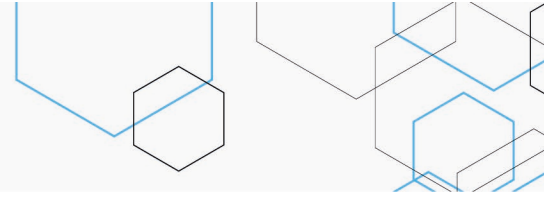


Bortezomib para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratados previamente, elegibles para trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas



Tecnología: Bortezomib (VELCADE®).

Indicación: Pacientes con Mieloma Múltiple (MM) que no han recibido tratamiento previo y que son elegibles para el tratamiento de inducción con altas dosis de quimioterapia y Trasplante Autólogo de Células Madre Hematopoyéticas (TACMH).

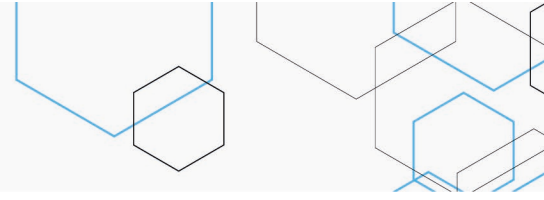
Demandante: Asociación Brasileña de Hematología, Hemoterapia y Terapia Celular (ABHH).

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia hematológica maligna caracterizada por la proliferación de células plasmáticas malignas en la médula ósea. Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas y el 10 al 15% de las neoplasias hematológicas. El MM es una enfermedad incurable de evolución muy variable con una mediana de supervivencia en torno a los 5 años, y con una importante morbilidad relacionada con dolores óseos, lesiones renales y anemia. Para los pacientes con MM sintomáticos elegibles, el tratamiento estándar es la quimioterapia de inducción seguida de altas dosis de quimioterapia con Trasplante Autólogo de Células Madre Hematopoyéticas (TACMH). Cuando tiene éxito, este enfoque puede mejorar significativamente la supervivencia libre de progresión y la calidad de vida, y en algunos casos puede mantener el MM en remisión durante varios años. Bortezomib, en combinación con otros quimioterapéuticos, puede componer la terapia de inducción antes mencionada, previa al TACMH.

Pregunta: ¿El uso de bortezomib como un componente de la terapia de inducción es eficaz, seguro y costo-efectivo en pacientes con MM elegibles para TACMH, en comparación con otros regímenes de quimioterapia recomendados por las guías diagnósticas y terapéuticas del Ministerio de Salud de Brasil?

Evidencias científicas: En una revisión sistemática de la literatura, el demandante seleccionó cuatro metaanálisis que compararon regímenes de quimioterapia que contienen bortezomib con regímenes que no lo contienen en pacientes con diagnóstico reciente de MM elegibles para trasplante. La calidad metodológica se consideró moderada para tres de los estudios y alta para uno. Hubo algunas limitaciones con respecto a la heterogeneidad de los estudios incluidos y la calidad de los datos primarios, pero el resultado de una mejoría en la supervivencia libre de progresión, remisión completa y respuesta global con el uso de bortezomib parece consistente. El *Hazard Ratio* (HR) para la supervivencia libre de progresión osciló entre 0,66 (IC del 95%: 0,51-0,84) y 0,76 (IC del 95%: 0,6-0,83), y para la remisión completa fue de 1,4 (IC del 95%: 1,17-1,69). En relación a la seguridad, el principal resultado fue el aumento del riesgo de efectos secundarios neurológicos. El conjunto de las evidencias permite concluir que hay superioridad de bortezomib frente al tratamiento estándar, con una confiabilidad global moderada.

Evaluación económica: Se realizó un análisis de costo-efectividad utilizando un modelo de supervivencia particionada (*partitioned survival*), con un horizonte temporal de 10 años. La Razón Coste-Efectividad Incremental (RCEI) fue de R\$ 20.150,59/año de vida ganado. En el análisis de sensibilidad, el modelo fue sensible al coste de bortezomib y la magnitud del aumento de supervivencia/supervivencia libre de progresión. El modelo tuvo limitaciones metodológicas potencialmente graves, con una tendencia a subestimar el coste de la intervención y presentar una RCEI más favorable, como no utilizar datos de utilidad o efectos adversos, no tener en cuenta el coste de APAC (Autorización de Procedimientos de Alta Complejidad) durante la terapia con bortezomib y el desperdicio en la administración de dosis. Además, serían necesarios análisis de sensibilidad más amplios y análisis de escenarios alternativos.



Análisis de impacto presupuestario: En el análisis de impacto presupuestario presentado por el demandante, la población de elegibles para el tratamiento se estimó en 766 pacientes en el primer año y 35 pacientes en los 4 años siguientes, resultando en un impacto presupuestario de aproximadamente R\$ 1,44 millón en 5 años. Hubo importantes limitaciones en el análisis, en particular la falta de claridad en los criterios utilizados para definir la población objetivo; además, se consideraron solo los casos incidentes como candidatos para el tratamiento a partir del segundo año, resultando en una estimación de la población muy inferior a lo esperado, teniendo en cuenta los datos epidemiológicos. No se informó el análisis de escenarios alternativos.

Recomendaciones internacionales: El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE por sus siglas en inglés) y la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH por sus siglas en inglés) recomiendan bortezomib como parte del régimen de quimioterapia de inducción de primera línea para pacientes con MM elegibles para TACMH.

Consideraciones: El análisis de la evidencia clínica presentada sugiere que bortezomib es más efectivo que las alternativas actualmente disponibles en el Sistema Único de Salud (SUS), con buena confiabilidad, y en consonancia con las recomendaciones actuales para su uso en directrices internacionales. Sin embargo, los análisis económicos presentados por el demandante tienen importantes limitaciones metodológicas, reduciendo la confiabilidad de las conclusiones sobre el coste-efectividad y el impacto presupuestario en el escenario brasileño.

Recomendación inicial: Se consideraron los beneficios del uso de bortezomib como terapia de inducción para TACMH, los resultados de mejoría en la supervivencia libre de progresión, remisión completa y respuesta global, y también otros aspectos como el hecho de que bortezomib está disponible como un medicamento genérico, es coste-efectivo y no tiene un alto impacto presupuestario. Por lo tanto, los miembros del Plenario de Conitec presentes en la 88ª Reunión Ordinaria, el 9 de julio de 2020, decidieron por unanimidad emitir una recomendación preliminar a favor de la incorporación de bortezomib en el ámbito del SUS, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no han recibido tratamiento previo y que son elegibles para el tratamiento de inducción con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, de acuerdo con la atención oncológica en el SUS.

Consulta pública: El informe de recomendación preliminar de Conitec se puso a disposición a través de la Consulta Pública No. 32/2020 entre el 27 de julio y el 17 de agosto de 2020. Se recibieron 420 contribuciones, de las cuales 91 eran contribuciones técnico-científicas y 329 contribuciones de experiencia u opinión; el 100% y el 98%, respectivamente, estuvieron de acuerdo con la recomendación preliminar de Conitec.

Recomendación final: Los miembros de Conitec presentes en la 90ª Reunión Ordinaria, el 3 de septiembre de 2020, decidieron por unanimidad recomendar la incorporación de bortezomib para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han recibido tratamiento previo y que son elegibles para el tratamiento de inducción con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, según protocolo establecido por el Ministerio de Salud de Brasil y de acuerdo con la atención oncológica en el SUS.

Decisión: Incorporar bortezomib para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratados previamente, elegibles para trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 43, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 186, sección 1, página 453, el 28 de septiembre de 2020.

