

Para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

Resumen

Medicamentos bajo revisión

El reporte del ICER revisó la evidencia de la efectividad clínica y el valor de dos medicamentos para la osteoporosis: la teriparatida (Forteo™, Eli Lilly and Co.) y abaloparatide (Tymlos™, Radius Health, Inc.). Los dos medicamentos son agentes anabólicos, es decir, son medicamentos que incrementan la formación de nuevos huesos.

Averiguaciones claves

- Comparado con el placebo, los agentes anabólicos reducen las tasas de fracturas vertebrales y no vertebrales y producen resultados similares en los eventos adversos. La evidencia ofrece una certeza moderada de un beneficio neto de salud pequeño o sustancial.
- La evidencia es prometedora pero inconclusa en cuanto al beneficio neto de salud de los agentes anabólicos comparados con el ácido zoledrónico, que es otro tratamiento para la osteoporosis.
- La evidencia es insuficiente para distinguir los dos agentes anabólicos.
- Para entender por completo el impacto de los agentes anabólicos, se necesitan estudios que comparen los medicamentos con tratamientos existentes, y además se necesita mayor investigación de los resultados más importantes, incluyendo fracturas de cadera y resultados centrados en pacientes.

El reporte se sometió a una deliberación pública durante una junta pública del Foro de Evaluación de Tecnología de California.

Punto de referencia del precio basado en el valor

El reporte del ICER encontró que los precios de los medicamentos no se alinean con el beneficio potencial y se necesitaría reducirlos sustancialmente.

Teriparatida: \$330-\$420 por pluma un descuento de 86% a 89% del precio de lista actual.

Abaloparatide: \$520-\$665 por pluma un descuento de 59% a 68% del precio de lista actual.

Posible impacto del presupuesto a corto plazo del precio de lista

No evaluamos el impacto en el presupuesto para el teriparatide porque ha estado disponible por más de una década. Es poco probable que el impacto potencial del presupuesto del abaloparatide en precio de lista o debajo, genere alertas de acceso y asequibilidad.

Para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

El reporte a simple vista

¿Qué es la osteoporosis?

La osteoporosis es un debilitamiento en los huesos causado por la disminución de densidad y calidad. Los huesos constantemente se destruyen (resorción) y se reconstruyen. Durante la mediana edad, el cuerpo comienza a destruir el hueso más rápidamente de lo que puede reconstruirlo. Como consecuencia, la osteoporosis es más común conforme las personas envejecen. Se estima que actualmente la enfermedad afecta a aproximadamente 10 millones de americanos, pero quizá afecta a un mayor número de personas.

Las personas con osteoporosis no presentan síntomas hasta que se rompen un hueso. A las fracturas de hueso que ocurren con un mínimo de trauma, como por ejemplo cuando uno se cae cuando está parado y cuando está cercano al suelo, se les conocen como fracturas por fragilidad. Por lo menos la mitad de las mujeres y un cuarto de los hombres van a tener en el transcurso de sus vidas una fractura por fragilidad debido a la osteoporosis.

Tratando la osteoporosis

El objetivo del tratamiento es prevenir las fracturas por fragilidad asociadas con la osteoporosis. Estas fracturas suceden más comúnmente en la cadera, la espina y las muñecas. Típicamente se trata a la osteoporosis con un conjunto de medicamentos conocidos como bifosfonatos. El alendronate (Fosamax®, Merck) es un bifosfonato oral, y el ácido zoledrónico (Reclast®, Novartis) es un bifosfonato intravenoso. Estos medicamentos son agentes de anti-resorción y funcionan en la desaceleración de la destrucción de los huesos.

Medicamentos bajo revisión

Existen varios medicamentos nuevos conocidos como agentes anaeróbicos, que tratan a la osteoporosis por medio del incremento en la reconstrucción del nuevo hueso. El reporte del ICER incluye dos terapias anaeróbicas. Las dos terapias requieren una inyección diaria y vienen en forma de pluma:

Precios por WAC*	Número de plumas necesarias al año
Teriparatide (Forteo™, Eli Lilly and Co.)	
\$3,000 por pluma	Alrededor de 13
Abaloparatide (Tymlos™, Radius Health, Inc.)	
\$1,625 por pluma	Alrededor de 12

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

La teriparatida debe estar refrigerada todo el tiempo. El abaloparatide necesita estar refrigerado hasta que se tome la primera dosis.

El Romosozumab (Amgen y UCB, Inc.), un tercer anaeróbico, fue incluido inicialmente en el reporte del ICER, pero la decisión del FDA acerca del medicamento continuaba demorada al momento del reporte y de las reuniones públicas. El resumen de los estudios claves del romosozumab se encuentran en el reporte completo.

¿Qué tan sólida es la evidencia que los agentes anabólicos mejoran los resultados de los pacientes?

Resultados clínicos

Fracturas por fragilidad vertebral y no-vertebral

Los reportes de los estudios clínicos claves de la teriparatida, el abaloparatide y el ácido zoledrónico incluyeron una reducción significativa en las fracturas vertebrales y en las fracturas por fragilidad no-vertebrales en comparación con el placebo. Los resultados de los meta-análisis del ICER confirmaron estos resultados. La evidencia fue inadecuada para distinguir los agentes anabólicos del ácido zoledrónico.



Fracturas de cadera

La incidencia en las fracturas de cadera en los estudios de los agentes anabólicos fue baja. No se reportaron estimados sobre el riesgo relativo para el abaloparatide y la teriparatida. Algunos estudios de observación sugieren que la teriparatida reduce las fracturas de cadera.

Densidad mineral ósea (DMO)

El cambio en la DMO se usa generalmente como marcador sustituto en estudios preliminares de medicamentos para prevenir fracturas osteoporóticas. La evidencia demostró incremento en la DMO de la espina lumbar, la cadera completa y del cuello femoral con los agentes anabólicos y el ácido zoledrónico.



Riesgos

La teriparatida y el abaloparatide teóricamente llevan el riesgo de cáncer de hueso (osteosarcoma). Sin embargo, esta preocupación surgió en estudios con animales y no se ha observado hasta la fecha en estudios con humanos. No hubieron diferencias de eventos adversos serios entre el medicamento y el placebo en los estudios al azar.

Se piensa que los bisfosfonatos pueden causar dos efectos secundarios serios poco comunes: fracturas atípicas femorales (el hueso largo del muslo) y osteonecrosis (“muerte del hueso”) en la mandíbula. Estas condiciones son dolorosas y requieren tratamiento extensivo adicional.

Sin embargo, el riesgo de una fractura de cadera (la fractura por fragilidad más seria) en pacientes que no la atienden, es mayor al riesgo de cualquiera de estos riesgos adversos poco comunes. Se estima que por cada fractura atípica femoral que ocurre debido a la terapia con bisfosfonatos, se previenen 110 fracturas de cadera; la prevención de fracturas de vértebras y otras fracturas es aún mayor. Debido a esto, los doctores se sienten cómodos tratando a sus pacientes con bisfosfonatos.

¿Qué tan sólida es la evidencia que los agentes anabólicos mejoran los resultados de los pacientes? (continúa)

Fuentes de incertidumbre

Información limitada: Los estudios disponibles de los anabólicos fueron relativamente pocos y el tratamiento activo continuó sólo por uno a dos años debido a las preocupaciones sobre su seguridad a largo plazo relacionadas con el cáncer de hueso. Además, debido a que se observó un número reducido de fracturas de cadera en los estudios, fue difícil determinar qué tanto reducen los medicamentos las fracturas de cadera. La incertidumbre aumentó debido a la falta de datos de comparación entre los medicamentos y las clases de medicamentos.

Secuencia de tratamiento: La evidencia sugiere que la densidad del hueso comienza a disminuir rápidamente cuando se suspenden los medicamentos anabólicos, por lo que es necesario continuar con tratamientos de otro medicamentos que disminuyan la destrucción del hueso. La evidencia también demostró que los medicamentos anabólicos pueden dejar de ser tan efectivos cuando se usan después de que los pacientes han sido tratados con bisfosfonatos. La secuencia óptima del medicamento y el tiempo apropiado de tratamiento aún no son ciertos.

Resultados centrados en el paciente: Los resultados que más interesan al paciente son el mantenimiento de la independencia y la prevención de la enfermedad. Estos y otros resultados centrados en el paciente no fueron reportados en los estudios clínicos.

Pruebas de Evidencia del ICER

Para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura:

- La evidencia ofrece una certeza moderada de un beneficio neto de salud pequeño a sustancial de los agentes anabólicos cuando se comparan con la ausencia de la terapia; y una certeza alta de un beneficio neto de salud por lo menos pequeño.
- La evidencia es prometedora pero inconclusa en cuanto al beneficio neto de salud de los agentes anaeróbicos comparado con el ácido zoledrónico.
- La evidencia no es suficiente para distinguir los dos agentes anabólicos.

¿Cuál sería un precio justo para los agentes anabólicos basado en el valor que tienen para los pacientes y al sistema de cuidado de la salud?

Efectividad de costo a largo plazo al precio neto

La efectividad del costo del tratamiento usando los agentes anabólicos seguidos del ácido zoledrónico comparado con el tratamiento que sólo utiliza el ácido zoledrónico en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en alto riesgo de fracturas por fragilidad, fue mayor de \$150,000 por Año de Vida Ajustado por Calidad (QALY); un nivel que generalmente está clasificado en el umbral alto de efectividad de costo por tratamientos.

- Teriparatida: \$942,00 por QALY
- Abaloparatide: \$334,000 por QALY

Para calcular estos resultados, asumimos un descuento de 38% y 27% del precio de lista por el teriparatide y el abaloparatide respectivamente. Estos resultados no cambiaron significativamente los análisis de amplio rango de sensibilidad y de escenarios.

Punto de referencia del precio basado en el valor

Nombre del medicamento	Nombre del medicamento	WAC por pluma*	Punto de referencia del precio basado en el valor	Descuento en el WAC para llegar al umbral del punto de referencia	Promedio del precio neto dentro del rango del punto de referencia
Teriparatide	\$3,000	\$1,870 [†]	\$330–\$420	86% to 89%	x
Abaloparatide	\$1,625	\$1,190 [‡]	\$520–\$665	59% to 68%	x

QALY: Año de Vida Ajustado por Calidad. WAC: Costo de Adquisición por Mayoreo (por sus siglas en inglés)

* El precio neto es el precio estimado después de los descuentos y las rebajas del WAC. Precio por pluma incluyendo el 38% de descuento basado en información del SSR Health.

† Precio por pluma basado en el precio de lista anunciado y asumiendo un 27% de descuento, que es el descuento promedio de la industria de medicamentos de marca.

Para estar dentro del rango del umbral de valor de \$100,00 a \$150,000 por QALY, los dos agentes necesitarían tener descuentos mayores que el descuento actual del WAC.

Posible impacto del presupuesto a corto plazo del precio de lista

No evaluamos el impacto en el presupuesto para el teriparatide porque ha estado disponible por más de una década. Es poco probable que el impacto potencial del presupuesto del abaloparatide en precio de lista o debajo, genere alertas de acceso y asequibilidad.

Deliberaciones públicas y evidencia de votos

El Foro de Evaluación de Tecnología de California

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.

1. Para mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con riesgo alto* de fractura, ¿es adecuada la evidencia para demostrar que el beneficio neto de salud del tratamiento con la teriparatida (Forteo™, Eli Lilly and Co.) es mayor que con el tratamiento con ácido zoledrónico?

Si: 2 votos	No: 13 votos
--------------------	---------------------

2. Para mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con riesgo alto* de fractura, ¿es adecuada la evidencia para demostrar que el beneficio neto de salud del tratamiento con abaloparatide (Tymlos™, Radius Health, Inc.) es mayor que con el tratamiento del ácido zoledrónico?

Si: 2 votos	No: 13 votos
--------------------	---------------------

3. Para mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con riesgo alto* de fractura, ¿es adecuada la evidencia para diferenciar el beneficio neto de salud entre la teriparatida y el abaloparatide?

Si: 2 votos	No: 13 votos
--------------------	---------------------

4. Dada la evidencia disponible de efectividad comparativa y efectividad de costo incremental, y considerando otros beneficios, desventajas y consideraciones contextuales, ¿cuál es el valor por dinero a largo plazo del tratamiento con la teriparatida seguida por el ácido zoledrónico en comparación con el tratamiento usando sólo ácido zoledrónico para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con riesgo alto* de fractura?

Bajo: 13 votos	Intermedio: 2 votos	Alto: 0 votos
---------------------------	--------------------------------	--------------------------

5. Dada la evidencia disponible de efectividad comparativa y efectividad de costo incremental, y considerando otros beneficios, otras desventajas y consideraciones contextuales, ¿cuál es el valor por dinero a largo plazo del tratamiento con abaloparatide seguido por el ácido zoledrónico en comparación con el tratamiento usando sólo el ácido zoledrónico para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con riesgo alto* de fractura?

Bajo: 13 votos	Intermedio: 2 votos	Alto: 0 votos
---------------------------	--------------------------------	--------------------------

*El riesgo alto de fractura está definido, según las indicaciones para los agentes anabólicos en el etiquetado de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), como un historial de fracturas osteoporóticas, múltiples factores de riesgo para fracturas, intolerancia a fracturas o fracasos en otras terapias de osteoporosis disponibles.

Implicaciones claves de políticas

El panel del CTAF participó en una discusión moderada en una mesa redonda con expertos en la materia, sobre la mejor manera de aplicar la evidencia de las terapias anabólicas para osteoporosis a las políticas y las prácticas. La mesa redonda incluía un paciente, expertos clínicos, representantes de fabricantes de medicamentos y representantes de contribuyentes privados. 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.

Para fabricantes

- Reducir el precio de los agentes anabólicos para que estén alineados con los beneficios clínicos que ofrecen a los pacientes.
- Abstenerse de publicidad dirigida directamente al consumidor y ofrecer a los proveedores de servicios médicos, que pueden tener menos experiencia identificando esta información, detalles sobre el riesgo alto de fractura.
- Incluir en los estudios clínicos al azar, grupos más amplios de pacientes incluyendo a aquellos en riesgo alto de fractura.

Para grupos de pacientes

- Exigir la inclusión de resultados centrados en el paciente en los estudios clínicos.
- Continuar promoviendo cambios en el estilo de vida que protejan contra la osteoporosis.

Para agencias regulatorias

- Promover la fractura de cadera como el resultado más importante de los estudios clínicos pivotaes.
- Requerir que los estudios pivotaes de pacientes de alto riesgo incluyan un comparador activo.

Para contribuyentes

- Diseñar pólizas de cobertura con un criterio amplio que determinen si una terapia anabólica puede ser considerada como primera opción, en lugar de la terapia de anti-resorción.
- Crear procesos de autorizaciones previas para terapias anabólicas que sean claros y eficientes para los proveedores.
- Si los precios de los agentes anabólicos se reducen, disminuir las restricciones de acceso.

Para sociedades especializadas

- Desarrollar guías claras para el uso de agentes anabólicos que definan el nivel de riesgo y que justifiquen el tratamiento inicial con el agente anabólico.

Para los investigadores

- Desarrollar un evaluación de riesgo que identifique a pacientes con osteoporosis con un nivel muy alto de riesgo de fractura y que justifique tratamientos con otras terapias que no sean bisfosfonatos.

Conclusiones

Efectividad clínica comparativa

La evidencia disponible demuestra una certidumbre alta de que los dos agentes anabólicos reducen fracturas vertebrales y no vertebrales comparadas con la ausencia de terapia. Sin embargo, existe una evidencia insuficiente para distinguir un agente anabólico del otro o del ácido zoledrónico.

Valor comparativo

Los agentes anabólicos sobrepasaron los límites comúnmente citados de efectividad de costo de los tratamientos tanto en los precios de lista como en los precios de descuento; lo que significa que los precios no están alineados con los beneficios para los pacientes. Los descuentos requeridos para lograr un buen valor son mayores que los descuentos estimados actuales del precio de lista.

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).