

Resumen

¿QUÉ ES LA ARTRITIS REUMATOIDE?

La artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés) es la forma más común de artritis inflamatoria crónica en adultos y afecta entre 1.3 a 1.8 millones de americanos. Los síntomas más comunes de la artritis reumatoide incluyen rigidez en la mañana e hinchazón de las articulaciones en los pies, manos y rodillas. Si no se controla de una manera adecuada, la artritis reumatoide puede causar daños permanentes en las articulaciones y deformidad.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Los pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a los medicamentos convencionales anti-reumatoides que modifican la enfermedad (cDMARD, por sus siglas en inglés) comúnmente son tratados con medicamentos biológicos o con moléculas pequeñas dirigidas a los mediadores de inflamación en la artritis reumatoide. Estos agentes dirigidos se conocen colectivamente como moduladores inmunológicos dirigidos (TIM, por sus siglas en inglés) y generalmente se usan en combinación con los cDMARD como el methotrexate.

A pesar de que la mayoría de los TIM son agentes biológicos que requieren inyecciones subcutáneas o infusiones intravenosas, tres inhibidores orales de quinasas Janus de moléculas pequeñas (JAK) han recibido aprobación de la Agencia Reguladora Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para usarse en la artritis reumatoide; estas son: upadacitinib (RINVOQ™, AbbVie), tofacitinib (Xeljanz®, Pfizer) y baricitinib (Olmiant®, Lilly).

Un biosimilar es un medicamento biológico muy similar en estructura y funcionamiento a un producto de referencia con licencia. La FDA requiere que los fabricantes demuestren que no existen diferencias clínicas importantes de seguridad, pureza y potencia entre los biosimilares y los productos de referencia. Muchos de los agentes biológicos que se usan para tratar la artritis reumatoide contienen biosimilares aprobados por el FDA.

OBSERVACIONES CLAVES DE LOS REPORTES

- Para los pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada con los cDMARD, el upadacitinib y el tofacitinib ofrecen un beneficio neto de salud substancial comparado con los cDMARD y un beneficio neto de salud comparable o mejor comparado con el adalimumab.
- No pudimos comparar a los inhibidores JAK entre sí debido a que los criterios de la evaluación clínica fueron inconsistentes y al diseño del estudio.
- El upadacitinib alcanzó umbrales comunes de costo-efectividad comparado con el adalimumab. Sin embargo, [el reporte de los tratamientos para la artritis reumatoide del 2017 del ICER](#) encontró que el precio del adalimumab por sí solo puede establecerse arriba de los umbrales de costo-efectividad comúnmente citados.
- La indicación para el baricitinib no incluye los TIM para la población sin experiencia recibiendo terapias biológicas; por lo tanto no se evaluó en el reporte del ICER.
- Los biosimilares como el infliximab-dyyb son tan seguros y eficientes como sus agentes biológicos de referencia.

RECOMENDACIONES CLAVES DE POLÍTICAS

- En un sistema de mercado disfuncional, y con el objeto de proteger a los pacientes hoy en día y de mejorar su acceso a terapias innovadoras en un futuro, las personas encargadas de formular políticas necesitarán considerar alguna manera de intervención regulatoria para asegurarse que los precios de los medicamentos y el aumento en los precios no continúe con su trayectoria ascendente actual que aleja los precios más allá de un alineamiento razonable que ofrece beneficios a los pacientes.
- Los contribuyentes, administradores de beneficios farmacéuticos (PBM, por sus siglas en inglés) y patrocinadores de planes deben de hacer más transparente la práctica de descuentos y reembolso en el diseño formulario para todas las intervenciones, incluyendo biosimilares.
- Los responsables de formular políticas deben de continuar trabajando en alternativas para que el sistema actual de rebajas permita que el mercado recompense las ventajas competitivas de las opciones de tratamiento con biosimilares de precios más bajos que son igualmente efectivas.

Análisis clínico

¿Qué tan sólida es la evidencia que los inhibidores JAK mejoran los resultados de los pacientes con artritis reumatoide activa de severa a moderada con DMARDS convencionales comparada con:

- DMARD convencionales por sí solos,
- cDMARD con adalimumab

POBLACIÓN SIN EXPERIENCIA CON LOS TIM

Intervención	Comparado con	Calificación
Upadacitinib	cDMARD	Alta certeza de un beneficio sustancial neto de salud
Tofacitinib	cDMARD	Alta certeza de un beneficio sustancial neto de salud
Baricitinib	cDMARD	Nivel de certeza insuficiente
Upadacitinib	Adalimumab	Certeza moderada de un beneficio pequeño o sustancial neto de salud con una alta certeza de por lo menos un beneficio pequeño neto de salud
Tofacitinib	Adalimumab	Alta certeza de un beneficio comparable neto de salud
Baricitinib	Adalimumab	Nivel de certeza insuficiente

POBLACION CON EXPERIENCIA CON LOS TIM

Intervención	Comparado con	Calificación
Upadacitinib	cDMARD	Certeza moderada de un beneficio pequeño o sustancial neto de salud con una alta certeza de por lo menos un beneficio pequeño neto de salud
Tofacitinib	cDMARD	Certeza moderada de un beneficio pequeño o sustancial neto de salud con una alta certeza de por lo menos un beneficio pequeño neto de salud
Baricitinib	cDMARD	Certeza moderada de un beneficio pequeño o sustancial neto de salud con una alta certeza de por lo menos un beneficio pequeño neto de salud

Análisis clínico (continúa)

Calificación de los biosimilares: PLANTERA fue un estudio amplio con un seguimiento relativamente largo. El estudio no encontró una diferencia clínica importante o estadísticamente significativa de los beneficios o daños entre el infliximab-dyyb y su producto de referencia infliximab en las semanas 30, 54 y 102. Los datos de observación no reportaron tampoco diferencias importantes entre las dos terapias. Usando la matriz de evidencia del ICER, el biosimilar infliximab-dyyb tiene una alta certeza de beneficios netos de salud comparables (“C”) con su producto de referencia.

BENEFICIOS Y DAÑOS CLÍNICOS CLAVE OBSERVADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Estos resultados resumen las averiguaciones claves del reporte del ICER y no incluyen todas las comparaciones entre los agentes mencionados en el reporte. Para mayor información, consulte el reporte completo del ICER.

El reporte del ICER analizó el desempeño de los medicamentos en varios resultados clave:

Criterio del American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología, ACR- por sus siglas en inglés): Una medición del nivel de mejoría en el número de articulaciones sensibles o hinchadas más una mejoría en tres de los cinco criterios relacionados con la evaluación del paciente y del médico, el dolor y la discapacidad.

Cuestionario de evaluación de la salud para el índice de discapacidad por artritis reumatoide (HAQ-DI por sus siglas en inglés): Un cuestionario que usa los resultados reportados por los pacientes para evaluar el nivel de discapacidad relacionado con la enfermedad y el deterioro funcional que está sintiendo el paciente.

Enfermedad con actividad baja o remisión: Reducciones sustanciales en las articulaciones sensibles o hinchadas, dolor, discapacidad y/o índices de laboratorio medidos en múltiples escalas.

Análisis clínico (continúa)

PACIENTES SIN EXPERIENCIA (SIN EXPERIENCIA CON LOS TIM)

Comparado con cDMARD

	Enfermedad con actividad baja o remisión o remisión		Respuesta del ACR		HAQ-DI	
	3 meses	6 meses	3 meses	6 meses	3 meses	6 meses
Período de tiempo						
Upadacitinib	Superior	Superior	Superior	Superior	Superior	Superior
Tofacitinib	Comparable	Comparable	Superior	Comparable	Superior	Superior
Baricitinib	No se revisó	No se revisó	No se revisó	No se revisó	No se revisó	No se revisó

Compared to adalimumab

	Enfermedad con actividad baja o remisión o remisión		Respuesta del ACR		HAQ-DI	
	3 meses	6 meses	3 meses	6 meses	3 meses	6 meses
Período de tiempo						
Upadacitinib	Superior	Superior	Superior	Superior	Superior	Superior
Tofacitinib	Comparable	Comparable	Comparable	Comparable	Comparable	Comparable
Baricitinib	No se revisó	No se revisó	No se revisó	No se revisó	No se revisó	No se revisó

Análisis clínico (continúa)

PACIENTES CON EXPERIENCIA (CON EXPERIENCIA CON LOS TIM)

En combinación con cDMARD

	Actividad baja de la enfermedad o remisión		Respuesta del ACR		HAQ-DI	
	3 meses	6 meses	3 meses	6 meses	3 meses	6 meses
Upadacitinib	Superior	Comparable	Superior	Comparable	No hay datos	No hay datos
Tofacitinib	Comparable	No hay datos	Superior	No hay datos	Comparable	No hay datos
Baricitinib	Comparable	Comparable	Superior	Superior	No se revisó	Comparable

DAÑOS

Anuncio de precaución: Los tres inhibidores JAK incluyen un anuncio de precaución para infecciones serias, para linfoma, para hacerse estudios de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia, para monitoreo de tuberculosis activa y para trombosis.

Las tasas a los seis meses: Las tasas de eventos serios adversos en un periodo de seis meses fueron generalmente comparables entre todos los tratamientos incluyendo los inhibidores JAK, adalimumab y DMARD convencionales. Las infecciones (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis y nasofaringitis) fueron los eventos adversos más comunes durante el tratamiento.

Un año o más: Basado en datos del estudio a largo plazo, el upadacitinib, el tofacitinib y el baricitinib demostraron perfiles de seguridad comparables.

Análisis clínico (continúa)

FUENTES DE INCERTIDUMBRE

Comparación entre inhibidores JAK: Se necesitan datos más robustos para determinar cómo comparar los inhibidores JAK entre sí.

Resultados en un periodo de tiempo: Los estudios clínicos no reportan de manera consistente los resultados a los tres meses, que es cuando las decisiones para cambiar los tratamientos se realizan con más frecuencia.

Preguntas sin respuesta: Aún no se entienden muchos de los aspectos del manejo de la artritis reumatoide, incluyendo la relación entre los niveles de actividad de la enfermedad y la evidencia radiográfica del daño a las articulaciones y si existen factores clínicos que pueden predecir la respuesta a terapias específicas.

Herramientas para capturar la experiencia del paciente: La totalidad del impacto de la enfermedad en los pacientes, sus familias y sus cuidadores aún no se ha podido capturar adecuadamente con las herramientas actuales. Se necesitan nuevos instrumentos para medir la experiencia del paciente.

Análisis Económico

COSTO-EFECTIVIDAD A LARGO PLAZO

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

La proporción incremental de costo-efectividad para el upadacitinib frente al adalimumab está dentro del umbral comúnmente citado de costo-efectividad. Sin embargo, [el reporte de los tratamientos para la artritis reumatoide del ICER del 2017](#) encontró que el precio del adalimumab por sí solo se puede establecer arriba de los umbrales de costo-efectividad generalmente citados.

Los resultados del modelo de comparación del tofacitinib con los DMARD convencionales sugiere que el tofacitinib ofrece ganancias del QALY similares en el primer año, a un costo mayor. El adalimumab también obtuvo ganancias del QALY similares a los CDMARD después de un año de tratamiento a un costo más alto.

PRECIO BASADO EN EL VALOR Y EL IMPACTO EN EL PRESUPUESTO

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

	Upadacitinib
WAC anual	\$59,860
Precio anual para alcanzar el umbral de \$100,000/QALY	\$44,144
Precio anual para alcanzar el umbral de \$150,000/QALY	\$44,822
Cambio del WAC requerido para alcanzar los precios del umbral	-25% to -26%
¿Está el precio neto dentro del rango?	Si

El rango del umbral de precio basado en el valor por el upadacitinib representa un descuento del 25-26% del precio de lista anual de \$59,860 del upadacitinib. Este descuento sugerido es consistente con los rebates que el ICER asume que los fabricantes están ofreciendo actualmente.

Debido a que el upadacitinib no parece prolongar la vida de los pacientes cuando se compara con el adalimumab, el ICER no calculó qué precio se necesitaría para alcanzar los umbrales alternativos basado en el mismo valor de los años de vida ganados (evLYG, por sus siglas en inglés).

Debido a que la evidencia comparada del adalimumab es insuficiente, el ICER no calculó el punto de referencia del precio basado en el valor para el tofacitinib ni para el baricitinib.

Análisis Económico (continúa)

POSIBLE IMPACTO DEL PRESUPUESTO A CORTO PLAZO

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

A su precio actual de \$59,860, el potencial de impacto en el presupuesto anual para tratar a toda la población elegible en todos sus precios no excedió el umbral de \$819 millones.

Resultados de los votos

El CEPAC de California deliberó las preguntas claves planteadas en del reporte del ICER en una junta pública el 9 de diciembre del 2019. Los resultados de estos votos se presentan a continuación. Para mayor información sobre los resultados de los votos acuda al [reporte completo](#).

EVIDENCIA CLINICA

Sin experiencia con los TIM

- Todos los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar que el beneficio neto de salud del upadacitinib junto con los cDMARD es superior al que ofrece un cDMARD por sí solo.
- La mayoría de los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar que el beneficio neto de salud del upadacitinib junto con los cDMARD es superior al que ofrecen el adalimumab con un cDMARD .
- Todos los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar que el beneficio neto de salud del tofacitinib junto con los cDMARD es superior al que ofrece un cDMARD por sí solo.
- El panel no encontró la evidencia adecuada para demostrar que el beneficio neto de salud del tofacitinib junto con los cDMARD es superior al que ofrecen el adalimumab con los cDMARD .
- El panel no encontró la evidencia adecuada para distinguir un beneficio neto de salud entre el upadacitinib y el tofacitinib.
- La mayoría de los panelistas encontraron que el infliximab-dyyb produce un beneficio neto de salud comparable al que produce el biológico originador infliximab (Remicade).

Resultados de los votos (continúa)

Con experiencia en los TIM

- Todos los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar que el beneficio neto de salud del upadacitinib junto con un cDMARD es superior al que ofrece un cDMARD por sí solo.
- Todos los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar que el beneficio neto de salud del tofacitinib junto con los cDMARD es superior al que ofrecen los cDMARD por sí solos.
- Todos los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar que el beneficio neto de salud del baricitinib junto con los cDMARD es superior al que ofrece un cDMARD por sí solo.

Biosimilares

- Todos los panelistas encontraron la evidencia adecuada para demostrar que el beneficio neto de salud del biosimilar infliximab-dyyb es clínicamente equivalente a su producto de referencia Remicade.

OTROS BENEFICIOS Y CONSIDERACIONES CONTEXTUALES

- La mayoría de los panelistas encontraron que el upadacitinib junto con los cDMARD mejoran significativamente los resultados en los pacientes cuando se comparan con el adalimumab junto con los cDMARD.
- La mayoría de los panelistas encontraron que el upadacitinib está destinado al cuidado de los individuos con una condición de gran severidad.

EL VALOR ECONÓMICO A LARGO PLAZO

- La mayoría de los panelistas encontraron que el upadacitinib junto con los cDMARD está destinado a tener un valor bajo a largo plazo al precio neto estimado actualmente cuando se compara con el adalimumab junto con los cDMARD.

Recomendaciones para las políticas

Para contribuyentes

- Los patrocinadores de planes de salud, compañías de seguros, PBM y grupos proveedores deben de trabajar en conjunto para promover un mayor uso de biosimilares implementando programas que se puedan intercambiar y que ofrezcan apoyo amplio a los pacientes, mientras asuman que los pacientes que no responden bien a los biosimilares pueden acceder, sin demora, productos de referencia y obtener otros tratamientos dirigidos.
- Los contribuyentes, PBM y patrocinadores de planes deben de hacer más transparente la práctica de descuentos y reembolsos en el diseño formulario para todas las intervenciones, incluyendo biosimilares.

Para proveedores

- La FDA debe de requerir que los estudios aleatorios de nuevas terapias siempre incluyan un comparador activo.

Para fabricantes y sociedades médicas

- Las sociedades médicas y los fabricantes deben de establecer evaluaciones estandarizadas que permitan comparaciones de evidencia directas e indirectas rigurosas entre los estudios y las alternativas terapéuticas.
- Los investigadores deben de separar aquellos resultados que miden la inflamación de aquellos que miden el dolor.
- Las sociedades médicas deben de informar a sus miembros que son médicos que la evidencia que respalda a los biosimilares es sólida y que cuando éstos estén disponibles a un precio más barato que los productos de referencia, deben ser ofrecido como primera opción dado a su menor costo para los pacientes y el sistema de cuidado de la salud.

Para grupos de defensa de pacientes

- Los grupos de pacientes deben de informar a sus miembros que los biosimilares son igual de seguros y efectivos que los productos de referencia y que comenzar a usar los biosimilares, o cambiar a uno, es lo clínicamente responsable de hacer y puede ser financieramente beneficioso.

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).