



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Informes de posicionamiento terapéutico: utilidad y transparencia



Treatment Appraisal Reports: Usefulness and Transparency

L. Puig^a, J.M. Carrascosa^b, J. Notario^c e I. Belinchón^{d,*},
en nombre del Grupo de Psoriasis de la AEDV

^a Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Barcelona, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

La evaluación y autorización de nuevos medicamentos, una vez aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), abre un proceso de decisión sobre su precio y financiación en el Sistema Nacional de Salud, y su eventual incorporación a la práctica asistencial. En este proceso intervienen las estructuras de evaluación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Dirección General de Cartera Básica del Servicio Nacional de Salud y Farmacia (DGCBSF) y los departamentos equivalentes de las comunidades autónomas (CC.AA.), que eventualmente asumen el gasto correspondiente al tratamiento farmacológico. Esta evaluación sucesiva puede ser redundante, consume recursos y lleva a desigualdades, lo que llevó en 2013 a establecer un acuerdo de colaboración en red coordinada (Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico [GCPT]) para la elaboración de un informe de posicionamiento terapéutico (IPT) destinado, más allá de la autorización del medicamento, a ofrecer información relevante y basada en la evidencia científica disponible de la posición que el nuevo medicamento (o su nueva indicación) ocupa en el mercado en comparación con

otros medicamentos ya existentes¹. Los informes son elaborados por un Grupo de Evaluación integrado por la AEMPS y 2 CC.AA. que redactan el informe final, este se remite a la DGCBSF para la decisión de precio y financiación, incorporando aspectos de evaluación económica comparativa e impacto presupuestario.

Los IPT «contendrán, en una primera fase, la evaluación de la eficacia y la seguridad comparada, así como los criterios de uso y seguimiento. Opcionalmente, podrá(n) incluir una evaluación económica a juicio del GCPT. En una segunda fase, tras el procedimiento de fijación de precio y financiación, incorporará(n) siempre la valoración económica y de impacto presupuestario»¹.

Resulta interesante comparar este diseño centralizado con participación de las CC.AA. con el de otros equivalentes (en gran medida referentes) en el ámbito europeo.

En Inglaterra, el National Institute of Clinical Excellence (NICE) se estableció en 1999 como una autoridad sanitaria especial destinada a reducir la variabilidad en la disponibilidad y calidad de los tratamientos en el *National Health Service*². El proceso de evaluación está perfectamente definido, e incluye datos de evidencia clínica y datos de evidencia económica, con participación de la industria farmacéutica en el aporte de datos para la evaluación³. La aprobación o no del fármaco puede estar condicionada por

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belinchon.isa@yahoo.es (I. Belinchón).

un descuento individualizado y confidencial que consta de forma explícita en el informe público, y en la mayoría de los casos la compra es centralizada.

En Alemania, a partir del 1 de enero de 2011, se asignó al Comité Conjunto Federal (Gemensamer Bundesausschuss [G-BA]) y al Instituto de Calidad y Eficiencia en Atención Sanitaria (IQWiG) la responsabilidad de evaluar el beneficio de los fármacos de nueva autorización, y de regular su precio y reembolso por los proveedores de seguros sanitarios⁴. Las compañías farmacéuticas están obligadas a remitir un dossier con las características de eficacia y las valoraciones farmacoeconómicas, que es sometido a evaluación en un proceso altamente transparente⁵. Después de esto se asigna un precio de referencia que es reevaluado al cabo de aproximadamente un año. Por lo que se refiere a los fármacos biológicos con indicaciones dermatológicas, el dermatólogo puede prescribirlos y se dispensan en las farmacias «de calle», a diferencia de la situación en España, en la que son considerados «Medicamentos hospitalarios de dispensación ambulatoria». Por lo general, el G-BA tiende a aplicar criterios más estrictos de comparación de efectividad que el NICE⁶.

Los IPT se han venido considerando útiles como documentos de referencia tanto para los organismos de evaluación de las consejerías de salud de las diferentes CC.AA. como para los propios profesionales sanitarios implicados, por su contenido fundamentado en la evidencia científica y el análisis realizado, en su conjunto, riguroso. Las referencias de índole farmacoeconómica y de coste-beneficio han sido habitualmente escasas, lo que no es de extrañar, dada la naturaleza en principio descentralizada de la compra o reembolso en España.

En los últimos IPT de agentes biológicos con indicaciones dermatológicas han aparecido, sin embargo, consideraciones finales en aparente contradicción con el contenido del propio IPT. Estas se incluyen directamente en el apartado de conclusiones, sin análisis, justificación razonada o referencias bibliográficas que las apoyen. Este hecho resulta relevante ya que son estas consideraciones finales las que condicionarán el uso del fármaco, con importantes implicaciones para las administraciones que gestionan los recursos disponibles y para los pacientes, como receptores del fármaco¹.

Un claro ejemplo de esta evolución puede encontrarse en el IPT de guselkumab⁷, el último fármaco biológico evaluado para el tratamiento de la psoriasis, aunque la reflexión puede extenderse a la realizada con respecto a dupilumab⁸, el primer fármaco biológico presentado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave y al redactado en referencia a la aprobación de ixekizumab, un fármaco anti-IL17, en artropatía psoriásica.

Guselkumab (Tremfya[®]) es el primer medicamento biológico de una clase terapéutica formada por anticuerpos monoclonales dirigidos contra la subunidad p19 de la molécula de IL-23 aprobado por la EMA en noviembre de 2017 para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico⁹.

El IPT, del que constan como autores la AEMPS y representantes de las CC.AA. de Galicia y Castilla-La Mancha, emite unas consideraciones finales en las que indica que su uso debe restringirse «al tratamiento de la psoriasis en placas de moderada-grave en adultos que no hayan respondido a

la terapia sistémica convencional y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF»⁷, posicionamiento inédito en la terapia biológica de la psoriasis en nuestro país.

La redacción del texto indica que «guselkumab posee una elevada eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave, con un perfil de seguridad similar a otros biológicos, y un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo. Guselkumab es una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA. En pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el principio, guselkumab podría ser una opción terapéutica adecuada»⁷. Es decir, una redacción prácticamente idéntica a las consideraciones finales redactadas en los IPT de los fármacos anti-IL-17 secukinumab (Cosentyx[®]) e ixekizumab (Taltz[®]) y el antagonista del receptor de IL-17 brodalumab (Kyntheum[®]), aprobados en julio de 2015, julio de 2016 y agosto de 2018, respectivamente¹. Los respectivos IPT finalizan afirmando que «En la selección de x (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab) u otros fármacos de elevada eficacia en esta indicación, será necesario considerar criterios de eficiencia». Es decir que, en ausencia de un estudio de costes o farmacoeconómico incluido en el IPT, deja en manos de los organismos de HTA de las CC.AA. el eventual posicionamiento en función de la variabilidad de los precios, lo que permite una flexibilidad razonable.

Ante este cambio de criterio, el destinatario del IPT —se trate de del organismo gestor autonómico, el profesional implicado o el propio paciente— puede preguntarse qué motivos o justificación subyacen a este cambio restrictivo aplicado a guselkumab.

Este viraje en los criterios de posicionamiento se ha podido observar también en otros ámbitos, como en el IPT redactado a propósito de la aprobación de ixekizumab (Taltz[®]), en artropatía psoriásica (enero de 2019)¹⁰. Las consideraciones finales del GCPT establecen que «Las condiciones de financiación han restringido el uso de ixekizumab a pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF». Esta restricción, de nuevo, no se había aplicado a secukinumab (Cosentyx[®]), otro fármaco biológico anti-IL-17, en su correspondiente IPT (abril de 2016)¹¹ en la indicación de artritis psoriásica. En aquel se afirmaba que «Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas —dentro de las terapias biológicas disponibles, todas ellas financiadas para pacientes con artritis psoriásica que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional—, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia».

Es decir, que sin el soporte de estudio farmacoeconómico alguno que pueda ser contrastado o revisado, los últimos posicionamientos en el IPT plantean una discriminación injustificada entre fármacos a pesar de conclusiones muy similares en la evaluación de la evidencia en cuanto a eficacia y seguridad.

En ambos casos parece claro que el objetivo que subyace es el de condicionar el posicionamiento de estos —y cualquier otro fármaco biológico venidero— en el ámbito

de la psoriasis o la artritis psoriásica al uso previo de los biosimilares de anti-TNF.

La incorporación de los biosimilares en el tratamiento de primera línea de la psoriasis y la artritis psoriásica, que no permiten mejores prestaciones con respecto al original, pero sí posiblemente un precio más bajo y, por lo tanto, una mejor relación coste-efectividad, es relevante y deseable para la sostenibilidad del sistema. Sin embargo, debe basarse siempre en criterios de eficiencia, y justificarse a partir de estudios de coste-efectividad y de transparencia. En este sentido, en ausencia de un estudio de eficiencia al respecto, el primer párrafo de las «Consideraciones finales del GCPT en el IPT de guselkumab no se corresponde con la evidencia científica disponible y ni siquiera es coherente con el propio texto del IPT. Los fármacos anti-TNF presentan en todos los casos una eficacia inferior a guselkumab y en general un perfil de seguridad e inmunogenicidad menos favorable¹²⁻¹⁴.

Tomando la respuesta PASI 90 en el *endpoint* como referencia, las comparaciones directas e indirectas permiten sugerir que, entre los biológicos que se administran por vía subcutánea, secukinumab, ixekizumab, brodalumab y guselkumab son los más eficaces, seguidos de ustekinumab y adalimumab, con etanercept en último lugar¹⁵⁻¹⁷. Los análisis de coste por respondedor son consistentes con esta clasificación¹⁸.

Si el resultado del IPT se aplica a pacientes en segunda línea de tratamiento, representa una situación de inequidad, ya que un paciente que haya estado expuesto previamente o haya presentado fracaso al tratamiento con un biológico no anti-TNF podría iniciar tratamiento de segunda línea con cualquier biológico excepto guselkumab, que debería ser precedido de un anti-TNF.

Por otra parte, al mencionarse solo fármacos anti-TNF, y no explícitamente a los biosimilares, la futura introducción de certolizumab pegol, un anti-TNF sin biosimilar, eliminaría cualquier posible justificación de la restricción de guselkumab como biológico de segunda línea tras fármacos anti-TNF basada en un posible beneficio farmacoeconómico.

Esta no es la única situación desconcertante en los posicionamientos del IPT en dermatología. En el caso de dupilumab (Dupixent®), aprobado por la EMA (septiembre de 2017) para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico¹⁹, la DCGBSF ha emitido la resolución de no financiación en las consideraciones finales del GCPT. Y todo ello a pesar de que en las conclusiones se afirma la superioridad de dupilumab frente a placebo, el perfil de seguridad favorable y la adecuación de esta opción terapéutica para pacientes con respuesta insatisfactoria, contraindicación o intolerancia a la ciclosporina o en pacientes con dermatitis atópica extensa, grave o incapacitante en quienes resulte inadecuado prolongar el tratamiento con ciclosporina⁸. De hecho, esta es precisamente la situación en algunos pacientes incluidos en ensayos clínicos o que han iniciado el tratamiento en uso compasivo o como medicación extranjera en los que el mantenimiento del tratamiento, en ausencia en la mayoría de ellos de otras alternativas razonables, queda en un vacío administrativo. De nuevo aquí la resolución adolece de cualquier estudio farmacoeconómico o justificación de coste-eficiencia que pudiese servir

de base para un proceso de negociación y puede dejar sin financiación a un grupo de pacientes con una enfermedad incapacitante y les sitúa en un contexto de desigualdad con respecto a otros pacientes del resto de países europeos. Como de nuevo sí ha ocurrido en el caso del NICE²⁰.

En conclusión, los dermatólogos especializados en el tratamiento de la psoriasis del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología expresamos en este documento nuestro desconcierto y disconformidad con las conclusiones restrictivas no justificadas en los IPT comentados y manifestamos la necesidad de una mayor independencia, transparencia, consistencia y documentación farmacoeconómica (coste incremental por respondedor, modelaje con horizonte temporal) en la elaboración de dichos IPT que hagan a nuestro sistema comparable con los de referentes europeos como el NICE o el G-BA.

Conflicto de intereses

L. Puig ha recibido honorarios como ponente y/o asesor y/o ha participado en ensayos clínicos o estudios patrocinados por Abbvie, Ammirall, Amgen, Baxalta, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Gebro, Janssen, Leo-Pharma, Lilly, Merck-Serono, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Samsung-Bioepis, Sandoz, Sanofi y UCB.

J.M. Carrascosa ha recibido honorarios como ponente y/o ha sido asesor y/o ha participado como IP/SI para AbbVie, Ammirall SA, Biogen Amgen, Celgene, Janssen Pharmaceuticals Inc, Leo-Pharma, Lilly, MSD, Novartis y Pfizer-Wyeth.

J. Notario ha recibido honorarios por presentaciones y/o consultorías y/o por participación en ensayos clínicos o estudios patrocinados por AbbVie, Ammirall, Celgene, Gebro, Janssen, LeoPharma, Lilly, MSD, Novartis y Pfizer.

I. Belinchón ha recibido honorarios como ponente y/o ha sido asesora y/o ha participado como IP/SI para para AbbVie, Ammirall SA, Biogen Amgen, Celgene, Janssen Pharmaceuticals Inc, Leo-Pharma, Lilly, MSD, Novartis y Pfizer-Wyeth.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Medicamentos de uso humano - Informes de posicionamiento terapéutico n.d. [consultado 24 Mar 2019] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informacionesPublicas/home.htm>.
2. Guide to the processes of technology appraisal | Guidance and guidelines | NICE n.d. [consultado 24 Mar 2019] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg19/chapter/acknowledgements>.
3. NICE technology appraisal guidance | NICE guidance | Our programmes | What we do | About. NICE n.d. [consultado 24 Mar 2019] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance>.
4. The Federal Joint Committee: Who we are and what we do - Federal Joint Committee n.d. [consultado 24 Mar 2019] Disponible en: <http://www.english.g-ba.de/structure/>.
5. The benefit assessment of pharmaceuticals in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a - Federal Joint Committee n.d. [consultado 24 Mar 2019] Disponible en: <http://www.english.g-ba.de/benefitassessment/information/>.

6. Fischer KE, Heisser T, Stargardt T. Health benefit assessment of pharmaceuticals: An international comparison of decisions from Germany, England, Scotland and Australia. *Health Policy*. 2016;120:1115–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2016.08.001>.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab (Tremfya®) en el tratamiento de la psoriasis en placas [consultado 9 Abr 2019] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-guselkumab-Tremfya-psoriasis.pdf>.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica [consultado 8 Abr 2019] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica.pdf>.
9. Tremfya | European Medicines Agency n.d. [consultado 24 Mar 2019] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en el tratamiento de la artritis psoriásica [consultado 8 Abr 2019] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ixekizumab-Taltz-artritis-psoriasica.pdf>.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (cosentyx®) en el tratamiento de la artritis psoriásica [consultado 8 Abr 2019] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx-artritis-psoriasica.pdf>.
12. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, 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;76:405–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.
13. 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;76:418–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>.
14. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: Results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178:114–23, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15750>.
15. Cameron C, Hutton B, Druchok C, McElligott S, Nair S, Schubert A, et al. Importance of assessing and adjusting for cross-study heterogeneity in network meta-analysis: A case study of psoriasis. *J Comp Eff Res*. 2018;7:1037–51, <http://dx.doi.org/10.2217/cer-2018-0065>.
16. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Re: Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137:2644–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.848>.
17. Sbidian E, Chaimani A, García-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011535, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>.
18. Núñez M, Huete T, de la Cueva P, Sacristán JA, Hartz S, Dilla T. A Cost-per-Number Needed to Treat Analysis Assessing the Efficiency of Biologic Drugs in Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Article in English, Spanish]. *Actas Dermosifiliogr*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.10.017>, pii: S0001-7310(18)30546-5.
19. Dupixent | European Medicines Agency n.d. [consultado 24 Ene 2019] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
20. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis | Guidance and guidelines | NICE n.d. [consultado 24 Ene 2019] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA534/chapter/1-Recommendations>.