

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de Ixekizumab para el tratamiento de Artritis psoriásica en Colombia (protocolo)

Versión 1

Febrero de 2019

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Autores

Metodólogos

Laura Van der Werf Cuadros. MD, MSc en Política en Salud, Innovación y Gerencia. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Funciones: formulación de la pregunta, elaboración del protocolo; búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica y síntesis de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Nathaly Garzón Orjuela. ND, MSc Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología Clínica. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia. Médico. Estudiante de Doctorado de Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix

Expertos temáticos

Daniel Fernández, Reumatólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

Serio Alexander Mora Alfonso, Reumatólogo, Hospital Universitario La Samaritana, Universidad de la Sabana

Andrés Garzón, Internista, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

María Margarita Tamayo, Dermatóloga, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Eli Lilly and company, en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud para el año 2019.

Fuentes de financiación

Eli Lilly and company

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del grupo desarrollador constituido por los autores.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403

<http://www.neuroeconomix.com/> - lauravdw@neuroeconomix.com

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

1. Objetivo y Alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de Ixekizumab en el tratamiento de artritis psoriásica

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de Ixekizumab para pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) de síntesis y agentes anti TNF alfa en Colombia frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud en el marco de la Actualización Integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC) que busca determinar las tecnologías en salud que harán parte del mecanismo de protección colectiva.

2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

- En pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) convencionales y agentes anti TNF alfa., ¿cuál es la efectividad y seguridad de Ixekizumab comparado con Inhibidores de TNF alfa (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), biológicos (Secukinumab, Ustekinumab), para respuesta al tratamiento (ACR, PASI), calidad de vida (Sf-36 EQ-5D), limitación en actividades (HAQ-DI).

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

La población, comparadores y desenlaces se delimitaron a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

Además, se complementó la consulta con una rápida búsqueda de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

- Se revisó la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para construir un listado preliminar de desenlaces.
- Se identificó en la literatura las diferencias mínimas clínicamente importantes (DMCI) de los desenlaces incluidos en la pregunta PICOT.
- Se verificó la vigencia del registro sanitario, mediante consulta en la página web del instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA).

Esta pregunta surgió del refinamiento y validación por especialistas en Reumatología, Dermatología, Medicina Interna y metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes y sus cuidadores en relación con desenlaces de interés; para este grupo, los desenlaces más relevantes fueron: respuesta al tratamiento (medida por medio de los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), criterios EULAR, y por el índice de severidad del área de psoriasis (PASI)), limitación de actividades medida por el medio del cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de discapacidad (HAQ-DI), calidad de vida relacionada con la salud (medida por el Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI), el cuestionario de salud SF-36 y el cuestionario de salud EQ5D) y otras manifestaciones características de la artritis psoriásica (Índice de Entesitis de Leeds (LEI) índice de severidad de psoriasis ungueal (NAPSI). Para cada desenlace se estableció la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI).

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1 Pregunta de evaluación en estructura PICOT

<p>Población</p> <p>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio</p>	<p><i>Pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMES) convencionales o agentes anti TNF alfa.</i></p>
<p>Intervención</p> <p>La tecnología en salud de interés</p>	<p><i>Ixequizumab</i></p> <p><i>Propósito de uso de la tecnología: tratamiento</i></p> <p><i>Ámbito de uso: ambulatorio.</i></p> <p><i>Modalidad del tratamiento (monoterapia, tratamiento coadyuvante, terapia secuencial, etc.) junto con la</i></p> <p><i>línea terapéutica</i></p>
<p>Comparación</p> <p>Las alternativas disponibles para el manejo de la</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de TNF-alfa <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • Infliximab • Adalimumab • Golimumab

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

<p>condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumab pegol • Otros biológicos <ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab • Ustekinumab
<p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><i>Desenlaces críticos para la toma de decisiones y diferencias mínimas clínicamente importantes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento medida por medio de los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). La diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) es Mejora del 20% en el recuento de articulaciones adoloridas e inflamadas, y mejoría del 20% en 3 de las 5 medidas restantes de las medidas principales de ACR (2) • Respuesta al tratamiento medida por medio de criterios EULAR. La DMCI es la reducción en DAS y DAS28 entre 0.6 y 1.2, con un puntaje final DAS > .2.4 y <3.7 y DAS 28 > 3.2 y <5.1(3) • Respuesta al tratamiento medida por el índice de severidad del área de psoriasis (PASI). La DMCI es 75% de reducción en el puntaje PASI de acuerdo con los expertos consultados. • La calidad de vida relacionada con la salud medida por el Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI). La DMCI es un cambio en el puntaje de 4.(4) • Limitación de actividades medida por el medio del cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de discapacidad (HAQ-DI). La DMCI es disminución \geq a 0.35 puntos desde la línea de base. (5) • Índice de Entesitis de Leeds (LEI) <p><i>Desenlaces importantes, mas no críticos para la toma de decisiones y diferencias mínimas clínicamente importantes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La calidad de vida relacionada con la salud medida por el cuestionario de salud SF-36. La DMCI es un cambio de 2.5 a 5 puntos (6) • La calidad de vida relacionada con la salud medida por el cuestionario de salud EQ5D. La DMCI es un cambio de 0.03 a 0.52.(7) • Afectación ungueal medida por el índice de severidad de psoriasis ungueal (NAPSI). <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuberculosis <p>Candidiasis</p> <p><i>Desenlaces críticos para la toma de decisiones y diferencias mínimas clínicamente importantes:</i></p>

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos serios <p><i>Desenlaces importantes, mas no críticos para la toma de decisiones y diferencias mínimas clínicamente importantes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones • Enfermedad inflamatoria intestinal • Neutropenia
Subgrupos de interés	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente a al menos dos terapias de (FAMEs) convencionales, ya sea solo o en combinación • Pacientes cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente a uno o más agentes anti TNF alfa.
Tipo de estudio Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación	Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (<i>overviews</i> , <i>umbrella</i> o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés.
Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta	
Los expertos recomendaron no utilizar la respuesta al tratamiento medida por medio de PsARC por considerar que es una escala muy nueva, por lo cual su uso no está extendido.	

3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos y pacientes o cuidadores respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos y pacientes. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (8).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Se contó con la participación de especialistas en Reumatología, Dermatología y Medicina Interna y dos pacientes con diagnóstico de Artritis Psoriásica

Con base en la categoría con el mayor número de votos, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Ocho de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos (ACR, EULAR, PASI, DLQI, HAQ-DI, LEI, cualquier evento adverso y eventos adversos serios), mientras que SF-36, EQ5D, NAPSI, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal y neutropenia fueron importantes, pero no críticos. Ningún desenlace fue considerado de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación de cada desenlace se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace (categoría con el mayor número de votos)

Desenlace	Categoría con el mayor número de votos
Respuesta al tratamiento: ACR20/50/70	4 - CRÍTICO
Respuesta al tratamiento: EULAR	5- CRÍTICO
Respuesta al tratamiento PASI 75/90/100	4-CRÍTICO
Limitación en actividades: HAQ-DI.	3-CRÍTICO
Calidad de vida relacionada con la salud: SF-36	4-IMPORTANTE
Calidad de vida relacionada con la salud: EQ-5D	3-IMPORTANTE
Calidad de vida relacionada con la salud: Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI)	3-CRÍTICO
Índice de Entesitis de Leeds (LEI)	3-CRÍTICO
Índice de severidad de psoriasis ungueal (NAPSI)	5-IMPORTANTE
Cualquier evento adverso	6-CRÍTICO
Eventos adversos serios	6-CRÍTICO
Neutropenia	5-IMPORTANTE
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	4-IMPORTANTE
Infecciones	3-IMPORTANTE

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos para la toma de decisiones y los desenlaces importantes, pero no críticos para la toma de decisiones.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
 - Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

- **Diseño, calidad metodológica y de reporte**

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (9).

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

4.2. Criterios de exclusión

- Estudios de psoriasis que incluyan pacientes con artritis psoriásica, pero que no incluyan análisis del subgrupo.

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

- Estudios de espondiloartropatías que incluyan pacientes con artritis psoriásica, pero que no incluyan análisis del subgrupo.

4.3. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

4.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (*Wiley*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el *Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL* (plataforma *Ovid*).

Se realizará una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

4.3.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores,

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

Referencias

1. Díaz M, Cañon L, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2018.
2. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):727–35.
3. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2(suppl 2):ii49-54.
4. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology.* 2015;230(1):27–33.
5. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol.* 2011 Nov;38(11):2461–5.
6. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care.* 2007 Dec;13 Suppl 9:S237-51.
7. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Apr;14(2):221–33.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines:

2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395–400.
9. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011.
10. Whiting P, Savovic J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225–34.
11. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect comparisons and network meta-analyses: Estimation of effects in the absence of head-to-head trials—part 22 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(47):803–8.
12. Schmetz A, Emich H. *The IQWiG Checklist for Indirect Comparison and Network Meta-Analyses*. The Evidence Forum: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG). 2017.
13. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:4–10.
14. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español)*. P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment>.