

## Resumen

### ¿QUÉ ES LA FIBROSIS QUÍSTICA?

La fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés) es una enfermedad genética progresiva que afecta a muchos sistemas orgánicos, pero una proporción significativa de su morbilidad y mortalidad está asociada con su impacto en los pulmones. Se estima que en el 2016, 30,000 personas en Estados Unidos vivían con fibrosis quística.

La fibrosis quística está asociada con mutaciones en el gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). A pesar de que hay más de 300 mutaciones genéticas que se sabe que están asociadas con la fibrosis quística, la mutación *F508del* es la más común y afecta al 86% de los pacientes. Aproximadamente la mitad de las personas con la mutación *F508del* tienen dos copias con la mutación (homocigoto), y la otra mitad tiene una copia con *F508del* y otra copia con otra mutación (heterocigoto).

### OPCIONES DE TRATAMIENTO

El reporte del ICER actualizó la revisión de tres medicamentos moduladores CFTR existentes:

- **Ivacaftor (Kalydeco®)**
- **Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)**
- **Tezacaftor/ivacaftor (Symdeko®)**

Y evaluó una nueva terapia recientemente aprobada por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés):

- **Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta®)**

Kalydeco, Orkambi, and Symdeko están dentro del umbral del ICER de terapias altamente raras; Trikafta estuvo en el umbral de enfermedades altamente raras porque su uso es indicado para una población de pacientes con más de 10,000 personas. 90% de las personas con fibrosis quística tiene una mutación dócil para ser tratada con Trikafta.

Este análisis examinó el impacto de estos medicamentos (comenzando con los más relevantes) en las siguientes cuatro poblaciones:

- **Población 1:** Individuos con mutaciones de fibrosis quística con indicaciones de la FDA para usar Kalydeco.
- **Población 2:** Individuos con fibrosis quística que son homocigotos con la mutación *F508del*.
- **Población 3:** Individuos con fibrosis quística que son heterocigotos con la mutación *F508del* y una mutación funcional residual (la segunda copia del gen produce alguna proteína que trabaja adecuadamente).
- **Population 4:** Individuos con fibrosis quística que son heterocigotos con la mutación *F508del* y una mutación funcional mínima (la segunda copia del gen produce muy poco o nada de la proteína que trabaja adecuadamente).

### OBSERVACIONES CLAVES DE LOS REPORTES

- **Para la población 2,** la evidencia demuestra que Trikafta ofrece con gran certeza un beneficio sustancial neto de salud cuando se compara con el mejor cuidado de apoyo por sí solo.
- **Para la población 2,** la evidencia demuestra que Trikafta ofrece con gran certeza un beneficio sustancial neto de salud cuando se compara con Symdeko.
- **Para la población 3,** hubo una certeza moderada de un beneficio neto de salud comparable, pequeño o sustancial, y una gran certeza de por lo menos un beneficio neto de salud comparable con Trikafta comparado con Symdeko.
- **Para la población 4,** Trikafta ofrece con gran certeza un beneficio sustancial neto de salud comparado con el mejor cuidado de apoyo.
- Los miembros de la familia, los cuidadores y la sociedad en general reciben beneficios adicionales.
- Para los cuatro moduladores CFTR, los análisis sugieren que los precios establecidos por los fabricantes deberán tener un descuento significativo para alinearse de manera justa con estos beneficios.

### KEY POLICY RECOMMENDATIONS

- Los fabricantes deben reducir el precio de Trikafta para alinearse de manera justa con los beneficios demostrados. Los precios justos promueven innovación y facilitan el acceso para el paciente; los precios excesivos dañan a los individuos con fibrosis quística y a individuos con otras condiciones que no tienen otra opción más que aplazar o cancelar su cuidado, o cancelar su seguro médico.
- Los contribuyentes públicos y privados deben de continuar afirmando su compromiso de permitir el acceso a los moduladores CFTR y deben de deshacerse de los requerimientos superfluos de aprobación y continuidad de cobertura.
- Futuros estudios deberán medir y reportar una gama amplia de resultados para poder evaluar el impacto en la salud y en el sector económico de las intervenciones de la fibrosis quística en los pacientes, sus cuidadores y en el sistema de salud. Actualmente, la fundación para la fibrosis quística está realizando ese tipo de estudios y debemos reconocer sus esfuerzos.

## Análisis clínicos

¿Qué tan sólida es la evidencia de que estas terapias mejoran los resultados en pacientes con fibrosis quística?

### CALIFICACIONES DE EVIDENCIA DEL ICER

Intervención*	Pruebas de evidencia del ICER
<i>Población 1: Elegible para Kalydeco</i>	
Kalydeco vs. BSC	A
<i>Población 2: Homocigoto F508del</i>	
Orkambi vs. BSC	B
Symdeko vs. BSC	B+
Trikafta vs. BSC	A
Trikafta vs. Symdeko	A
<i>Población 3: Heterocigoto F508del / Mutación funcional residual</i>	
Symdeko vs. BSC	B+
Trikafta vs. BSC	B+
Trikafta vs. Symdeko	C++
<i>Población 4: Heterocigoto F508del / Mutación funcional mínima</i>	
Trikafta vs. BSC	A

BSC: El mejor cuidado de apoyo (por sus siglas en inglés)

\*Todas las intervenciones son en adición al BSC

Las pruebas de evidencia compararon las incertidumbres de posibles daños ocasionados por los tratamientos con los beneficios.

- Trikafta obtuvo una A, la calificación de evidencia más alta del ICER, en las poblaciones indicadas donde existe información clínica publicada; la evidencia indica con gran certeza que Trikafta ofrece un beneficio sustancial neto de salud superior al cuidado común o al Symdeko.
- A pesar de que no se han publicado los datos del Trikafta en pacientes que son heterocigotos con la mutación F508del y con una mutación funcional residual, el ICER ha determinado que el uso del Trikafta para tratar a una subpoblación podría ser por lo menos igual de buena que tratarla con Symdeko, y posiblemente mejor (C++).
- Para los otros tres tratamientos relacionados- Symdeko, Orkambi y Kalydeco- la evaluación de nuevas evidencias del ICER desde el 2018 confirma nuestra clasificación de evidencia previa. Para sus poblaciones indicadas respectivas y comparadas con el mejor cuidado de apoyo, la evidencia demuestra con gran certeza que Kalydeco ofrece un beneficio sustancial neto de salud, Orkambi ofrece un beneficio neto de salud pequeño y Symdeko ofrece un beneficio neto de salud pequeño pero con el potencial de ofrecer beneficios sustanciales.

## Análisis clínico (continúa)

### BENEFICIOS CLÍNICOS CLAVES OBSERVADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

#### ¿Qué tan efectivas son estas terapias?

Resultados claves:

- ppFEV<sub>1</sub>: Porcentaje predicho del volumen forzado de espiración en 1 segundo (ppFEV, por sus siglas en inglés)
- Exacerbaciones pulmonares
- Escala de síntomas respiratorios del cuestionario revisado de fibrosis quística (CFQ-R, por sus siglas en inglés)

	ppFEV <sub>1</sub> Absoluto	Exacerbaciones pulmonares	Escala de síntomas respiratorios y calidad de vida (CFQ-R)
<b>Población 1:</b> Individuos con fibrosis quística portadores de mutaciones incluidas en las indicaciones aprobadas por la FDA para Kalydeco			
Kalydeco	↑ Mejoría importante	↓ Gran reducción (excepto en aquellos con la mutación R117h)	↑ Mejoría importante
<b>Población 2:</b> Individuos con fibrosis quística que son homocigotos con la mutación <i>F508del</i>			
Orkambi	↑ Mejoría moderada	↓ Gran reducción	↑ Mejoría pequeña
Symdeko	↑ Mejoría moderada	↓ Gran reducción	↑ Mejoría importante
Trikafta v. Symdeko	↑ Mejoría importante	↓ Gran reducción	↑ Mejoría importante
<b>Población 3</b> Individuos con fibrosis quística que son heterocigotos con la mutación <i>F508del</i> / Mutación con una mutación funcional residual			
Kalydeco	↑ Mejoría importante	No se reportó ninguna diferencia significativa	↑ Mejoría importante
Symdeko	↑ Mejoría importante	No se reportó ninguna diferencia significativa; Resultados exploratorios	↑ Mejoría importante
Trikafta	No hay datos publicados disponibles para el tratamiento de Trikafta en esta población		
<b>Población 4:</b> Individuos con fibrosis quística que son heterocigotos para la mutación <i>F508del</i> con una mutación funcional mínima			
Trikafta	↑ Mejoría importante	↓ Gran reducción	↑ Mejoría importante

## Análisis clínico (continúa)

---

### DAÑOS

Los daños fueron moderados y generalmente poco comunes en los tres moduladores CFTR aprobados previamente para Trikafta. No existe evidencia de un daño significativo para Trikafta.

### FUENTES DE INCERTIDUMBRE

**Resultados importantes de pacientes:** El ppFEV es una medida sustituta de la severidad de la fibrosis quística. A pesar de su amplio uso como principal resultado en los estudios clínicos y las prácticas médicas, ni el ppFEV absoluto ni el nivel y el cambio en el ppFEV pueden capturar de manera completa, la severidad de la enfermedad o el impacto clínico de la terapia moduladora en muchos de los sistemas orgánicos que se ven afectados por la fibrosis quística y en la experiencia de vida de los pacientes.

**Mínimos datos de largo plazo para nuevas terapias:** La fibrosis quística es una enfermedad crónica que impacta la vida de los pacientes cada día. Los dos estudios clínicos pivotaes de Trikafta duraron 4 y 24 semanas respectivamente y eso no es suficiente tiempo para poder ofrecer estimados estables del impacto a largo plazo del Trikafta. Además, es probable que existan diferencias en los beneficios a largo plazo del Trikafta que dependen de la edad de los pacientes en el momento que se inicia la terapia y la severidad de los síntomas de la fibrosis quística al comenzar. Finalmente, no existen datos del Trikafta para pacientes heterocigotos con la mutación *F508del* y una mutación funcional residual; sin embargo, si existen datos del Symdeko que incluye dos de las 3 sustancias del Trikafta.

**Generalización de los resultados de los estudios:** La genética de la fibrosis quística es muy compleja y variable y la población que tiene cualquiera de las clases de heterocigotos *F508del* más otra mutación, es relativamente pequeña.

**Acceso al cuidado:** Se realizaron muchos estudios en centros especializados y acreditados de fibrosis quística. No se sabe si las probabilidades de sobrevivencia están distribuidas de una manera no equitativa debido a las diferentes oportunidades de acceso a los centros de cuidado de fibrosis quística en los Estados Unidos.

## Análisis Económicos

### COSTO-EFECTIVIDAD A LARGO PLAZO

¿Cumplen estas terapias con los umbrales establecidos de costo-efectividad a largo plazo?

Tratamiento vs. BSC	Costo por QALY ganado	Costo por evLYG
<b>Población 1:</b> Elegible únicamente para monoterapia Kalydeco		
Kalydeco más BSC	\$1,370,000	\$1,180,000
<b>Población 2:</b> Homocigoto con la mutación <i>F508del</i>		
Orkambi más BSC	\$1,480,000	\$1,360,000
Symdeko más BSC	\$1,380,000	\$1,200,000
Trikafta más BSC	\$1,160,000	\$1,040,000
<b>Población 3:</b> Heterocigoto <i>F508del</i> más una mutación funcional residual		
Symdeko más BSC	\$1,340,000	\$1,100,000
Trikafta más BSC	\$1,100,000	\$951,000
<b>Población 4:</b> Heterocigoto <i>F508del</i> más una mutación funcional mínima		
Trikafta más BSC	\$1,050,000	\$877,000

Para todas las modulaciones CFTR en todas las poblaciones con fibrosis quística evaluadas, el número de iteraciones en las que los moduladores CFTR tuvieron un costo-efectividad en el umbral de \$500,000 por QALY o menor (o \$200,000 por QALY, o menor por Trikafta) fue de aproximadamente 0%.

## Análisis Económicos (continúa)

### PUNTO DE REFERENCIA DEL PRECIO BASADO EN EL BENEFICIO PARA LA SALUD

¿Cuál es un precio justo para estas terapias basado en su valor para los pacientes y el sistema de cuidado de la salud?

	Costo de adquisición por mayoreo (WAC, por sus siglas en inglés) anual	Precio anual para obtener un umbral de \$100,000 - \$150,000/ QALY basado en el precio asumido.	Cambio del WAC asumido que se requiere para llegar a los precios del umbral	¿Está el precio asumido dentro o abajo del rango?
Kalydeco	\$311,704	\$58,600-\$68,600	78% to 81%	NO
Orkambi	\$272,623	\$50,800-\$58,900	78% to 81%	NO
Symdeko	\$292,200	\$56,200-\$65,500	78% to 81%	NO
Trikafta	\$311,741	\$67,900-\$79,900	74% to 78%	NO

El punto de referencia del precio basado en el beneficio para la salud (HBPB, por sus siglas en inglés) recomendado por el ICER para Trikafta es de \$67,900-\$79,900 al año, por lo que requeriría un descuento de por lo menos 74% del precio actual de lista del tratamiento.

El HBPB es un rango de precio que sugiere el precio más alto en Estados Unidos que un fabricante puede cobrar por un tratamiento, basado en qué tanto mejora la salud de los pacientes al recibir ese tratamiento, cuando un precio más alto podría causar de manera desproporcionada una mayor pérdida de salud en otros pacientes en el sistema de salud dado al aumento total del costo del cuidado de la salud y del seguro de gastos médicos. En resumen, es el rango de precio más alto por el que el sistema de salud puede recompensar la innovación y mejorar la salud de los pacientes sin hacer más daño que bien.

## Análisis Económicos (continúa)

---

### POSIBLE IMPACTO DEL PRESUPUESTO A CORTO PLAZO

#### ¿Cuántos pacientes se pueden tratar antes de cruzar el umbral de impacto al presupuesto del ICER de \$819 millones?

51% de los pacientes en la población 2 y 10% de los pacientes en la población 3 podrían ser tratados con Trikafta sin exceder el umbral de impacto potencial al presupuesto del ICER de \$819 millones al precio de lista. Sin embargo, de la población 4, solo aproximadamente 90% de los pacientes podría ser tratado antes de exceder el umbral de impacto potencial del presupuesto a este precio.

Cuando se combina las poblaciones, el impacto potencial del presupuesto anual para tratar con Trikafta a todas las poblaciones elegibles al precio de lista sobrepasaría el umbral del impacto potencial al presupuesto por 71%.

El ICER anunciará una alerta de acceso y asequibilidad para Trikafta. A través de la revisión del ICER, la opinión de los expertos clínicos sugería que todos los pacientes elegibles deben recibir el modulador CFTR, siendo Trikafta la opción preferida de la mayoría de los pacientes. Asumiendo que todos los pacientes que son elegibles y están en una versión antigua del modulador CFTR cambiaran a Trikafta, solo el 35% de los pacientes elegibles nuevos podría ser tratados con Trikafta en su precio de lista actual antes de exceder el umbral de impacto potencial al presupuesto de \$819 millones por año.

El propósito de la alerta de acceso y asequibilidad del ICER es señalar a los interesados y a los responsables de formular políticas, que la cantidad agregada a los costos de salud asociados con un nuevo servicio podría ser difícil de absorber a corto plazo por el sistema de salud sin que desplace a otros servicios necesarios o aumente rápidamente el costo del seguro de cuidado de la salud, amenazando así, el acceso sostenible a un cuidado de alto valor para los pacientes.

## Resultados de los votos

El CTAF deliberó las preguntas claves planteadas en el reporte del ICER en una junta pública del 27 de agosto del 2020. Los resultados de los votos se presentan a continuación. Para mayor información sobre los votos acuda al [reporte completo](#).

### EVIDENCIA CLÍNICA

**Población 2:** Individuos con fibrosis quística que son homocigotos con la mutación *F508del*

- Todos los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar un beneficio neto de salud con Trikafta y el mejor cuidado de apoyo cuando se comparaba con el mejor cuidado de apoyo por sí solo.
- Todos los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar que el beneficio neto de salud era mayor con Trikafta y el mejor cuidado de apoyo cuando se comparaba con Symdeko y el mejor cuidado de apoyo.

**Población 3:** Individuos con fibrosis quística que son heterocigotos con la mutación *F508del* y una mutación funcional residual.

- La mayoría de los panelistas encontró la evidencia adecuada para demostrar un beneficio neto de salud con Trikafta y el mejor cuidado de apoyo cuando se comparó con el mejor cuidado de apoyo por sí solo.
- Una ligera mayoría de los panelistas encontró la evidencia inadecuada para demostrar que el beneficio neto de salud era mayor con Trikafta y el mejor cuidado de apoyo cuando se comparó con Symdeko y el mejor cuidado de apoyo.

**Población 4:** Individuos con fibrosis quística que son heterocigoto con la mutación *F508del* y una mutación funcional mínima.

- Todos los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar un beneficio neto de salud con Trikafta y el mejor cuidado de apoyo cuando se comparó con el mejor cuidado de apoyo por sí solo.

### OTROS BENEFICIOS Y CONSIDERACIONES CONTEXTUALES POTENCIALES

- La mayoría de los panelistas encontraron que cuando se comparó Trikafta con el mejor cuidado de apoyo, el Trikafta reducía significativamente el impacto de la fibrosis quística en las familias y los cuidadores.
- Para la población 4, la mayoría de los panelistas encontraron que cuando se comparó Trikafta con el mejor cuidado de apoyo, el Trikafta ofreció mecanismos de acción o acercamiento novedosos que permitirán un tratamiento exitoso para muchos pacientes a los cuales otros tratamientos disponibles les han fallado.
- Una mayoría también encontró que el Trikafta tiene un impacto significativo para aumentar la posibilidad de que los pacientes regresen al trabajo o mejoren su productividad en general.
- La mayoría de los panelistas encontraron que Trikafta va a tener un impacto positivo y significativo fuera del núcleo familiar en lugares como las escuelas y la comunidad.
- Seis panelistas reconocieron que el Trikafta podría ofrecer beneficios adicionales como reducir la necesidad de hacer trasplantes pulmonares en los pacientes con fibrosis quística, permitiendo que estos pacientes pudieran usar otras indicaciones.
- La mayoría de los panelistas encontraron que Trikafta es indicado para el cuidado de aquellos individuos con una condición particularmente severa en términos del impacto a su longevidad y calidad de vida.
- Todos los panelistas encontraron que Trikafta es indicado para el cuidado de aquellos individuos que su enfermedad representa una carga particularmente difícil en sus vidas.
- La mayoría de los panelistas encontraron una incertidumbre significativa en la magnitud y durabilidad de los beneficios a largo plazo del Trikafta. De igual manera, la mayoría de los panelistas encontraron una incertidumbre significativa en los riesgos a largo plazo de los efectos graves secundarios.

## Recomendaciones para las políticas

### Para contribuyentes

- Los contribuyentes públicos y privados deben de continuar afirmando su compromiso de dar acceso a los moduladores CFTR y deben de deshacerse de los requerimientos superfluos de aprobación y continuidad de cobertura.

### Para proveedores

- Las sociedades profesionales deben de destacar el impacto que los precios fallidos y las políticas de las compañías de seguro han tenido en sus pacientes y deben exigir ser parte de un proceso público que guíe los precios y permita el acceso a las decisiones, asegurando futuras innovaciones.

### Para fabricantes

- Los fabricantes deben reducir el precio de Trikafta para alinearse de manera justa con los beneficios demostrados. Los precios justos promueven innovación y le facilitan el acceso para el paciente; los precios excesivos dañan a los individuos con fibrosis quística y a individuos con otras condiciones que no tienen otra opción más que aplazar o cancelar su cuidado, o cancelar su seguro médico.
- Los fabricantes tienen el monopolio de los moduladores CFTR y por ello tienen una responsabilidad social importante de no elevar los precios de sus terapias y deben de participar en deliberaciones públicas.

### Para investigadores clínicos

- Futuros estudios deberán de medir y reportar una amplia gama de resultados para poder evaluar el impacto de salud y el impacto económico de las intervenciones de fibrosis quística en los pacientes, sus cuidadores y su sistema de la salud. Actualmente, la Fundación de fibrosis quística está llevando a cabo varios de estos estudios y debe de ser reconocida por estos esfuerzos.
- Los pacientes que son heterocigotos con la mutación *F508del* y una mutación funcional residual deben recibir prioridad en futuros estudios.

### Para organizaciones de pacientes

- Las organizaciones de pacientes que llevan un liderazgo en la recaudación de fondos, en la organización y en la promoción de investigaciones innovadoras de nuevos tratamientos deben de demandar de los fabricantes que se comprometan a ofrecer precios sostenibles.

## Acerca del ICER

---

El Instituto para la Revisión Clínica y Económica (ICER, por sus siglas en inglés) es un instituto independiente de investigación no lucrativo que produce reportes que analizan la evidencia de las pruebas de efectividad y valor de los medicamentos y otros servicios médicos. Los reportes del ICER incluyen cálculos basados en la evidencia de los precios de medicamentos nuevos que reflejan con precisión el grado de mejora esperado en los resultados a largo plazo de los pacientes, al mismo tiempo que destacan los niveles de precios que podrían contribuir al crecimiento inasequible de costos a corto plazo del sistema de salud en general.

Los reportes del ICER incorporan una contribución amplia de todas las partes interesadas y son objeto de audiencias públicas a través de tres programas principales: el Foro de Evaluación de Tecnología de California (CTAF), el Consejo Consultivo Público de Efectividad Comparativa del Medio Oeste (Midwest CEPAC) y el Consejo Consultivo Público de Efectividad Comparativa de Nueva Inglaterra (New England CEPAC). Estos paneles independientes revisan los reportes del ICER en reuniones públicas con el fin de deliberar la evidencia y desarrollar recomendaciones sobre cómo los pacientes, los especialistas, las compañías de seguros y las personas responsables de crear políticas pueden mejorar la calidad y el valor del sistema de salud.

Para obtener más información acerca del ICER, visite la página web del ([www.icer-review.org](http://www.icer-review.org)).