

INFORME DE UN VISTAZO: ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

HALLAZGOS PRINCIPALES

Intervención	Calificación de las pruebas	CAD* anual	Coste del tratamiento	Cambio del precio anual para alcanzar el umbral de precios
Resmetirom (Madriral Pharmaceuticals, Inc.)	Comparable o mejor al tratamiento de referencia (C++) para pacientes con EHNA con fibrosis F2 o F3	19 011 \$	39 600 \$ a 50 100 \$ al año	Sin descuento necesario
Ácido obeticólico (Ocaliva®, Intercept Pharmaceuticals, Inc.)	EHNA con fibrosis F2: insuficiente ("I") EHNA con fibrosis F3: prometedor pero inconcluso ("P/I")	85 111 \$	32 600 \$ a 40 400 \$ al año	38 % - 47 %

*CAD: coste de adquisición del distribuidor; basado en los precios estimados

“La EHNA es cada vez más frecuente y no existen buenos tratamientos para paliarla. Si bien muchos casos de EHNA son asintomáticos, algunos derivan en enfermedades hepáticas graves con complicaciones de cirrosis, carcinoma hepatocelular y/o con necesidad de un trasplante de hígado. La EHNA también aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, y uno de estos tratamientos, el resmetirom, mejora los niveles de lípidos mientras que el otro tratamiento, el ácido obeticólico, empeora los niveles de lípidos y también produce picores a muchos pacientes. Si estos medicamentos reciben la autorización de la FDA, los pacientes y los médicos deberán sopesar los riesgos, problemas y beneficios potenciales de cada uno de estos tratamientos mientras esperan a recibir información a largo plazo sobre las enfermedades hepáticas y cardiovasculares.”

– Dr. David Rind, director médico de ICER

TEMAS Y RECOMENDACIONES

- Todas las partes interesadas juegan un papel importante a la hora de garantizar que los nuevos tratamientos para pacientes con EHNA se introducen de forma que resuelvan la equidad en la salud. Esto incluye un precio justo para los medicamentos, extensión y cobertura del diagnóstico en comunidades marginadas y cobertura integrada del tratamiento para la EHNA con mayor cobertura para programas y tratamientos contra la obesidad.
- Los pagadores de atención sanitaria deberían exigir que únicamente un hepatólogo pueda prescribir una receta para el tratamiento inicial con resmetirom o ácido obeticolico. Es razonable limitar las prescripciones a los hepatólogos o gastroenterólogos hasta que se sepa más sobre la seguridad y eficacia de su uso real. Cuando se obtenga suficiente experiencia con la administración inicial de estos tratamientos, sería razonable establecer sistemas para el diagnóstico y tratamiento de la EHNA por parte de los médicos de cabecera de manera conjunta con los hepatólogos, vía consultas electrónicas o telemáticas.
- Una vez que la FDA haya autorizado el primer tratamiento para la EHNA, es posible que cada vez más se hable de la HEGNA (hepatopatía grasa no alcohólica) y la EHNA como enfermedades silenciosas y que haya un aumento de pacientes que vayan al médico para hacerse un diagnóstico. Teniendo en cuenta el número de pacientes con HEGNA, esto solo debería hacerse de forma moderada para evitar saturar el sistema sanitario. Asimismo, el mensaje debería destacar que solo los pacientes con fibrosis significativa requieren tratamiento y que la mayoría de pacientes con estas enfermedades no derivan en enfermedades hepáticas significativas.

Análisis clínicos

BENEFICIOS CLÍNICOS CLAVE ESTUDIADOS EN ANÁLISIS CLÍNICOS

Se calcula que un 24 % de los adultos estadounidenses sufren hepatopatía grasa no alcohólica (HEGNA). La HEGNA puede subcategorizarse como la esteatosis simple (hígado grasoso no alcohólico o HGNA), que presenta esteatosis hepática (EH) pero sin lesiones en las células hepáticas, y como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), en la que la EH viene acompañada de lesiones hepatocelulares. Se calcula que la incidencia de EHNA en la población adulta es de entre el 1,5 % y el 6,5 %. Los pacientes con EHNA pueden sufrir fibrosis hepática, que puede derivar en cirrosis, lo que pone a los pacientes en una situación de grave riesgo de muerte por fallo hepático o cáncer de hígado. Puede que algunos pacientes necesiten un trasplante de hígado. A pesar de suponer un aumento del riesgo de muerte por causas hepáticas, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte entre los pacientes de HEGNA. La obesidad es un factor de riesgo común entre los pacientes de EHNA. Las intervenciones en su estilo de vida, incluidas las relativas al ejercicio y la pérdida de peso, pueden mejorar su condición, exactamente igual que la pérdida de peso tras una cirugía bariátrica. Actualmente la FDA no ha autorizado ningún medicamento para la EHNA.

Actualmente se están evaluando dos medicamentos por vía oral para los casos de EHNA con fibrosis. El resmetirom es una pequeña molécula antagonista del receptor de la hormona tiroidea beta (TR-beta). El ácido obeticoólico (AOC) es un análogo al ácido biliar que obtuvo autorización para el tratamiento de los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) en 2016. Anteriormente el ICER había analizado el OCA como tratamiento para la EHNA en 2020 y en su momento determinó que las pruebas no eran concluyentes.

Los datos principales de un ensayo clínico de fase 3 revelaron que, en comparación con el grupo de placebo, un mayor número de pacientes tratados con resmetirom de 80 o 100 mg vieron una mejora de ≥ 1 estadio de su fibrosis sin empeoramiento de la EHNA (24 % y 26 % frente a un 14 %), y aún más consiguieron resolución de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis (26 % y 30 % frente a un 10 %). El suceso adverso más frecuente era la diarrea (28 % a 34 % frente a un 16 % del grupo de placebo); el colesterol LDL disminuyó en el grupo resmetirom comparado con el de placebo.

En comparación con el grupo de placebo, un número mayor de pacientes tratados con OCA de 25 mg durante 18 meses vio una mejora de ≥ 1 estadio en la fibrosis sin empeoramiento de la EHNA (22 % frente a un 10 %) sin diferencias significativas entre los grupos con resolución de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis. La tasa de abandono por sucesos adversos fue mayor en el grupo OCA que en el de placebo (21,6 % frente a un 11,3 %), con casos de prurito en un 55 % de los pacientes que tomaban OCA. El prurito fue el suceso adverso principal por el que los pacientes abandonaban el tratamiento. El colesterol LDL aumentó inicialmente con el OCA; estos aumentos se redujeron con el tiempo, pero no está claro si esta mejora se debe al comienzo de un tratamiento con medicamentos para reducir el colesterol.

La EHNA suele ser asintomática durante la mayor parte de la evolución clínica, que puede ser larga. En muchos pacientes, la EHNA no empeora. Dado que los actuales ensayos clínicos son relativamente breves, existen incertidumbres importantes sobre sus beneficios reales a largo plazo. En ambos medicamentos, sigue sin estar claro si los cambios en los resultados primarios se traducirán en una reducción de la cirrosis, insuficiencia hepática descompensada, carcinoma hepatocelular (CHC), trasplante de hígado y fallecimiento o en mejoras de la calidad de vida. Los tratamientos para una enfermedad que puede no llegar a mostrar síntomas deben, necesariamente, ser bastante seguros y tolerables si se van a usar durante muchos años. Existen preocupaciones sobre la seguridad del OCA por el aumento de los niveles iniciales de colesterol LDL y por los informes de descompensación hepática y muerte de pacientes con CEP que fueron tratados con OCA. La tolerabilidad es una preocupación por el prurito, si bien los pacientes pueden decidir continuar con el tratamiento y lidiar con dicho prurito. Tenemos menos preocupaciones sobre la seguridad y tolerabilidad del resmetirom.

Análisis clínicos

En consecuencia, en el caso del resmetirom, concluimos que existe una certeza moderada de beneficios análogos hasta sustanciales en términos de salud, con una alta certeza de, al menos, beneficios análogos comparados con el tratamiento de referencia (C++) para las personas con EHNA con fibrosis F2 o F3.

En el caso del OCA, concluimos que las pruebas para los casos de EHNA con fibrosis F2 son insuficientes ("I"), y prometedoras pero inconclusas ("P/I") en los casos de fibrosis F3, en los que los pacientes están expuestos a un mayor riesgo por empeoramiento a cirrosis.

Análisis económicos

RENTABILIDAD A LARGO PLAZO

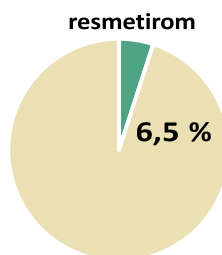
En nuestro modelo económico, el tratamiento de los pacientes con EHNA con fibrosis, tanto con resmetirom como OCA, resultó en pequeñas mejoras de AVAC (año de vida ajustado por calidad), AVC (año de vida equivalente) y expectativa de vida además de las reducciones en gastos relacionados con la enfermedad. La rentabilidad de ambos medicamentos dependerá de su precio. Si el precio del OCA no se reduce sustancialmente del precio de las dosis (menores) autorizadas para la CEP, no cumplirá con

los umbrales típicos de rentabilidad. Según el ICER, el coste total del tratamiento para el resmetirom es de 39 600 \$ a 50 100\$, y para el OCA, de 32 600 \$ a 40 400 \$. Debido al gran número de adultos estadounidenses con EHNA, el impacto a corto plazo en el presupuesto para los tratamientos recientemente aprobados podría ser considerable, incluso para los tratamientos que son rentables a largo plazo.

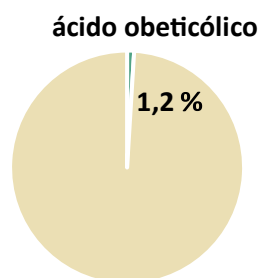
IMPACTO POTENCIAL EN EL PRESUPUESTO

Atendiendo a los precios estimados para el resmetirom y el ácido obeticólico, y suponiendo que se produce un incremento del 20 % de estos tratamientos cada año, aproximadamente un 6,5 % y un 1,2 % de los pacientes estadounidenses elegibles para el tratamiento de la EHNA podrían ser tratados en cinco años sin superar el umbral de impacto potencial en el presupuesto de 777 \$ millones al año según el ICER.

El ICER va a emitir una alerta de acceso y asequibilidad para el resmetirom y el ácido obeticólico para el tratamiento de la EHNA. El propósito de dicha alerta es indicar a las partes interesadas y los legisladores que el sistema sanitario tendrá dificultades para absorber a corto plazo la cantidad de gastos sanitarios añadidos asociados a un nuevo servicio sin desplazar otros servicios necesarios, lo cual presiona a los pagadores a restringir drásticamente el acceso al tratamiento, o bien causa un crecimiento rápido en las primas del seguro médico, lo que pondría en riesgo el acceso sostenible a la atención sanitaria de calidad para todos los pacientes.



Porcentaje de pacientes con EHNA elegibles que podrían recibir tratamiento en un año concreto antes de superarse el umbral de impacto potencial en el presupuesto según el ICER



Porcentaje de pacientes con EHNA elegibles que podrían recibir tratamiento en un año concreto antes de superarse el umbral de impacto potencial en el presupuesto según el ICER

Deliberaciones de las sesiones públicas

RESULTADOS DE LA VOTACIÓN

Para los adultos con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con fibrosis significativa (a saber, fibrosis en estadio 2 y 3) y sin cirrosis:

- Una pequeña mayoría de los expertos (8-7) determinó que las pruebas actuales son **adecuadas** para demostrar la existencia de un beneficio general para la salud en el caso del resmetirom en comparación con la gestión del estilo de vida exclusivamente.
- Una mayoría de los expertos (14-1) determinó que las pruebas **no son adecuadas** para demostrar la existencia de un beneficio general para la salud en el caso del ácido obeticólico en comparación con la gestión del estilo de vida exclusivamente.

Durante sus deliberaciones, los expertos también consideraron las potenciales ventajas y desventajas

más allá de los beneficios directos para la salud y de mayores consideraciones contextuales. La votación destacó los siguientes aspectos de especial importancia, a los que deberán prestar atención pagadores y legisladores:

- La necesidad de tratamiento para pacientes individuales en base al riesgo de muerte o empeoramiento a una discapacidad permanente a corto plazo;
- La magnitud del impacto vitalicio de la EHNA en los pacientes individuales es considerable.

De forma consistente con el proceso del ICER, dado que no hay un cálculo firme del potencial precio de lanzamiento de ambos tratamientos, los expertos no votaron por separado en cuanto a la rentabilidad a largo plazo de los tratamientos.

Sobre el ICER

El Instituto para el Análisis Clínico y Económico (*Institute for Clinical and Economical Review* o [ICER](#)) es un instituto de investigación independiente sin ánimo de lucro que genera informes que analizan las pruebas sobre la efectividad y el valor de los medicamentos y otros servicios médicos. Los informes del ICER incluyen cálculos empíricos de los precios de nuevos medicamentos que reflejan con exactitud el grado de mejoría esperado en los pacientes a largo plazo, al tiempo que destacan los precios que podrían contribuir a un aumento inasequible de los costes para la mayor parte del sistema sanitario.

Los informes del ICER incorporan información exhaustiva de todas las partes interesadas y se someten a audiencia pública a través de tres

programas principales: el Foro de Evaluación Tecnológica de California ([CTAF](#)), el Consejo Asesor Público del Medio Oeste sobre la Efectividad Comparada ([Midwest CEPAC](#)) y el Consejo Asesor Público de Nueva Inglaterra sobre la Efectividad Comparada ([New England CEPAC](#)). Estos comités independientes analizan los informes del ICER en audiencias públicas para deliberar sobre las pruebas y para formular recomendaciones sobre cómo mejorar la calidad y el valor de la sanidad para pacientes, médicos, aseguradoras y legisladores.

Para obtener más información sobre el ICER, por favor visite la página web de ICER (www.icer.org).