

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad
de ixekizumab para el tratamiento de la
espondiloartritis axial en Colombia
(protocolo)**

Versión 2

Junio de 2020

Efectividad y seguridad de ixekizumab para el tratamiento de la espondiloartritis axial

Autores

Metodólogos

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

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

Daniel Felipe Samacá. PS, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigador de Medicina Basada en la 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 Ávila MD, especialista en reumatología, reumatólogo Hospital Universitario San Ignacio, Profesor e investigador Universidad Javeriana.

Sergio Alexander Mora MD, especialista en reumatología, Jefe de Reumatología, Hospital Universitario la Samaritana; profesor clínico, Universidad de la Sabana.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Eli Lilly Interamerica Inc. – Colombia, en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud para el año 2020.

Fuentes de financiación

Eli Lilly Interamerica Inc. – Colombia

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.

Efectividad y seguridad de ixekizumab para el tratamiento de la espondiloartritis axial

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

1. Objetivo y Alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de ixekizumab en el tratamiento de pacientes con espondiloartritis axial radiográfica (espondilitis anquilosante) y espondiloartritis axial no radiográfica que no han respondido a la terapia convencional (AINES + terapia física).

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de ixekizumab, frente a su(s) comparador(es), en pacientes adultos con espondiloartritis axial radiográfica activa (espondilitis anquilosante) y espondiloartritis axial no radiográfica en Colombia. 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 los lineamientos establecidos 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 las siguientes preguntas de investigación:

- En pacientes adultos con espondiloartritis axial radiográfica activa (espondilitis anquilosante) que no han respondido a la terapia convencional, ¿cuál es la efectividad y seguridad de ixekizumab comparado con agentes anti-TNF α , otros inhibidores de la IL-17, inhibidores de la Janus quinasa (JAK) y ustekinumab, en la respuesta al tratamiento, actividad de la enfermedad, capacidad funcional, progresión radiográfica, calidad de vida y eventos adversos?
- En pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación que no han respondido a la terapia convencional, ¿cuál es la efectividad y seguridad de ixekizumab comparado con agentes anti-TNF α , otros inhibidores de la IL-17, inhibidores de la Janus quinasa (JAK) y ustekinumab, en la respuesta al tratamiento, actividad de la enfermedad, capacidad funcional, calidad de vida y eventos adversos?

Para formular las preguntas de investigación 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:

- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Efectividad y seguridad de ixekizumab para el tratamiento de la espondiloartritis axial

- 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 búsqueda rápida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios

- 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 identificaron en la literatura las diferencias mínimas clínicamente importantes (DMCI) de los desenlaces incluidos en la pregunta PICOT.

Esta pregunta fue validada por dos especialistas en reumatología y tres metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con los desenlaces de interés, siendo la respuesta al tratamiento, la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional y la calidad de vida los desenlaces más relevantes en este grupo.

En las Tablas 1 y 2 se presentan las preguntas de investigación desagregadas 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 - espondiloartritis axial radiográfica activa (espondilitis anquilosante)

Población Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Pacientes adultos con espondiloartritis axial radiográfica activa (espondilitis anquilosante) que no han respondido a la terapia convencional (AINES + terapia física)
Intervención La tecnología en salud de interés	Ixekizumab
Comparación Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa – anti-TNFα (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab o infliximab) - Inhibidores de la IL-17 (secukinumab, brodalumab) - Inhibidores de la Janus quinasa (JAK) (baricitinib, tofacitinib) - Inhibidores de la IL 12-23 (ustekinumab)
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>) Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Criterios de respuesta (Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS): ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 o ASAS remisión parcial - Actividad de la enfermedad (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI; AS Disease Activity Score - ASDAS)



Efectividad y seguridad de ixekizumab para el tratamiento de la espondiloartritis axial

tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidad funcional (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI) - Movilidad (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index- BASMI) - Índice de salud ASAS (ASAS-HI) - Progresión de la enfermedad (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score – mSASSS, MRI Spondyloarthritis Research Consortium of Canada scoring system - MRI-SPARCC) - Calidad de vida relacionada con la salud (SF-36, EQ-5D) - Consumo de antiinflamatorios no esteroideos (Nonsteroidal antiinflammatory drug intake according to the Assessment of SpondyloArthritis International Society Score) <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cualquier evento adverso - Eventos adversos serios - Interrupción o abandono del tratamiento por EA
Subgrupos de interés	Ninguno
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, 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	
Ninguna	

Tabla 2 Pregunta de evaluación en estructura PICOT - espondiloartritis axial no radiográfica

Población	Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación
Intervención	Ixekizumab
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa – anti-TNFα (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab o infliximab) - Inhibidores de la IL-17 (secukinumab) - Inhibidores de la Janus quinasa (JAK) (baricitinib, tofacitinib) - Inhibidores de la IL 12-23 (ustekinumab)

Efectividad y seguridad de ixekizumab para el tratamiento de la espondiloartritis axial

Desenlaces clínicos de efectividad	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Criterios de respuesta (Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS): ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 o ASAS remisión parcial - Actividad de la enfermedad (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI; AS Disease Activity Score - ASDAS) - Capacidad funcional (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI) - Movilidad (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index- BASMI) - Índice de salud ASAS (ASAS-HI) - Calidad de vida relacionada con la salud (SF-36, EQ-5D) - Consumo de antiinflamatorios no esteroideos (Nonsteroidal antiinflammatory drug intake according to the Assessment of SpondyloArthritis International Society Score) <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cualquier evento adverso - Eventos adversos serios - Interrupción o abandono del tratamiento por EA
Subgrupos de interés	Ninguno
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, umbrella o globales</i>), 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	
Ninguna	

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 (2).

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)		

Efectividad y seguridad de ixekizumab para el tratamiento de la espondiloartritis axial

Se contó con la participación de especialistas en reumatología y pacientes con diagnóstico de espondiloartritis axial.

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. En la primera pregunta (población con espondiloartritis axial radiográfica), seis de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos (criterios de respuesta (ASAS), actividad de la enfermedad, progresión de la enfermedad, cualquier evento adverso, eventos adversos serios e interrupción del tratamiento por EA), mientras que capacidad funcional, índice de salud (ASAS), calidad de vida relacionada con la salud, consumo de antiinflamatorios no esteroideos (ASAS-NSAID) y movilidad (BASMI) fueron importantes, pero no críticos.

En la segunda pregunta (población con espondiloartritis axial no radiográfica), cuatro de los desenlaces priorizados fueron clasificados como desenlaces críticos: criterios de respuesta (ASAS), actividad de la enfermedad, cualquier evento adverso y eventos adversos serios).

Ningún desenlace fue evaluado como de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación de cada desenlace se presenta en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace - espondiloartritis axial radiográfica activa (espondilitis anquilosante)

Desenlace	Puntuación media del grupo
Criterios de respuesta ASAS	7.67 - CRITICO
Actividad de la enfermedad (BASDAI; ASDAS)	8.67 - CRITICO
Capacidad funcional (BASFI)	6.33 - IMPORTANTE
Movilidad (BASMI)	6.33 - IMPORTANTE
Índice de salud ASAS (ASAS-HI)	6.67 - IMPORTANTE
Progresión de la enfermedad (mSASSS, MRI -SPARCC)	7 - CRITICO
Calidad de vida relacionada con la salud (SF-36, EQ-5D)	5.33 - IMPORTANTE
ASAS- NSAID	6.33 - IMPORTANTE
Cualquier EA	8.33 - CRITICO
Eventos adversos serios	8.67 - CRITICO
Interrupción o abandono del tratamiento por EA	7.33 - CRITICO



Efectividad y seguridad de ixekizumab para el tratamiento de la espondiloartritis axial

Tabla 4. Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace - espondiloartritis axial no radiográfica

Desenlace	Puntuación media del grupo
Criterios de respuesta ASAS	7 - CRITICO
Actividad de la enfermedad (BASDAI; ASDAS)	8 - CRITICO
Capacidad funcional (BASFI)	6.5 - IMPORTANTE
Movilidad (BASMI)	6 - IMPORTANTE
Índice de salud ASAS (ASAS-HI)	6 - IMPORTANTE
Calidad de vida relacionada con la salud (SF-36, EQ-5D)	5.5 - IMPORTANTE
ASAS- NSAID	6 - IMPORTANTE
Cualquier EA	7 - CRITICO
Eventos adversos serios	7.5 - CRITICO
Interrupción o abandono del tratamiento por EA	6 - 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.

Efectividad y seguridad de ixekizumab para el tratamiento de la espondiloartritis axial

- 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 (3).

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

4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

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 (3).

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*).

Efectividad y seguridad de ixekizumab para el tratamiento de la espondiloartritis axial

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, 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.

4.4. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias basada en título y resumen, se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Dos revisores realizarán la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumirán mediante un diagrama PRISMA.

4.5. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones sistemáticas: ROBIS
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o metanálisis en red: IQWiG
- Ensayos clínicos: herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: ROBINS-I

4.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características y resultados de los estudios incluidos se reportarán mediante una descripción narrativa, o en tablas de evidencia. Se contemplará la posibilidad de llevar a cabo un metanálisis *de novo*, ante la ausencia de una medida combinada del efecto en las revisiones seleccionadas, o un metanálisis de comparaciones indirectas en caso de no disponer de evidencia directa entre la intervención de interés y sus comparadores, considerando previamente la disponibilidad de estudios primarios con baja heterogeneidad y un comparador común.

La calidad del conjunto de la evidencia será evaluada con el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), para lo cual se incluirá un perfil de evidencia para las comparaciones y desenlaces de interés.

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, Peña E, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. 2014.
2. 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.
3. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.