

# Para la esclerosis múltiple

## ¿Estos medicamentos satisfacen una necesidad importante?

### ¿Qué es la Esclerosis Múltiple?

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso. Alrededor de 400,000 americanos tienen EM pero quizá sean más. La enfermedad afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres y algunos grupos de pacientes, como los afroamericanos, sufren de un curso clínico más rápido y severo.

Nuestro reporte se enfoca a dos tipos de esclerosis: la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) y la primaria progresiva (EMPP). La EMRR afecta alrededor del 85-90% de los pacientes con EM, mientras que la EMPP afecta alrededor del 10-15%. Los pacientes con EMRR, sufren de recaídas periódicas de síntomas que pueden mejorar con tratamiento; mientras que los síntomas en aquellos con EMPP empeoran constantemente.

### Tratando la EM

Por muchos años, las inyecciones de interferones y acetato de glatiramer eran las terapias modificadoras de enfermedades (TMdE) más comunes para la EM.

Más recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado tres medicamentos orales y varias terapias de infusión. Daclizumab (Zinbryta®, Biogen and AbbVie) es el medicamento aprobado más reciente, y se aprobó en mayo del 2016. La FDA va a emitir una decisión sobre el ocrelizumab (Ocrevus®, Genentech) en el 2017. Se está considerando el ocrelizumab para la EMRR y la EMPP; si se aprueba este último, será la primera TMdE con una indicación para la EMPP.

### Encuesta de Pacientes

Para agregar contexto a la evidencia clínica, la coalición de la EM llevó a cabo una encuesta para el análisis de este reporte para determinar lo que los pacientes consideran como el factor más importante en la elección de una TMdE. La escala era de 1 (no tan importante) a 5 (muy importante).

Factores para la toma de decisiones	Importante/Muy Importante*
Prolongación de la discapacidad	94%
Prevención de recaídas/nuevas lesiones en la IRM	94%
Continuación del trabajo y actividades normales	90%
Los proveedores recomiendan la terapia	86%
Otros riesgos a largo plazo	71%
Restricciones en el plan de salud	69%
Riesgo de LMP *	68%
Gastos adicionales no cubiertos por el seguro	66%
Vía de administración	61%
Frecuencia en la dosificación	58%
Riesgo a efectos secundarios	55%
Monitoreo/exámenes de sangre	44%

Resultados basados en aproximadamente 2,500 respuestas  
\*Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

### Medicamentos Bajo Revisión

Nombre del medicamento (el orden del medicamento está basado en la vía de administración)	Primer año WAC*
Interferón β-1a (Avonex®, Biogen)	\$81,965
Interferón β-1b (Betaseron®, Bayer)	\$86,659
Interferón β-1b (Extavia®, Novartis)	\$72,359
Acetato de Glatiramer (Copaxone®, Teva)	\$86,554
Acetato de Glatiramer (Glatopa®, Sandoz)	\$63,193
Interferón β-1a (Rebif®, EMD Serono)	\$86,416
Peginterferón β-1a (Plegridy®, Biogen)	\$81,956
Daclizumab (Zinbryta®, Biogen and AbbVie)	\$82,000
Fingolimod (Gilenya®, Novartis)	\$82,043
Teriflunomide (Aubagio®, Sanofi Genzyme)	\$76,612
Fumarato de dimetilo (Tecfidera®, Biogen)	\$82,977
Natalizumab (Tysabri®, Biogen)	\$78,214
Alemtuzumab (Lemtrada®, Sanofi Genzyme)	\$103,749
Ocrelizumab (Ocrevus®, Genentech)	No disponible
Rituximab (Rituxan®, Genentech)	\$33,408

\*Costo de adquisición por mayoreo (WAC, por sus siglas en inglés). Se utilizó el costo anual del primer año debido a diferencias en los horarios de administración y duración del tratamiento entre medicamentos.

## ¿Qué tan sólida es la evidencia que las TMdE mejoran los resultados de los pacientes?

### Desempeño

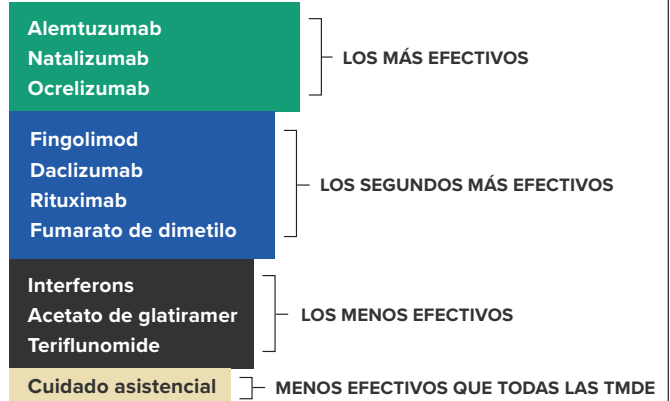
#### Reducción de recaídas:

Para la EMRR, todas las TMdE reducen el número de recaídas comparado con el mejor cuidado asistencial. El alemtuzumab, natalizumab, y ocrelizumab fueron los más efectivos. Después siguieron el Fingolimod, Daclizumab, Rituximab y Fumarato de dimetilo. Los interferones, el acetato de glatiramer y el teriflunomide fueron los de menor efectividad, pero aún fueron superiores al mejor cuidado asistencial.

#### La progresión de la enfermedad:

A pesar de que todos los medicamentos reducen la progresión de la enfermedad (excluyendo al rituximab, cuyos resultados no están disponibles), existe mayor incertidumbre en los estimados de efectividad de estos resultados. El alemtuzumab y ocrelizumab fueron los medicamentos más efectivos para reducir la progresión de la enfermedad, seguido muy cerca por el natalizumab y daclizumab. Los siguientes medicamentos efectivos fueron el fumarato de dimetilo, el interferón  $\beta$ -1<sup>a</sup>, el

#### Reducción en las recaídas:



interferón  $\beta$ -1b y el fingolimod. El teriflunomide, el acetato de Glatiramer y los interferones restantes fueron menos efectivos, pero aún fueron superiores al mejor cuidado asistencial. Para la EMPP, el ocrelizumab redujo la progresión al ser comparado con el mejor cuidado asistencial, pero aún no recibe aprobación de la FDA.

### Riesgos

Los pacientes y los médicos deben balancear los riesgos y los beneficios de las TMdE para tratar la EM.

#### Interferones y Acetato de Glatiramer

- Estos medicamentos tienen perfiles de seguridad más favorables comparado con agentes más efectivos.
- Síntomas parecidos a la gripe son comunes en pacientes tratados con interferones.
- Reacciones en el sitio de la inyección e infusión son comunes en los medicamentos que se administran por esas vías.

#### Agentes más Novedosos

- A pesar de ser más efectivos, los medicamentos nuevos tienen mayor riesgo de infecciones que pueden afectar la salud y las enfermedades autoinmunes.
- El daclizumab, natalizumab, teriflunomide, rituximab y alemtuzumab tienen una caja negra de advertencias debido al riesgo de eventos adversos muy severos.

## ¿Qué tan sólida es la evidencia que las TMdE mejoran los resultados de los pacientes? (continúa)

### Fuentes de Incertidumbre

**Duración del estudio:** Los estudios clínicos que ponían a prueba los medicamentos generalmente duraban uno o dos años, período que no es suficiente para determinar los efectos a largo plazo de las TMdE en la progresión de la enfermedad, que es el resultado más importante para los pacientes.

**Resultados reportados:** Los pacientes reportaron resultados como el cansancio, trastornos en el ánimo y la calidad de vida, pero no fueron reportados de manera consistente.

**Población de los pacientes:** La población de los pacientes incluida en los estudios ha cambiado a través de los años que ha durado la investigación, agregando incertidumbre en la comparación de estudios anteriores y posteriores.

**Aprobación del medicamento:** El ocrelizumab no ha sido aprobada por la FDA, por lo tanto no existe información real para dar a conocer los estimados de los beneficios netos de salud.

**Resultados de las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM):** Debido a que los resultados de las IRM fueron inconsistentemente medidos y reportados en los estudios; y debido a que cada centro de estudio usó diferentes máquinas y protocolos para evaluar las lesiones, no fuimos capaces de comparar los resultados de las IRM.

**Eventos adversos serios poco comunes:** La experiencia clínica de muchos de las TMdE es limitada. Los estimados sobre los daños poco comunes que se conocen, como por ejemplo el riesgo de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PLM), es imprecisa y continúan apareciendo nuevos daños.

### Pruebas de Evidencia del ICER

#### Tratando la EMRR

- Los interferones, el acetato de glatiramer y el teriflunomide.
- incrementan los beneficios netos de salud cuando se comparan con el mejor cuidado asistencial y su efecto es bastante parecido a la tasas de recaídas y progresión de la enfermedad.
- Existe una certeza moderada pequeña a sustancial de los beneficios netos de salud con el alemtuzumab, natalizumab, y ocrelizumab cuando se compararon con los interferones y el acetato de glatiramer.
- Existe una certeza moderada comparable o mejor de beneficios netos de salud con el daclizumab, fingolimod y el fumarato de dimetilo.

#### Tratando la EMPP

Existe una certeza moderada pequeña o sustancial en los beneficios netos de salud con el ocrelizumab cuando se comparó con el mejor cuidado asistencial.

## ¿Cuál es un precio justo para las TMdE basado en el valor para los pacientes y el sistema de cuidado de la salud?

### Efectividad de Costo a Largo Plazo a Precio Neto

## \$35,000 to \$341,000 por QALY

El ICER calculó el incremento en el índice costo-beneficio por cada una de las TMdE comparadas con el mejor cuidado asistencial. El incremento en el índice costo-beneficio se midió al calcular el costo por cada Año de Vida Ajustado por Calidad (QALY, por sus siglas en inglés) adicional. El ocrelizumab no fue incluido debido a que el precio de lista no está disponible.

El rango de costo por QALY que generalmente es aceptado como un valor “razonable” en los Estados Unidos es de \$100,00-\$150,000. Los costos de los medicamentos fueron obtenidos del Redbook y se aplicaron los descuentos disponibles usando información del SSR Health LLC, quien combina información de ventas netas en dólares en Estado Unidos con las ventas por unidades para obtener los estimados de precio neto

por unidad que incluye rebates y descuentos a través de todos los tipos de contribuyentes.

Al usar estos precios netos, el costo por QALY por el alemtuzumab comparado con el cuidado asistencial fue de \$38,000, lo que representa un buen valor. Cuando se comparó con el acetato de glatiramer, el alemtuzumab fue más efectivo y menos costoso a largo plazo, a pesar de que este medicamento es solamente indicado para un segmento de pacientes debido a su perfil de seguridad.

Los estimados de costo por QALY por las TMdE restantes comparados con el cuidado asistencial están arriba del rango por ser de valor razonable; representando así un mal valor por dinero a largo plazo. El daclizumab fue el agente aprobado más novedoso y produjo un estimado de ganancia de aproximadamente \$207,000 por QALY.

### Posible Impacto del Presupuesto a Corto Plazo

El posible impacto del presupuesto a costo pazo puede ser sustancial a partir de los \$915 millones por lo que las personas responsables de crear políticas deben de considerar si sería necesario una cobertura o precios o mecanismos de pago especiales que aseguren la sostenibilidad de acceso al cuidado de un alto valor para los pacientes.

#### Daclizumab

El estimado del impacto en nuestro presupuesto por el uso del daclizumab en la EMRR no incrementaría los costos a un nivel que tendría el potencial de dañar los presupuestos del sistema de salud.

#### Ocrelizumab

Debido a que el ocrelizumab no ha sido aprobado por la FDA, los cálculos del presupuesto fueron basados en precios hipotéticos sobre los cuales el medicamento cumpliría con el umbral de los \$150,000 QALY. Si el precio del ocrelizumab se establece de esa manera una vez que se apruebe, el uso del ocrelizumab en todos los pacientes elegibles no llegaría al umbral de los \$915 millones para las indicaciones de la EMRR o la EMPP.

## UN VISTAZO A LAS TERAPIAS MODIFICADORAS DE ENFERMEDADES

¿Cuál es un precio justo para las TMdE basado en el valor para los pacientes y el sistema de cuidado de la salud? (continúa)

### Punto de Referencia del Precio Basado en el Valor de ICER

DMT	WAC (por paquete)	Punto de referencia del precio basado en el valor, por paquete	Descuento del WAC para llegar al umbral dispuesto a pagar
Interferon β-1a 30 mcg (Avonex)	\$6,287	\$586-\$1,562	75% a 91%
Interferon β-1b 250 mcg (Betaseron)	\$6,648	\$1,504-\$2,768	58% a 77%
Interferon β-1b 250 mcg (Extavia)	\$5,947	\$1,611-\$2,965	50% a 73%
Acetato de Glatiramer 20 mg (Copaxone)	\$7,114	\$1,095-\$2,332	67% a 85%
Acetato de Glatiramer 20 mg (Glatopa)	\$5,194	\$1,095-\$2,332	55% a 79%
Interferón β-1a 22 mcg (Rebif)	\$6,629	\$541-\$1,539	77% a 92%
Interferón β-1a 44 mcg (Rebif)	\$6,629	\$624-\$2,090	68% a 91%
Peginterferón β-1a	\$6,287	\$1,623-\$3,017	52% a 74%
Daclizumab	\$6,833	\$1,975-\$4,159	39% a 71%
Fingolimod	\$6,743	\$1,316-\$3,103	54% a 81%
Teriflunomide 14 mg	\$5,877	\$129-\$1,945	67% a 98%
Teriflunomide 7 mg	\$5,877	\$802*	86%
Fumarato de Dimetilo	\$6,820	\$982-\$3,340	51% a 86%
Natalizumab	\$6,000	\$2,147-\$3,808	37% a 64%
Alemtuzumab	\$20,750	\$2,147-\$3,808	Incremento de 213% a 390%
Ocrelizumab (RRMS)*	--	\$34,235-\$58,608	--
Ocrelizumab (PPMS)*	--	\$9,288-\$14,367	--

\*Precio que alcanzaría el umbral de efectividad de costo de \$150,000/QALY; ningún precio llegaría a \$100,000/QALY

\*\* Se presentaron precios anuales por el ocrelizumab porque el precio del paquete aún no está disponible.

## Deliberaciones Públicas y Votos de Evidencia

### El Foro de Evaluación de Tecnología de California Votos

El Foro de Evaluación de Tecnología de California (CTAF, por sus siglas en inglés) 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](#).

#### Resumen de la Votación

1. Para pacientes con EMRR, ¿es adecuada la evidencia para demostrar que el beneficio neto de salud del fumarato de dimetilo (Tecfidera®, Biogen Inc.) es mayor al del teriflunomide 14 mg (Aubagio®, Sano-Genzyme, Inc.)?

<b>Si: 2 votos</b>	<b>No: 12 votos</b>
--------------------	---------------------

2. Para pacientes con EMRR, ¿es adecuada la evidencia para demostrar que el beneficio neto de salud del fingolimod (Gilenya®, Novartis, Inc.) es mayor al del teriflunomide 14 mg?

<b>Si: 7 votos</b>	<b>No: 7 votos</b>
--------------------	--------------------

3. Para pacientes con EMRR, ¿es adecuada la evidencia para demostrar el beneficio neto de salud ente el fumarato de dimetilo y el fingolimod?

<b>Si: 2 votos</b>	<b>No: 12 votos</b>
--------------------	---------------------

4. Para pacientes con EMRR, ¿es adecuada la evidencia para demostrar que el beneficio neto de salud del daclizumab (Zinbryta®, Biogen Inc. and AbbVie Inc.) es mayor al del fumarato de dimetilo o el fingolimod?

<b>Si: 0 votos</b>	<b>No: 14 votos</b>
--------------------	---------------------

5. For patients with RRMS, is the evidence adequate to demonstrate that the net health benefit of daclizumab is greater than that of generic glatiramer acetate 20 mg (Glatopa®, Sandoz, Inc.)?

<b>Yes: 7 votos</b>	<b>No: 7 votos</b>
---------------------	--------------------

6. Para pacientes con EMRR, ¿es adecuada la evidencia para demostrar que el beneficio neto de salud del ocrelizumab (Ocrevus®, Roche Genentech Inc.) es mayor al del acetato de glatiramer genérico 20 mg?

<b>Si: 12 votos</b>	<b>No: 2 votos</b>
---------------------	--------------------

7. Dada la evidencia disponible para los pacientes con EMRR, ¿cuál es el valor por dinero a largo plazo del tratamiento con daclizumab comparado con el tratamiento del acetato de glatiramer genérico 20mg?

<b>Baja: 12 votos</b>	<b>Intermedia: 2 votos</b>	<b>Alta: 0 votos</b>
---------------------------	--------------------------------	--------------------------

8. Para pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), ¿es adecuada la evidencia para demostrar que el beneficio de salud neto del tratamiento con ocrelizumab es mayor al de el mejor cuidado asistencial?

<b>Si: 11 votos</b>	<b>No: 3 votos</b>
---------------------	--------------------

## Implicaciones claves de políticas y recomendaciones

El CTAF participó en una discusión moderada sobre la mejor manera de aplicar a las políticas y a las prácticas la evidencia de las TMdE para la EM. La mesa redonda incluía dos expertos clínicos, dos representantes que abogan por pacientes, dos representantes de contribuyentes y un representante de fabricantes de medicamentos. La discusión reflejó múltiples perspectivas y opiniones, y por lo tanto, ninguna de las declaraciones a continuación deben tomarse como un consenso entre todos los participantes. A continuación, se encuentran las implicaciones más importantes de las políticas. Para mayor información, por favor de consultar [el reporte completo](#).

### Fabricantes

- Unir el lanzamiento de los precios de las nuevas TMdE al valor agregado para los pacientes comparado con las opciones clínicas existentes. Anular los incrementos de precio anuales que excedan la inflación médica que no ofrezca evidencia nueva de mejores resultados.
- Si el costo neto actual de los medicamentos de la EM regresaran al costo neto del 2011, varios de los precios se alinearían nuevamente con los umbrales de precios basados en el valor del ICER. Un mejor alineamiento de precios con valor clínico reducirá la presión de los contribuyentes de imponer restricciones en las terapias y en los requerimientos de autorización previa.

### Contribuyentes

- De acuerdo a las recomendaciones de grupos claves de pacientes, se recomienda implementar políticas que permitan a los paciente continuar con el tratamiento que les funciona, independientemente de la cobertura o los cambios en la formulación y sin necesidad de autorizaciones onerosas previas de documentos que se requieren de los proveedores cada año.
- Si los precios de las TMdE se alinean con el valor que otorgan a los pacientes, entonces se deben reducir las barreras de la terapia escalonada a estas terapias.

### Investigadores

- Trabajar con pacientes para estandarizar los resultados centrados en pacientes que se incluyen en los estudios de los medicamentos de la EM.
- Llevar a cabo estudios de nuevos medicamentos para la EM que incluyan información sobre la progresión de la enfermedad a largo plazo.

### Grupos de Abogacía de Pacientes

- Involucrar a los fabricantes en el diseño y llevar a cabo estudios de aprobación anteriores y posteriores a las terapias para la EM.
- Los grupos de abogacía de pacientes pueden defender la inclusión de resultados consistentes centrados en el paciente, como son la fatiga, la función cognitiva y la calidad de vida en general, en estudios con previa autorización; y participar en registros de pacientes con EM para ayudar a resolver dudas sobre los resultados a largo plazo como por ejemplo, la progresión de la enfermedad.
- Abogar por precios basados en el valor de las terapias de la EM.

### Sociedades Especializadas

- Desarrollar guías que incluyan la secuencia del tratamiento y la definición de un paciente de alto riesgo a enfermedades más agresivas. Considerar incluir evaluaciones de valor como parte del proceso de desarrollo de la guía.

### Especialistas Clínicos

- Discutir con los pacientes la implicación de costo de manera que se comparta el proceso de decisiones.

### Reguladores

- Requerir que estudios pivotaes de los agentes de la EM se lleven a cabo frente a un comparador activo.

## Conclusión

### Efectividad Comparativa Clínica

El alemtuzumab, el natalizumab y el ocrelizumab son las TMdE más efectivas para reducir recaídas de pacientes con EMRR, pero están asociados con infecciones poco comunes que ponen en peligro la vida. Las mismas TMdE son también efectivas en la reducción del progreso de la enfermedad, sin embargo, existe mayor incertidumbre con las otras terapias. Si la FDA aprueba el ocrelizumab, entonces las EMPP serían la primera terapia efectiva para reducir la progresión de la enfermedad.

### Valor Comparativo

El alemtuzumab constantemente demostró mejorías en la salud y ser un buen valor comparado con el cuidado asistencial y con el acetato de glatiramer genérico 20mg. Se debe ejercer cautela cuando se evalúen los resultados de efectividad de costo del alemtuzumab ya que su seguridad es aún motivo de preocupación. En la mayoría de los casos, la proporción en la efectividad de costo para el resto de las TMdE sobrepasa los umbrales de aceptación de pago en el sistema de cuidado de la salud de los Estados Unidos.

## Acerca de ICER

El Instituto para la Revisión Clínica y Económica ([ICER](http://www.icer-review.org), 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](http://www.ctaf.org)), el Consejo Consultivo Público de Efectividad Comparativa del Medio Oeste ([Midwest CEPAC](http://www.midwestcepac.org)) y el Consejo Consultivo Público de Efectividad Comparativa de Nueva Inglaterra ([New England CEPAC](http://www.newenglandcepac.org)). 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](http://www.icer-review.org)).