



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Tratamientos farmacológicos sistémicos para la psoriasis crónica en placas: un metanálisis en red (Revisión)

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L.

Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Tratamientos farmacológicos sistémicos para la psoriasis crónica en placas: un metanálisis en red).

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD011535.

DOI: [10.1002/14651858.CD011535.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub2).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

**Tratamientos farmacológicos sistémicos para la psoriasis crónica en placas: un metanálisis en red (Revisión)**

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**

[Revisión de intervención]

# Tratamientos farmacológicos sistémicos para la psoriasis crónica en placas: un metanálisis en red

Emilie Sbidian<sup>1,2,3</sup>, Anna Chaimani<sup>4,5,6</sup>, Ignacio Garcia-Doval<sup>7</sup>, Giao Do<sup>1</sup>, Camille Hua<sup>1</sup>, Canelle Mazaud<sup>1</sup>, Catherine Droitcourt<sup>8</sup>, Carolyn Hughes<sup>9</sup>, John R Ingram<sup>10</sup>, Luigi Naldi<sup>11</sup>, Olivier Chosidow<sup>1,2,3</sup>, Laurence Le Cleach<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France. <sup>2</sup>Clinical Investigation Centre, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France. <sup>3</sup>Epidemiology in dermatology and evaluation of therapeutics (EpiDermE) - EA 7379, Université Paris Est Créteil (UPEC), Créteil, France. <sup>4</sup>School of Medicine, Paris Descartes University, Paris, France. <sup>5</sup>METHODS team, Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS-UMR1153), Paris, France. <sup>6</sup>Cochrane France, Paris, France. <sup>7</sup>Department of Dermatology, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain. <sup>8</sup>Department of Dermatology, Université de Rennes 1, Rennes, France. <sup>9</sup>c/o Cochrane Skin Group, The University of Nottingham, Nottingham, UK. <sup>10</sup>Department of Dermatology & Wound Healing, Cardiff Institute of Infection & Immunity, Cardiff University, Cardiff, UK. <sup>11</sup>Centro Studi GISED (Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology) - FROM (Research Foundation of Ospedale Maggiore Bergamo), Padiglione Mazzoleni - Presidio Ospedaliero Matteo Rota, Bergamo, Italy

**Dirección de contacto:** Emilie Sbidian, Department of Dermatology, Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil, 94000, France. [Emilie.sbidian@hmn.aphp.fr](mailto:Emilie.sbidian@hmn.aphp.fr).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Piel.

**Estado y fecha de publicación:** Nueva, publicada en el número 12, 2017.

**Referencia:** Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Tratamientos farmacológicos sistémicos para la psoriasis crónica en placas: un metanálisis en red). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD011535. DOI: [10.1002/14651858.CD011535.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

La psoriasis es una enfermedad mediada por factores inmunitarios para la que algunas personas tienen una predisposición genética. La afección se manifiesta por efectos inflamatorios en la piel las articulaciones, o ambas, y tiene una repercusión importante sobre la calidad de vida. Aunque en la actualidad no existe una cura para la psoriasis, diversas estrategias de tratamiento permiten mantener el control de los signos y síntomas de la enfermedad. Varios ensayos controlados aleatorios (ECA) han comparado la eficacia de diferentes tratamientos sistémicos para la psoriasis versus placebo. Sin embargo, el efecto beneficioso relativo de estos tratamientos aún no está claro debido al número limitado de ensayos que los comparan de manera directa, por lo que se decidió realizar un metanálisis en red.

### Objetivos

Comparar la eficacia y la seguridad de los agentes sistémicos convencionales (acitretina, ciclosporina, ésteres del ácido fumárico, metotrexato), las moléculas pequeñas (apremilast, tofacitinib, ponesimod), los anti-FNT alfa (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab), los anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab) y anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab) y otros productos biológicos (alefacept, itolizumab) en pacientes con psoriasis moderada a grave, y proporcionar una jerarquización de estos tratamientos según su eficacia y seguridad.

### Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos hasta diciembre 2016: registro especializado del Grupo Cochrane de Piel (Cochrane Skin Group Specialised Register), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL), MEDLINE, Embase y en LILACS. También se hicieron búsquedas en cinco registros de ensayos y en los informes de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA). Se verificaron las listas de referencias de los estudios

incluidos y excluidos para obtener más referencias de ensayos relevantes. Se buscó en las bases de datos de resultados de ensayos de varias compañías farmacéuticas y se realizaron búsquedas manuales en las actas de congresos de algunas reuniones de dermatología.

### Crterios de seleccin

Ensayos controlados aleatorios (ECA) de los tratamientos sistmicos y biolgicos en adultos (ms de 18 aos de edad) con psoriasis en placas o artritis psoriasica moderada a grave con diagnstico clnico dermatolgico de psoriasis moderada a grave, en cualquier estadio del tratamiento, en comparacin con placebo u otro agente activo.

### Obtencin y anlisis de los datos

Tres grupos de dos autores de la revisin realizaron de forma independiente la seleccin de los estudios, la extraccin de datos, la evaluacin del "Riesgo de sesgo" y los anlisis. Los datos se resumieron mediante el metanlisis pareado y en red (MR) para comparar los tratamientos de inters y clasificarlos segn su efectividad (medida con la puntuacin del Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 90) y aceptabilidad (lo inverso de los efectos adversos graves). La fiabilidad del grupo de evidencia del MR para los dos resultados primarios se evaluó segn GRADE; la evidencia se consideró muy baja, baja, moderada o alta. Se estableci contacto con los autores de los estudios cuando los datos no estaban claros o faltaban.

### Resultados principales

Se incluyeron 109 estudios en la revisin (39 882 participantes asignados al azar, 68% hombres, todos reclutados en un hospital). La edad media general fue 44 aos; la puntuacin media general del PASI al inicio fue 20 (rango: 9,5 a 39). La mayoria de estos estudios fueron controlados con placebo (67%), el 23% fueron estudios directos y el 10% fueron estudios de brazos mltiples con un comparador activo y placebo. Se evaluaron todos los tratamientos enumerados en los objetivos (19 en total). De todos los ensayos, 86 fueron ensayos multicntricos (de dos a 231 centros). Todos los ensayos incluidos en esta revisin se limitaron a la fase de induccin (evaluacin con menos de 24 semanas despus de la asignacin al azar); de hecho, en todos los ensayos incluidos en el metanlisis en red las medidas se realizaron entre las 12 y 16 semanas despus de la asignacin al azar. La mayoria de los estudios (48/109) se consideraron con alto riesgo de sesgo; 38 se consideraron con riesgo incierto y 23 con bajo riesgo.

El metanlisis en red a nivel de clase mostr que todas las intervenciones (agentes sistmicos convencionales, molculas pequeas y tratamientos biolgicos) fueron significativamente ms efectivas que placebo en cuanto a lograr un PASI 90.

En cuanto a lograr un PASI 90, los tratamientos biolgicos anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 y anti-FNT alfa fueron significativamente ms efectivos que las molculas pequeas y los agentes sistmicos convencionales. Las molculas pequeas se asociaron con mayores probabilidades de lograr un PASI 90 en comparacin con los agentes sistmicos convencionales.

A nivel de frmaco, en cuanto a lograr un PASI 90, todos los agentes anti-IL17 y el guselkumab (un frmaco anti-IL23) fueron significativamente ms efectivos que los agentes anti-FNT alfa infliximab, adalimumab y etanercept, pero no que certolizumab. Ustekinumab fue superior a etanercept. No hubo diferencias claras entre infliximab, adalimumab y etanercept. Solo un ensayo evalu la eficacia de infliximab en esta red; por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con precaucin. Tofacitinib fue significativamente superior a metotrexato, y no hubo diferencias claras entre cualquiera de las otras molculas pequeas versus los tratamientos convencionales.

El metanlisis en red tambin mostr que ixekizumab, secukinumab, brodalumab, guselkumab, certolizumab y ustekinumab tuvieron un rendimiento superior al de otros frmacos cuando se compararon con placebo en cuanto a lograr un PASI 90: el frmaco ms efectivo fue ixekizumab (cociente de riesgos [CR] 32,45; intervalo de confianza [IC] del 95%: 23,61 a 44,60; Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) (superficie bajo la curva de jerarquizacin acumulativa) = 94,3; evidencia de confiabilidad alta), seguido de secukinumab (CR 26,55; IC del 95%: 20,32 a 34,69; SUCRA = 86,5; evidencia de confiabilidad alta), brodalumab (CR 25,45; IC del 95%: 18,74 a 34,57; SUCRA = 84,3; evidencia de confiabilidad moderada), guselkumab (CR 21,03; IC del 95%: 14,56 a 30,38; SUCRA = 77; evidencia de confiabilidad moderada), certolizumab (CR 24,58; IC del 95%: 3,46 a 174,73; SUCRA = 75,7; evidencia de confiabilidad moderada) y ustekinumab (CR 19,91; IC del 95%: 15,11 a 26,23; SUCRA = 72,6; evidencia de confiabilidad alta).

No se encontraron diferencias significativas entre todas las intervenciones y placebo con respecto al riesgo de efectos adversos graves (EAG): la jerarquizacin relativa indic que metotrexato se asoci con el mejor perfil de seguridad con respecto a todos los EAG (CR 0,23; IC del 95%: 0,05 a 0,99; SUCRA = 90,7; evidencia de confiabilidad moderada), seguido de ciclosporina (CR 0,23; IC del 95%: 0,01 a 5,10; SUCRA = 78,2; evidencia de confiabilidad muy baja), certolizumab (CR 0,49; IC del 95%: 0,10 a 2,36; SUCRA = 70,9; evidencia de confiabilidad moderada), infliximab (CR 0,56; IC del 95%: 0,10 a 3,00; SUCRA = 64,4; evidencia de confiabilidad muy baja), alefacept (CR 0,72; IC del 95%: 0,34 a 1,55; SUCRA = 62,6; evidencia de confiabilidad baja) y los esteres del cido fumrico (CR 0,77; IC del 95%: 0,30 a 1,99; SUCRA = 57,7; evidencia de muy baja confiabilidad). En los grupos placebo e intervencin se informaron eventos adversos cardacos graves, infecciones graves o neoplasias malignas. No obstante, los anlisis de los EAG se basaron en un nmero muy escaso de eventos con confiabilidad baja a muy baja para poco ms de la mitad de las estimaciones del tratamiento en total, y moderada para las otras. Por lo tanto, los resultados se deben considerar con precaucin.

Al considerar la eficacia (resultado PASI 90) y la aceptabilidad (resultado EAG), los tratamientos muy efectivos también tuvieron más EAG en comparación con los otros tratamientos, y ustekinumab, infliximab y certolizumab parecieron tener el mejor equilibrio entre eficacia y aceptabilidad.

Con respecto a los otros resultados de eficacia, PASI 75 y Physician Global Assessment (PGA) 0/1, los resultados fueron muy similares a los resultados para PASI 90.

La información sobre la calidad de vida a menudo se brindó de manera deficiente y faltó en un tercio de las intervenciones.

### Conclusiones de los autores

La presente revisión muestra que, en comparación con placebo, los productos biológicos ixekizumab, secukinumab, brodalumab, guselkumab, certolizumab y ustekinumab son las mejores opciones para lograr un PASI 90 en los pacientes con psoriasis moderada a grave según evidencia de confiabilidad moderada a alta. A nivel de clase, los tratamientos biológicos anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 y anti-FNT alfa también fueron significativamente más efectivos que las moléculas pequeñas y los agentes sistémicos convencionales. Esta evidencia del MR se limita al tratamiento de inducción (los resultados se midieron entre las 12 y 16 semanas después de la asignación al azar) y no son suficientemente relevantes para una enfermedad crónica. Además, se encontraron números escasos de estudios para algunas de las intervenciones, y es posible que la edad (media de la edad 44 años) y el nivel alto de gravedad de la enfermedad (PASI 20 al inicio) no sean característicos de los pacientes que se atienden en la práctica clínica diaria.

Otro motivo de preocupación importante es que los ensayos a corto plazo no proporcionan datos de seguridad suficientes y en ocasiones con un informe deficiente, por lo que no aportan evidencia útil para crear un perfil de riesgos fiable de los tratamientos. De hecho, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los EAG entre las intervenciones evaluadas y placebo. El metotrexato pareció tener el mejor perfil de seguridad, pero la evidencia fue de calidad muy baja a moderada, por lo que no hubo seguridad acerca de esta jerarquización. Para aportar información a largo plazo sobre la seguridad de los tratamientos incluidos en esta revisión, también será necesario evaluar estudios no aleatorios e informes posteriores a la comercialización publicados por los organismos reguladores.

En cuanto a los estudios de investigación futuros, se necesitan ensayos aleatorios que comparen directamente agentes activos una vez que se establezca evidencia de alta calidad de los efectos beneficiosos en comparación con placebo, incluidos ensayos directos entre las moléculas convencionales sistémicas y pequeñas, y entre los agentes biológicos (anti-IL17 versus anti-IL23, anti-IL23 versus anti-IL12/23, anti-FNT alfa versus anti-IL12/23). Los ensayos futuros también deben realizar análisis sistemáticos de subgrupos (p.ej. evaluar pacientes sin tratamiento biológico previo, por la gravedad inicial de la psoriasis, por la presencia de artritis psoriásica, etc.). Finalmente, es necesario armonizar las medidas de resultado en los ensayos de psoriasis, y los investigadores deben considerar los efectos beneficiosos a medio y largo plazo, la seguridad de las intervenciones y la seguridad comparativa de los diferentes agentes.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Fármacos sistémicos (orales o inyectados) para la psoriasis

#### ¿Cuál es el objetivo de esta revisión?

El objetivo de esta revisión fue comparar diferentes fármacos sistémicos (orales o inyectados que funcionan en todo el cuerpo) utilizados para tratar la psoriasis crónica en placas en pacientes adultos (más de 18 años de edad), para determinar cuál es el más seguro y efectivo para aclarar la psoriasis. Se deseaba calificar los fármacos según su seguridad y cuán bien funcionan, para ayudar a desarrollar una vía de tratamiento para los pacientes con psoriasis crónica en placas. Se recopilaron y analizaron todos los estudios relevantes para responder a esta pregunta y se encontraron 109 estudios.

#### Mensajes clave

Los resultados mostraron que una selección de los tratamientos de la clase de los fármacos biológicos parecen ser los fármacos sistémicos más efectivos para lograr una puntuación de psoriasis crónica en placas de PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 90, lo que se traduce en una mejoría del 90% en la psoriasis desde el comienzo del estudio. No se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos graves (EAG) (es decir, los efectos secundarios graves) cuando se comparó cualquiera de los tratamientos evaluados con placebo. Sin embargo, la evidencia fue de calidad muy baja a moderada, por lo que no existe seguridad acerca de estos resultados.

Para algunas de las intervenciones se encontraron números escasos de estudios, por lo que es necesario realizar más estudios de investigación para comparar directamente los fármacos sistémicos entre sí en lugar de compararlos con placebo (una sustancia inactiva) (una vez que se haya establecido el efecto versus placebo con evidencia de alta calidad). Además, se necesitan estudios a más largo plazo que proporcionen evidencia acerca del efecto beneficioso y la seguridad de los fármacos sistémicos y comparar sus perfiles de seguridad. De hecho, los resultados de esta revisión se limitan al tratamiento de inducción (es decir, los resultados se midieron hasta las 24 semanas después que los participantes se asignaron al grupo de tratamiento), lo que no es una opción apropiada de tratamiento para una enfermedad crónica.

La confiabilidad de la evidencia se consideró muy baja (principalmente los fármacos convencionales) a alta (principalmente los fármacos biológicos). La confiabilidad de la evidencia se disminuyó debido al riesgo de sesgo (inquietudes por los métodos de los estudios) y más tarde por los resultados inconsistentes o la imprecisión (inexactitud).

### ¿Qué se estudió en la revisión?

La psoriasis se caracteriza por zonas de piel roja escamosa cubierta con escamas (conocidas como placas) u otros efectos inflamatorios que se observan en la piel o las articulaciones, o ambas. La psoriasis es causada por una respuesta anormal dentro del sistema inmunológico en personas que pueden tener una predisposición genética a la afección.

Aproximadamente el 2% de la población presenta psoriasis y el 90% de estos pacientes tienen psoriasis en placas. Alrededor del 10% al 20% de los pacientes con psoriasis crónica en placas necesitará recibir tratamientos sistémicos. La psoriasis repercute sobre la calidad de vida, incluida la vida psicosocial de los pacientes.

Se compararon 19 fármacos sistémicos al identificar estudios que compararon uno o más de estos fármacos con placebo o con otro fármaco para tratar las formas moderadas a graves de la psoriasis en placas en pacientes adultos que estaban en cualquier estadio del tratamiento. Los fármacos que se evaluaron fueron los tratamientos sistémicos convencionales (un grupo variado de tratamientos que son los más antiguos administrados para aclarar la psoriasis), los productos biológicos (tratamientos que utilizan sustancias hechas a partir de organismos vivos, o versiones sintéticas, dirigidas al sistema inmunológico) y las moléculas pequeñas (que afectan a moléculas dentro de las células inmunitarias). Se incluyeron los estudios con participantes que también pueden haber presentado artritis psoriásica. Los resultados principales de interés fueron el logro de un PASI 90 y cualquier efecto secundario grave que se consideró se asoció con los fármacos.

Se combinaron todos los estudios para permitir el análisis indirecto de los tratamientos, de manera que se pudieran comparar entre sí (metanálisis en red).

### ¿Cuáles son los principales resultados de la revisión?

Los 109 estudios reclutaron a 39 882 pacientes (todos reclutados en hospitales) con psoriasis moderada a grave: 26 902 hombres y 12 384 mujeres; la edad promedio general fue 44 años, la puntuación media general de PASI al inicio del estudio fue 20 (rango: 9,5 a 39), lo que indica un nivel alto de gravedad de la enfermedad. La mayoría de los estudios ( $n = 73$ ) compararon el fármaco sistémico con un tratamiento placebo, 25 ensayos compararon tratamientos sistémicos con otros tratamientos sistémicos y 11 ensayos compararon tratamientos sistémicos con tratamientos sistémicos y placebo. La mayoría de los estudios fueron a corto plazo, y 86 ensayos fueron multicéntricos (de dos a 231 centros).

Los resultados presentados se midieron a las 12 a 16 semanas después que los participantes de los estudios se asignaran al azar.

Los resultados mostraron que, en comparación con placebo, todos los tratamientos (evaluados en los siguientes grupos: anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 y anti-FNT alfa [es decir, tratamientos conocidos como productos biológicos]; tratamientos con moléculas pequeñas; otros productos biológicos; y agentes sistémicos convencionales) fueron más efectivos para tratar la psoriasis cuando se evaluaron mediante un índice que requirió el 90% de mejoría (PASI 90).

Con respecto al mismo resultado (PASI 90), los tratamientos biológicos anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 y anti-FNT alfa parecieron funcionar mejor que las moléculas pequeñas y los agentes sistémicos convencionales; y las moléculas pequeñas se asociaron con un mejor resultado en comparación con los agentes sistémicos convencionales. (IL es la abreviatura de interleucina; FNT es la abreviatura de factor de necrosis tumoral; ambos son tipos de citoquinas. La citoquina afecta el comportamiento de la célula.)

En cuanto a los fármacos individuales, nuevamente, cuando se evalúa la capacidad de lograr un PASI 90, todos los fármacos anti-IL17 y guselkumab (una fármaco anti-IL23) fueron más efectivos que los fármacos anti-FNT alfa infliximab, adalimumab y etanercept, pero no que certolizumab. Ustekinumab (un fármaco IL-12/-23) fue mejor que etanercept. No hubo diferencias claras entre infliximab, adalimumab y etanercept. Tofacitinib (una molécula pequeña) fue superior a metotrexato (un agente sistémico convencional), y no se encontraron diferencias entre las otras moléculas pequeñas y los fármacos convencionales.

Evaluated versus placebo, seis fármacos biológicos funcionaron mejor para aclarar las lesiones de la psoriasis. Estos fármacos se clasificaron de la siguiente manera (el más efectivo primero): ixekizumab, secukinumab (ambos según evidencia de confiabilidad alta), brodalumab, guselkumab, certolizumab (todos según evidencia de confiabilidad moderada), y ustekinumab (evidencia de confiabilidad alta). Al considerar los resultados PASI 75 y la Physician Global Assessment (PGA) 0/1 (es decir, lograr una mejoría del 75% y lograr una puntuación PGA de 0 ó 1), los resultados fueron muy similares a los resultados para PASI 90.

En el riesgo de efectos secundarios graves, no hubo diferencias claras entre todos los fármacos sistémicos comparados con el tratamiento placebo. Metotrexato tuvo un mejor perfil de seguridad (según evidencia de confiabilidad moderada), seguido de ciclosporina (evidencia de confiabilidad muy baja), certolizumab (evidencia de confiabilidad moderada), infliximab (evidencia de confiabilidad muy baja), alefacept (evidencia de confiabilidad baja) y los ésteres del ácido fumárico (evidencia de confiabilidad muy baja) (todo estos son tratamientos convencionales excepto certolizumab, infliximab [fármacos anti-FNT alfa] y alefacept [que se clasifica en "otros productos

biológicos"])). En los grupos placebo e intervención se informaron eventos adversos cardíacos graves, infecciones graves o neoplasias malignas. Sin embargo, el número de efectos secundarios graves fue muy escaso y las conclusiones se basan en evidencia de calidad baja a muy baja (para poco más de la mitad de los resultados) o moderada, por lo que se deben interpretar con precaución. Con los tratamientos más efectivos (en cuanto a lograr un PASI 90) se informaron números mayores de efectos secundarios; ustekinumab, infliximab y certolizumab parecieron tener el mejor equilibrio entre efectividad y efectos secundarios.

En todos los estudios se registró poca información acerca de la calidad de vida; un tercio de los fármacos estudiados no tuvo datos sobre la calidad de vida.

### **¿Cuál es el grado de actualización de esta revisión?**

Se hicieron búsquedas de estudios que se habían publicado hasta diciembre 2016.