

Resumen

¿QUÉ ES EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH)?

El angioedema hereditario (AEH) es un trastorno genético poco común que causa ataques de hinchazón dolorosos en la cara, las manos, los pies y el estómago; y un hinchazón que puede ser potencialmente mortal en la garganta. La mayor parte de los AEH son causados por una deficiencia (AEH tipo 1) o una disfunción (AEH tipo 2) de una proteína llamada inhibidor esterase C1. Los ataques pueden durar hasta cuatro días y pueden ser espontáneos o causado por el estrés, por procedimientos médicos o por ciertos medicamentos como los contraceptivos orales o los inhibidores de la ECA. Los ataques pueden ser poco comunes o tan seguidos como uno cada otro día. Debido a la severidad y a que son impredecibles, los ataques pueden reducir significativamente la calidad de vida de los pacientes.

OPCIONES DE TRATAMIENTO (PROFILAXIS A LARGO PLAZO)

La meta del tratamiento AEH es reducir la duración, frecuencia y severidad de los ataques. Los tratamientos en demanda se usan para reducir la duración y la severidad de un solo ataque. Los tratamientos profilácticos a largo plazo, que son el enfoque de este reporte, se usan regularmente para prevenir los ataques y para reducir la severidad del ataque.

Las opciones de tratamientos actuales para la profilaxis a largo plazo incluyen los inhibidores de C1 (Cinryze®, Shire Plc; and Haegarda®, CSL Behring GmbH) y los andrógenos como el danazol. Los inhibidores C1, que son usados para incrementar el nivel de C1-esterasa en la sangre, son conocidos como terapias de primera línea. Los andrógenos se usan generalmente como terapias de segunda línea debido a sus efectos secundarios. El cinryze está aprobado para pacientes de 6 años o mayores y se administra

de manera intravenosa cada tres o cuatro días. El Haegarda está aprobada para pacientes de 12 años o mayores y se inyecta de manera subcutánea dos veces a la semana.

El lanadelumab (Takhzyro™, Shire Plc) es un medicamento nuevo que se concentra en un área diferente a la de los inhibidores C1. La FDA lo aprobó en agosto del 2018 para la profilaxis a largo plazo para adultos y adolescentes. El lanadelumab se inyecta de manera subcutánea cada dos o cuatro semanas.

AVERIGUACIONES CLAVES DEL REPORTE

Las averiguaciones claves del reporte del ICER encontraron que la profilaxis a largo plazo con los inhibidores C1 o con el lanadelumab, resultaba en un menor número de ataques agudos y mejoraba la calidad de vida de las personas con AEH; sin embargo, los precios actuales de los tres medicamentos excedían los umbrales de efectividad de costo tradicionales.

Las personas a cargo de tomar decisiones necesitarán saber que hasta el menor ajuste en las suposiciones claves (por ejemplo, en la frecuencia de los ataques) podría resultar en una diferencia sustancial en los resultados de efectividad de costo. El reporte se presentó en una junta pública del Foro de Evaluación de Tecnología de California (CTAF, por sus siglas en inglés).

RECOMENDACIONES CLAVES DE POLÍTICAS

- Los contribuyentes que deseen negociar mejores precios quizá quieran dar toda la participación del mercado a los dos tratamientos inyectables, el Haegarda y el lanadelumab, dado a su simple administración en comparación con los medicamentos intravenosos.
- El criterio de autorización previa debe de estar basado en la evidencia clínica con retroalimentación de los expertos clínicos y los grupos de pacientes. Quizá, las compañías de seguros médicos que definen las políticas de cobertura, querrán confirmar el AEH a través de estudios de laboratorio o corroborándolo con los médicos para determinar que la profilaxis a largo plazo es la apropiada en base a la frecuencia y a la severidad de los ataques; y utilizar el peso de los pacientes para manejar de manera más precisa la dosificación de los tratamientos basados en el peso.
- Los especialistas involucrados en el cuidado de los pacientes con AEH deben de asesorarse y trabajar con los pacientes para desarrollar un consenso que guíe a las personas que regulan las políticas y a los contribuyentes, en el uso apropiado de la profilaxis a largo plazo para pacientes con AEH tipo 1 y tipo 2.

Análisis clínicos: Pruebas de Evidencia del ICER

¿Qué tan sólida es la evidencia que el lanadelumab y los inhibidores C1 mejoran los resultados de los pacientes con AEH?

Las pruebas de evidencia de la profilaxis a largo plazo, comparada solamente con el tratamiento por demanda.

✓	Cinryze: Alta certidumbre de un beneficio sustancial neto de salud
✓	Haegarda: Alta certidumbre de un beneficio sustancial neto de salud
?	Lanadelumab: Prometedora pero inconclusa. A pesar de que los resultados de un estudio pivotal demostraron beneficios clínicos importantes en términos de reducción de ataques de AEH, la posibilidad del riesgo neto no se puede eliminar para una nueva terapia biológica sin información de seguridad a largo plazo.

BENEFICIOS CLAVES CLÍNICOS ANALIZADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

	Comparado solamente con el tratamiento por demanda		
	CINRYZE	HAEGARDA	LANADELUMAB
Frecuencia, severidad y duración del ataque de AEH	 Se redujo la frecuencia, la severidad y la duración de los ataques del AEH en pacientes de 6 años y mayores	 Se redujo la frecuencia, la severidad y la duración de los ataques del AEH en pacientes de 12 años y mayores	 Se redujo la frecuencia, la severidad y la duración de los ataques del AEH en pacientes de 12 años y mayores
Uso de terapia de rescate	 Se redujo la necesidad de medicamentos de rescate	 Se redujo la necesidad de medicamentos de rescate	 Se redujo la necesidad de medicamentos de rescate
Calidad de vida	 La calidad de vida mejoró*	 La calidad de vida mejoró*	 La calidad de vida mejoró*

*No se reportó una significancia estadística en los estudios clínicos.

Análisis clínicos: Pruebas de Evidencia del ICER (continúa)

DAÑOS

Los efectos secundarios más comunes mientras se realizaron los estudios fueron las **infecciones leves, los dolores de cabeza, la hipersensibilidad, el mareo y las reacciones en el sitio de las inyecciones**. Los eventos adversos serios y los eventos adversos que ocasionan el término de un estudio fueron poco comunes.

FUENTES DE INCERTIDUMBRE

Limitaciones en la información: A pesar de que los estudios de los tratamientos profilácticos a largo plazo con C1-INH y el lanadelumab demostraron beneficios en la reducción de la frecuencia de los ataques del AEH con menor daños, la base de la evidencia es limitada.

- **Comparación de la evidencia:** Hasta momento, no hay estudios clínicos que comparen los inhibidores C1 entre sí o con el lanadelumab. Además, debido a las diferencias en el diseño y las poblaciones de los estudios, no fuimos capaces de utilizar técnicas estadísticas para comparar indirectamente la efectividad comparativa y los daños de cada medicamento.
- **Durabilidad del perfil de efecto y seguridad:** Los estudios fueron cortos (4 a 26 semanas), y dejaron dudas sobre la efectividad a largo plazo del tratamiento así como de la seguridad del lanadelumab.
- **Resultados importantes de pacientes:** Las mediciones de calidad de vida fueron poco frecuentes e inconsistentes a través de los estudios. Hasta el momento, ningún estudio ha usado el HAE-QoL específico de la enfermedad como una evaluación de calidad de vida. Existe aún menor evidencia del efecto del tratamiento en la escuela, en el trabajo, en la depresión y en la ansiedad.

Análisis económicos

EFECTIVIDAD DE COSTO A LARGO PLAZO.

Comparado solamente con la terapia de demanda, y en base a los precios netos anuales* supuestos, los tres tratamientos profilácticos **exceden los límites de efectividad de costo comúnmente establecidos** de \$50,000 a \$150,000 por Año de Vida Ajustado por Calidad (QALY, por sus siglas en inglés) ganado. Sin embargo, debido a que este cálculo depende mucho de la frecuencia de base de los ataques de AEH y otras suposiciones, la efectividad de costo total de estos tratamientos es menos certera.

El etiquetado de la FDA para el lanadelumab sugiere que los pacientes que no sufren ataques durante 6 meses pueden ser considerados para una dosificación menos frecuente (una dosis cada 4 semanas en lugar de cada 2 semanas). Sin embargo, se desconoce la proporción real de los pacientes que cambiarían a la dosis menos frecuente o que se quedarían con la misma dosis. El lanadelumab estaría en los umbrales de efectividad de costo más comúnmente citados si aproximadamente el 75% de los pacientes elegibles cambiarían a la dosificación menos frecuente.

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

NO	Cinryze: \$5.95 millones por QALY ganado
NO	Haegarda: \$328,000 por QALY ganado
NO	Lanadelumab: \$1.11 millones por QALY ganado

*Los precios netos anuales usados fueron \$401,512 por Cinryze, \$377,786 por Haegarda y \$423,344 por el lanadelumab.

El reporte del ICER hace notar que las personas que están a cargo de tomar las decisiones frecuentemente dan consideraciones especiales a las terapias de enfermedades muy poco comunes como el AEH, y esto resulta en umbrales más altos de efectividad de costo para decisiones de cobertura y financiamiento.

Análisis económicos (continúa)

PUNTO DE REFERENCIA DEL PRECIO BASADO EN EL VALOR

¿Cuál es un precio justo para los inhibidores C1-INH y el lanadelumab basados en su valor a los pacientes y al sistema del cuidado de la salud?

	Precio de lista anual	Precio neto anual	Precio anual por alcanzar el umbral de \$100,000 por QALY	Precio anual por alcanzar el umbral de \$150,000 por QALY	Descuento del precio de lista requerido para llegar al umbral de precios	¿Está el precio neto dentro del rango?
Cinryze	\$539,670	\$401,512	\$216,000	\$218,000	60%	NO
Haegarda	\$509,792	\$377,786	\$366,000	\$369,000	28%	NO
Lanadelumab	\$565,557	\$423,344	\$372,000	\$375,000	34%	NO

POSIBLE IMPACTO DEL PRESUPUESTO EN CINCO AÑOS

Cuántos pacientes se pueden tratar con el lanadelumab antes de cruzar el umbral del impacto potencial en el presupuesto del ICER de \$991 millones

El impacto potencial anual del presupuesto por tratar a toda la población elegible con el lanadelumab (comparado con otros tratamientos profilácticos y no profilácticos actualmente aprobados) no excedió el umbral del impacto potencial en el presupuesto del ICER de \$991 millones. De hecho, debido a un costo más elevado por otros tipos de tratamientos profilácticos, el lanadelumab puede general ahorros a su precio neto asumido.

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 que la evidencia demostró un beneficio neto de salud al usar los inhibidores C1 como profilaxis a largo plazo; sin embargo, la evidencia no fue suficiente para diferenciar entre el Cinryze y el Haegarda. El panel también estableció que la evidencia actual no era adecuada para determinar si la profilaxis a largo plazo con el lanadelumab era superior a la terapia de demanda usada exclusivamente.

EL VALOR POR DINERO A LARGO PLAZO

El panel votó que tanto el Cinryze como el lanadelumab representan un valor por dinero a largo plazo cuando se comparan con la terapia de demanda. Cuando se evaluó el valor por dinero a largo plazo del Haegarda, el voto mayoritario del panel se dividió equitativamente entre un valor bajo y un valor moderado.

OTROS BENEFICIOS Y CONSIDERACIONES CONTEXTUALES

Antes de que se llevara a cabo la votación por el valor, los miembros del panel consideraron otros los beneficios de las terapias. El panel señaló que el AEH es una enfermedad que implica una gran carga de por vida, y que los tres tratamientos profilácticos podrían mejorar significativamente la posibilidad del paciente y de los cuidadores de regresar a trabajar o a la escuela. El panel reconoció que el Haegarda y el lanadelumab ofrecen una vía de administración más sencilla (inyecciones subcutáneas) por lo que los pacientes podrían lograr mejores resultados que usando un tratamiento con el Cinryze, que se administra de manera intravenosa. El panel también señaló que existe una incertidumbre significativa del beneficio a largo plazo y los riesgos de efectos secundarios serios con el lanadelumab.

Recomendación para las políticas

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 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.

PARA CONTRIBUYENTES

- Los contribuyentes que deseen negociar mejores precios pueden considerar darle la participación del mercado a los dos tratamientos inyectables, el Haegarda y el lanadelumab, ya que estas terapias son más sencillas de administrar en comparación con los medicamentos intravenosos.
- El criterio de autorización previa debe de estar basado en la evidencia clínica con retroalimentación de los expertos clínicos y los grupos de pacientes. Quizá, las compañías de seguro que definen las políticas de cobertura, querrán confirmar el AEH a través de estudios de laboratorio o corroborándolo con los médicos para determinar que la profilaxis a largo plazo es la apropiada en base a la frecuencia y a la severidad de los ataques; y usar el peso de los pacientes para manejar de manera más precisa la dosificación de los tratamientos basados en el peso. *Las opciones específicas se describen con mayor detalle en el reporte completo.*
- La efectividad de costo del lanadelumab se puede mejorar al cambiar la frecuencia en los pacientes que no tienen ataques de cada 2 semanas a cada 4 semanas; por lo tanto, los contribuyentes deben de trabajar con especialistas clínicos para crear periodos de prueba con dosificaciones menos frecuentes si los pacientes no han tenido ataques después de 6 meses de terapia.

PARA FABRICANTES

- Las innovaciones que hagan alusión a las necesidades clínicas que no se cumplieron y que produzcan ahorros en el sistema de salud son las ideales y deben de promoverse. Sin embargo, tratamientos como el Haegarda y el lanadelumab podrían dar la impresión de ahorro cuando el precio es muy alto simplemente porque el costo anual es muy elevado para los tratamientos por demanda en paciente con AEH. En estas situaciones, el precio basado en el valor del precio para los nuevos tratamientos requiere que se considere un nuevo paradigma de “ahorros compartidos” entre los innovadores y la sociedad.
- Los fabricantes deben de asegurarse que los estudios de desarrollo consideren, cuando sea posible, diseños adaptables que incorporen comparaciones competitivas entre los medicamentos y estandaricen medidas de calidad de vida universalmente reconocidas para capturar una respuesta más comprensiva del tratamiento. Esta información se puede entonces usar para mejorar las decisiones que toman juntos los pacientes y los proveedores y la evaluación del valor por parte de los contribuyentes.

PARA PROVEEDORES Y SOCIEDADES ESPECIALIZADAS

Actualmente no existe un criterio de consenso sobre cuándo empezar la profilaxis a largo plazo en pacientes con AEH tipo 1 y tipo 2. Los especialistas involucrados en el cuidado de los pacientes con AEH deben de reunirse y trabajar con los pacientes para desarrollar un consenso que guíe a las personas responsables de crear políticas y a los contribuyentes, acerca del uso apropiado de la profilaxis a largo plazo en pacientes.

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).