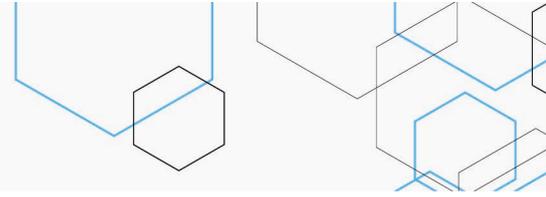


Bortezomib para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratados previamente, inelegibles para trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas



Tecnología: Bortezomib (VELCADE®).

Indicación: Pacientes con mieloma múltiple (MM) que no han recibido tratamiento previo y que no 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).

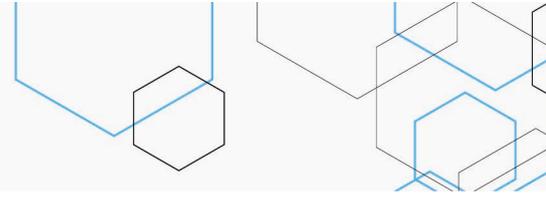
Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia hematológica maligna caracterizada por la proliferación de células plasmáticas malignas en la médula ósea. Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas y el 10 al 15% de las neoplasias hematológicas. El MM es una enfermedad 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). Sin embargo, un número significativo de pacientes no es elegible para TACMH y solo es necesario el tratamiento farmacológico, generalmente con quimioterapia.

Pregunta: ¿El uso de bortezomib como un componente de la terapia de inducción es eficaz, seguro y coste-efectivo en pacientes con MM inelegibles 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 tres metaanálisis que compararon regímenes de quimioterapia que contienen bortezomib con regímenes que no lo contienen en pacientes con diagnóstico reciente de MM inelegibles para trasplante. La calidad metodológica se consideró moderada para dos de los estudios y alta para uno. Los estudios seleccionados incluyeron relativamente pocos pacientes y los resultados de los metaanálisis variaron con respecto a la supervivencia global; 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)/*Odds Ratio* (OR) para la supervivencia libre de progresión osciló entre 0,22 (IC del 95%: 0,10-0,51) y 0,57 (IC del 95%: 0,49-0,67), y para la remisión completa el HR osciló entre 1,24, (IC del 95%: 1,3-1,17) y 3,69 (IC del 95%: 2,71-5,02). En relación a la seguridad, hubo aumento del riesgo de efectos adversos generales, especialmente los 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 coste-efectividad utilizando un modelo de supervivencia particionada (*partitioned survival*), con un horizonte temporal de 10 años. El principal resultado fue la Relación Coste-Efectividad Incremental (RCEI) de R\$ 218.348,27/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 costo 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 1,386 pacientes en el primer



año y 64 pacientes en los 4 años siguientes, resultando en un impacto presupuestario de aproximadamente R\$ 14 millones 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 el Consorcio de Medicamentos de Escocia (SMC por sus siglas en inglés) recomiendan bortezomib como parte del régimen de quimioterapia de primera línea para pacientes con MM inelegibles para TACMH. La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH por sus siglas en inglés) no ha realizado una revisión específica del tema, pero los regímenes con bortezomib se reembolsan actualmente en algunas jurisdicciones canadienses.

Consideraciones: La revisión de la literatura presentó datos consistentes con respecto a la eficacia de bortezomib en la indicación propuesta. Los análisis de coste-efectividad y de impacto presupuestario presentados por el demandante tuvieron limitaciones metodológicas que limitaron las conclusiones sobre el impacto económico de la tecnología.

Recomendación inicial: Se consideraron los beneficios de bortezomib en regímenes terapéuticos en los resultados de supervivencia libre de progresión, remisión completa y tasa de respuesta, 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 Sistema Único de Salud (SUS), para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no han recibido tratamiento previo y que no 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. 30/2020 entre el 27 de julio y el 17 de agosto de 2020. Se recibieron 204 contribuciones, de las cuales 47 eran contribuciones técnico-científicas y 157 contribuciones de experiencia u opinión; el 96% estuvo 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 no tratados previamente, inelegibles para 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, inelegibles para trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 45, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 186, sección 1, página 453, el 28 de septiembre de 2020.

