

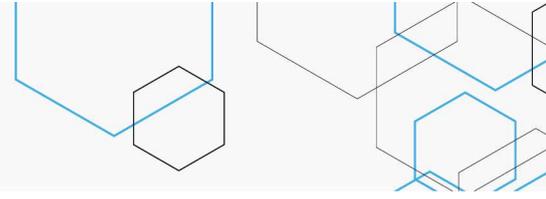
Informe de **Recomendación**

Nº 531

M E D I C A M E N T O S

Junio/2020

Ruxolitinib para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis postpolicitemia vera o mielofibrosis posttrombocitemia esencial de riesgo intermedio-2 o alto



Tecnología: Ruxolitinib (Jakavi®).

Indicación: Tratamiento de pacientes con mielofibrosis primaria (MFP), mielofibrosis pospolicitemia vera (MF pos-PV) o posttrombocitemia esencial (MF pos-TE) de riesgo intermedio-2 o alto y con recuento de plaquetas superior a 50.000/mm³.

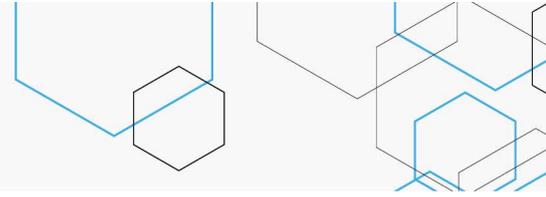
Demandante: Asociación Brasileña de Hematología, Hemoterapia y Terapia Celular (ABHH).

Introducción: La mielofibrosis es un trastorno mieloproliferativo clonal, caracterizado por una hematopoyesis ineficaz y fibrosis de la médula ósea. La enfermedad puede aparecer de nuevo (mielofibrosis primaria) o derivar de policitemia vera o trombocitemia esencial previamente conocida. Las manifestaciones clínicas incluyen anemia, esplenomegalia y caquexia. El trastorno ocurre cuando las células madre sanguíneas desarrollan mutaciones somáticas en los genes JAK2, MPL, CALR y TET2. Además, pueden estar implicados otros genes. Aunque la mielofibrosis puede ocurrir en cualquier edad, se desarrolla típicamente después de los 50 años de edad. El tratamiento está dirigido a aliviar las señales y los síntomas y puede incluir medicamentos, transfusiones de sangre, quimioterapia, radioterapia y cirugía. El trasplante de médula ósea o de células madre parece mejorar los síntomas y puede curar la enfermedad.

Pregunta: ¿El uso de ruxolitinib en el tratamiento de la mielofibrosis de riesgo intermedio-2 o alto, clasificado de acuerdo con el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS por su sigla en inglés), es eficaz, seguro y costo-efectivo en comparación con el placebo o el mejor tratamiento disponible?

Evidencias científicas: Ruxolitinib parece ofrecer beneficios en el alivio de los síntomas de la enfermedad (razón de posibilidades [OR, odds ratio] 15,3; intervalo de confianza [IC] del 95%: 6,9-33,7). Los datos a largo plazo de los estudios COMFORT-I y II demostraron una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global favoreciendo ruxolitinib (alrededor de cinco años). Se observaron los beneficios de ruxolitinib sobre la reducción del tamaño del bazo en $\geq 35\%$ en todos los subtipos de mielofibrosis y los pacientes con riesgo intermedio-2 o enfermedad de alto riesgo. En ambos estudios de fase 3, la anemia fue el evento adverso de grado 3 o 4 más frecuentemente informado, seguido de trombocitopenia. Estos eventos adversos rara vez condujeron a la interrupción y fueron generalmente manejables con modificaciones de la dosis o transfusiones de sangre.

Evaluación económica: En el escenario donde el costo de comparación era el promedio de las APAC 03.04.03.003-1 y 03.04.03.004-0 (APAC - Autorización de Procedimientos de Alta Complejidad), la Razón de Costo-Utilidad Incremental (RCUI) del tratamiento con ruxolitinib se estimó en R\$ 298.767 por año de vida ajustado por calidad (QALY, por su sigla en inglés) salvado. Considerando únicamente los datos de supervivencia global a 5 años del estudio COMFORT-II ajustado por cruzamiento (crossover), la RCUI sería de R\$ 308.394 por QALY salvado. El demandante no incluyó los costos relativos a leucemia, ya que la progresión de mielofibrosis primaria a leucemia puede ser frecuente. No se incluyó en el análisis de sensibilidad la variación en el costo del tratamiento, siendo este el segundo factor de mayor impacto.



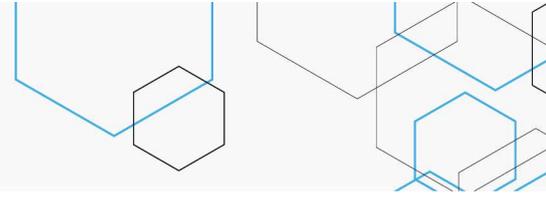
Análisis de impacto presupuestario: El análisis arrojó un valor incremental de aproximadamente R\$ 44 millones en el primer año de incorporación y R\$ 300 millones en cinco años. La principal limitación de los datos fue la población elegible. No hay datos epidemiológicos publicados en Brasil y el demandante se basó en algunas suposiciones, como que los datos de prevalencia del Distrito Federal son representativos para todo el territorio brasileño. En la literatura internacional, la prevalencia de cualquier mielofibrosis osciló entre 0,51/100.000 y 2,7/100.000 pacientes. El impacto de la incorporación de ruxolitinib en el Sistema Único de Salud (SUS) es incierto.

Recomendaciones internacionales: El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE por su sigla en inglés), la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH por su sigla en inglés), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) de Australia y la Autoridad Nacional de Medicamentos y Productos Sanitarios de Portugal (INFARMED) recomendaron ruxolitinib como una opción en el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MFP, MF pos-PV o MF pos-TE de riesgo intermedio o alto, condicionado a la mejora de la relación costo-efectividad de ruxolitinib en comparación con el placebo.

Escaneo del horizonte tecnológico: Se identificó el medicamento oral momelotinib, un inhibidor de JAK1 y JAK2. También se identificó el medicamento fedratinib, un inhibidor de JAK2 que se dirige a la mutación JAK2V617F y la FLT3ITD, registrado en la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por su sigla en inglés) en 2019, para el tratamiento de pacientes con MFP, MF pos-PV o MF pos-TE previamente tratados con ruxolitinib.

Consideraciones: Evidencias de baja calidad mostraron superioridad de ruxolitinib frente a placebo o el mejor tratamiento disponible para la MFP, MF pos-PV o MF pos-TE, con tasas más altas de control de la esplenomegalia, mejoría en los síntomas y calidad de vida. Existe incertidumbre acerca de la supervivencia global, pero en general los pacientes tratados con ruxolitinib tuvieron una supervivencia más larga que los pacientes del grupo de control. Las respuestas se mantuvieron durante un período promedio de menos de cinco años y el beneficio se produjo independientemente del subtipo de mielofibrosis, el grupo de edad, la presencia o ausencia de la mutación JAK2V617F, los niveles de hemoglobina y el recuento de plaquetas.

Recomendación inicial: Después del análisis de las evidencias, el Plenario de Conitec consideró que ruxolitinib es paliativo y no sustituto, además de presentar eventos adversos que pueden requerir intervenciones como transfusiones de sangre. A pesar de los beneficios – mejoría de los síntomas constitucionales de la enfermedad, una mejor calidad de vida y la reducción del bazo –, ruxolitinib no puede considerarse costo-efectivo en comparación con el mejor tratamiento disponible. Por lo tanto, Conitec, en su 85ª Reunión Ordinaria, el 4 de febrero de 2020, recomendó la no incorporación de ruxolitinib en el ámbito del SUS para el tratamiento de la mielofibrosis en pacientes con riesgo intermedio-2 o alto y con recuento de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$. La materia se puso a disposición para consulta pública.



Consulta pública: El Informe de Recomendación de Conitec se puso a disposición a través de la Consulta Pública N° 04/2020 entre el 21 de febrero y el 17 de marzo de 2020. Se recibieron 1.347 contribuciones, de las cuales 284 eran contribuciones técnico-científicas y 1.063 contribuciones de experiencia u opinión. No se incluyeron referencias adicionales a la consulta pública que pudieran alterar el análisis de las evidencias presentadas en este informe, pero se incluyó información sobre las directrices internacionales que han recomendado ruxolitinib como tratamiento de primera línea en pacientes con mielofibrosis. Tanto las contribuciones de experiencia u opinión como las técnico-científicas mencionaron la mejoría de la calidad de vida y de los síntomas constitucionales de la enfermedad.

Recomendación final: Los miembros de Conitec presentes en la 87ª Reunión Ordinaria, el 4 de junio de 2020, decidieron por unanimidad no recomendar la incorporación de ruxolitinib para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis pospolicitemia vera o mielofibrosis posttrombocitemia esencial de riesgo intermedio-2 o alto y con recuento de plaquetas superior a 50.000/mm³. El Registro de Deliberación N° 523/2020 fue firmado.

Decisión: No incorporar ruxolitinib para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis pospolicitemia vera o mielofibrosis posttrombocitemia esencial de riesgo intermedio-2 o alto, en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 20, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 113, sección 1, página 35, el 16 de junio de 2020.

