

Introducción

LEUCEMIA Y LINFOMA

Esta revisión se enfoca a dos tipos de cáncer de la célula B: la leucemia linfoblástica aguda infantil de la célula B (B-ALL, por sus siglas en inglés) y el linfoma no Hodgkin de la célula B agresivo (NHL, por sus siglas en inglés) en adultos. Aunque los tratamientos de quimioterapia y los trasplantes de células madre son opciones efectivas para muchos pacientes, han habido pocas opciones disponibles para pacientes cuya enfermedad no responde al tratamiento inicial (por ejemplo enfermedad refractaria) o pacientes que recaen después del tratamiento inicial.

TERAPIA DE LAS CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR-T, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)

La terapia CAR-T es una terapia celular nueva para pacientes cuyos tratamientos han fallado. El reporte del ICER examinó dos terapias CAR-T aprobadas por la FDA en el 2017: el tisagenlecleucel (Kymriah™, Novartis) y el axicabtagene ciloleucel (Yescarta™, Kite/Gilead).

El tisagenlecleucel está aprobado para pacientes menores de 25 años con B-ALL recaído o refractario a dos líneas del tratamiento. Además, el tisagenlecleucel está bajo revisión de la FDA para su uso en el NHL de relapso o refractario.

El axicabtagene ciloleucel está aprobado para pacientes adultos con cierto subtipos de NHL incluyendo el linfoma difuso de células B grandes;

linfoma folicular transformado y el linfoma mediastínico primario de células B, de relapso o refractario a dos líneas del tratamiento.

Las dos terapias involucran tomar las células blancas de la sangre del paciente (un proceso que se llama leucaféresis), enviarlas a un laboratorio que las modifica genéticamente en células CAR-T e inyectarlas de regreso en el torrente sanguíneo para atacar el cáncer. El proceso de manufactura toma generalmente dos o tres semanas, periodo en el que los pacientes pueden morir o enfermarse tanto que ya no pueden recibir el tratamiento.

Resumen

AVERIGUACIONES CLAVES DEL REPORTE

El reporte de ICER encontró que las dos terapias ofrecen **un beneficio neto de salud** comparado con los regímenes estándar de quimioinmunoterapia y que tienen **una efectividad de costo a largo plazo** para las indicaciones especificadas. El reporte se presentó en una junta pública del Foro de Evaluación de Tecnología de California (CTAF, por sus siglas en inglés).

ALERTA DE ASEQUIBILIDAD Y ACCESO

El ICER envió esta alerta para el axicabtagene ciloleucel para adultos con NHL para indicar que **el costo adicional del cuidado de la salud pudiera ser difícil de absorber a corto plazo por el sistema de salud**. Con los costos actuales, sólo el 38% de una población elegible de 5,900 podrían ser tratados antes de cruzar el umbral de asequibilidad.

RECOMENDACIONES CLAVES DE POLÍTICAS

Los fabricantes, compañías de seguros públicas y privadas y los contribuyentes deben reunirse antes de la aprobación de la FDA con el fin de discutir las incertidumbres de pago, pues eso reduciría atrasos en el cuidado de los pacientes e incertidumbres financieras para las compañías de seguros y proveedores.

El precio basado en el valor debe de ser visto en el contexto de la asequibilidad de un nuevo tratamiento basado en el tamaño de la población elegible a recibir la terapia.

Los fabricantes y las compañías de seguro deben asegurarse que el ajuste de precios basados en los resultados se alineen con los resultados significativos clínicos evaluados con tiempo de seguimiento.

Análisis clínicos: Pruebas de Evidencia del ICER

¿Qué tan fuerte es la evidencia de que las terapias CAR-T mejoran los resultados?

Pacientes pediátricos con B-ALL	Tisagenlecleucel	La evidencia demuestra una certeza moderada de un beneficio neto de salud pequeño o sustancial en comparación con la quimioterapia estándar, con una certeza alta de un beneficio neto de salud por lo menos pequeño.
Adultos con NHL	Tisagenlecleucel	
	Axicabtagene ciloleucel	

BENEFICIOS CLÍNICOS CLAVES OBSERVADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

El análisis del ICER revisó los resultados del tisagenlecleucel en la B-ALL y el NHL y el axicabtagene ciloleucel en el NHL comparado con los resultados de los pacientes que recibieron otros tipos de terapias con indicaciones similares a los de la FDA.

La evidencia no es suficiente para juzgar si un tipo de terapia CAR-T para el NHL es superior a la otra.

	TISAGENLECLEUCEL PARA LA B-ALL	TISAGENLECLEUCEL PARA EL NHL	AXICABTAGENE CILOLEUCEL PARA EL NHL
Sobrevivencia en general	 Mayor	 Mayor	 Mayor
Remisión total	 Mayor	 Mayor	 Mayor
Sobrevivencia sin enfermedad	 Mayor	No se reportó en esta población	 Mayor

Análisis clínicos: Pruebas de Evidencia del ICER (continúa)

DAÑOS

Los efectos secundarios más significativos de la terapia CAR-T son:

- **Síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés):** ocurre en un tercio de los pacientes y causa fiebres altas, presión arterial baja y dificultades respiratorias que puede requerir cuidados intensivos.
- **Síntomas neurológicos:** también afecta a más de un tercio de los pacientes; los efectos secundarios más comunes son encefalopatía, dolores de cabeza, delirio, asfixia, ansiedad y temblores.
- **Aplasia de las células B,** o ausencia de las células B, puede poner a los pacientes a riesgo alto de infecciones.

A pesar de que anteriores efectos secundarios pueden ser daños severos, generalmente son manejables y los especialistas clínicos los perciben con daños que no son peores que los daños serios asociados con la quimioterapia tradicional.

FUENTES DE INCERTIDUMBRE

- **Los estudios de las terapias CAR-T son estudios clínicos sin grupos de control.** Debido a la posibilidad de sesgo de selección en estos estudios, es imposible comparar los resultados de éstos con otros estudios sin una incertidumbre considerable.
- **Los estudios son pequeños y tienen un periodo de seguimiento corto.** No se conocen los beneficios ni la duración de supervivencia sin recaídas a largo plazo, ni de los daños a largo plazo. Los daños no anticipados pueden surgir a medida que se siga a un mayor número de pacientes a través de los años.
- **Comparaciones con controles históricos** El cuidado asistencial en los tratamientos del cáncer ha mejorado con el tiempo, así que los resultados reportados en estudios anteriores pueden ser excesivamente pesimistas.
- **Mejoramientos en el proceso con experiencia de manufactura** en las terapias CAR-T puede resultar en menores fracasos de manufactura y tiempos reducidos desde la leucaféresis hasta la infusión.

Estas incertidumbres provocan controversias en los análisis comparativos de efectividad cuando se comparan con la terapia estándar.

Análisis económicos

EFECTIVIDAD DE COSTO A LARGO PLAZO AL PRECIO DE LISTA

¿Las terapias CAR-T cumplen con los umbrales establecidos de efectividad de costo a largo plazo?

Tisagenlecleucel en la B-ALL pediátrica

WAC *: \$475,000

Efectividad de costo a largo plazo vs. quimioterapia con clofarabine:

\$45,871
por QALY ganado

La efectividad de costo de cada una de las terapias de la población evaluada quedó bajo o dentro del umbral comúnmente citado de \$50,000 a \$150,000 por Año de Vida Ajustado por Calidad (QALY, por sus siglas en inglés) a lo largo de una vida.

Los análisis utilizaron el costo de adquisición por mayoreo (WAC), y un incremento en el costo hospitalario y asumieron que los beneficios de sobrevivencia observados en los estudios clínicos continúan aún después del término del estudio. Para el tisagenlecleucel, se asumió que el fabricante del medicamento recibiría pago solamente si el paciente había respondido al tratamiento en un mes, según resultados de la compañía basados en acuerdos de precio con los centros de tratamiento.

Otros análisis sugirieron que los resultados de la efectividad de costo serían menos favorables si se incluía la posibilidad de recaídas posteriores (después de un seguimiento de los estudios).

Axicabtagene ciloleucel en adultos con el NHL

WAC *: \$373,000

Efectividad de costo a largo plazo vs. quimioterapia de rescate **

\$136,078
por QALY ganado

*Costo de Adquisición por Mayoreo (WAC, por sus siglas en inglés).

** Suposiciones de efectividad por la quimioterapia basadas en los regímenes promedio de quimioterapia de rescate del estudio clínico SCHOLAR-1; suposiciones de costo basadas en el caso del régimen de quimioterapia R-DHAP

UMBRALES DE PRECIO BASADOS EN EL VALOR DEL ICER

¿Cuál es un valor justo por las terapias CAR-T basado en su valor a los pacientes y al sistema de cuidado de la salud?

Después de tomar en consideración un incremento en el precio de las terapias administradas en el hospital, el precio del tisagenlecleucel continuaría alineado con el valor, aún cuando se aplicaran primas de precios de 102% a 194%.

El precio del axicabtagene ciloleucel se podría incrementar hasta un 11% y continuaría aún dentro del umbral más alto (\$150,000 por QALY ganado) pero se necesitaría descontarlo en un 28% para alinearlo con el límite más bajo (\$100,000 per QALY ganado).

Análisis económicos (continúa)

IMPACTO POTENCIAL EN EL PRESUPUESTO A CORTO PLAZO

¿Cuántos pacientes se podrían tratar con las terapias CAR-T antes de cruzar el umbral de impacto del presupuesto de \$915 millones?

El tisagenlecleucel para la B-ALL

Debido al reducido número de pacientes que recibirán el tratamiento en un año específico, el trisagenlecleucel usado para la B-ALL no se proyectó de manera que cruzaría el umbral de impacto del presupuesto.

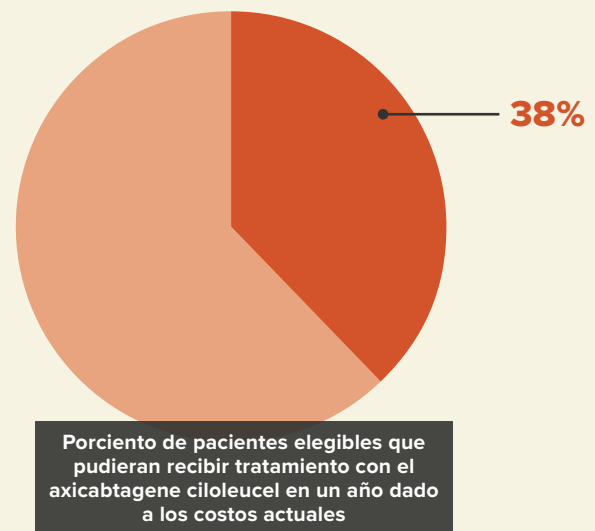
Axicabtagene ciloleucel para el NHL recaído o refractario

A pesar de tener una efectividad de costo a largo plazo, los análisis del impacto potencial en el presupuesto encontraron que el costo a corto plazo del axicabtagene ciloleucel para el NHL recaído o refractario podría exceder el umbral en el impacto del presupuesto anual de \$915 millones a su precio actual; solamente el 38% de los 5,900 pacientes elegibles podrían ser tratados en un año determinado antes de cruzar el umbral.

ALERTA DE ASEQUIBILIDAD Y ACCESO: AXICABTAGENE CILOLEUCEL

El ICER está emitiendo una alerta de asequibilidad y acceso para el axicabtagene ciloleucel usado en adultos con NHL. Esta alerta tiene el propósito de indicar cuándo los costos añadidos al cuidado de salud, que están asociados con un nuevo tratamiento, serían difíciles de absorber por el sistema en un periodo corto sin que desplacen otros servicios necesarios o contribuyan a un crecimiento no sostenible en los costos del seguro del cuidado de la salud.

Durante la junta pública, los expertos clínicos y los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo en que todos los pacientes elegibles deben tener acceso a este tratamiento, y que la cobertura del seguro se debe de alinear con esta meta. El ICER recomienda que todas las partes interesadas consideren si se debe de tomar acción para lograr descuentos adicionales en los precios, para priorizar el acceso al tratamiento y para encontrar maneras de reducir el desperdicio, o tomar otras medidas para manejar las implicaciones en el presupuesto.



Resultados de los votos

El CTAF deliberó preguntas claves del reporte del ICER en una reunión pública el 16 de febrero del 2017. Los resultados de los votos se presentan a continuación. Para mayor información sobre los resultados de votación, consulte el reporte completo.

EVIDENCIA CLÍNICA

El panel encontró suficiente evidencia para demostrar un beneficio neto de salud con el tisagenlecleucel comparado con la quimioinmunoterapia en la B-ALL* y en el NHL; y también encontró un beneficio neto de salud con el axicabtagene ciloleucel en comparación con la quimioinmunoterapia** en el NHL.

Se votó como insuficiente la evidencia para distinguir el tisagenlecleucel del axicabtagene ciloleucel en el NHL.

*En la B-ALL el tisagenlecleucel se comparó con clorfarbine o con inmunoterapias comparables o con regímenes de quimioterapia.

**Regímenes usados en el estudio SCHOLAR-1

OTROS BENEFICIOS Y CONSIDERACIONES CONTEXTUALES

Antes de votar por el valor, los miembros del panel analizaron otros beneficios y consideraciones contextuales de las terapias. Muchos enfatizaron los beneficios para aquellos que cuidan a los pacientes y los nuevos mecanismos de acción; mientras que otros discutieron los posibles efectos negativos en las posibles disparidades en la salud. Muchos sintieron que la severidad de la enfermedad, la incertidumbre de los riesgos a largo plazo y la magnitud y durabilidad de los beneficios a largo plazo deben ser consideraciones contextuales importantes.

EL VALOR POR DINERO A LARGO PLAZO

Una mayoría en el panel votó que el tisagenlecleucel representa un valor por dinero intermedio a largo plazo, y notaron que la efectividad de costo de una terapia fracasada dentro de los umbrales comúnmente aceptados, no impediría un votación favorable a pesar del nivel de incertidumbre en la información. Los votos sobre el valor del axicabtagene ciloleucel estuvieron divididos entre intermedios y bajos, y los miembros del panel citaron preocupaciones similares sobre la incertidumbre.

Implicaciones de políticas claves

El panel del CTAF participó en una discusión moderada sobre las políticas e incluía a médicos, representantes que abogan por los pacientes, representantes de fabricantes y representantes de contribuyentes. Ninguna de las declaraciones a continuación debe tomarse como un consenso entre todos los participantes. Para mayor información, por favor de consultar el reporte completo.

COMUNICACIÓN TEMPRANA

Los fabricantes, las compañías de seguros y los proveedores deben reunirse antes de tener la aprobación de la FDA para los tratamientos que pudieran tener un impacto mayor en los patrones de cuidado y costo, con el fin de discutir la función potencial del medicamento en la terapia, en las subpoblaciones de pacientes claves, en los parámetros de precios y en los acuerdos de pago. Esto reduciría demoras innecesarias en el cuidado de los pacientes pues explicaría las incertidumbres financiera para las compañías de seguro y los proveedores.

ESTABLECIMIENTOS DE CUIDADO

La terapia CAR-T inicialmente debe de ser administrada en centros acreditados por los fabricantes para asegurarse que la calidad del cuidado es apropiada. Una vez que los proveedores obtengan suficiente experiencia para tratar los efectos secundarios serios que pudieran surgir con la terapia CAR-T, sería preferible limitar la terapia a los centros de excelencia acreditados por las sociedades especializadas.

MODELOS INNOVADORES DE PAGO

- El precio basado en el valor debe de ser visto en el contexto de la asequibilidad de un nuevo tratamiento basado en el tamaño de la población elegible de recibir la terapia.
- Los fabricantes y compañías de seguro deben de asegurarse que los ajustes de precios basados en los resultados estén relacionados con resultados clínicos significativos evaluados con suficiente tiempo de seguimiento.
- Para las terapias nuevas aprobadas con evidencia limitada, los fabricantes y los contribuyentes deben de considerar un precio menor de lanzamiento que tenga un potencial de incremento si los beneficios clínicos se confirman, o un precio inicial más alto que ofrezca reembolsos y cupones si la evidencia real no confirma las altas expectativas.
- Los fabricantes deben de tomar en cuenta las contribuciones públicas en los costos y los riesgos del desarrollo de las terapias emergentes.
- Los fabricantes, compañías de seguro y los gobiernos deben de trabajar para remover las barreras de los precios específicos de indicación.
- El incremento del precio hospitalario debe de reflejar el costo adicional esperado por el cuidado ofrecido en el hospital en lugar del porcentaje de costo del medicamento.

Implicaciones de políticas claves (continúa)

GENERANDO EVIDENCIA ADICIONAL

- Todos los pacientes tratados con la terapia CAR-T deben de participar en un registro de seguimiento planeado a largo plazo.
- Los investigadores, fabricantes y sociedades especializadas deben de estandarizar las definiciones de los beneficios y los daños desde el inicio del proceso de desarrollo, de manera que los resultados se puedan comparar de forma confiable entre las terapias.
- Los estudios son necesarios para determinar el posicionamiento óptimo de la terapia CAR-T en la secuencia de tratamiento para los linfomas B-ALL y de las células B.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

Los centros de excelencia deben de asegurarse que sus pacientes reciban la educación necesaria para saber qué esperar cuando reciban la terapia CAR-T y entender las consecuencias a largo plazo de estos tratamientos.

Acerca de 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 sobre la efectividad y el 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 en los pacientes, al mismo tiempo que destacan los niveles de precios que podrían contribuir al crecimiento inasequible de costos a corto plazo para el sistema general de salud.

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 sobre el ICER, visite la página web del ICER (www.icer-review.org).