

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

Isabel Polo Rodríguez, Susana Medina Montalvo

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica e inmunomediada, que afecta de forma significativa a la calidad de vida de los pacientes, por lo que es muy importante el mantenimiento de la respuesta terapéutica a largo plazo.

Guselkumab es un inhibidor de la interleucina 23 (IL-23), indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave que ha demostrado superioridad frente a otras alternativas terapéuticas, como adalimumab en los ensayos pivotaes VOYAGE 1 y 2, ustekinumab en el estudio NAVIGATE, y frente a secukinumab en el ensayo ECLIPSE. Sin embargo, hasta la fecha no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de guselkumab con la del resto de las opciones terapéuticas disponibles hoy en día, como otros inhibidores de la IL-17 (ixekizumab) y/o los nuevos inhibidores de la IL-23 (tildrakizumab o risankizumab). Por ello, es importante disponer de datos que nos permitan comparar estas nuevas moléculas.

Objetivos: Llevar a cabo una revisión de las diferentes comparativas existentes, que ayuden a la toma de decisiones terapéuticas en función de su valor.

Material y métodos: Se realizó revisión narrativa de las comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento (MAIC) publicadas. Se analizaron las MAIC realizadas utilizando los datos individuales de pacientes (IPD) de los ensayos clínicos aleatorizados de guselkumab, ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab. Se comparó la eficacia en los estudios, para el tratamiento de la psoriasis en placas

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic immune-mediated systemic inflammatory disease which has a significant impact on patients' quality of life, and it is therefore vital to maintain a long-term therapeutic response.

Guselkumab is an IL-23 inhibitor indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis which has been demonstrated to be superior to alternative treatment options, such as adalimumab (in the pivotal VOYAGE 1 and 2 trials), ustekinumab (in the NAVIGATE study), and secukinumab (in the ECLIPSE trial). To date, however, there have been no randomised clinical trials to compare the efficacy of guselkumab with other treatment options that are currently available, such as other IL-17 inhibitors (ixekizumab), and/or to compare guselkumab with the new IL-23 inhibitors (tildrakizumab and risankizumab). As such, it is important to have data available that can allow us to compare these new pharmaceuticals.

Aims: To carry out a review of the different comparison studies that currently exist which aid in treatment decision-making, based on the value they can bring.

Material and methodology: A narrative review was carried out of matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) published in the literature. MAICs carried out were analysed on the basis of individual patient data (IPD) from randomised clinical trials on guselkumab, ixekizumab, tildrakizumab, and risankizumab. A comparison was made between the efficacy of the trial drugs in the treatment of moderate-to-severe

Correspondencia:

S. Medina. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Correo electrónico: dramedina_derma@telefonica

moderada-grave, mediante el índice de severidad PASI (Psoriasis Area and Severity Index), cuantificado en respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 100.

Resultados: La respuesta PASI 90 es mayor para ixekizumab a corto plazo, pero las respuestas PASI 75 y PASI 90 son mayores para guselkumab a largo plazo. A partir de la semana 108 la respuesta PASI 100 es numéricamente mayor para guselkumab, aunque de forma no significativa.

Las respuestas PASI 75, PASI 90 y PASI 100 son mayores con guselkumab que con tildrakizumab en las semanas 12 y 28, de manera estadísticamente significativa.

Las diferencias de respuesta entre guselkumab y risankizumab son pequeñas y potencialmente irrelevantes desde el punto de vista clínico, aunque se observan diferencias significativas a favor de guselkumab en las semanas 4 y 16.

Conclusiones: El método de comparación indirecta ajustada por emparejamiento, utilizando los datos individuales de pacientes permite obtener una información relevante para la toma de decisiones terapéuticas, en ausencia de estudios *head-to-head* entre fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. El análisis de las comparaciones indirectas entre guselkumab e ixekizumab a largo plazo muestra superioridad, tanto en la respuesta PASI 75 como en la PASI 90, para guselkumab. Frente a tildrakizumab demuestra superioridad, y las diferencias con risankizumab son clínicamente irrelevantes.

Palabras clave: Psoriasis en placas moderada-grave, guselkumab, estudios comparativos indirectos, MAIC.

plaque psoriasis on the basis of the severity indicator, PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), quantified as PASI 75, PASI 90, and PASI 100 responses.

Results: The PASI 90 response is greater for ixekizumab over the short term, but both the PASI 75 and PASI 90 responses were superior for guselkumab over the long term. From week 108, the PASI 100 response is numerically greater for guselkumab, but this value is not statistically significant.

The PASI 75, 90, and 100 responses are greater for guselkumab as compared with tildrakizumab at weeks 12 and 28, with statistical significance being achieved.

The differences in response between guselkumab and risankizumab are small, and these may be clinically insignificant, although there are significant differences with guselkumab showing superiority at weeks 4 and 16.

Conclusions: The matching-adjusted indirect comparison method (MAIC), using individual patient data (IPD), makes it possible to obtain information which will be relevant for making treatment decisions despite a lack of head-to-head studies comparing biological agents used in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. Analysis of indirect comparisons between guselkumab versus ixekizumab over the long term demonstrates the superiority of guselkumab at both PASI 75 and PASI 90. Guselkumab also shows superiority compared to tildrakizumab; and differences seen on comparison with risankizumab are clinically insignificant.

Keywords: moderate-to-severe plaque psoriasis, guselkumab, indirect comparative studies, MAIC

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica e inmunomediada, que afecta de forma significativa a la calidad de vida de los pacientes, por lo que es muy importante el mantenimiento de la respuesta terapéutica a largo plazo¹. En el dominio cutáneo, la forma más frecuente de presentación es la psoriasis en placas, que representa el 80-90 % de los casos. Las lesiones consisten en placas eritematosas, con descamación gruesa, acompañadas con frecuencia de prurito y dolor. La enfermedad habitualmente tiene una notoria repercusión en la calidad de vida de los pacientes, por lo que el control a largo plazo es fundamental².

Los fármacos biológicos han supuesto un importante avance en el manejo de la enfermedad psoriásica, no solo como tratamiento a corto plazo sino también para su control a largo plazo.

Guselkumab es un inhibidor de la interleucina 23 (IL-23), que actúa regulando el eje IL-23/Th17 responsable de la cascada inflamatoria y el eje Treg/Th17 que contribuye a la cronicidad de la enfermedad³. Está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave. Ha demostrado superioridad frente a otras alternativas terapéuticas como: adalimumab en los ensayos pivotaes VOYAGE 1 y 2⁴, ustekinumab en el estudio NAVIGATE⁵, y frente a secukinumab en el ensayo ECLIPSE⁶. A su vez, risankizumab, otro fár-

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

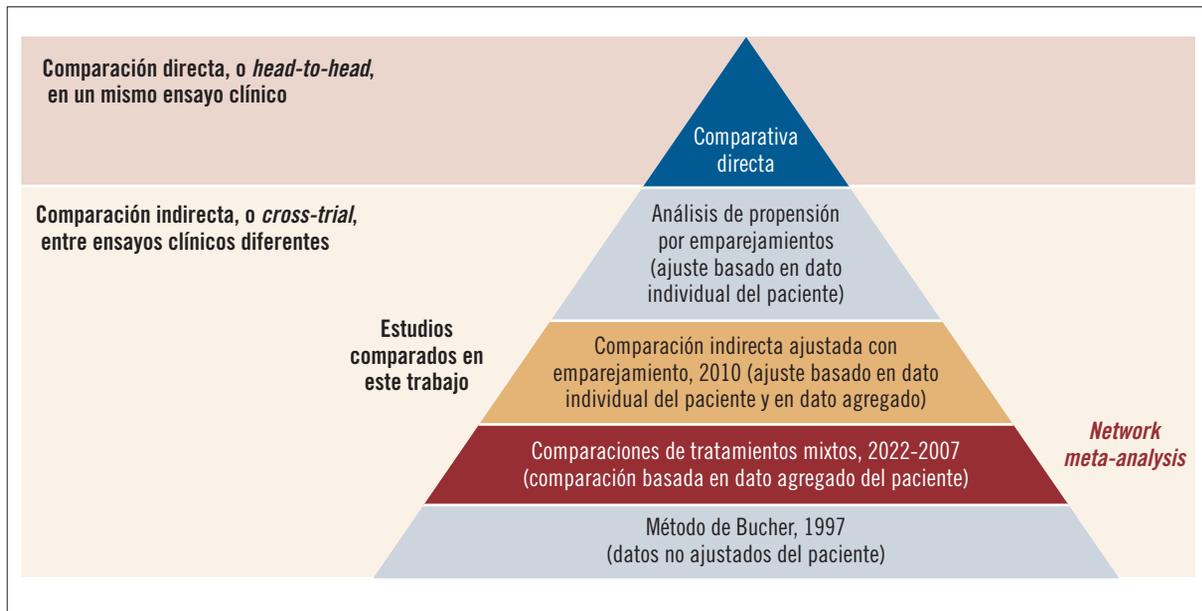


Figura 1. Jerarquía de la evidencia de métodos comparativos. (Modificada de: Coyle PK et al.¹¹)

maco inhibidor de la IL-23, ha demostrado mayor eficacia a largo plazo frente a adalimumab, secukinumab y ustekinumab^{7,8}.

Sin embargo, hasta la fecha no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de guselkumab frente a otras opciones terapéuticas de las que disponemos hoy en día, como otros inhibidores de la IL-17 (ixekizumab), y/o los nuevos inhibidores de la IL-23 (tildrakizumab o risankizumab). Por ello es importante disponer de datos que comparen la eficacia de estas nuevas moléculas, que puedan ayudar en la toma de decisiones.

El método de comparación indirecta ajustada por emparejamiento (*matching-adjusted indirect comparisons* [MAIC]) permite evaluar nuevos tratamientos frente a sus alternativas, cuando no se dispone de una evaluación directa mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado^{9,10}.

Los enfoques de comparación indirecta (figura 1) usan una base de evidencia de ensayos clínicos que individualmente no contrastan todas las opciones de tratamiento, pero pueden estimar los efectos comparativos de múltiples opciones terapéuticas¹¹.

Son métodos estadísticos que se emplean para sintetizar la evidencia disponible y comparar terapias uti-

lizando los resultados de ensayos controlados aleatorizados publicados. Los métodos más utilizados para la comparación indirecta emplean datos agregados, como los de ensayos clínicos publicados, así como grupos de comparación comunes para ajustar las diferencias entre los ensayos. Este enfoque, introducido por primera vez por Bucher et al.¹² en 1997, permite incorporar datos de múltiples ensayos por tratamiento. Una extensión del método de Bucher para comparar simultáneamente múltiples tratamientos, vinculados a través de una red de comparaciones indirectas, se conoce como comparación de tratamientos mixtos, o metaanálisis en red (*network meta-analyses* [NMA])¹³. Algunas limitaciones del uso de datos agregados se pueden mitigar mediante el uso de datos individuales de pacientes (*individual patient data* [IPD]) de ensayos clínicos para algunos tratamientos, y datos agregados para los tratamientos restantes (método de comparación ajustado por emparejamiento o método ajustado por emparejamiento de reponderación)¹³.

Objetivos

Llevar a cabo una revisión de las diferentes comparativas existentes, que ayuden a la hora de la toma de decisiones terapéuticas, según su valor.

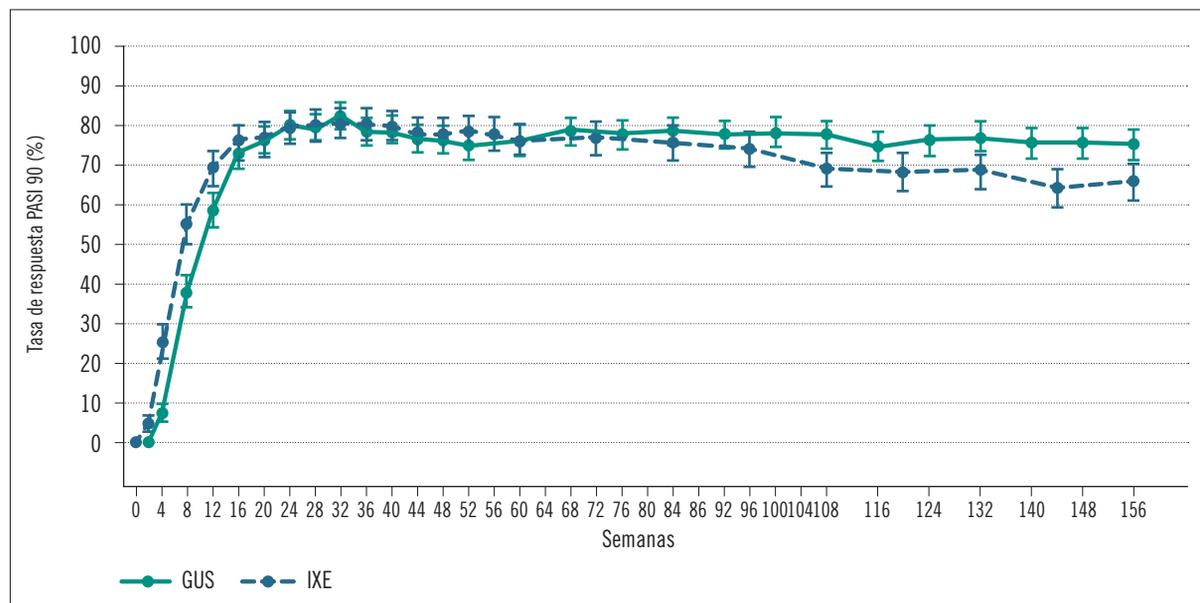


Figura 2. Comparación de respuesta PASI 90 de guselkumab frente a ixekizumab (mNRI) (Modificada de: Diels J et al.¹⁴)

Material y métodos

Se realizó revisión narrativa de las comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento (MAIC) publicadas. Se analizaron las MAIC realizadas utilizando los IPD de los ensayos clínicos aleatorizados de guselkumab, ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab. Se comparó la eficacia en los estudios, para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave, mediante el índice de severidad PASI (Psoriasis Area and Severity Index), cuantificado en las respuestas PASI 75, PASI 90 y PASI 100. Se analizaron un total de 3 estudios: MAIC de guselkumab frente a ixekizumab¹⁴, MAIC de guselkumab frente a tildrakizumab¹⁵ y MAIC de guselkumab frente a risankizumab¹⁶.

Estudio comparativo guselkumab-ixekizumab

En el estudio comparativo indirecto de guselkumab frente a ixekizumab a largo plazo, Diels et al.¹⁴ contrastan las tasas de respuesta PASI 90 de guselkumab e ixekizumab usando los datos de los estudios comparativos pivotaes (ensayos clínicos aleatorizados, controlados y en fase III). El objetivo secundario era la comparación de las tasas de respuesta PASI 75 y PASI 100. En el estudio se empleó el método MAIC, utilizando los IPD) de los estudios VOYAGE 1 y VOYAGE 2 para guselkumab y

UNCOVER 3 para ixekizumab, a 156 semanas. Para los datos ausentes se empleó la metodología de imputación de no respondedores modificado (mNRI).

Las características basales consideradas fueron las siguientes: edad, sexo, raza, PASI, índice de calidad de vida, duración media de la psoriasis (años), peso, índice de masa corporal (IMC), superficie corporal afectada (BSA) y exposición previa a agentes biológicos.

A las 12 semanas, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 90 fue menor en el grupo de guselkumab (el 58,8 frente al 69,3 %; $p=0,003$). Entre las semanas 16 y 84 no existieron diferencias de respuesta estadísticamente significativas. En la semana 108 la tasa de respuesta PASI 90 fue significativamente mayor en los pacientes en tratamiento con guselkumab (el 77,8 frente al 69,3 %; $p=0,0091$). Estos datos fueron consistentes para la metodología mNRI, NRI e IM (*as observed*) (figura 2).

En la semana 12, con metodología mNRI, menos pacientes alcanzaron la respuesta PASI 75 en el grupo de guselkumab respecto al grupo de ixekizumab (el 80,6 frente al 88,9 %; $p=0,0017$). A partir de la semana 108, el grupo de pacientes en tratamiento con guselkumab presentaba tasas de respuesta significativamente mayores (el 90,2 frente al 83,7 %; $p=0,0078$). Para la

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

respuesta PASI 100, los datos siguieron pautas similares, aunque no fueron estadísticamente significativos, y había cierta variabilidad entre las semanas 12 y 28. De la semana 32 a la 84 no hubo diferencias significativas. A partir de la semana 108 las tasas de respuesta eran similares, con una cierta tendencia a partir de la semana 156 a favor de guselkumab (el 50,6 frente al 45 %; $p=0,1343$).

Estudio comparativo guselkumab-tildrakizumab

Guselkumab y tildrakizumab son dos inhibidores de la IL-23 que no han sido comparados en ensayos de forma directa. Para comparar las tasas de respuesta PASI más allá del periodo de inducción, Van Sanden et al.¹⁵ realizaron un estudio indirecto sobre la eficacia de guselkumab y tildrakizumab, y evaluaron la respuesta PASI usando los datos de estudios en fase III controlados y aleatorizados, ajustada por diferentes poblaciones. Utilizaron el método MAIC, con el empleo de IPD, agruparon los datos de los estudios VOYAGE 1 y VOYAGE 2 en la semana 28 para guselkumab, e incluyeron los datos agrupados de los estudios re-SURFACE-1 y re-SURFACE-2 para tildrakizumab en dosis de 100 y 200 mg en la semana 28.

Las características basales que se tuvieron en cuenta en la comparación fueron: exposición previa a tratamiento biológico, etnia (raza caucásica, asiática y otras), sexo, valor medio del PASI, peso, valores medios de calidad de vida y BSA.

El dato de PASI 90 se consideró el objetivo primario, ya que lo fue en los estudios VOYAGE 1 y 2, aunque también se valoraron las respuestas PASI 75/100. Los datos de PASI 90 y PASI 100 se compararon en las semanas 12 y 24, utilizando la metodología NRI.

Tanto en la semana 12 como en la semana 28, más pacientes del grupo de guselkumab (el 57,8 % en la semana 12 y el 77 % en la semana 28) alcanzaron una respuesta PASI 90, frente a la respuesta PASI 100 con tildrakizumab (el 36,7 % en la semana 12 y el 51,9 % en la semana 28). Los resultados para tildrakizumab 200 mg fueron similares. Respecto a las respuestas PASI 75 y PASI 100, guselkumab mostró mejores resultados de forma estadísticamente significativa (figura 3).

Estudio comparativo guselkumab-risankizumab

Tanto guselkumab como risankizumab son fármacos anti-IL-23 que han demostrado un perfil de eficacia superior al de otros biológicos en ensayos clínicos

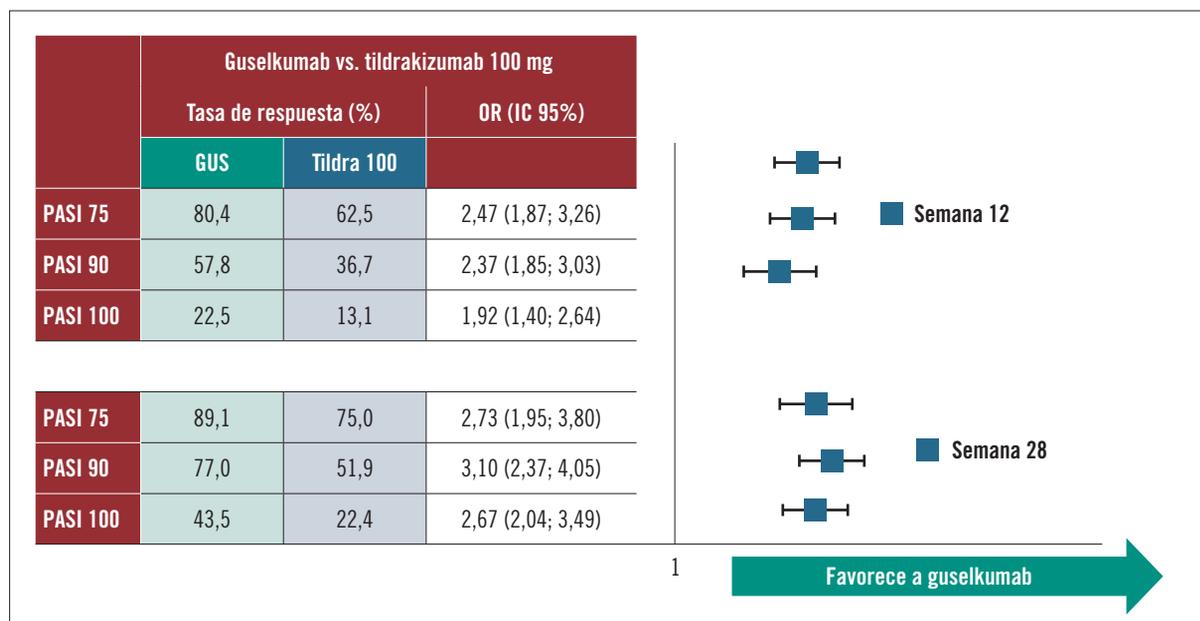


Figura 3. Comparaciones ajustadas para guselkumab frente a tildrakizumab: OR para alcanzar PAS: 75, 90 y 100 en las semanas 12 y 28 (Modificada de: Van Sanden et al.¹⁵)

aleatorizados y controlados, pero no han sido comparados entre ellos. Sanyal et al.¹⁶ realizaron un estudio comparativo de eficacia de guselkumab frente a risankizumab en la psoriasis moderada-grave utilizando el método MAIC. Este tipo de estudio fue elegido debido a la ausencia de un comparador común en los ensayos de guselkumab y risankizumab. Los datos procedían de los datos individuales de los estudios VOYAGE 1 y ECLIPSE para guselkumab y los datos resumidos de los estudios UltIMMa-1 y UltIMMa-2 para risankizumab.

Las características reportadas comunes a todos los ensayos fueron ordenadas según el impacto en la respuesta a los tratamientos, y se definieron las siguientes: edad, sexo, IMC, etnia, presencia de artritis psoriásica, escala PGA/IGA (Physician's Global Assessment Scale [PGA]/Investigator's Global Assessment Scale [IGA]), exposición previa a tratamiento biológico, PASI basal y BSA. Se seleccionaron un total de 786 pacientes, de los cuales 299 fueron excluidos al realizar el ajuste de las características disponibles, analizando una cohorte final de 487 pacientes. Los pacientes que no cumplían criterios de elegibilidad para risankizumab fueron eliminados

de los IPD. Se empleó el cambio en el dato de PASI desde el inicio del tratamiento en las semanas 4, 8, 12, 16, 28 y 40 mediante un modelo de regresión lineal. Para los datos perdidos en el grupo de risankizumab se empleó el sistema de última observación realizada (LOCF) en las semanas 28 y 40.

Finalmente, con la comparación en un total de 487 pacientes, se observó que tanto guselkumab como risankizumab ofrecían una eficacia comparable en los valores de PASI y, por tanto, las diferencias entre ambos tratamientos no fueron clínicamente relevantes, aunque hay diferencias significativas en favor de guselkumab en las semanas 4 (59,7 % guselkumab vs. 55,7 % risankizumab) y 16 (92,8 % guselkumab vs. 90,0% risankizumab) (figura 4).

Discusión

Hoy en día no disponemos de estudios comparativos directos de guselkumab frente a ixekizumab, un fármaco anti-IL-17, ni tampoco frente a otros fármacos anti-IL-23 (risankizumab y tildrakizumab). Aunque los estudios controlados aleatorizados suponen la evidencia más sólida, es importante tener la mayor informa-

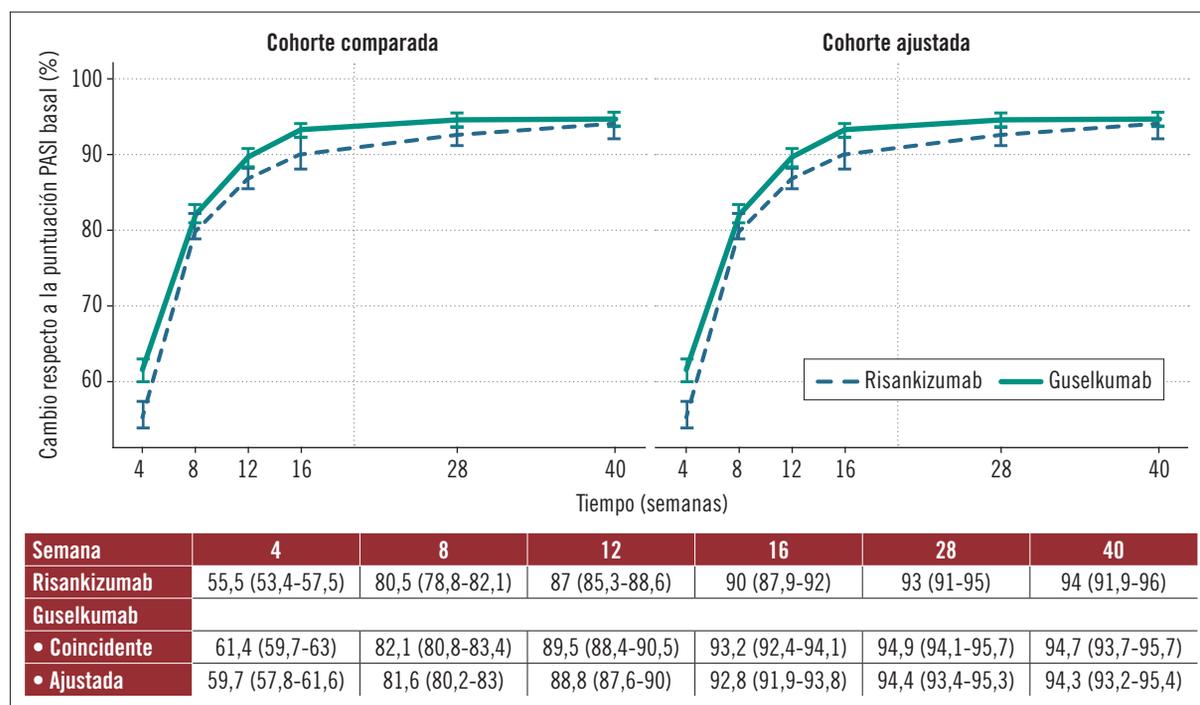


Figura 4. Porcentaje de cambio de PASI desde la semana 0 a la 40. (Modificada de: Sanyal et al.¹⁶)

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

ción posible a la hora de tomar una decisión terapéutica, y no siempre se dispone de estudios comparativos entre fármacos. Por tanto, las comparaciones indirectas son necesarias a la hora de tomar decisiones terapéuticas en los pacientes con psoriasis cuando no se dispone de comparaciones directas¹⁷.

Las revisiones sistemáticas aportan un acercamiento a la literatura con criterios predefinidos de elegibilidad. En el caso de los metaanálisis, se combinan hallazgos con modelos estadísticos. Los metaanálisis son una herramienta que ayuda a tomar decisiones basadas en el examen sistemático de la evidencia disponible, utilizando técnicas estadísticas y los datos agrupados de todos los estudios para obtener un resultado^{18,19}.

Una de las posibles críticas a las revisiones sistemáticas y a los metaanálisis es el hecho de que se basen en estudios publicados, que pueden presentar cierto grado de parcialidad. Por otro lado, los metaanálisis incluyen estudios con diferentes objetivos, diseños, tamaños y muestras. De este modo, si los estudios incluidos en el metaanálisis no son de alta calidad, este tampoco lo será^{20,21}.

Los análisis MAIC que emplean IPD se consideran una metodología muy útil para la toma de decisiones terapéuticas, en ausencia de estudios *head-to-head*¹⁸. Las comparaciones indirectas permiten, a partir de dos estudios que valoran por separado las eficacias de dos tratamientos, la comparación indirecta de la eficacia entre ambos. Para reducir sesgos se emplean los IPD cuando están disponibles los datos individuales de los pacientes de los ensayos clínicos sobre los que se realiza la comparación^{22,23}. Es frecuente que el investigador disponga de los datos individuales de los IPD en un tratamiento y de los datos agregados obtenidos de la literatura en el resto. Para estos casos se han desarrollado los análisis MAIC, que permiten ajustar diferencias en las características basales de los pacientes de los distintos estudios¹³.

Guselkumab es un inhibidor de la IL-23 indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave y de la artritis psoriásica, que ha demostrado superioridad frente a otras alternativas terapéuticas, como adalimumab en los ensayos pivotaes VOYAGE 1 y 2⁴, ustekinumab en el estudio NAVIGATE⁵, y frente a secukinumab en el ensayo ECLIPSE⁶. Sin embargo, has-

ta la fecha no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de guselkumab frente al resto de las opciones terapéuticas de las que disponemos hoy en día, como otros inhibidores de la IL-17 (ixekizumab), y/o comparativas entre los nuevos inhibidores de la IL-23 (tildrakizumab o risankizumab). Por ello, es importante disponer de datos que comparen la eficacia de estas nuevas moléculas, que puedan ayudar en la toma de decisiones. Para realizar análisis comparativos indirectos que permitan tomar decisiones terapéuticas, se han realizado diferentes MAIC empleando IPD que comparan guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab.

El estudio de comparación indirecta de guselkumab frente a ixekizumab a 156 semanas llevado a cabo por Diels et al.¹⁴ mostró una mayor tasa de respuesta PASI 90 de ixekizumab a corto plazo, pero una respuesta significativamente mayor a largo plazo de guselkumab, tanto en términos de respuesta PASI 90 como PASI 75 (figura 2). Si consideramos la respuesta PASI 100, la tasa de respuesta de guselkumab fue mayor, aunque no de manera estadísticamente significativa, en la semana 108¹⁴.

En el estudio ECLIPSE, en fase III, aleatorizado y controlado, se comparó guselkumab frente a secukinumab, otro fármaco anti-IL-17, obteniéndose resultados similares en cuanto a la superioridad de guselkumab, respecto a la eficacia en términos de respuesta PASI 90, en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave a largo plazo⁶. El estudio IXORA-R, que comparaba ixekizumab frente a guselkumab a 24 semanas, mostró la no inferioridad de esta molécula en la respuesta cutánea y una superioridad en la respuesta ungueal²⁴. Estos datos son concordantes con los obtenidos en el análisis MAIC en los resultados a corto plazo y también con las conclusiones del NMA publicado por Armstrong et al.²⁵, en el que se analizan 71 estudios, concluyendo que ixekizumab, risankizumab y brodalumab presentan la tasa de respuesta PASI más alta al final del periodo de inducción.

En el estudio de Van Sanden et al.¹⁵ se realizó la comparación de guselkumab frente a tildrakizumab, otro fármaco anti-IL-23, mediante el método de análisis MAIC, más allá del periodo de inducción, concluyendo que las tasas de respuesta para guselkumab fueron mayores, tanto en términos de PASI 75 como PASI 90 y PASI 100 (figura 3). Du Jardin et al.²⁶ publi-

caron una revisión sistemática de la literatura y una comparación usando el método Bucher¹², en la que se observan resultados numéricamente mejores para guselkumab frente a tildrakizumab, aunque no de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, cabe mencionar críticamente que los autores emplean los resultados del grupo placebo más allá del periodo de inducción y usan un riesgo relativo para cuantificar los efectos relativos del tratamiento.

Finalmente, según el análisis de Sanyal et al.¹⁶, en el que se comparó guselkumab con risankizumab utilizando el método de análisis MAIC, se puede concluir que ambos fueron comparables en cuanto a eficacia en términos de respuesta PASI, no siendo las diferencias relevantes desde un punto de vista clínico (figura 4).

En el metaanálisis de Armstrong et al.²⁵ se obtuvo que la respuesta PASI 90 y PASI 100 fue mayor para ixekizumab, risankizumab y brodalumab al final del periodo de respuesta primaria, y que risankizumab se asoció a una mayor tasa de respuesta PASI en el periodo de mantenimiento. Los autores del metaanálisis establecen como limitaciones de sus resultados las diferencias en los diseños de los estudios que toman como referencia, las características de los pacientes, y la escasez de estudios al respecto realizados a largo plazo.

Los métodos de análisis de comparación indirecta nos permiten obtener información importante a la hora de tomar decisiones terapéuticas, aunque no dispongamos de resultados procedentes de estudios *head-to-head*. La ventaja de usar MAIC es que, en el caso de los metaanálisis, hay una gran influencia del diseño de los estudios utilizados en los ensayos pivotaes. En el caso de las comparativas indirectas comentadas previamente, los datos de guselkumab se ajustan al método de análisis empleado por el competidor; por ello, se observan diferencias que, aplicando únicamente el dato (con métodos de sensibilidad utilizados diferentes), no aparecen, al igual que si no ajustamos el tipo de población en términos de características basales. Estos son dos criterios muy importantes que nos aportan los MAIC, a diferencia de los NMA.

Conclusiones

El análisis MAIC sugiere una tasa de respuesta PASI 90 mayor para ixekizumab a corto plazo, pero

significativamente mayor para PASI 90 y PASI 75 a favor de guselkumab en la respuesta a largo plazo. La respuesta PASI 100 fue similar para ambos grupos¹⁴.

Los resultados obtenidos mediante el método MAIC al comparar guselkumab frente a tildrakizumab sugieren que las tasas de respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 100 son mayores para guselkumab¹⁵.

No se encontraron diferencias significativas en la respuesta PASI de guselkumab frente a risankizumab. Las diferencias fueron pequeñas y, potencialmente, sin relevancia clínica¹⁶.

La limitación de los MAIC consiste en que asumen que todos los factores pronóstico se tienen en cuenta, y que las características basales, aunque ajustadas, pueden presentar factores de confusión residuales que no pueden excluirse. ■

Bibliografía

1. Yang K, Oak ASW, Elewiski BE. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriasis arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22(2): 173-192.
2. Felman S, Regnier S, Chirilov A, Hey F, Gilloteau I, Cella D. Patient-reported outcomes are important elements of psoriasis treatment decision making: a discrete choice experiment survey dermatologists in United States. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(6): 1650-1657.
3. Puig L. The role of IL23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(6): 525-534.
4. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 405-417.
5. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 418-431.
6. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10201): 831-839.
7. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018; 392(10148): 650-661.
8. Warren R, Lauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021; 184(7): 50-59.

Comparativas indirectas como una nueva herramienta en la toma de decisiones: análisis de los estudios comparativos indirectos ajustados por emparejamiento de la eficacia de guselkumab frente a ixekizumab, tildrakizumab y risankizumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

9. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Comparaciones indirectas. *Farm Hosp.* 2012; 36(4): 173-175.
10. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. *Farm Hosp.* 2012; 36(4): 176-179.
11. Sutton A, Ades AE, Cupper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparison for technology assessment. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26(9): 753-767.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-691.
13. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010; 28(10): 935-945.
14. Diels J, Thilacathne P, Van Sanden S, Hassan F, Schubert A, Villacorta R. Three-year clinical efficacy of guselkumab and ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a matching adjusted indirect comparison. Disponible en: <https://www.belgiandermatology.be/files/Sponsors/MAIC-GUS-vs-IXE-3yrs-Diels-2019.pdf>
15. Van Saden S, Diels J, Schubert A. Comparative efficacy of guselkumab and tildrakizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a matching-adjusted indirect comparison. Disponible en: GUS-C-P-20-EMEA-006_Tremfya_MAIC_Poster_-_MAIC_Gus_vs_Tildra_20201104
16. Sanyal C, Situ A, Alulis S. Matching-adjusted indirect comparison of guselkumab versus risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: change in baseline PASI from week 4 to 40. Disponible en: GUS-C-P-21-DNK-002_PO SB320 MAIC of GUS vs RIS Change in Baseline PASI
17. Augustin M, Schuter C, Mert C, Nast A. The value of indirects comparisons of systemics biologics for psoriasis interpretation of efficacy findings. *Dermatol Ther.* 2022; 12: 1711-1727.
18. Cheung MWL, Vijayakumar R. A guide to conducting a meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2016; 26(2): 121-128.
19. Shekelle P, Morton S. Principles of metaanalysis. *J Rheumatol.* 2000; 27(1): 251-253.
20. Cheung MW, Vijayakumar R. A guide to conducting a meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2016; 26(2): 121-128.
21. Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(2): 143-156.
22. Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Matching-adjusted indirect comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs. *Farm Hosp.* 2021; 45(2): 55-60.
23. Signorovitch J, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010; 28(10): 935-945.
24. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24 week efficacy and safety results from a randomized double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2021; 184(6): 1047-1058.
25. Armstrong A, Soliman A, Betts K, Wang Y, Gao Y, Puig L, et al. Comparative efficacy and relative ranking of biologics and oral therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021; 11(3): 885-905.
26. Du Jardin K, Hurtado López P, Lange M, McCool R, Naval SM, Quickert S. A systematic literature review and Bucher indirect comparison: tildrakizumab versus guselkumab. *J Health Econ Outcomes Res.* 2020; 7(2): 123-129.