularon según las posologías aprobadas en las fichas técnicas para el primer año de tratamiento. A partir de estos datos se calculó el coste por NNT de los fármacos para los distintos niveles de PASI (75, 90 y 100). Se realizó un análisis de sensibilidad considerando solamente el periodo de medición de la respuesta PASI (de 10 a 16 semanas) según el tratamiento.

Resultados: Para la respuesta PASI 75, el orden de terapias de mayor a menor eficiencia es ixekizumab > ustekinumab 45 mg > ustekinumab 90 mg > secukinumab > infliximab > etanercept > adalimumab. Para la respuesta PASI 90, el orden es ixekizumab > secukinumab > ustekinumab 45 mg > ustekinumab 90 mg > infliximab > adalimumab > etanercept. Para la respuesta PASI 100 el orden es ixekizumab > secukinumab > infliximab > ustekinumab 90 mg > ustekinumab 45 mg > adalimumab > etanercept. El análisis de sensibilidad mostró algún cambio en el orden de las secuencias para el periodo de evaluación de la respuesta.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nunez.mercedes@lilly.com (M. Núñez).

KEYWORDS

Biologic therapy;
Effectiveness;
Psoriasis Area and
Severity Index;
Induction;
Cost-effectiveness

Conclusiones: Este análisis muestra una relación entre la eficacia de los tratamientos biológicos disponibles en España para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave y su eficiencia, siendo ixekizumab el que mostró un menor coste por NNT en todos los niveles de respuesta PASI alcanzados (75, 90 y 100) para el primer año de tratamiento.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

A Cost-per-Number Needed to Treat Analysis Assessing the Efficiency of Biologic Drugs in Moderate to Severe Plaque Psoriasis

Abstract

Background and objectives: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with an estimated prevalence in Spain of 2.3% of the population. Approximately 30% of patients have moderate-to-severe forms. Treatment with biologic agents is proving to be a step forward in the management of the disease, although these treatments are very expensive. The objective of this study was to determine the efficiency, in terms of cost per number needed to treat (NNT), of the biologic drugs available in Spain for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis.

Methods: NNT data were obtained from a network meta-analysis that included all randomized clinical trials of biologic drugs sold in Spain. The cost of each treatment was calculated based on the approved dosage for the first year of treatment, as indicated in the Summary of Product Characteristics. These data were used to calculate the cost per NNT of the drugs for various PASI scores (75, 90, and 100). A sensitivity analysis was performed taking into consideration only the PASI-response measurement time (after 10, 12, or 16 weeks, depending on the drug).

Results: The order of efficiency, from most to least efficient, in the case of a PASI 75 response was ixekizumab > ustekinumab 45 mg > ustekinumab 90 mg > secukinumab > infliximab > etanercept > adalimumab. The order for PASI 90 was ixekizumab > secukinumab > ustekinumab 45 mg > ustekinumab 90 mg > infliximab > adalimumab > etanercept. The order for PASI 100 was ixekizumab > secukinumab > infliximab > ustekinumab 90 mg > ustekinumab 45 mg > adalimumab > etanercept. The sensitivity analysis showed some changes in the order, depending on the response-assessment period.

Conclusions: The findings show a link between the efficacy of the biologic therapies available in Spain for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis and their efficiency. Ixekizumab had the lowest cost per NNT for all PASI-response scores (75, 90, and 100) during the first year of treatment.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica cuya manifestación más común es la aparición en la piel de placas eritematodescamativas. Esta enfermedad produce un deterioro en la calidad de vida del paciente, con repercusiones negativas a nivel físico y emocional¹. Para definir la gravedad de la enfermedad en la práctica dermatológica se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA) o el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI), y se acepta que los pacientes con BSA > 10% y PASI superior a 10 presentan psoriasis moderada a grave².

En España, la prevalencia de la psoriasis se estima en un 2,3% de la población general, con una proporción similar entre hombres y mujeres³. Alrededor del 30% de los pacientes con psoriasis presentan formas moderadas a graves de la enfermedad⁴. El tratamiento de la psoriasis moderada a grave en la actualidad se compone tanto de tratamientos sistémicos convencionales como de biológicos. Los tratamientos sistémicos convencionales muestran mayor variabilidad en la respuesta clínica y efectos

adversos, y pueden resultar insatisfactorios para los pacientes que demandan formas más eficaces de tratamiento. La introducción de las terapias biológicas ha supuesto un salto cualitativo en el abordaje de la enfermedad acompañado de mejores respuestas terapéuticas. En función de su mecanismo de acción, se distinguen 4 tipos de tratamientos con aprobación regulatoria europea hasta la fecha: los inhibidores de factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α) como etanercept, adalimumab, infliximab y certolizumab pegol; los inhibidores de la interleucina (IL) 12/23 como ustekinumab; los más recientes, los inhibidores de IL-17, secukinumab, ixekizumab y brodalumab, y los inhibidores de IL-23 guselkumab y tildrakizumab. Sin embargo, en el panorama nacional tanto certolizumab pegol, brodalumab, guselkumab y tildrakizumab no han obtenido la autorización de comercialización en el momento de realización de este trabajo. Este aumento en el número de terapias biológicas está produciendo un aumento en la utilización creciente de estos fármacos, que junto a la necesidad de contener el gasto sanitario hacen necesario considerar la eficiencia de los tratamientos⁵.

Tabla 1 NNT por PASI vs. placebo como comparador (ICr 2,5-97,5%)

| Medicamento | NNT PASI 75 | ICr 2,5%-97,5% | NNT PASI 90 | ICr 2,5%-97,5% | NNT PASI 100 | ICr 2,5%-97,5% |
|-------------------------|-------------|----------------|-------------|----------------|--------------|----------------|
| Ixekizumab 80 mg Q2W | 1,18 | 1,13-1,25 | 1,41 | 1,26-1,61 | 2,46 | 1,93-3,19 |
| Secukinumab 300 mg | 1,30 | 1,21-1,41 | 1,72 | 1,47-2,04 | 3,60 | 2,64-4,87 |
| Ustekinumab 45 mg | 1,51 | 1,37-1,71 | 2,27 | 1,85-2,84 | 5,82 | 4,04-8,37 |
| Ustekinumab 90 mg | 1,43 | 1,30-1,60 | 2,04 | 1,68-2,54 | 4,87 | 3,40-7,01 |
| Adalimumab 80/40 mg EOW | 1,92 | 1,60-2,36 | 3,35 | 2,43-4,66 | 10,82 | 6,42-17,85 |
| Etanercept 50 mg QIW | 2,34 | 1,42-4,25 | 4,59 | 2,02-10,47 | 18,07 | 4,70-54,87 |
| Infliximab 5 mg/kg | 1,31 | 1,20-1,45 | 1,74 | 1,44-2,14 | 3,67 | 2,53-5,28 |

EOW: dosificación semanas alternas; ICr: intervalo de credibilidad; QIW: dosificación una vez a la semana; Q2W: dosificación cada 2 semanas.

Como parte del proceso de toma de decisiones sobre la mejor opción posible de tratamiento, el mayor nivel de evidencia es aquel que proviene de ensayos clínicos aleatorizados que comparan varias alternativas de forma directa. Sin embargo, ante la ausencia de comparaciones directas, puede ser muy útil el uso de métodos estadísticos como los metaanálisis en red (NMA). Esta técnica permite sintetizar la evidencia disponible de estudios obtenidos a través de una revisión sistemática de la literatura (RSL) y con ello obtener otras estimaciones de eficacia comparativa entre las distintas opciones de tratamiento⁶.

Una de estas medidas de eficacia es el número de pacientes necesario a tratar (NNT) para obtener un objetivo terapéutico determinado, que representa el número de pacientes que necesitan ser tratados con una terapia concreta para conseguir o evitar un resultado o evento clínico, cuando se compara con otra alternativa terapéutica o con placebo. Este parámetro estadístico es una medida del riesgo absoluto, que llegó de la mano de la medicina basada en la evidencia, como una herramienta útil para tomar decisiones clínicas. El rango de valores del NNT comprende desde 1 hasta infinito. El valor ideal es 1, ya que significa que cada paciente tratado alcanzará el beneficio clínico establecido. Sin embargo, cuanto mayor es este valor, menos eficaz es la intervención⁷.

Esta medida tiene la ventaja de ayudar a los clínicos con un concepto más comprensible en la toma de decisiones relacionada con la efectividad de un tratamiento⁸. Su uso en dermatología, específicamente en psoriasis, es creciente, debido a que las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos son muy homogéneas y las variables de eficacia muy similares⁷.

El objetivo de este estudio es determinar la eficiencia de las terapias biológicas disponibles en España para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en términos de coste por NNT para distintos niveles de respuesta PASI.

Métodos

La metodología detallada del NMA original y la RSL que la sustenta han sido publicadas previamente^{9,10}. En este NMA se establecen todas las comparaciones indirectas obtenidas de los tratamientos biológicos para la psoriasis en placas moderada a grave comercializadas en España. Por su parte, la RSL comprendió todas las publicaciones en inglés desde enero de 1990 hasta noviembre del 2015, e incluyó todos

los ensayos clínicos aleatorizados en fases II, III y IV de las terapias biológicas. El principal resultado valorado del NMA fue la respuesta PASI 75, 90 y 100 al final del periodo de 12 semanas en la mayoría de los tratamientos biológicos, 10 semanas para infliximab y 16 semanas para adalimumab. En este análisis, el NNT para alcanzar una respuesta PASI 75, 90 y 100 se obtuvo usando la diferencia de respuesta de cada tratamiento biológico vs. placebo al final del periodo indicado, donde el NNT se calcula como el inverso de la probabilidad de respuesta al tratamiento biológico menos la probabilidad de respuesta a placebo (tabla 1).

$$NNT = 1 / (\text{probabilidad de respuesta del tratamiento biológico} - \text{probabilidad de respuesta con placebo})$$

El coste farmacológico de las terapias biológicas disponibles en España se obtuvo a partir del precio de venta del laboratorio (PVL) de cada presentación farmacéutica recogido en la base de datos Bot Plus 2.0 del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF)¹¹, junto con la deducción correspondiente de cada terapia según el RDL 8/2010¹² (tabla 2). Este valor se multiplicó por el número de administraciones que se necesitan de cada terapia según las fichas técnicas del producto para el primer año de tratamiento¹³⁻¹⁸, ajustado para los cálculos a 52 semanas (tabla 3). El coste de infliximab se calculó para un paciente de peso medio de 80 kg, ya que su dosificación es dependiente del peso del paciente¹⁹.

El coste por NNT de cada fármaco se obtuvo multiplicando el coste correspondiente de cada terapia el primer año de tratamiento por su NNT, para cada nivel de respuesta PASI alcanzado.

Se realizó un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta solamente el número de inyecciones durante el periodo de evaluación de la respuesta (de 10 a 16 semanas) según el tratamiento biológico. El número de inyecciones, así como el coste del tratamiento en este periodo, se muestran en la tabla 4.

Resultados

El coste por NNT de las terapias biológicas para la psoriasis en placa moderada a grave disponibles en España para alcanzar los niveles de respuesta PASI 75, 90 y 100 durante el primer año de tratamiento se muestra en la tabla 5 y la figura 1.

A medida que aumenta el nivel de respuesta PASI estudiado (75/90/100), los costes por NNT aumentan en todas las terapias biológicas para el primer año de tratamiento.

Tabla 2 PVL con deducción correspondiente de las presentaciones farmacéuticas de las terapias biológicas y número de plumas o viales disponibles por envase junto con la dosis por pluma o vial

| Medicamento | Plumas o viales por envase | mg/pluma o vial | PVL (€) BOT Plus | PVL (€) pluma o vial con deducción | Deducción RDL 8/2010 |
|-------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|------------------------------------|----------------------|
| Ixekizumab | 1 | 80 | 1.010 | 934,25 | 7,5% |
| Secukinumab | 2 | 150 | 1.143,11 | 528,69 | 7,5% |
| Ustekinumab | 1 | 45 | 2.747,36 | 2.541,31 | 7,5% |
| Ustekinumab | 1 | 90 | 3.100 | 2.867,50 | 7,5% |
| Adalimumab | 2 | 40 | 1.028,29 | 475,58 | 7,5% |
| Etanercept ^a | 4 | 50 | 676,29 | 169,07 | 0% |
| Infliximab ^a | 1 | 100 | 536,28 | 536,28 | 0% |

^a Para estos medicamentos ya existen biosimilares autorizados cuyo rango de PVL BOT Plus (€) es de entre 676,29 y 760,84 para los de etanercept y de entre 439,75 y 482,65 para los de infliximab.

Tabla 3 Posología, número de inyecciones y coste por paciente durante el primer año de tratamiento

| Medicamento | Posología | N.º anual de inyecciones | Coste anual (€) |
|-------------------------|---|--------------------------|-----------------|
| Ixekizumab | 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, posteriormente dosis de mantenimiento de 80 mg cada 4 semanas | 17 | 15.882 |
| Secukinumab | 300 mg en la semana 0, 1, 2 y 3 y, luego mensualmente, comenzando en la semana 4 | 30 | 15.861 |
| Ustekinumab | En paciente < 100 kg, 45 mg seguida de una dosis adicional de 45 mg 4 semanas después y posteriormente 45 mg cada 12 semanas | 5 | 12.707 |
| Ustekinumab | En paciente > 100 kg, 90 mg seguida de una dosis adicional de 90 mg 4 semanas después y posteriormente 90 mg cada 12 semanas | 5 | 14.338 |
| Adalimumab | 80 mg, seguida de 40 mg cada 2 semanas | 28 | 13.316 |
| Etanercept | 50 mg 2 veces a la semana durante un periodo de 12 semanas, seguidos, de 50 mg cada semana en mantenimiento | 64 | 10.821 |
| Infliximab ^a | 5 mg/kg seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas | 8 | 17.161 |

^a Paciente medio: 80 kg de peso.

Tabla 4 Datos para el análisis de sensibilidad relativos a la evaluación de la respuesta, número de inyecciones en este periodo y coste por paciente

| Medicamento | Periodo hasta la respuesta (semanas) | N.º de inyecciones | Coste (€) |
|-------------------------|--------------------------------------|--------------------|-----------|
| Ixekizumab | 12 | 8 | 7.474 |
| Secukinumab | 12 | 14 | 7.402 |
| Ustekinumab | 12 | 2 | 5.083 |
| Ustekinumab | 12 | 2 | 5.735 |
| Adalimumab | 16 | 10 | 4.756 |
| Etanercept | 12 | 24 | 4.058 |
| Infliximab ^a | 10 | 3 | 6.435 |

^a Paciente medio: 80 kg de peso.

Para la respuesta PASI 75, el orden de terapias de menor a mayor coste por NNT es el siguiente: ixekizumab (18.741 €) < ustekinumab 45 mg (19.187 €) < ustekinumab 90 mg (20.503 €) < secukinumab (20.619 €) < infliximab (22.481 €) < etanercept (25.320 €) < adalimumab (25.567 €).

Para la respuesta PASI 90, el orden de terapias de menor a mayor coste por NNT es: ixekizumab (22.394 €) < secukinumab (27.280 €) < ustekinumab 45 mg (28.844 €) < ustekinumab 90 mg (29.249 €) < infliximab (29.860 €) < adalimumab (44.610 €) < etanercept (49.667 €).

Para alcanzar la respuesta PASI 100, el orden de terapias de menor a mayor coste por NNT es: ixekizumab (39.070 €) < secukinumab (57.098 €) < infliximab (62.981 €) < ustekinumab 90 mg (69.824 €) < ustekinumab 45 mg (73.952 €) < adalimumab (144.083 €) < etanercept (195.529 €).

El análisis de sensibilidad muestra el coste por NNT del periodo de evaluación de la respuesta PASI a la semana 10, 12 o 16 dependiendo del tratamiento (tabla 6) (fig. 2).

Para la respuesta PASI 75, el orden de terapias de menor a mayor coste por NNT es el siguiente: ustekinumab 45 mg

Tabla 5 Coste por NNT en el primer año de tratamiento

| Medicamento | Coste por NNT (€) | | por NNT (€) | | Coste por NNT (€) | |
|-------------------------|-------------------|----------------|-------------|----------------|-------------------|----------------|
| | PASI 75 | ICr 2,5%-97,5% | PASI 90 | ICr 2,5%-97,5% | PASI 100 | ICr 2,5%-97,5% |
| Ixekizumab 80 mg Q2W | 18.741 | 17.947-19.853 | 22.394 | 20.012-25.570 | 39.070 | 30.653-50.664 |
| Secukinumab 300 mg | 20.619 | 19.191-22.364 | 27.280 | 23.315-32.356 | 57.098 | 41.872-77.241 |
| Ustekinumab 45 mg | 19.187 | 17.408-21.728 | 28.844 | 23.507-36.087 | 73.952 | 51.334-106.354 |
| Ustekinumab 90 mg | 20.503 | 18.639-22.940 | 29.249 | 24.087-36.417 | 69.824 | 48.748-100.506 |
| Adalimumab 80/40 mg EOW | 25.567 | 21.306-31.427 | 44.610 | 32.359-62.054 | 144.083 | 85.491-237.697 |
| Etanercept 50 mg QIW | 25.320 | 15.365-45.988 | 49.667 | 21.858-113.292 | 195.529 | 50.857-593.729 |
| Infliximab 5 mg/kg | 22.481 | 20.593-24.883 | 29.860 | 24.712-36.724 | 62.981 | 43.417-90.610 |

EOW: dosificación semanas alternas; ICr: intervalo de credibilidad; QIW: dosificación una vez a la semana; Q2W: dosificación cada 2 semanas.

(6.607 €) < adalimumab (6.801 €) < etanercept (7.791 €) < infliximab (8.430 €) < ustekinumab 90 mg (8.663 €) < ixekizumab (8.819 €) < secukinumab (9.178 €).

Para la respuesta PASI 90 es ustekinumab 45 mg (8.742 €) < adalimumab (9.702 €) < ixekizumab (10.538 €) < infliximab (11.198 €) < secukinumab (11.621 €) < ustekinumab 90 mg (13.018 €) < etanercept (13.593 €).

Para alcanzar la respuesta PASI 100, la secuencia es ustekinumab 45 mg (18.297 €) < ixekizumab (18.396 €) < secukinumab (22.575 €) < adalimumab (23.161 €) < infliximab (23.618 €) < ustekinumab 90 mg (33.378 €) < etanercept (43.905 €).

Discusión

En los últimos años, se ha asistido a una mejora en los resultados clínicos de los pacientes con psoriasis en placa moderada a grave derivado de la introducción de las terapias biológicas. El creciente coste de estos fármacos hace necesario analizar la eficiencia de los tratamientos disponibles. Los resultados de este trabajo muestran que los fármacos con mayor eficacia también presentan una mayor eficiencia. La secuencia de menor a mayor coste por NNT

de los tratamientos biológicos mostró un predominio de las terapias con mecanismo de acción más novedoso como son los anti-IL-17 y anti-IL-12/23, donde los resultados en los ensayos clínicos muestran niveles de respuesta más elevados frente a los que obtuvieron los anti-TNF- α . Además, a medida que los objetivos terapéuticos implican mayor aclaramiento cutáneo, el coste por NNT aumenta. Sin embargo, dada la superposición de los intervalos de credibilidad en la mayoría de los biológicos para los niveles de respuesta PASI estudiados, estas secuencias serían orientativas y no llegarían a representar diferencias estadísticamente significativas.

Este es el primer trabajo donde aparece una comparación del coste por NNT con todos los tratamientos biológicos utilizados para la psoriasis en placas moderada a grave comercializados en España hasta la fecha. Los resultados relacionados con los biológicos más recientes (certolizumab pegol, brodalumab, guselkumab y tildrakizumab) no han sido incluidos en este estudio por un lado debido a que sus ensayos clínicos no estaban disponibles en el momento de realizar el NMA y, por otro, a la ausencia de precio, aunque ya hay trabajos publicados en los que se muestran sus valores de NNT²⁰⁻²². Los resultados obtenidos en nuestro estudio son

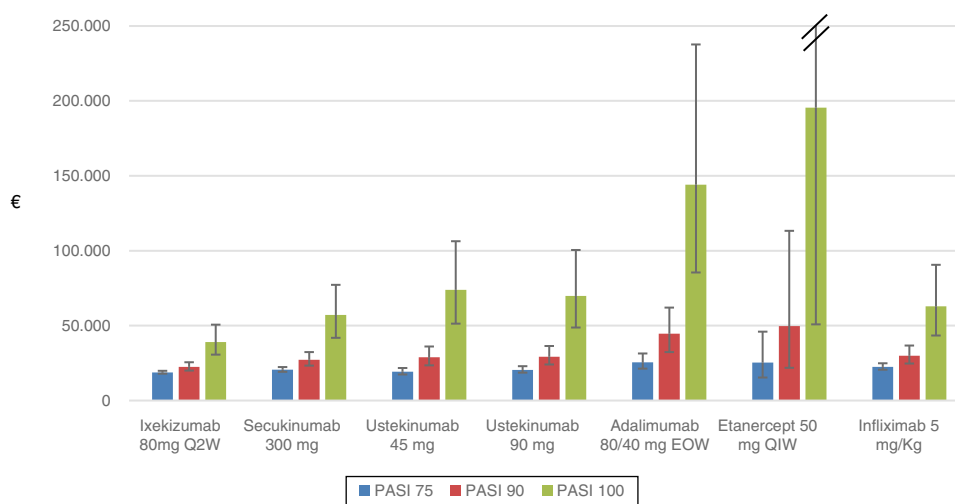


Figura 1 Coste por NNT del primer año de tratamiento de los tratamientos biológicos para los niveles de respuesta PASI 75, 90 y 100. Las barras de error representan los ICr (2,5%-97,5%).

Tabla 6 Coste por NNT en el periodo de evaluación de la respuesta de los tratamientos

| Medicamento | Coste por NNT (€) | | Coste por NNT (€) | | Coste por NNT (€) | |
|-------------------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | PASI 75 | ICr 2,5%-97,5% | PASI 90 | ICr 2,5%-97,5% | PASI 100 | ICr 2,5%-97,5% |
| Ixekizumab 80 mg Q2W | 8.819 | 8.446-9.343 | 10.538 | 9.417-12.033 | 18.386 | 14.425-23.842 |
| Secukinumab 300 mg | 9.178 | 8.660-9.918 | 11.621 | 10.140-13.696 | 22.575 | 16.950-30.347 |
| Ustekinumab 45 mg | 6.607 | 6.150-7.166 | 8.742 | 7.471-10.369 | 18.297 | 13.418-24.752 |
| Ustekinumab 90 mg | 8.660 | 7.857-9.807 | 13.018 | 10.610-16.287 | 33.378 | 23.169-48.002 |
| Adalimumab 80/40 mg EOW | 6.801 | 6.183-7.609 | 9.702 | 7.990-12.080 | 23.161 | 16.170-33.338 |
| Etanercept 50 mg QIW | 7.791 | 6.492-9.576 | 13.593 | 9.860-18.909 | 43.905 | 26.051-72.431 |
| Infliximab 5 mg/kg | 8.430 | 7.722-9.331 | 11.198 | 9.267-13.772 | 23.618 | 16.281-33.979 |

EOW: dosificación semanas alternas; ICr: intervalo de credibilidad; QIW: dosificación una vez a la semana; Q2W: dosificación cada 2 semanas.

consistentes con trabajos previos, en los que los valores de NNT para las terapias biológicas obtenidos a través de comparaciones indirectas como los NMA son muy similares^{22,23}, así como las secuencias de terapias de menor a mayor coste por NNT^{10,19,24-26}.

Aunque tradicionalmente la respuesta PASI 75 ha sido considerada el objetivo terapéutico de referencia^{27,28}, los pacientes que alcanzan una respuesta PASI 90 o superior tienen una puntuación de 0 o 1 en la escala Dermatology Quality of Life Index (DLQI) en un porcentaje significativamente superior que los que logran una respuesta PASI 75. Esta puntuación de 0 o 1 en la escala DLQI significa que la psoriasis tiene un impacto nulo o mínimo en la calidad de vida de los pacientes²⁹⁻³¹. La mejoría en la calidad de vida, lograda por una mejor respuesta terapéutica, unida a la disponibilidad de nuevas terapias que logran una tasa de respuesta PASI 90 en un porcentaje considerable de pacientes, ha hecho que se empiece a considerar la respuesta PASI 90 o superior como el objetivo terapéutico más relevante³²⁻³⁴. Es destacable que en la mayoría de terapias biológicas el aumento de coste por NNT para una respuesta

PASI 90 en comparación con el coste por NNT para respuesta PASI 75 es de menor magnitud que el aumento de coste por NNT para una respuesta 100 en comparación con el coste por NNT para una respuesta 90. Este hecho está relacionado con los resultados de aclaramiento cutáneo alcanzados por los biológicos durante su desarrollo clínico, donde los nuevos biológicos muestran respuestas PASI 90 en un número alto de pacientes e incluso llegando a tasas de respuesta PASI 100 mayor que la que demostraban otros tratamientos biológicos anteriores como los anti-TNF- α , hecho que se ve reflejado en los resultados de coste por NNT de este trabajo.

El análisis del coste por NNT difiere de las evaluaciones económicas completas, como son los modelos de coste-efectividad³⁵. Esta metodología, avalada por las sociedades científicas y comúnmente utilizada en el contexto de las evaluaciones de tecnologías sanitarias, modeliza a lo largo de un periodo relevante tanto variables de resultado como de costes, donde no solo considera costes farmacológicos de las terapias, sino también el consumo de otro tipo de recursos implicados en el manejo de la enfermedad, importantes a la hora de tomar decisiones sobre cómo distribuir el pre-

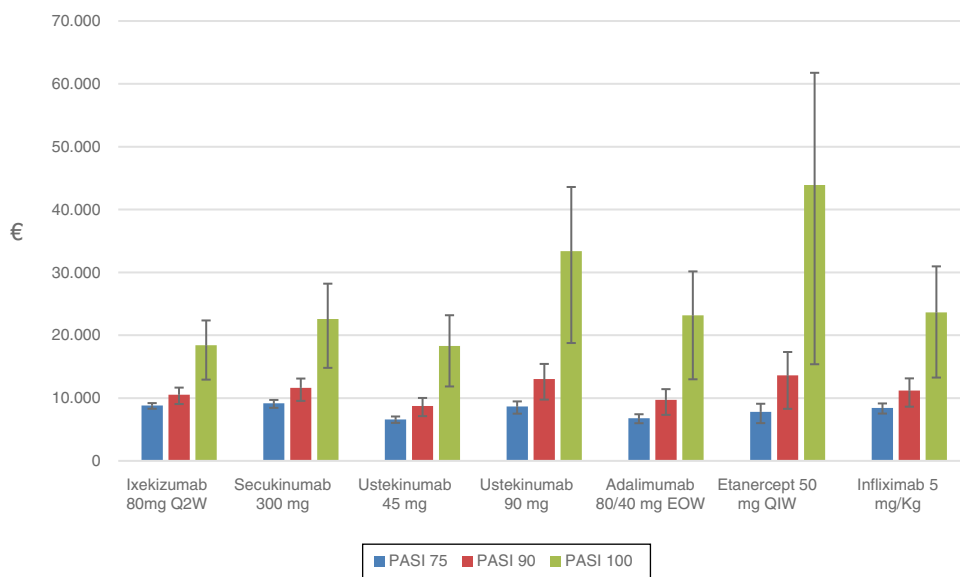


Figura 2 Coste por NNT del periodo de recogida de la respuesta (de 10 a 16 semanas según el tratamiento biológico) para los niveles de respuesta PASI 75, 90 y 100. Las barras de error representan los ICr (2,5%-97,5%).

supuesto sanitario. Sin embargo, este cálculo de coste por unidad de eficacia clínica puede suponer otra aproximación bien entendida por los clínicos y decisores sanitarios. Aun así, el valor de esta medida no puede ponerse con relación a un umbral establecido sobre hasta dónde se es razonable invertir por resultado sanitario, a diferencia de los modelos de coste-efectividad, donde se suele disponer de este parámetro. Por lo tanto, podría ser recomendable disponer de ambas metodologías para complementar las decisiones en materia sanitaria.

Una de las limitaciones de este trabajo es la falta de comparaciones directas a través de ensayos clínicos, lo que ha obligado a utilizar la evidencia aportada por las comparaciones indirectas en el marco del NMA, donde se tenía en cuenta todos los estudios de las terapias biológicas disponibles en España hasta la fecha^{9,10}. Este NMA se basa en una RSL donde la fecha límite de inclusión de ensayos clínicos fue noviembre del 2015, por lo que en un área con tanto desarrollo como es la de este tipo de tratamientos supone que ya hay otras aproximación parecidas (NMA) que recogen ensayos clínicos posteriores. Aun así, los datos de estos NMA corroboran los resultados obtenidos en este trabajo^{20-22,26}. Asimismo, los NNT obtenidos de este NMA se han utilizado para el cálculo del coste durante el primer año de tratamiento. Esta aproximación asume que todos los fármacos mantienen la eficacia del corto plazo (periodo de inducción) hasta el año de tratamiento, que es la mejor aproximación posible, pues no existen diseños homogéneos de los ensayos clínicos para el mantenimiento de la respuesta, que faciliten una comparación indirecta (y, por tanto, el cálculo del coste por NNT) en un periodo mayor. Esta asunción sobre el mantenimiento de la respuesta a lo largo de un periodo mayor que el correspondiente a la inducción no es nueva, y es la que plantean la mayoría de trabajos que hacen comparaciones de costes entre terapias biológicas utilizando medidas en el tiempo largas^{19,24,25}. En nuestro trabajo hemos añadido un análisis de sensibilidad incluyendo solo los datos relativos al periodo donde se evalúa la respuesta PASI en los ensayos clínicos incluidos en el NMA. Este análisis muestra a ustekinumab como el tratamiento más eficiente para todos los niveles de respuesta PASI, resultado que se ve favorecido no solo por los resultados de respuesta clínica, sino también por la pauta posológica que presenta. Por su parte, los nuevos anti-IL-17 disminuyen su coste por NNT a medida que el nivel de respuesta PASI se vuelve más exigente.

Otra limitación a este trabajo es el empleo en los cálculos de los PVL oficiales. En el actual sistema español de precios de medicamentos esta cifra puede verse modificada a la baja para obtener la financiación del Sistema Nacional de Salud (precio financiado), correspondiendo a un valor más acorde con la realidad. Sin embargo, por la dificultad de poder referir estos precios y porque el precio final de venta de los biológicos en España también está sujeto a descuentos adicionales en hospitales que aportan todavía mayor variabilidad, se ha optado por el análisis presentado.

Este trabajo proporciona información sobre la eficiencia, en términos de coste por NNT, de los tratamientos biológicos disponibles en España hasta la fecha para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave para los diferentes niveles de respuesta PASI alcanzados (75, 90 y 100). En él

se muestra que los tratamientos biológicos con mayor efectividad son los que demostraron mayor eficiencia. Teniendo en cuenta todos los fármacos biológicos, ixekizumab es el que muestra menor coste por NNT y, por tanto, es el más eficiente para la psoriasis en placa moderada a grave para todos los niveles de respuesta PASI en un periodo de tratamiento de un año, mientras que ustekinumab fue el más eficiente teniendo en cuenta únicamente el periodo de evaluación de la respuesta (10 a 16 semanas según el tratamiento biológico).

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por Eli Lilly and Company.

Conflicto de intereses

P. de la Cueva ha participado en ensayos clínicos, ha recibido honorarios en concepto de consultoría, o como conferenciante por Abbvie, Almirall, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Gebro, Janssen, Leo Pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Lilly, Sanofi y UDC Pharma.

M. Núñez, T. Huete, J.A. Sacristán, S. Hartz y T. Dilla son empleados de Eli Lilly and Company.

Bibliografía

1. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician*. 2013;87:626–33.
2. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl 2:1–18.
3. Ferrandiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:504–9.
4. Moreno-Ramirez D, Fonseca E, Herranz P, Ara M. [Treatment of moderate-to-severe psoriasis in clinical practice: A survey of Spanish dermatologists]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:858–65.
5. Carrascosa JM, Rivera N, Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Does the treatment ladder for systemic therapy in moderate to severe psoriasis only go up? The percentage of patients with severe psoriasis on biologics increases over time. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:638–43.
6. Catala-Lopez F, Tobias A, Roque M. [Basic concepts for network meta-analysis]. *Aten Primaria*. 2014;46:573–81.
7. Manriquez JJ, Villouta MF, Williams HC. Evidence-based dermatology: Number needed to treat and its relation to other risk measures. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:664–71.
8. Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the "number needed to treat"? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol*. 2002;31:72–6.
9. Hartz SDY, Kiri SH, Schacht A, Walzer S, Dakin H. Network meta-analysis to evaluate the efficacy of ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. (poster). International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes (ISPOR) 19th Annual European Congress 2016 [consultado Mar 2018]. Disponible en: <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/68901?pdfid=48409>.

10. Al Sawah S, Foster SA, Burge R, Amato D, Schacht A, Zhu B, et al. Cost per additional responder for ixekizumab and other FDA-approved biologics in moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Med Econ.* 2017;20:1–7.
11. Bot Plus 2.0. Base de Datos del Conocimiento Sanitario. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [consultado Mar 2018]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
12. Real Decreto-Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE, 2010.
13. European Medicines Agency. Taltz. Summary of product characteristics [consultado Feb 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information_es.pdf.
14. European Medicines Agency. Cosentyx. Summary of product characteristics [consultado Feb 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_es.pdf.
15. European Medicines Agency. Stelara. Summary of product characteristics [consultado Feb 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx_135582_es.pdf.
16. European Medicines Agency. Remicade. Summary of product characteristics [consultado Feb 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf.
17. European Medicines Agency. Enbrel. Summary of product characteristics [consultado Feb 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf.
18. European Medicines Agency. Humira. Summary of product characteristics [consultado Feb 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf.
19. Puig L, Notario J, Jimenez-Morales A, Moreno-Ramírez D, López-Ferrer A, Gozalbo I, et al. Secukinumab is the most efficient treatment for achieving clear skin in psoriatic patients: A cost-consequence study from the Spanish National Health Service. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:623–30.
20. Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:135–44.
21. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab guselkumab, and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:1–37.
22. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12: CD011535.
23. 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.
24. Puig L, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Garcia I, Fernandez-del Olmo R. Model for assessing the efficiency of biologic drugs in the treatment of moderate to severe psoriasis for one year in clinical practice in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:34–43.
25. Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther.* 2012;29:620–34.
26. Armstrong AW, Betts KA, Signorovitch JE, Sundaram M, Li J, Ganguli AX, et al. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe psoriasis: A network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1325–33.
27. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Dauden E, Ferrandiz C, Hernanz JM, et al. [Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277–86.
28. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris —Update 2015-Short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2277–94.
29. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2008;216:260–70.
30. Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H, Japanese Infleximab Study I. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: An analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol.* 2012;39:253–9.
31. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from 2 phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541–51.
32. Puig L. PASI90 response: The new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:645–8.
33. Strober B, Papp KA, Lebwohl M, Reich K, Paul C, Blauvelt A, et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75, 77-82 e7.
34. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:774–90.
35. Lopez-Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ.* 2010;11:513–20.