

Informe de **Recomendación**

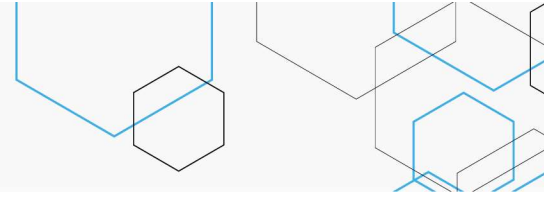
Nº 541

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

Junio/2020

Terapia dirigida (vemurafenib, dabrafenib, cobimetinib, trametinib) e inmunoterapia (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado irresecable y metastásico

Brasília – DF
2020



Tecnologías: Terapia dirigida (vemurafenib, dabrafenib, cobimetinib, trametinib) e inmunoterapia (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab).

Indicación: Tratamiento de primera línea del melanoma avanzado irreseccable y metastásico.

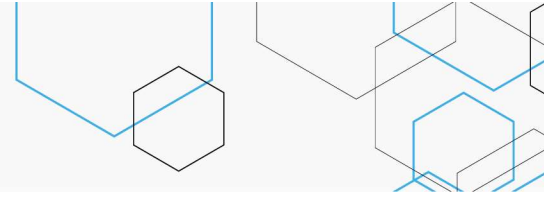
Demandantes: Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos Estratégicos del Ministerio de Salud de Brasil (SCTIE/MS) y Bristol-Myers Squibb Farmacéutica LTDA. (nivolumab).

Introducción: El melanoma, si bien no se encuentra entre los tumores malignos con mayor incidencia, es el tipo de cáncer de piel más agresivo debido al gran potencial de diseminación a distancia y consecuente alta letalidad. En 2018 se estimó un total de 6.260 nuevos casos de melanoma maligno de piel en Brasil, con aproximadamente el 26% de los casos en estadio metastásico, y 1.794 muertes registradas en 2015. En el presente Informe se evaluaron las opciones terapéuticas sistémicas aprobadas por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (Anvisa) para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado irreseccable y metastásico.

Pregunta: ¿El uso de la terapia dirigida o la inmunoterapia es más eficaz, seguro y costo-efectivo en comparación con la quimioterapia con dacarbazina para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado irreseccable y metastásico?

Evidencias científicas: En comparación con el tratamiento estándar con dacarbazina, todas las terapias mostraron una superioridad estadísticamente significativa tanto en el resultado de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) como en la Supervivencia Global (SG), excepto dabrafenib solo. En cuanto a la SG, las estimaciones puntuales demostraron un mayor beneficio en la reducción del riesgo de muerte con la inmunoterapia combinada con nivolumab e ipilimumab (67%; 23% en el peor escenario) seguida de inmunoterapia con nivolumab o pembrolizumab en monoterapia (54%; 41% en el peor escenario), terapias dirigidas combinadas (44-46%; 23-27% en el peor escenario), inmunoterapia con ipilimumab en monoterapia (32%; 7% en el peor escenario) y terapia dirigida con vemurafenib (20%; 3% en el peor escenario). Se evaluaron los efectos adversos de grado 3/4 entre las clases terapéuticas: terapia dirigida, inmunoterapia y quimioterapia. Los estudios informaron un menor riesgo de efectos adversos para la inmunoterapia con anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) en monoterapia frente a dacarbazina. Las clases terapéuticas que presentaron mayor riesgo de efectos adversos fueron: terapia dirigida sola, terapia dirigida combinada, inmunoterapia con anti-CTLA-4 en monoterapia e inmunoterapia combinada, todas con una estimación puntual del riesgo relativo superior a 1,40.

Evaluación económica: El análisis de costo-efectividad mostró que ipilimumab es la alternativa con Razón de Costo-Efectividad Incremental (RCEI) más baja frente a dacarbazina. En monoterapia y en combinación con ipilimumab, nivolumab tuvo mejores resultados en efectividad, pero con mayor costo. Una reducción de 8 veces en el precio de nivolumab resultaría en una RCEI inferior a 1 PIB per cápita frente a dacarbazina. El análisis de sensibilidad probabilístico reveló la existencia de incertidumbres sobre el análisis, y nivolumab más ipilimumab tuvo mayor probabilidad de ser costo-efectivo que dacarbazina en umbrales cercanos a R\$ 322.000 por año de vida ajustado por calidad (QALY por su sigla en inglés).



Análisis de impacto presupuestario: Se estimó que el impacto presupuestario incremental en 5 años sería de R\$ 617.226.282,43 y R\$ 2.880.924.401,13 para ipilimumab y su combinación con nivolumab, respectivamente. Las terapias dirigidas combinadas resultarían en un impacto presupuestario menor en comparación con nivolumab, puesto que en estas estrategias solo la mitad de los pacientes con la mutación BRAF recibirían tratamiento. En el modelo se consideraron los costos de los medicamentos y los costos directos de los tratamientos.

Recomendación inicial: Los miembros del Plenario de Conitec presentes en la 84ª Reunión Ordinaria, el 5 de diciembre de 2019, decidieron someter la materia a consulta pública con una recomendación preliminar desfavorable a la incorporación de la terapia dirigida e inmunoterapia para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado irreseccable y metastásico, en el ámbito del Sistema Único de Salud (SUS). Si bien estas terapias han presentado una mayor eficacia en comparación con dacarbazina, el alto costo del tratamiento resultó en una relación de costo-efectividad incremental y un impacto presupuestario incremental que harían inviable su incorporación.

Consulta pública: La consulta pública N° 85/2019 se llevó a cabo del 2 al 21 de enero de 2020. Se recibieron 2.300 contribuciones, de las cuales 1.995 eran contribuciones de experiencia u opinión y 305 contribuciones técnico-científicas. La mayoría (el 92% de las contribuciones de experiencia u opinión y el 95% de las técnico-científicas) estuvo en desacuerdo con la recomendación preliminar y los principales argumentos fueron: la eficacia de la terapia dirigida y la inmunoterapia frente a dacarbazina; la obsolescencia de la dacarbazina, ampliamente utilizada actualmente en el SUS; y el derecho al acceso al tratamiento de alto costo. Se recibieron contribuciones de cuatro fabricantes de tecnología. Algunas contribuciones llevaron a la actualización del modelo económico, pero mostraron que nivolumab y la combinación de nivolumab e ipilimumab seguían siendo las estrategias no dominadas. Otras terapias comenzaron a tener dominancia extendida, pero no llegaron a ser dominantes. Después del análisis de las contribuciones recibidas, los miembros del Plenario de Conitec consideraron que el uso del resultado “curación de los pacientes con melanoma metastásico” como presentado por un fabricante no era apropiado, por tratarse de una evaluación indirecta basada en datos de la literatura sobre respuestas completas y sostenidas durante un período de tiempo específico, y que en general las terapias evaluadas, principalmente inmunoterapias con anti-PD1, representan un importante avance en el tratamiento del melanoma metastásico, pero su costo sigue siendo muy alto. Se presentaron nuevas propuestas de precios por parte de los fabricantes de los fármacos anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) que demostraron perfiles de eficacia y seguridad satisfactorios. Por consiguiente, la evaluación económica se actualizó en función de los nuevos precios propuestos y de la información adicional sobre un cambio en la duración del tratamiento de pembrolizumab. Para nivolumab se propuso reducir el precio de R\$ 27.882,36 a R\$ 20.939,69, con la duración del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Para pembrolizumab se propuso reducir el precio de R\$ 28.954,80 a R\$ 23.724 (ICMS 17% [impuesto sobre circulación de mercaderías y servicios]) o R\$ 19.690,02 (ICMS 0%), con la duración del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte o hasta 24 meses en pacientes sin progresión.

Recomendación final: Los miembros de Conitec presentes en la 88ª Reunión Ordinaria, el 8 de julio de 2020, decidieron por unanimidad recomendar la incorporación de la clase anti-PD1 (nivolumab o pembrolizumab), en el ámbito del SUS, para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado irreseccable y metastásico, de acuerdo con el modelo de atención oncológica en el SUS. Se tuvieron en cuenta las nuevas propuestas de precios presentadas por los fabricantes de los fármacos anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab), bien como sus perfiles de eficacia y seguridad satisfactorios. Todavía habría que reducir el costo mensual del tratamiento de ambos fármacos según el valor de referencia de 3 PIB per cápita para una relación de costo-efectividad incremental favorable. Además, se consideró la posibilidad de establecer un valor máximo para el procedimiento en el SIGTAP (Sistema de Gestión de la Tabla de Procedimientos, Medicamentos y Órtesis/Prótesis y Materiales Especiales del SUS) con la recomendación de la clase terapéutica. El Registro de Deliberación No. 533/2020 fue firmado.

Decisión: Incorporar la clase anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado irreseccable y metastásico, de acuerdo con el modelo de atención oncológica, en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 23, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 149, sección 1, página 91, el 5 de agosto de 2020.

