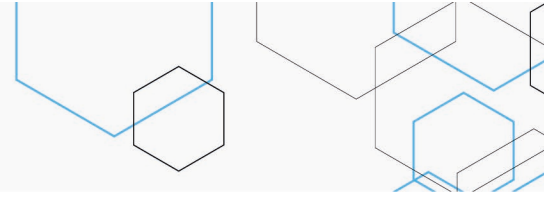


Ixekizumab para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en pacientes adultos con falla terapéutica, contraindicación o intolerancia al adalimumab



Tecnología: Ixekizumab.

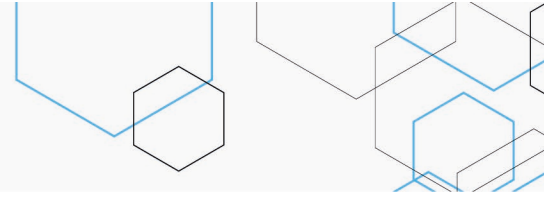
Indicación: Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos con falla terapéutica, contraindicación o intolerancia al adalimumab, por lo que son candidatos para la segunda etapa del tratamiento.

Demandante: Eli Lilly do Brasil LTDA.

Introducción: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, frecuentemente con manifestaciones cutáneas, ungueales y articulares, y un curso recurrente y remitente. Con distribución similar en ambos sexos y siendo más frecuente entre la tercera y cuarta décadas de la vida, su prevalencia en Brasil se estima entre el 1,31% y el 2,5%. En el Sistema Único de Salud (SUS) se garantiza el acceso de los pacientes a los tratamientos recomendados en las directrices terapéuticas, iniciando con medicamentos tópicos, pasando a otras opciones como fototerapia, medicamentos orales e inyectables según la gravedad. Los fármacos sistémicos de primera línea son el metotrexato, la acitretina y la ciclosporina. En caso de falla de estos fármacos, existen otros cuatro fármacos biológicos disponibles: dos de la clase anti-TNF (adalimumab y etanercept) y dos de la anti-interleucina (anti-IL12/23 [ustekinumab] y anti-IL17 [secukinumab]).

Pregunta: ¿Ixekizumab es eficaz, seguro y costo-efectivo en comparación con las terapias sistémicas biológicas aprobadas por Conitec (ustekinumab y secukinumab) para la segunda etapa del tratamiento biológico de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave?

Evidencias científicas: Se realizó una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane con metanálisis en red para comparar y calificar los agentes sistémicos convencionales y biológicos para pacientes con psoriasis de moderada a grave según su eficacia y seguridad. A partir de una amplia búsqueda, se incluyeron 140 estudios en la revisión que evaluaron 19 tratamientos con un total de 51.749 participantes asignados al azar y edad promedio de 45 años. Todos los resultados (excepto dos estudios) se limitaron a la fase de inducción (de 8 a 24 semanas después de la asignación al azar). Los problemas con el cegamiento de los pacientes y del personal (realización) y evaluadores fueron los riesgos identificados con mayor frecuencia. Entre otros riesgos, la mayoría de los estudios declararon el financiamiento por parte de compañías farmacéuticas, y 22 estudios no informaron la fuente de financiamiento. Con respecto al resultado PASI 90, el metanálisis en red mostró que los dos fármacos anti-IL17 ixekizumab y secukinumab fueron significativamente más efectivos que ustekinumab y adalimumab. Además, la clase de los fármacos anti-IL17 también se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar un PASI 75 en comparación con otras clases. En cuanto al resultado de Efectos Adversos Graves (EAG), los fármacos infliximab, ixekizumab y secukinumab se asociaron con un mayor riesgo de EAG que el metotrexato. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los anti-IL17 y un mayor riesgo de eventos adversos en general en comparación con los anti-IL23 y anti-IL12/23. La certeza de la evidencia de



efectividad de ixekizumab se consideró moderada en los resultados de efectividad (debido a inconsistencias) y efectos adversos graves (debido a imprecisión).

Evaluación económica: Considerando que el “análisis de costeo por respuesta” presentado por el demandante carece del rigor metodológico de las evaluaciones económicas completas, se desarrolló un nuevo modelo de costeo-efectividad para evaluar todas las opciones disponibles en el SUS y en análisis por Conitec para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave. Con base en la propuesta del modelo ampliamente difundido y diseñado por investigadores de la Universidad de York, se construyó un modelo de árbol de decisión (período de inducción) combinado con un modelo de Markov (período de mantenimiento) para evaluar los costos y consecuencias en términos de años de vida ajustados por calidad (QALY, por su sigla en inglés) con las siguientes estrategias de tratamiento: ixekizumab; secukinumab; ustekinumab; risankizumab; adalimumab e infliximab. A partir de los resultados del modelo, utilizando el enfoque de frontera de eficiencia, se observó que los tratamientos con infliximab (dominancia simple) y secukinumab (dominancia extendida) fueron dominados (menos efectivos y más costosos) por los tratamientos con adalimumab, ustekinumab e ixekizumab. El tratamiento con risankizumab demostró tener una efectividad similar al ixekizumab, pero a un costo más alto. Al realizar el análisis de umbral utilizando el enfoque de frontera de eficiencia, se observó que sería necesario reducir el precio de los medicamentos secukinumab, ixekizumab y risankizumab en al menos un 10,74%, 9,08% y 55,09%, respectivamente, para que fueran sean considerados costo-efectivos. En la curva de aceptabilidad, a medida que aumentó la disposición a pagar, adalimumab fue el tratamiento con mayor probabilidad de ser costo-efectivo, seguido de ustekinumab y ixekizumab.

Análisis de impacto presupuestario: Tras un análisis crítico del análisis de impacto presupuestario presentado por el demandante, Conitec consideró el modelo adecuado y en concordancia con discusiones previas. Sin embargo, algunos de sus datos fueron revisados y actualizados resultando en nuevos valores de impacto. En su análisis original el demandante presentó un ahorro de R\$ 14.322.953,00, pero después de actualizar costos y tasa de falla al adalimumab, el impacto incremental se estimó en R\$ 4.052.249,89 en cinco años.

Recomendaciones internacionales: El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE por su sigla en inglés) y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH por su sigla en inglés) recomiendan ixekizumab para la psoriasis en placas.

Escaneo del horizonte tecnológico: Se identificaron siete medicamentos potenciales para la psoriasis de moderada a grave en pacientes adultos con falla en la primera etapa de la segunda línea de tratamiento: apremilast, bimekizumab, BMS-986165, brodalumab, guselkumab, mirikizumab y piclidenoson.

Consideraciones: A partir de las estimaciones de efectividad comparativa obtenidas del metanálisis en red, se observó que ixekizumab y secukinumab fueron significativamente más

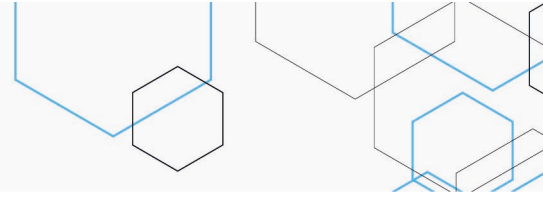
efectivos que ustekinumab y adalimumab. En relación a la seguridad, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los anti-IL17 y un mayor riesgo de eventos adversos en general en comparación con los anti-IL23 y anti-IL12/23. La certeza de la evidencia de efectividad se consideró moderada en los resultados de efectividad y seguridad de ixekizumab. En la curva de aceptabilidad según la disposición a pagar, adalimumab fue el tratamiento con mayor probabilidad de ser costo-efectivo, seguido de ustekinumab y ixekizumab. Mediante una reducción razonable del precio, ixekizumab podría presentar un perfil de costo-efectividad similar a los tratamientos más efectivos disponibles en el SUS. En el modelo de impacto presupuestario actualizado, el impacto incremental sería de R\$ 4.052.249,89 en cinco años con la incorporación de ixekizumab en el ámbito del SUS.

Recomendación inicial: Conitec, en su 85ª Reunión Ordinaria, el 4 de febrero de 2020, recomendó la no incorporación de ixekizumab en el ámbito del SUS para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en pacientes adultos con falla terapéutica, contraindicación o intolerancia al adalimumab. Se consideró que, si bien ixekizumab se asocia a beneficios incrementales en términos de efectividad, su eficiencia (costo-efectividad) es inferior a los tratamientos ya disponibles en el SUS con base en el precio propuesto por el fabricante. La materia se puso a disposición para consulta pública.

Consulta pública: Se recibieron 142 contribuciones técnico-científicas y 280 contribuciones de experiencia u opinión, y la mayoría no estuvo de acuerdo con la recomendación preliminar. Los principales puntos planteados fueron la necesidad de más alternativas terapéuticas o mecanismos de acción y superioridad entre los tratamientos disponibles. Además, se presentaron nuevas propuestas de precios y limitaciones del análisis preliminar. El laboratorio fabricante presentó una nueva propuesta de precio equivalente a una reducción del 2,7% en el precio inicial. En el modelo actualizado, ixekizumab sería una opción más costo-efectiva que secukinumab, pero menos costo-efectiva que risankizumab que también se encontraba en análisis. En el modelo de impacto presupuestario actualizado, los ahorros serían de hasta R\$ 37.955.681,00 en cinco años con la incorporación de ixekizumab en la misma línea e indicación de secukinumab. Después del análisis de las contribuciones recibidas a la consulta pública, y teniendo en cuenta la superioridad de ixekizumab frente al adalimumab y ustekinumab, limitaciones de los modelos presentados, experiencias profesionales y personales con el tratamiento y las nuevas propuestas de precios, el Plenario de Conitec consideró que no había razones suficientes para cambiar la recomendación preliminar desfavorable a la incorporación de ixekizumab, con base en el análisis de costo-efectividad, en el ámbito del SUS.

Recomendación final: Los miembros de Conitec presentes en la 89ª Reunión Ordinaria, el 6 de agosto de 2020, decidieron por unanimidad recomendar la no incorporación de ixekizumab en el ámbito del SUS para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en pacientes adultos con falla terapéutica, contraindicación o intolerancia al adalimumab.

Decisión: No incorporar ixekizumab para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en pacientes adultos con falla terapéutica, contraindicación o intolerancia al adalimumab, en



el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 27, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 160, sección 1, página 117, el 20 de agosto de 2020.

