

Resumen

¿QUÉ ES LA COLITIS ULCEROSA?

La colitis ulcerosa (UC, por sus siglas en inglés) es una enfermedad crónica inflamatoria del intestino (IBD, por sus siglas en inglés) que afecta la membrana mucosa que es el recubrimiento más interno de la pared intestinal del intestino grueso (por ejemplo, el colon y el recto). La enfermedad generalmente se diagnostica entre los 15 y 35 años y causa inflamaciones y úlceras en el tracto digestivo que duran mucho tiempo. Algunos de los síntomas incluyen diarrea frecuente que a veces tiene sangre o pus, dolor abdominal y/o rectal, pérdida de peso y fatiga. Cuando la enfermedad afecta a los niños puede causar un detrimento en el crecimiento, en el estado nutricional y en el desarrollo psicosocial. Se estima que aproximadamente 900,000 individuos en los Estados Unidos tienen colitis ulcerosa. El impacto económico de la colitis ulcerosa es significativo y varía entre \$15-32 billones de dólares por año, incluyendo la pérdida de productividad en el trabajo y/o en la escuela.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

La meta de los tratamientos de la colitis ulcerosa es reducir los síntomas claves de la enfermedad (conocido como “respuesta” clínica) o lograr una remisión completa de los síntomas a través de una fase de inducción a corto plazo (6-14 semanas) del tratamiento. La mantención de la respuesta clínica o de la remisión a través de una terapia de “mantenimiento” a largo plazo podría suceder con una dosis más pequeña que la requerida para la respuesta inicial. Para aquellos pacientes con una enfermedad moderada, el uso local o tópico de aminosalicilatos puede ayudar a inducir o mantener la remisión. Sin embargo, cuando los síntomas son de moderados a severos, se permite el uso de corticosteroides y otras terapias sistémicas de modulación inmunológica. Existen varios moduladores inmunológicos dirigidos (TIM, por sus siglas en inglés) para aquellos pacientes cuya enfermedad no responde adecuadamente a las terapias sistémicas.

Evaluamos la efectividad clínica comparada y el valor de los TIM para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a severa, incluyendo:

- **Adalimumab (Humira[®], AbbVie)**
- **Golimumab (Simponi[®], Janssen)**
- **Infliximab (Remicade[®], Janssen)**
- **Infliximab-abda (Renflexis[®], Merck)** (biosimilar)
- **Infliximab-dyyb (Inflectra[®], Pfizer)** (biosimilar)
- **Tofacitinib (Xeljanz[®], Pfizer)**
- **Ustekinumab (Stelara[®], Janssen)**
- **Vedolizumab (Entyvio[®], Takeda)**

OBSERVACIONES CLAVES DE LOS REPORTES

- Todos los medicamentos demostraron en su evidencia que eran superiores al placebo.
- La evidencia fue muy limitada para distinguir entre los diferentes TIM pero en el único estudio comparativo disponible que estuvo apoyado por un meta-análisis en red (NMA, por sus siglas en inglés), se encontró que el vedolizumab produce niveles más altos de respuesta clínica y de remisión en comparación con el adalimumab, que es el líder en el mercado, en los dos pacientes que habían usado anteriormente los TIM (“experiencia recibiendo terapias biológicas”) y en los que no (“sin experiencia recibiendo terapias biológicas”).
- Se encontró que todos los demás TIM producían beneficios netos de salud por los menos comparables al adalimumab y sin ningunas diferencias claras entre ellos.

RECOMENDACIONES CLAVES DE POLÍTICAS

- Los precios significativamente menores observados para el infliximab y otros productos biosimilares demuestran que existe un potencial importante para mejorar el valor de la disponibilidad de manera más amplia y de utilizar opciones de tratamientos biosimilares. Todas las personas interesadas deben de colaborar para asegurarse que los biosimilares de los TIM tengan un papel más importante y más amplio en los tratamientos para la colitis ulcerosa. Debido a que no existen claros marcadores biológicos o predictores del éxito de cualquiera de los tratamientos para la colitis ulcerosa, hace sentido considerar un criterio de autorización previo con el fin de manejar los costos de los medicamentos caros y negociar precios para los TIM cuyos precios están arriba de un rango justo. Sin embargo, la autorización previa debe de estar basada en evidencia clínica, en los lineamientos de las sociedades especializadas y en las recomendaciones de los expertos clínicos y grupos de pacientes. El proceso de autorización debe de ser claro y eficiente para los proveedores.
- Se deben de abolir las “rebajas por agrupación”, donde las rebajas se ofrecen a nivel de los medicamentos a través de todas sus indicaciones posibles y se deben de sustituir con indicaciones y valores basados en una estrategia de precios.
- Debido a la madurez y al uso prolongado de varios TIM a los que se enfocó esta revisión, la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) debe de requerir la inclusión de grupos activos de control en de los estudios clínicos de Fase III para tratamiento para la colitis ulcerosa.
- Las organizaciones que abogan a favor de los pacientes deben de estar activos y avisar cuando existan efectos negativos potenciales de los precios para los TIM que afecten el acceso para el paciente.

Análisis clínicos

¿Qué tan sólida es la evidencia que estas terapias mejoran los resultados de los pacientes con colitis ulcerosa?

CALIFICACIONES DE EVIDENCIA DEL ICER

TIM	Comparado con	Calificación
Infliximab	Infliximab biosimilars	C
Infliximab	Placebo	A*
Golimumab	Placebo	A*
Tofacitinib	Placebo	B+ [†]
All other TIMs	Placebo	A
Vedolizumab	Adalimumab	B+
Ustekinumab	Adalimumab	C+
Infliximab	Adalimumab	C+*
Tofacitinib	Adalimumab	P/I [†]
Vedolizumab	Golimumab	C+*
Todas las otras comparaciones de los TIM	–	I

*Solamente sin experiencia recibiendo terapias biológicas.

[†]Solamente con experiencia recibiendo terapias biológicas.

- Nuestras calificaciones de evidencia estuvieron basadas en una evaluación combinada de los beneficios clínicos y daños potenciales de los TIM en los periodos de inducción y mantenimiento en la población sin experiencia recibiendo terapias biológicas y en la población con experiencia recibiendo terapias biológicas.
- Calificamos al infliximab-dyyb y al infliximab-abda, que son los dos biosimilares del infliximab, con una (“C”) cuando se comparó con el producto original. Esta calificación está basada en la determinación de la FDA que los biosimilares son el equivalente terapéutico para la colitis ulcerosa.
- Se calificó a los TIM con una “A” (superior) al placebo con la excepción del tofacitinib (B+), debido a incertidumbres con las recientes advertencias de seguridad relacionadas con la trombosis y la mortalidad.

Análisis clínico (continúa)

BENEFICIOS CLÍNICOS CLAVES OBSERVADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

¿Qué tan efectivas son estas terapias?

Generalmente los TIM demostraron niveles más altos de respuesta clínica y de remisión comparado con el placebo en los estudios. A continuación se presenta una comparación clave entre los TIM.

Respuesta clínica y de remisión entre los TIM (basado en los resultados del NMA)

TIM	Comparado con	Fase	Sin experiencia recibiendo terapias biológicas	Con experiencia recibiendo terapias biológicas
Vedolizumab	Adalimumab*	Inducción	↑	↑
		Mantenimiento	↑	–
Ustekinumab	Adalimumab	Inducción	–	↑
		Mantenimiento	–	–
Infliximab	Adalimumab	Inducción	↑	N/A
		Mantenimiento	–	N/A
Tofacitinib	Adalimumab	Inducción	N/A	↑
		Mantenimiento	N/A	–
Vedolizumab	Golimumab	Inducción	–	N/A
		Mantenimiento	↑	N/A

*Basado en los resultados del NMA. Los resultados del estudio comparativo demostraron que comparado con el adalimumab, el vedolizumab tenía tasas de respuesta significativamente más altas durante la inducción en ambas poblaciones y tasas significativamente más altas de remisión durante el mantenimiento en la población sin experiencia recibiendo terapias biológicas.

- ↑ Demostró un beneficio
- No demostró una diferencia

N/A La comparación no fue evaluada ya que no hay información para el infliximab y el golimumab en la población con experiencia recibiendo terapias biológicas. Debido a un cambio de etiquetado impuesto por la FDA, el uso del tofacitinib ya no es factible en las poblaciones sin experiencia recibiendo terapias biológicas.

Análisis clínico (continúa)

DAÑOS

Los eventos adversos severos y serios fueron poco comunes durante las fases de inducción y mantenimiento en todos los estudios. No hubo indicación de un aumento en las tasas de infecciones serias, tuberculosis y mortalidad en ninguno de los medicamentos en los estudios aleatorios controlados (RCT, por sus siglas en inglés) disponibles. Los datos de los estudios de observación sugieren unas tasas ligeramente más altas de infecciones serias en los TIM comparado con la terapia convencional, pero no hubo diferencias consistentes entre los antiguos TIM y no existen datos a largo plazo para los nuevos TIM.

FUENTES DE INCERTIDUMBRE

Falta de estudios comparativos: Solamente uno de los 19 estudios aleatorios controlados fue un estudio comparativo, así que nuestras comparaciones entre los TIM estuvieron basadas en gran medida en nuestras observaciones del NMA.

Limitaciones del NMA: Nuestros NMA estuvieron limitados por diferencias en el diseño del estudio, las poblaciones y los resultados, y por redes de evidencia escasas en las poblaciones con experiencia recibiendo terapias biológicas.

Evidencia limitada en el tratamiento por algoritmo: Actualmente, la información es muy limitada para entender la secuencia óptima de tratamiento. Es poca la información que se puede obtener al evaluar los resultados de las poblaciones sin experiencia recibiendo terapias biológicas y con experiencia recibiendo terapias biológicas; pero la definición de lo que significa “con experiencia” fue diferente en los diversos estudios.

Información limitada sobre la seguridad a largo plazo en las nuevas terapias: La información sobre la seguridad de nuevas terapias para la colitis ulcerosa (como tofacitinib, ustekinumab, y vedolizumabes) fue limitada o inexistente. Información limitada sobre niños y adolescentes: Una proporción importante de casos diagnosticados de colitis ulcerosa es en niños y adolescentes. No existe una evidencia comparativa disponible para esta población.

Análisis Económicos

EFECTIVIDAD DE COSTO A LARGO PLAZO

¿Cumplen estos tratamientos con los umbrales establecidos de costo-efectividad a largo plazo?

Proporciones incrementales de costo-efectividad de los TIM comparado con tratamientos convencionales:

Tratamiento	Población sin experiencia recibiendo terapias biológicas		Población con experiencia recibiendo terapias biológicas	
	Costo por QALY ganado	Costo por evLYG	Costo por QALY ganado	Costo por evLYG
Adalimumab	\$1,870,000	\$1,847,000	\$1,885,000	\$1,878,000
Golimumab	\$1,455,000	\$1,432,000	–	–
Infliximab	\$212,000	\$209,000	–	–
Infliximab-dyyb	\$186,000	\$184,000	–	–
Infliximab-abda	\$195,000	\$193,000	–	–
Ustekinumab	\$1,163,000	\$1,155,000	\$1,252,000	\$1,239,000
Vedolizumab	\$887,000	\$880,000	\$902,000	\$895,000
Tratamiento convencional	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
Tofacitinib	–	–	\$495,000	\$489,000

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?

Umbral de costo-efectividad anual de precios de mantenimiento por año de los TIM para el tratamiento de la colitis ulcerosa en la población sin experiencia recibiendo terapias biológicas

	WAC Anual	Precio neto anual estimado	Precio anual al umbral de \$100,000	Precio anual al umbral de \$150,000	Precio descontado del WAC para llegar al umbral de precios	¿Está el precio en el rango o debajo del rango?
Adalimumab	\$72,400	\$46,900	\$5,800	\$6,900	90%-92%	NO
Golimumab	\$75,300	\$42,300	\$6,300	\$7,600	90%-92%	NO
Infliximab	\$27,900	\$14,600	\$8,800	\$10,900	61%-68%	NO
Infliximab-dyyb	\$22,600	\$13,500	\$8,800	\$10,900	52%-61%	NO
Infliximab-abda	\$18,000	\$13,900	\$8,800	\$10,900	40%-51%	NO
Ustekinumab	\$150,400	\$91,600	\$12,900	\$16,600	89%-91%	NO
Vedolizumab	\$43,800	\$44,200	\$9,500	\$11,700	73%-78%	NO

El punto de referencia del precio de salud-beneficio (HBPB, por sus siglas en ingles) recomendado por el ICER por estos TIM en la población sin experiencia a las terapias biológicas varían entre \$5,800-\$16,600 por año, por lo que requeriría un descuento entre 40%-92% del precio de lista actual del tratamiento.

Análisis Económicos (continúa)

Umbral de costo-efectividad anual de precios de mantenimiento por año de los TIM para el tratamiento de la colitis ulcerosa en la población con experiencia recibiendo terapias biológicas

	WAC Anual	Precio neto anual estimado	Precio anual al umbral de \$100,000	Precio anual al umbral de \$150,000	Precio descontado del WAC para llegar al umbral de precios	¿Está el precio en el rango o debajo del rango?
Adalimumab	\$72,400	\$46,900	\$5,700	\$6,800	91%-92%	NO
Tofacitinib	\$57,200	\$35,500	\$12,600	\$15,300	73%-78%	NO
Ustekinumab	\$150,400	\$91,600	\$8,100	\$11,800	92%-95%	NO
Vedolizumab	\$43,800	\$44,200	\$8,900	\$11,100	75%-80%	NO

Para los TIM en la población con experiencia recibiendo terapias biológicas, los rangos del HBPB varían de \$5,700-\$15,300.

Para los TIM en la población sin experiencia recibiendo terapias biológicas, los rangos recomendados por el ICER del punto de referencia para el precio de salud/beneficio (HBPB, por sus siglas en inglés) varía entre \$5,700-\$15,300 por año, lo que requeriría un descuento del 73%-95% del precio de lista actual del tratamiento.

El HBPB es un rango de precio que sugiere el precio más alto en Estados Unidos que puede cobrar un fabricante por un tratamiento, basado en la mejoría de salud en general de los pacientes al usar ese tratamiento, cuando un precio más alto podría causar de manera desproporcionada mayores pérdidas de salud en otros pacientes dentro del sistema de salud debido al aumento de costo en general del cuidado de la salud y el seguro de salud. En resumen, es el rango de precio más alto por el cual el sistema de salud puede premiar la innovación y la mejor 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 en el presupuesto establecido por el ICER de \$819 millones?

Al precio actual del ustekinumab, que es el más novedoso TIM que se ha aprobado para tratar la colitis ulcerosa, aproximadamente 21% de los pacientes elegibles pudieran ser tratados en un año determinado sin cruzar el umbral de impacto en el presupuesto establecido por el ICER de \$819 millones en el precio del WAC (costo de adquisición por mayoreo). No incluimos en este análisis del impacto potencial al presupuesto a las otras terapias mencionadas anteriormente debido a que su presencia ya está establecida en el mercado de la colitis ulcerosa.

Resultados de los votos

El CTAF deliberó las preguntas claves planteadas en el reporte del ICER en una junta pública el 24 de septiembre del 2020. Los resultados de estos votos se presentan a continuación. Para mayor información sobre los votos acuda al [reporte completo](#).

Las preguntas por las que se votó están enfocadas a adultos con colitis ulcerosa de moderada a severa.

EVIDENCIA CLÍNICA

- La mayoría de los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar un beneficio neto de salud con el vedolizumab cuando se comparó con el adalimumab.
- Todos los panelistas encontraron la evidencia inadecuada para demostrar un beneficio neto de salud con el ustekinumab cuando se comparó con el adalimumab.
- La mayoría de los panelistas encontraron la evidencia inadecuada para distinguir el beneficio neto de salud entre el tofacitinib, el ustekinumab y el vedolizumab.

VALOR ECONÓMICO A LARGO PLAZO

- Debido a la evidencia disponible de la efectividad comparativa y al costo-efectividad incremental, y considerando todos los beneficios, desventajas y consideraciones contextuales, la mayoría de los panelistas del CTAF votaron en la junta pública que el precio actual del infliximab y sus biosimilares representaban un **valor económico a largo plazo intermedio** cuando se usaban para tratar la colitis ulcerosa. Consistente con la metodología del ICER, el CTAF no votó por el valor económico a largo plazo para los otros TIM porque, a su precio actual y por esta indicación, todos sobrepasan los umbrales de costo-efectividad citados.

OTROS BENEFICIOS Y CONSIDERACIONES CONTEXTUALES

- La mayoría de los panelistas encontraron que, comparado con terapias convencionales, tratar a los pacientes con los TIM va a reducir significativamente la carga para los cuidadores y la familia extensa.
- La mayoría de los panelistas encontraron que, comparado con terapias convencionales, tratar a los pacientes con los TIM ofrece un mecanismo novedoso de acción que va a permitir un tratamiento exitoso para muchos pacientes para los cuales otros tratamientos disponibles han fallado.
- La mayoría de los panelistas encontraron que, comparado con terapias convencionales, tratar a los pacientes con los TIM va a tener 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 que evaluaron el valor económico a largo plazo por los TIM, pensaron que es importante considerar que estas intervenciones están destinadas al cuidado de individuos que tienen una condición particular muy severa en términos del impacto y la calidad de vida y a la carga tan grande de la enfermedad durante toda la vida.
- La mayoría de los panelistas que evaluaron el valor económico a largo plazo de los TIM, pensaron que, comparado con una terapia convencional, existe una incertidumbre significativa sobre la magnitud de la durabilidad de los beneficios a largo plazo de estas intervenciones.

Recomendaciones para las políticas

Para clínicas, contribuyentes, fabricantes y grupos de pacientes

- Se observaron precios significativamente más bajos por el infliximab y sus biosimilares y esto significa que existe un potencial importante para mejorar el valor a través de disponibilidad más amplia y consumo de los tratamientos con biosimilares. Todas las personas interesadas deben de colaborar para asegurarse que los TIM biosimilares se utilicen más y de manera más comprensiva en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Para organizaciones de abogacía para pacientes

- Organizaciones de abogacía para pacientes deben de hacer un llamado para alertar sobre los posibles efectos negativos que los precios de los TIM pudieran tener en el acceso para el paciente.

Para contribuyentes

- La cobertura del seguro debe de estar estructurado de manera que evite situaciones en las que los pacientes sean forzados a escoger el tratamiento dependiendo de su costo.
- Se deben de monitorear los cambios en los guiamientos de las sociedades especializadas y en las etiquetas de los medicamentos y basado en ello, se deben de hacer cambios necesarios para ajustar las políticas de cobertura.

- El criterio de autorización previa debe estar basado en evidencia clínica, en los guiamientos de las sociedades especializadas y en las aportaciones de los médicos expertos y los grupos de pacientes. El proceso de autorización debe de ser claro y eficiente para los proveedores.

Para sociedades especializadas

- Las sociedades más importantes de gastroenterología deben ser quienes desarrollan los guiamientos de consenso en colaboración con los grupos de pacientes, con fin de asegurarse que los guiamientos de tratamiento para la colitis ulcerosa tengan una misma voz.

Para reguladores

- Debido a la madurez y al uso prolongado de varios TIM a los que se enfocó esta revisión, la FDA debe de requerir la inclusión de grupos activos de control en los estudios clínicos de Fase III para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Para la investigación clínica

- Las comunidades de investigación deben de comprometerse a generar evidencia real que pueda reducir las brechas entre las RCT disponibles y permitir comparaciones exhaustivas de los TIM.
- Los estudios clínicos futuros deben de hacerse de una manera que aseguren la secuencia óptima de terapias de TIM en la colitis ulcerosa.

About 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 ICER (www.icer-review.org).