

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

PEMBROLIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA PARA MELANOMA AVANZADO, METASTÁSICO O IRRESECABLE, SIN MUTACIÓN BRAF

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°13

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2020

Fecha de publicación: Marzo 2021



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 13:

Pembrolizumab en primera línea para melanoma avanzado, metastásico o irresecable, sin mutación BRAF. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

Contacto: *conetec.msal@gmail.com*

Conflictos de interés: No se presentaron.

GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente al **Instituto de Medicina para la Seguridad Social y Evaluación Tecnológica (IMSSET)/Facultad de Medicina/Universidad Nacional de Buenos Aires):**

Hugo Catalano – Agustina Faillo – Hernán Jolly - Esteban Lifschitz

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

En Argentina, cada año se presentan aproximadamente 1.400 casos nuevos y mueren 550 personas por melanoma; en 2011 y 2015 se estimaron entre 2,2 y 1,3 años de vida potenciales perdidos ajustados por edad/10.000 habitantes (para varones y mujeres respectivamente) por melanoma para nuestro país.

La mayoría de los casos de melanoma maligno se diagnostican en una etapa temprana, cuando la escisión quirúrgica puede ser curativa. Sin embargo, algunos pacientes son diagnosticados en estadios avanzados (metastásico o irresecable), o desarrollan metástasis después del tratamiento inicial, teniendo una supervivencia inferior al 10%. Para pacientes con enfermedad avanzada y que no presenten mutación del gen BRAF, las guías de práctica clínica de referencia recomiendan para la primera línea de tratamiento sistémico con pembrolizumab y nivolumab solo o en combinación con ipilimumab. El pembrolizumab, al igual que nivolumab, es un anticuerpo monoclonal que actúa como un inhibidor del punto de control inmunológico al unirse al receptor de PD-1 en las células T y bloquear la interacción de PD-1 con ligandos de PD-1. El bloqueo de la vía de señalización PD-1/PD-L1 permite que las células T específicas del tumor activadas destruyan las células tumorales y secreten citocinas para restaurar las respuestas inmunitarias antitumorales.

El objetivo de este documento fue evaluar la eficacia, seguridad, recomendaciones y aspectos económicos de pembrolizumab en primera línea para melanoma avanzado, metastásico o irresecable, sin mutación BRAF.

Se realizó un meta-análisis en red de elaboración propia a partir de cinco ensayos controlados aleatorizados, y se incluyeron tres guías de práctica clínica, trece políticas de cobertura, tres evaluaciones de tecnologías sanitarias, un análisis de costo-efectividad y se elaboró un análisis de impacto presupuestario con datos de nuestro país para responder las preguntas de investigación.

El grupo de trabajo concluyó que pembrolizumab probablemente reduce la mortalidad de manera significativa en comparación con dacarbazina, mientras que es incierto si tiene menos efectos adversos en comparación con este estándar. Pembrolizumab reduce significativamente la mortalidad, aunque podría tener mayores efectos adversos en comparación con monoterapia con ipilimumab. La magnitud del beneficio sobre la mortalidad con pembrolizumab parece ser similar a la obtenida con nivolumab y podría tener menores efectos adversos. Al analizar la comparación de pembrolizumab con la combinación de nivolumab + ipilimumab, se concluyó que ambas opciones son similares en cuanto al efecto sobre la mortalidad, pero es probable que la asociación de nivolumab con ipilimumab se asocie a mayor tasa de efectos adversos.

Un estudio de costo-efectividad del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina estimó que, considerando el umbral de costo efectividad propuesto por la Organización Mundial de la Salud (de baja aceptabilidad como referencia en la actualidad), existiría una probabilidad del 73% que pembrolizumab o nivolumab sea costo-efectivo en nuestro país en la indicación evaluada: sin embargo, remarca que este resultado puede no ser válido para toda Argentina debido a la inequidad existente entre las provincias. El análisis de impacto presupuestario de elaboración propia dio como resultado un incremento de los costos para la inclusión de pembrolizumab o nivolumab solo o combinado e ipilimumab.

Las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas internacionales y una guía nacional recomiendan el tratamiento con pembrolizumab en la indicación evaluada como una opción, al igual que nivolumab solo y combinado con ipilimumab. Respecto a políticas de cobertura, todos los países de altos ingresos y sólo dos países de Latinoamérica relevados brindan cobertura a pembrolizumab en la indicación evaluada.

ÍNDICE

Contexto y Justificación	Pág. 6
Introducción	Pág. 7
Información Epidemiológica	Pág. 7
Descripción de la tecnología	Pág. 7
Objetivo y preguntas de investigación y cobertura	Pág. 8
Preguntas de investigación	Pág. 8
Preguntas de cobertura	Pág. 8
Métodos	Pág. 9
Búsqueda bibliográfica	Pág. 9
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios	Pág. 9
Calidad de la evidencia	Pág. 9
Análisis de impacto presupuestario	Pág. 9
Resultados	Pág. 11
Evidencia Clínica	Pág. 11
Evidencia económica	Pág. 14
Impacto presupuestario/estimación de costos	Pág. 14
Recomendaciones y políticas de cobertura	Pág. 18
Aportes de la sociedad civil y científica	Pág. 19
Participación de los pacientes	Pág. 19
Participación de las sociedades científicas	Pág. 19
Participación de áreas específicas del Ministerio de Salud	Pág. 20
Participación de la industria	Pág. 20
Conclusiones	Pág. 20
Proceso final de la evaluación	Pág. 21
Mesa Técnica	Pág. 21
Mesa de recomendaciones	Pág. 23
Contribuciones recibidas luego de la publicación del informe preliminar	Pág. 24
Referencias	Pág. 25

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El melanoma es un tumor maligno de estirpe melanocítica, con alta capacidad para producir metástasis. Puede originarse en la piel, las mucosas y menos frecuentemente en los ojos, el sistema nervioso central, el mesenterio y el oído interno.¹ En Argentina, cada año se presentan aproximadamente 1.400 casos nuevos y mueren 550 personas. En 2011 y 2015 se reportaron un total de 1.587 y 982 muertes, con 2,2 y 1,3 años de vida potenciales perdidos ajustados por edad/10.000 habitantes (para varones y mujeres respectivamente) por melanoma en Argentina.^{2,3}

La mayoría de los casos de melanoma maligno se diagnostican en una etapa temprana, cuando la escisión quirúrgica puede ser curativa. Sin embargo, algunos pacientes son diagnosticados en estadios avanzados (metastásico o irresecable), o desarrollan metástasis después del tratamiento inicial, teniendo una supervivencia inferior al 10%.¹

Para pacientes con enfermedad avanzada y que no presenten mutación del gen BRAF, las guías de práctica clínica de referencia recomiendan para la primera línea de tratamiento sistémico, inmunoterapia con anticuerpos dirigidos contra el receptor de muerte celular programada (PD-1, su sigla del inglés programmed cell death 1) como pembrolizumab o nivolumab, o la combinación de nivolumab con el anticuerpo dirigido al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4, su sigla del inglés cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) ipilimumab.^{1,4,5}

Estos medicamentos han sido aprobados de forma acelerada por agencias reguladoras internacionales y se incorporaron a los mercados sanitarios con un alto precio, con el requerimiento de evaluar sus condiciones de accesibilidad. Es por este motivo que se postula evaluar la eficacia, seguridad y aspectos económicos para nuestro país del uso de pembrolizumab en primera línea para pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irresecable, y sin mutación del gen BRAF comparado con quimioterapia, y nivolumab solo o en combinación con ipilimumab.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno de estirpe melanocítica, con alta capacidad para producir metástasis. Puede originarse en la piel, las mucosas y menos frecuentemente en los ojos, el sistema nervioso central, el mesenterio y el oído interno.¹

Los factores de riesgo para el melanoma incluyen el tipo de piel, antecedentes de melanoma previo, múltiples lunares clínicamente atípicos o nuevos displásicos, antecedentes familiares de melanoma y, raramente, mutaciones genéticas hereditarias. El pronóstico es muy bueno para pacientes que presentan enfermedad localizada y tumores primarios de 1 mm o menos de grosor, con una supervivencia a 5 años alcanzada en más del 90% de los pacientes. Para pacientes con melanomas localizados de más de 1 mm de grosor, las tasas de supervivencia varían de 50% a 90%, dependiendo del grosor del tumor, la ulceración y la frecuencia mitótica. Para pacientes en estadio III, las tasas de supervivencia a 5 años varían de 20% a 70%, dependiendo principalmente de la carga tumoral nodal. La supervivencia a largo plazo en pacientes con melanoma metastásico distante (estadio IV) ha sido inferior al 10%.^{1,6}

La mayoría de los casos de melanoma maligno se diagnostican en una etapa temprana, cuando la escisión quirúrgica puede ser curativa.⁶ Sin embargo, algunos pacientes son diagnosticados en estadios avanzados (metastásico o irreseccable), o desarrollan metástasis después del tratamiento inicial. Aproximadamente la mitad de los melanomas cutáneos presentan una mutación V600 en el gen BRAF y del 15 al 20% tienen una mutación en RAS. En combinación con MEK cascada abajo, BRAF activa la ruta de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK, su sigla del inglés *Mitogen-Activated Protein Kinases*), lo que da como resultado la oncogénesis.^{1,6}

Para pacientes con enfermedad avanzada y que no presenten mutación del gen BRAF, las guías de práctica clínica de referencia recomiendan para la primera línea de tratamiento sistémico a la inmunoterapia con anticuerpos dirigidos contra el receptor de muerte celular programada (PD-1, su sigla del inglés *programmed cell death 1*) como pembrolizumab o nivolumab, o la combinación de nivolumab con el anticuerpo dirigido al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4, su sigla del inglés *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) ipilimumab.^{4,5,7} En caso de presentar mutación del gen BRAF, recomiendan iniciar con la terapia dirigida como los inhibidores de los genes BRAF y/o MEK, como vemurafenib/cobimetinib o dabrafenib/trametinib, o anti PD1 o anti CTLA-4.^{4,5}

Se postula que el uso de pembrolizumab en primera línea para pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irreseccable, y sin mutación del gen BRAF, podrían aumentar la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tener una menor tasa de eventos adversos comparado con quimioterapia, o nivolumab solo y combinado con ipilimumab.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Para 2018 GLOBOCAN estimó que mundialmente existe una incidencia de melanoma de 287.723 personas, con 60.712 muertes registradas y una prevalencia a cinco años de 965.623.⁸ En Argentina, cada año se presentan aproximadamente 1.400 casos nuevos y mueren 550 personas. En 2011 y 2015 se estimaron entre 2,2 y 1,3 años de vida potenciales perdidos ajustados por edad/10.000 habitantes (para varones y mujeres respectivamente) por melanoma para nuestro país.^{2,3}

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El pembrolizumab, al igual que nivolumab, es un anticuerpo monoclonal que actúa como un inhibidor del punto de control inmunológico al unirse al receptor de PD-1 en las células T y bloquear la interacción de PD-1 con ligandos de PD-1.⁹ Las vías de los puntos de control inmunitarios regulan negativamente la activación de las células T para reducir la posibilidad de un ataque inmunológico contra los tejidos normales; sin embargo, las células cancerosas pueden aprovechar estas vías inhibitorias para resistir la detección o evitar la eliminación por parte del sistema inmunológico adaptativo. El bloqueo de la vía de señalización PD-1/PD-L1 permite que las células T específicas activadas destruyan las células tumorales y secreten citocinas para restaurar las respuestas inmunitarias antitumorales. La dosis recomendada de

pembrolizumab para melanoma avanzado es 2mg/kg administrado por vía intravenosa o 200mg (IV) cada tres semanas 3 hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad resulte inaceptable.^{1,9}

A partir de 2015 Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drugs Administration*) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) han aprobado pembrolizumab de forma acelerada para la indicación evaluada,^{10,11} mientras que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) dio su aprobación en 2016.¹²

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo de este documento es evaluar la eficacia, seguridad, recomendaciones y aspectos económicos de pembrolizumab en primera línea para melanoma avanzado, metastásico o irreseccable, sin mutación BRAF.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Es pembrolizumab en primera línea de tratamiento es más efectivo que otros inhibidores de puntos de control inmunitarios para la sobrevida global, tasa de respuesta parcial o mayor, sobrevida libre de progresión para melanoma avanzado, metastásico o irreseccable, sin mutación BRAF?
- ¿Es pembrolizumab en primera línea de tratamiento es más efectivo que quimioterapia para la sobrevida global, tasa de respuesta parcial o mayor, sobrevida libre de progresión para melanoma avanzado, metastásico o irreseccable, sin mutación BRAF?
- ¿Es pembrolizumab en primera línea de tratamiento es más seguro que otros inhibidores de puntos de control inmunitarios o quimioterapia para melanoma avanzado, metastásico o irreseccable, sin mutación BRAF?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar pembrolizumab en la indicación evaluada en la cobertura de salud de nuestro país? ¿Cómo se debería prestar esta cobertura en la indicación evaluada?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda se realizó en diferentes portales como PubMed, LILACS, BRISA, CRD York, Cochrane, Epistemonikos, buscadores genéricos de internet y agencias internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias. Se utilizaron los términos acordes a la población e intervención según la pregunta PICO.

En PubMed la estrategia de búsqueda fue: (Melanoma[MeSH] OR Melanom*[tiab] OR Melanoma, Cutaneous Malignant [Supplementary Concept]) AND ((Pembrolizumab [Supplementary Concept] OR lambrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR MK-3475[tiab])

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

En formato de pregunta PICO se desglosa de la siguiente manera:

Población	Pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irresecable, sin mutación BRAF en primera línea de tratamiento.
Intervención	Pembrolizumab
Comparador	Quimioterapia (estándar de tratamiento en Argentina) Otros inhibidores de puntos de control inmunitarios (nivolumab, ipilimumab) solos o combinados
Desenlaces	Eficacia: sobrevida global, tasa de respuesta parcial, enfermedad estable, sobrevida libre de progresión. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.
Criterios de Exclusión	Paciente con presencia de mutación de BRAF o en otras líneas de tratamiento.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA.

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizará la metodología GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) de novo, con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de pembrolizumab para melanoma avanzado, metastásico o irresecable, sin mutación BRAF en primera línea de tratamiento.

La población objetivo fue calculada a partir de la población total del país, y la información publicada por GLOBOCAN para el año 2018 y ajustada por las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) y un informe de costo-efectividad del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.^{8,13} Se consideró un horizonte temporal de 3 años; los costos se expresaron en pesos corrientes de octubre del

2020 y se utilizó la perspectiva del sistema de salud argentino en forma global.

Los principales costos incluidos en el modelo fueron los costos de adquisición de los fármacos, de infusión, y los costos de los eventos adversos. Los precios de salida de laboratorio (PSL) se estimaron a partir de los precios de venta al público (PVP) relevados en la página Kairos web (PSL=57% del PVP).¹⁴ Los costos de infusión y del tratamiento de los eventos adversos, al igual que las cuotas de mercado incorporadas al modelo, se tomaron del estudio económico remitido por el productor de la tecnología. Como medidas de resultado se presentan el análisis de AIP diferencial absoluto para la incorporación de pembrolizumab frente ipilimumab y nivolumab solo o combinado con ipilimumab. Se presenta también el impacto presupuestario teniendo en cuenta solamente los costos de adquisición de los fármacos, omitiendo los costos de la administración y del tratamiento de los eventos adversos, debido que éstos representarían casi la totalidad de los costos finales y, según la evidencia incluida, no habría diferencias significativas para la incidencia de eventos adversos serios entre los tratamientos.

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

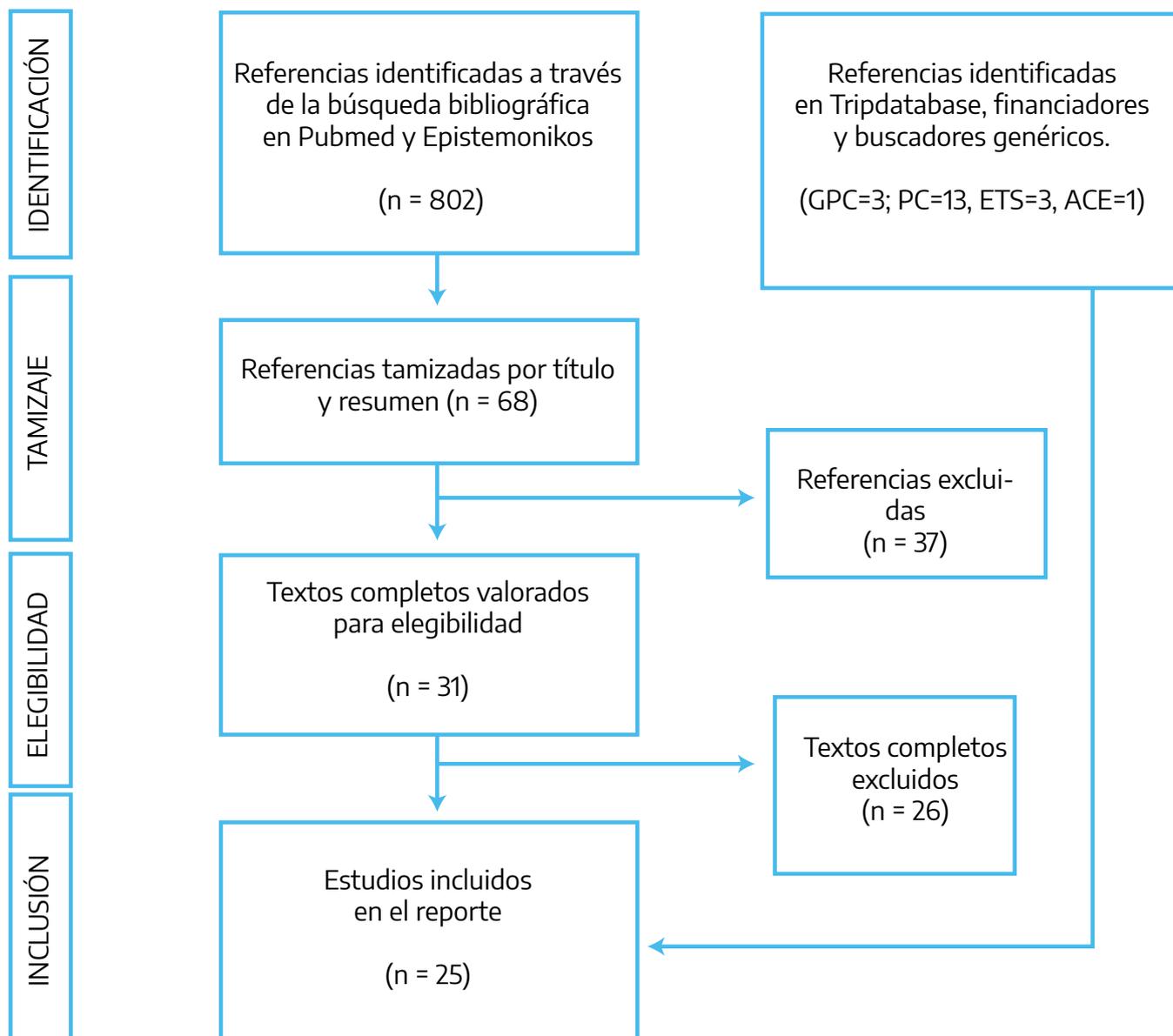
A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de AR\$ 3.463 millones para 2020; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación anual de 0,015% en el gasto total en salud. Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (AR\$ 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (AR\$ 235.675,3 – Resolución N°325/BONA agosto 2020).

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Luego de realizar la estrategia de búsqueda exhaustiva de estudios siguiendo los criterios establecidos en el apartado metodológico, se procedió a la eliminación de artículos que no cumplieran con los criterios de interés planteados en la pregunta PICO, tanto a través de la lectura del título y del resumen (en una primera instancia) como de la lectura crítica completa de los trabajos potencialmente relevantes (segunda instancia). En la figura 1 se puede observar el diagrama de flujo de estudios identificados y seleccionados.

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



GPC= Guías de Práctica Clínica; PC= Políticas de cobertura, ETS=Evaluaciones de Tecnología Sanitaria, ACE= Análisis de Costo-Efectividad

Debido a la falta de comparaciones directas entre algunos tratamientos para los estudios incluidos, o bien dado que los meta-análisis en red no utilizaron GRADE para la valoración de la calidad de la evidencia, se decidió realizar un meta-análisis en red de elaboración propia para algunas comparaciones. Se seleccionaron finalmente para el reporte un total de cinco ensayos controlados aleatorizados, tres guías de práctica clínica, trece políticas de cobertura, tres evaluaciones de tecnologías sanitarias y un análisis de costo-efectividad.

Tabla 1. Estudios incluidos en el meta-análisis en red de elaboración propia

Estudio	Nro. pacientes	Intervención	Comparación
Robert y cols. 2014 ¹⁵	418	nivolumab + placebo	dacarbazina + placebo
Hodi y cols. 2016 ¹⁶ double-blind, randomised, controlled, phase 2 trial (CheckMate 069)	142	nivolumab + ipilimumab	ipilimumab
Robert 2011 ¹⁷	502	ipilimumab + dacarbacina	dacarbazina + placebo
Larkin y cols. 2019 ¹⁸	945	nivolumab + ipilimumab	nivolumab + ipilimumab-placebo; o ipilimumab + nivolumab- placebo.
Schachter y cols. 2017 ¹⁹	834	pembrolizumab	Ipilimumab

Figura 2. Comparaciones en red entre tratamientos para mortalidad y eventos adversos serios
(SOC = standard of care/ estándar de cuidado)

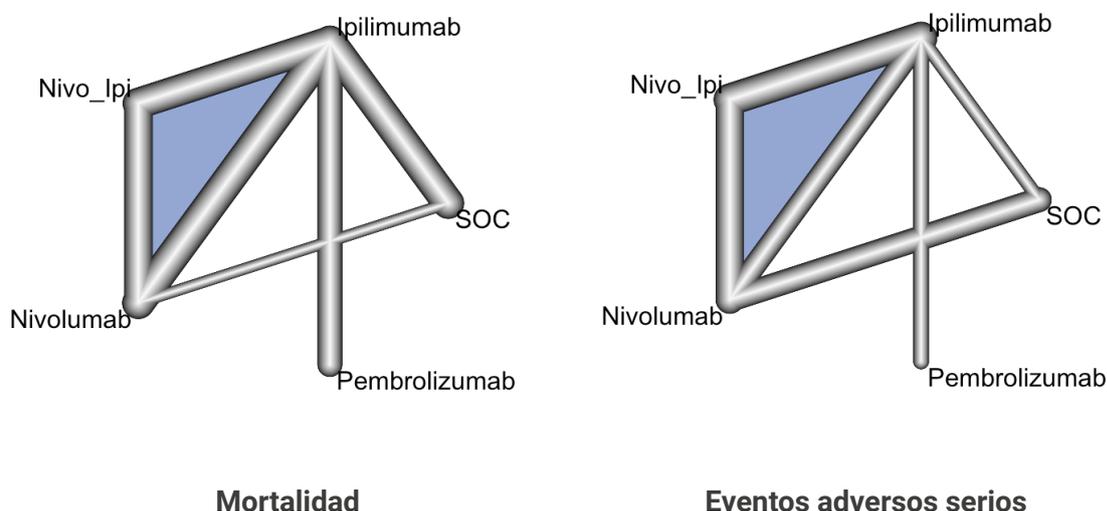


Tabla 2: Resumen de los resultados

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	CERTEZA	Comentarios
	RIESGO BASAL	Riesgo con Anti PD1				
Mortalidad Pembrolizumab vs SOC	Mortalidad estimada a 1 año		HR 0.48 (0.36 a 0.66)	NMA	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Pembrolizumab probablemente reduce significativamente la mortalidad en comparación con Standard de cuidado
	750 por 1000	486 por 1000 (393 a 599)				
Mortalidad Pembrolizumab vs Ipilimumab	Riesgo basal estimado a partir de la comparación Ipilimumab vs Standard de cuidado a 1 año		HR 0.68 (0.53 a 0.87)	NMA	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Pembrolizumab reduce significativamente la mortalidad en comparación con ipilimumab
	626 por 1000	488 por 1000 (406 a 575)				
Mortalidad Pembrolizumab vs Nivolumab	Riesgo basal estimado a partir de la comparación Nivolumab vs Standard de cuidado a 1 año		HR 1.07 (0.79 a 1.45)	NMA	⊕⊕○○ BAJA ^a	Pembrolizumab podría no reducir o incrementar la mortalidad en comparación con nivolumab
	464 por 1000	487 por 1000 (389 a 595)				
Mortalidad Pembrolizumab vs Nivolumab + Ipilimumab	Riesgo basal estimado a partir de la comparación Nivolumab+Ipilimumab vs Standard de cuidado a 1 año		HR 1.25 (0.91 a 1.71)	NMA	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Pembrolizumab podría no reducir o incrementar la mortalidad en comparación con Nivolumab + Ipilimumab
	418 por 1000	492 por 1000 (389 a 604)				
Efectos adversos serios Pembrolizumab vs SOC	EA estimados		RR 0.92 (0.55 a 1.54)	NMA	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,d}	Es incierto si Pembrolizumab tiene menos efectos adversos en comparación con SOC
	349 por 1000	321 por 1000 (192 a 537)				
Efectos adversos serios Pembrolizumab vs Ipilimumab	Riesgo basal estimado a partir de la comparación Ipilimumab vs Standard de cuidado a 1 año		RR 1.41 (0.93 a 2.13)	NMA	⊕⊕○○ BAJA	Pembrolizumab podría tener mayores efectos adversos comparado con Ipilimumab
	494 por 1000	697 por 1000 (459 a 1000)				
Efectos adversos serios Pembrolizumab vs Nivolumab	Riesgo basal estimado a partir de la comparación Nivolumab vs Standard de cuidado a 1 año		RR 0.96 (0.59 a 1.55)	NMA	⊕⊕○○ BAJA ^{a,d}	Pembrolizumab podría tener menores efectos adversos comparado con Nivolumab
	365 por 1000	350 por 1000 (215 a 566)				
Efectos adversos serios Pembrolizumab vs Nivo + Ipilimumab	Riesgo basal estimado a partir de la comparación Nivolumab+Ipilimumab vs Standard de cuidado a 1 año		RR 0.35 (0.22 a 0.55)	NMA	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Pembrolizumab probablemente tiene significativamente menos efectos adversos que nivolumab + ipilimumab
	1000 por 1000	350 por 1000 (220 a 550)				

Explicaciones

a. Comparación netamente indirecta. Se restó un nivel de certeza ya que no se identificaron problemas con la transitividad.

b. IC95% que incluye beneficios y perjuicios significativos

c. Estudio abierto d. Comparación indirecta que incluye beneficios y perjuicios

EVIDENCIA ECONÓMICA

El Instituto Nacional del Cáncer (INC) de Argentina publicó en 2019 un estudio de costo-efectividad para la utilización de inhibidores de puntos de control inmunitario (Anti-PD1/Anti-CTLA4) y terapias dirigidas (BRAFI/MEKI) en el tratamiento de melanoma cutáneo avanzado¹³ (en población general, sin resultados por subpoblación BRAF). Para pembrolizumab frente a dacarbazina se estimó un costo incremental de USD 62.380 (5.208.730 pesos argentinos Enero2021) y una relación costo-efectividad incremental (ICER) de USD 40.313 (3.366.135 pesos argentinos Enero2021) por años de vida ajustado a calidad (AVAC). Para la subpoblación de los pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab y sin mutación del gen BRAF, el ICER de nivolumab frente a ipilimumab fue de USD 11.024 (920.504 pesos argentinos Enero2021) por AVAC y frente a dacarbazina fue de USD 29.529 (2.465.672 pesos argentinos Enero2021) por AVAC. Las estimaciones para la combinación de nivolumab con ipilimumab frente a nivolumab en monoterapia fue de USD 241.817 (20.191.720 pesos argentinos Enero/2021) por AVAC.^{13,20}

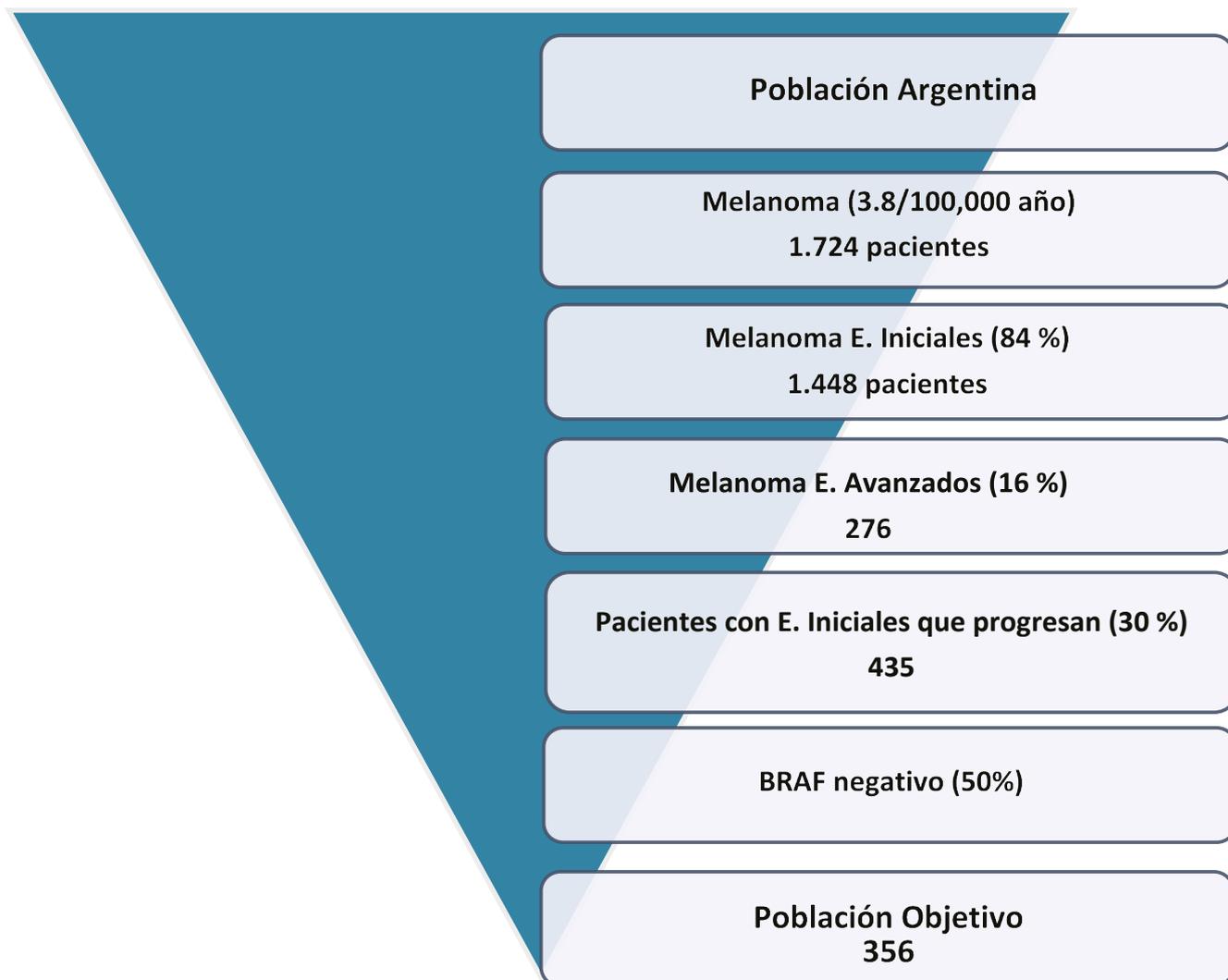
En el modelo se asumió igual efectividad entre pembrolizumab y nivolumab, por ser medicamentos con el mismo mecanismo de acción y en base a los resultados de una comparación indirecta, donde se pudo comprobar que no existe evidencia suficiente para suponer diferencias estadísticamente significativas en resultados clínicos. Es decir, que los resultados diferenciales entre ambas drogas se explican por el supuesto de precios de adquisición realizado.

Finalmente, concluye que, en la población general, considerando criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud y el PBI per cápita para Argentina para el año 2018 de USD 11.8602, el análisis de sensibilidad probabilístico demostró una probabilidad del 73% para que los agentes anti-PD1 monoterapia, en comparación con dacarbazina, sean una estrategia costo efectiva para un umbral de 3 PBI per cápita, en el caso de nivolumab, y 4 PBI per cápita para el caso de pembrolizumab. El informe destaca que existen provincias donde la quimioterapia convencional y la bioquimioterapia son las únicas terapias disponibles para los pacientes con cobertura pública de salud y diagnóstico de melanoma avanzado sin mutación BRAF.¹³

IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

El análisis de impacto presupuestario (AIP) de la incorporación del pembrolizumab en primera línea de tratamiento de melanoma avanzado (metastásico o irreseccable) y sin mutación BRAF, se confeccionó a partir de un modelo provisto por el Grupo de Trabajo perteneciente al IMSSET, con un horizonte temporal de tres años y desde la perspectiva del sistema de salud argentino. El resultado del AIP quedó expresado en pesos argentinos (ARS) y se utilizó el tipo de cambio mayorista a Octubre 2020 para su conversión desde dólares estadounidenses (USD).²⁰ La población objetivo fue calculada a partir de la población total del país, y la información publicada por GLOBOCAN para el año 2018, ajustada por las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) y un informe de costo-efectividad del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.^{8,13}

Figura 3. Estimación de la población objetivo para el primer año



Los precios de los fármacos fueron tomados del PVP publicados en la página Kairos web, mientras que los costos de infusión y del tratamiento de los eventos adversos, al igual que las cuotas de mercado incorporadas al modelo, se tomaron de la evaluación económica remitida por el productor de la tecnología.¹⁴ Se decidió no incluir el estándar de cuidado seleccionado para Argentina (dacarbazina) al modelo económico debido a que el productor no se contó con una estimación de su cuota de mercado, su costo es marginal en comparación con otras alternativas y se priorizó realizar una comparación entre las opciones de tratamientos biológicos de alto precio ya incluidas en el sistema.

Tabla 3. Escenarios del AIP con y sin pembrolizumab sobre distribución de pacientes

	ESCENARIO BASE (SIN PEMBROLIZUMAB)							
	2020		2021		2022		2023	
	CM	Pacientes/año	CM	Pacientes/año	CM	Pacientes/año	CM	Pacientes/año
IPILIMUMAB	8	28	7	25	6	22	5	18
NIVOLUMAB	50	178	51	183	52	188	53	193
IPILIMUMAB+NIVOLUMAB	42	149	42	151	42	152	42	153
TOTALES	100	255	100	359	100	362	100	365
	ESCENARIO CON PEMBROLIZUMAB							
	2020		2021		2022		2023	
			CM	Pacientes/año	CM	Pacientes/año	CM	Pacientes/año
PEMBROLIZUMAB			29	104	29	105	29	106
IPILIMUMAB			7	22	6	22	5	18
NIVOLUMAB			32	115	32	116	33	120
IPILIMUMAB+NIVOLUMAB			32	118	33	119	33	120
TOTALES			100	359	100	362	100	365

CM=cuota de mercado (en %).

Tabla 4. Estimación de costos para los tratamientos

	Presentación	PVP (ARS)	PSL (ARS)	Dosis por ciclo ⁹	Costo por ciclo (ARS)*	Ciclos/año [†]	Tratamiento / paciente/año (ARS)
PEMBROLIZUMAB	100mg/4ml vial x 1	380.874	217.098	200mg c/3 semanas	434.196	15,8	6.860.309,69
IPILIMUMAB	50mg/10ml vial x 1	395.248	225.291	3mg/kg c/3 semanas (240mg) por 4 Dosis	1.126.458	4	4.505.834,61
NIVOLUMAB	100mg/10ml vial x 1	200.784	114.447	3mg/kg c/2 semanas (240 mg)	274.671	20,4	5.602.297,73
	40mg/4ml vial x 1	80.311	45.777				
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	Dosis: ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis + nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego 240 mg cada dos semanas.					24	8.168.109,80
DACARBACINA	200 mg	4.548,69	2.592,75	1000 mg/m ² /21 días	12.963,77	2,1	27.223,91

*calculado a partir de una persona de 80kg de peso cuando corresponda tajustada según la duración del tratamiento en la evidencias relevada.

El costo total del abordaje de la patología incluyó los costos de los medicamentos, los costos de aplicación y del abordaje de los eventos adversos serios de los diferentes esquemas de tratamiento. Para la estimación de éstos últimos se tuvieron en cuenta los costos unitarios de aplicación y de tratamiento de los eventos adversos serios, a partir de la información provista por el productor de la tecnología. La siguiente tabla muestra el impacto presupuestario en 3 años, expresado en pesos y en dólares al tipo de cambio de 1^a quincena de Diciembre 2020 (USD 1 = ARS 83,50).²⁰

Tabla 5. Estimaciones aportadas por el productor de pembrolizumb para los costos anuales de la aplicación y el abordaje de los eventos adversos por paciente

OPCIONES DE TRATAMIENTO	Administración (ARS)	Tratamiento de EA (ARS)
PEMBROLIZUMAB	124.470,35	2.826,00
IPILIMUMAB	31.511,48	6.196,00
NIVOLUMAB	160.708,55	7.984,00
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	258.843,60	39.969,00

Tabla 6. Estimación del impacto presupuestario para los tratamientos a 3 años

Sin pembrolizumab	COSTO (ARS)				
	Costo/pac/año	2020	2021	2022	2023
IPILIMUMAB	4.543.542	129.036.595	114.179.213	98.685.734	82.919.643
NIVOLUMAB	5.771.990	1.024.528.275	1.056.793.701	1.086.519.450	1.116.591.520
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	8.466.922	1.262.418.130	1.276.642.559	1.287.310.882	1.297.979.204
TOTAL		2.415.985.020	2.447.617.494	2.472.518.088	2.497.492.390
Con pembrolizumab	COSTO (ARS)				
	Costo/pac./año	2020	2021	2022	2023
IPILIMUMAB	4.543.542	-	97.867.897	98.685.734	82.919.643
NIVOLUMAB	5.771.990	-	663.086.243	668.627.354	695.236.229
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	8.466.922	-	1.003.076.297	1.011.458.550	1.019.840.803
PEMBROLIZUMAB	6.987.606	-	727.479.665	733.558.882	739.638.099
TOTAL	4.543.542	-	2.491.512.123	2.512.332.542	2.537.636.798
Impacto presupuestario		2.415.985.020	43.894.629	39.814.454	40.144.408
Impacto Presupuestario a 3 años (1 USD = \$83,50 ARS)		123.853.490,46			
		USD 1.483.275,33			
Impacto Presupuestario (promedio anual)		10.321.124			
		USD 123.606			
Impacto Presupuestario (por paciente)		28.511			
		USD 341			

En el caso que tomarse como **escenario solamente los costos de adquisición de los fármacos**, omitiendo las estimaciones realizadas por el productor de la tecnología para tratamiento de los eventos adversos y el de la administración, el impacto presupuestario a tres años sería de ARS 149.138.507,80 (USD 1.786.089,91), con un promedio anual de **ARS 49.712.836** (USD 595.363) y por paciente de ARS 137.328 (USD 1.645).

En el **escenario con inclusión de costos de administración y eventos adversos**, el impacto presupuestario a tres años sería de ARS 123.853.490,46 (USD 1.483.275,33), con un promedio anual de **ARS 41.284.497** (USD 494.425) y por paciente de ARS 114.046 (USD 1.366).

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Guías de Práctica Clínica

Las GPC del INC de Argentina publicado en 2019, de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) de Estados Unidos publicada en 2020 y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) de 2019 para el tratamiento en primera línea de melanoma avanzado (metastásico o irresecable) sin mutación del gen BRAF recomiendan como opciones igualmente válidas el pembrolizumab, nivolumab o la combinación de nivolumab con ipilimumab.^{4,5} El INC sólo recomienda la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes que presenten sintomatología, rápida progresión o con una expectativa de vida mayor a 3 meses.⁷

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido e 2017, y la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) en 2015 publicaron dos ETS que evaluaban pembrolizumab en adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).^{21,22} Para los adultos sin tratamiento previo y sin mutación del gen BRAF, las mismas recomiendan que pembrolizumab tiene un beneficio neto superior a quimioterapia o a ipilimumab.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina realizó un informe entre el 2016 sobre pembrolizumab para melanoma avanzado.²³ El mismo concluye que con una evidencia de moderada calidad el tratamiento con pembrolizumab en esta población tendría beneficios para la supervivencia a corto plazo.

Políticas de cobertura

En Argentina el Ministerio de Salud de la Nación a través del Plan Médico Obligatorio y la Superintendencia de Servicios de Salud a través del Sistema Único de Reintegro, no mencionan ninguna de las alternativas de tratamiento en la indicación evaluada.^{24,25} Para los países Latinoamérica relevados, Chile y Colombia no dan cobertura a ninguna de las alternativas, mientras que México y Uruguay solo cubren nivolumab solo o combinado, o pembrolizumab en la indicación evaluada, respectivamente.²⁶⁻³¹ Recientemente Brasil concedió cobertura a pembrolizumab y nivolumab en la indicación evaluada.³² Dentro de los países de altos ingresos relevados Alemania, Australia, Canadá, Francia, Estados Unidos y Reino Unido brindan cobertura para pembrolizumab en las indicaciones evaluadas.^{21,22,33-36} NICE de Reino Unido explicita que la decisión de cobertura está sujeta al acuerdo comercial con el productor de la tecnología.²¹

APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de obtener el enfoque, participación y visión de la mayor parte de los interesados del sistema de salud y ordenar sus aportes de manera sistematizada, se convocó a diferentes actores de la sociedad civil y científica desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descripto en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

La participación estuvo brindada por el relato de su experiencia particular en el transcurso de la enfermedad a cargo de una paciente experta, que compartió sus vivencias y reflexiones con la Mesa Técnica. Por otra parte, dos representantes de los pacientes participaron de las exposiciones de la industria, Grupos de Trabajo y discusión en la Mesa Técnica, y emitieron su voto sobre el Marco de Valor.

Se recibieron 2 (dos) formularios individuales con opinión de pacientes, en los cuales se resaltan como temáticas la dificultad de vivir con la enfermedad, siendo muy desgastante el hecho de las intervenciones quirúrgicas y sus consecuencias (linfedema, colgajos, fibrosis, trastornos motores) así como los efectos adversos de los tratamientos. La patología tiene un impacto amplio sobre la calidad de vida, con imposibilidad de moverse, hacer ejercicio o viajar, mucho cansancio, así como el impacto emocional, afectando psicológica y emocionalmente a la familia, provocando estrés y depresión.

En cuanto a los eventos adversos, un paciente refirió que los mismos dependen de cada organismo (en su caso particular no toleró el pembrolizumab) aunque otros pacientes soportan bien los tratamientos. Los más frecuentes fueron diarrea permanente, fiebre alta (39°C) dentro de las 24 horas del comienzo y se prolongaron unos 7 días. Los eventos cedieron al reducir las dosis o con medicación sencilla, y el tratamiento pudo contener el desarrollo de lesiones metastásicas (efecto que no habían conseguido los otros tratamientos). Como comentario adicional se reconoce que el acceso a estos tratamientos constituye un privilegio (por el altísimo costo).

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas interesadas en la patología)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

La participación estuvo a cargo de la Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC), cuyos representantes participaron en la discusión de Mesa Técnica, dejando establecido que el nuevo patrón de estándar de cuidado lo constituyen, de acuerdo a las guías y evidencia disponible, los tratamientos basados en inmunoterapia con anticuerpos dirigidos contra el receptor de muerte celular programada (PD-1, su sigla del inglés *programmed cell death 1*) como pembrolizumab o nivolumab, o la combinación de nivolumab con el anticuerpo dirigido al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (ipilimumab), no siendo una opción la comparación con quimioterapia.

PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

La participación estuvo a cargo del Instituto Nacional del Cáncer, quien fundamentó sus aportes en las tres instancias a partir de los documentos públicos del área (citados en el desarrollo del informe ^{2,7,13}) tanto en relación a la evidencia clínica como el análisis económico de cobertura de estos tratamientos en pacientes con melanoma avanzado o metastásico.

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- B. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.
- C. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica.

Mediante gestiones coordinadas a través de la Dirección Médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) se generó la participación de las exposiciones ante la Mesa Técnica (17 de Noviembre de 2020) para los representantes del laboratorio Merck, Sharp & Dohme, en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores el envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica, así como la continuidad del contacto con el Grupo de Trabajo.

CONCLUSIONES

- El pembrolizumab probablemente reduce de manera significativa mortalidad en comparación con dacarbazina, mientras que es incierto si tiene menos efectos adversos.
- El pembrolizumab tiene probablemente beneficio sobre la mortalidad en comparación con la monoterapia con ipilimumab y podría tener mayor incidencia de efectos adversos que este tratamiento.
- Es posible que la magnitud del beneficio obtenido sobre la mortalidad con pembrolizumab sea similar a la que se logra con nivolumab, aunque el pembrolizumab podría tener menos efectos adversos.
- Es posible que la magnitud del beneficio obtenido sobre la mortalidad con pembrolizumab sea similar a la que se logra con la combinación de nivolumab e ipilimumab, pero es probable que el pembrolizumab tenga significativamente menos efectos adversos que la combinación de nivolumab e ipilimumab
- Las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas internacionales y una guía nacional recomiendan al tratamiento con pembrolizumab en la indicación evaluada como una opción al igual que nivolumab solo y combinado con ipilimumab.
- Un estudio de costo-efectividad para Argentina estimó que, al umbral propuesto por la Organización Mundial de la Salud, existe una probabilidad del 73% que pembrolizumab o nivolumab sean costo-efectivos en nuestro país en la indicación evaluada. Sin embargo, remarcan que este resultado puede no ser válido para toda Argentina debido a la inequidad existente entre las provincias. El análisis de impacto presupuestario de elaboración propia considerando precios corrientes de los fármacos dio como resultado un incremento de los costos para la inclusión de pembrolizumab vs nivolumab solo o combinado e ipilimumab.
- Respecto a políticas de cobertura, todos los países de altos ingresos y sólo dos de países de Latinoamérica relevados brindan cobertura a pembrolizumab en la indicación evaluada.

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor.

Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 13 representantes para la tecnología en evaluación, cuyo resultado se muestra en el siguiente esquema:

Calidad de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó a la calidad global de la evidencia, según los desenlaces evaluados, para pembrolizumab frente a nivolumab solo o combinado con ipilimumab, como BAJA. Para pembrolizumab frente a ipilimumab se clasificó como ALTA; mientras que frente a dacarbazina se clasificó como MODERADA.

Magnitud del beneficio

Para la comparación entre pembrolizumab frente a las alternativas de tratamiento en la indicación evaluada, se utilizó la clasificación propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Alemania). La Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio como INSIGNIFICANTE para pembrolizumab frente a nivolumab solo o combinado con ipilimumab; mientras que fue GRANDE frente a dacarbazina y monoterapia con ipilimumab.

En cuanto a los riesgos, la Mesa Técnica consideró que la reducción de los riesgos con pembrolizumab frente a dacarbazina, nivolumab solo o combinado con ipilimumab son insignificantes y que la magnitud del incremento de los efectos adversos en comparación con ipilimumab es moderada.

Impacto económico

En base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica consideró que la incorporación del pembrolizumab para el tratamiento en primera línea en pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irresecable, y sin mutación del gen BRAF en la Argentina podría significar un gasto extenso a moderado en comparación con el cuidado estándar en Argentina (dacarbazina) por lo que el impacto económico probablemente favorece al comparador. Dado que la confianza en esta estimación del impacto económica es baja, la adopción de la tecnología podría ser significativamente diferente a la estimada en los análisis de impacto mencionados.

Cuando se comparó un escenario de incorporación de pembrolizumab frente a nivolumab + ipilimumab, se concluyó que debido a que este último se asociaría a mayores costos, el impacto económico probablemente favorece a la intervención (pembrolizumab).

Impacto en la equidad

Para este dominio, la Mesa Técnica concluyó que la incorporación de pembrolizumab frente a sus comparadores NO TIENE IMPACTO EN LA EQUIDAD en las comparaciones vs nivolumab solo o combinado con ipilimumab, aunque PROBABLEMENTE FAVORECE LA EQUIDAD al ser comparado con dacarbazina e ipilimumab.

Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015 y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina referidas a reducción de mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento de las mismas, podría asumirse que la implementación de la tecnología evaluada probablemente colabore con alcanzar dichas metas, siendo poco probable que interfiera con la implementación y desarrollo de otras metas o políticas del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

Sin embargo, el gasto para implementar dichas políticas podría limitar la continuidad de otras estrategias sustantivas. Por lo expuesto, la Mesa Técnica consideró la cobertura del fármaco en esta indicación en el país SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA frente a sus comparadores activos.

A continuación, se muestran los resultados de votación de la Mesa Técnica entre la tecnología en evaluación y las 4 instancias de comparación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	PEMBROLIZUMAB VS STANDARD OF CARE	PEMBROLIZUMAB VS NIVOLUMAB	PEMBROLIZUMAB VS IPILIMUMAB	PEMBROLIZUMAB VS NIVO + IPILIMUMAB
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MODERADA	BAJA	ALTA	BAJA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	GRANDE	INSIGNIFICANTE	GRANDE	INSIGNIFICANTE
MAGNITUD DEL RIESGO	INSIGNIFICANTE	INSIGNIFICANTE	MODERADO	INSIGNIFICANTE
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO	GASTO MODERADO	GASTO EXTENSO	GASTO MODERADO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR	PROBABLEMENTE INTERVENCIÓN
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE EQUITATIVO	SIN IMPACTO	PROBABLEMENTE EQUITATIVO	SIN IMPACTO
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	PROBABLEMENTE NEGATIVO	SIN IMPACTO	SIN IMPACTO	SIN IMPACTO

MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función de número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final.

Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la presentación del Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

RECOMENDACIÓN:

La evaluación se dividió en dos perfiles, de acuerdo al nivel de evidencia y la práctica cotidiana actual para el tratamiento del melanoma avanzado e irreseccable:

Existe nivel de evidencia moderado a alto con respecto a los beneficios del uso de pembrolizumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irreseccable, cuando se compara vs el tratamiento de cuidado estándar en Argentina (dacarbazina) o vs ipilimumab: en relación a estos comparadores, la magnitud del beneficio es grande, sopesando el nivel de riesgo de eventos adversos. El nivel de gasto al incorporar pembrolizumab sería mayor, por lo cual el impacto económico probablemente favorecería a algunos de los comparadores, aunque la certeza de la evaluación económica se consideró como baja. La incorporación de la tecnología podría probablemente mejorar la equidad, aunque tendría probable impacto negativo en la salud pública vs dacarbazina e impacto neutro vs ipilimumab.

Por otra parte, cuando el comparador es nivolumab (sólo o asociado con ipilimumab), es posible que no existan diferencias en la magnitud del beneficio obtenido por dichas tecnologías (baja calidad de evidencia). En cuanto a los riesgos, parecería que la incidencia es similar con pembrolizumab y nivolumab y que el pembrolizumab puede tener menor tasa de efectos adversos serios que la combinación de nivolumab + ipilimumab. La evaluación de la evidencia incluyó la realización de un metaanálisis en red, concluyendo que es posible que el pembrolizumab y el nivolumab no presenten diferencias en cuanto a los resultados en desenlaces clínicos relevantes, considerándose de uso alternativo. Al ser el nivolumab una alternativa también costosa, el costo diferencial es bajo(e incluso favorece probablemente a pembrolizumab, cuando nivolumab se asocia a ipilimumab). Se consideró que no hay un impacto en la equidad ni en la salud pública significativos en ambos contextos.

De modo particular, y considerando el análisis económico realizado para este informe (donde la comparación es sobre el impacto de ipilimumab y nivolumab, sólo o combinados), incorporar de manera directa la tecnología para cubrir la población objetivo (106 pacientes/año) implicaría en relación a los umbrales de gasto sanitario de referencia considerados por la CONETEC:

- su cobertura sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud de 645 personas, o bien necesitando incorporar 645 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología
- a nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto en salud anual de 5 personas o requerir la incorporación de 5 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio
- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 211 haberes mínimos jubilatorios anuales

En el marco actual, dado que es probable que los agentes anti PDL-1 tengan beneficios significativos en desenlaces relevantes en pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irreseccable, sin mutación BRAF en primera línea de tratamiento, y siendo posible que no existan diferencias en el beneficio o los efectos adversos entre las opciones evaluadas (pembrolizumab o nivolumab) la CONETEC recomienda una COBERTURA CONDICIONAL, sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos:

- reducción del precio de las opciones existentes como fármacos de grupo terapéutico (anti PDL-1).
- uso de la opción más económica dentro del grupo de los agentes anti PDL-1
- cobertura de población específica (de acuerdo a condición clínica y ECOG 0-1)

CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

Durante el proceso de consulta pública dispuesto por la CONETEC, se recibieron aportes del laboratorio productor del fármaco, de la cámara de productores de tecnología farmacéutica y de especialistas en Oncología independientes, en relación a la consideración de la clasificación GRADE de la evidencia y el formato de presentación de los datos en la evaluación económica, su magnitud y sus conclusiones.

Las solicitudes fueron evaluadas en consulta metodológica con el Grupo de Trabajo e incorporadas las aclaraciones correspondientes al presente informe final, con ajustes en el modelo de impacto presupuestario.

REFERENCIAS

1. Sosman JA, Atkins MB, Ross ME. UpToDate. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. 2020. www.uptodate.com. Accessed December 30, 2020.
2. Atlas de mortalidad por cáncer. Argentina, 2011-2015. 2011. http://inc.gov.ar/siver/Atlas%7B%5C_%7DArgentina.pdf. Accessed December 30, 2020.
3. Programa nacional de consensos inter-sociedades. Programa argentino de consensos de enfermedades oncológicas. Consenso nacional inter-sociedades sobre melanoma cutáneo. <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/CONSENSO-MELANOMA.pdf>. Published 2011.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma NCCN Evidence Blocks. Version 1.2020. www.nccn.org. Published 2020. Accessed March 20, 2020.
5. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(12):1884-1901. doi:10.1093/annonc/mdz411
6. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v126-32. doi:10.1093/annonc/mdv297
7. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Terapias de alto costo en melanoma cutáneo metastásico. Recomendaciones basadas en evidencia. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001467cnt-Melanoma_cutaneo_diagramado_V3.pdf. Published 2019. Accessed March 20, 2020.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:https://doi.org/10.3322/caac.21492
9. IBM Micromedex Solutions. www.micromedexsolutions.com. Published 2020. Accessed March 20, 2020.
10. Food and Drug Administration (FDA). Pembrolizumab (Keytruda®). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2015. Accessed March 20, 2020.
11. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab (Keytruda®). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>. Published 2015. Accessed March 20, 2020.
12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 0269/16. 2019. http://www.anmat.gov.ar/boletin%7B%5C_%7DAnmat/enero%7B%5C_%7D2016/dispo%7B%5C_%7D0269-16.pdf. Accessed December 30, 2020.
13. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Costo-efectividad para la utilización de inhibidores de puntos de control inmunitario (Anti-PD1/Anti-CTLA4) y terapias dirigidas (BRAFI/MEKI) en el tratamiento de melanoma cutáneo avanzado. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001751cnt-costo-tratamiento-melanoma-cutaneo.pdf>. Published 2019. Accessed April 30, 2020.
14. Kairos web. Pembrolizumab/Nivolumab/Ipilimumab. 2020. <https://ar.kairosweb.com/>. Accessed December 30, 2020.
15. Robert C, Long G V, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082
16. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1558-1568. doi:10.1016/S1470-2045(16)30366-

17. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-2526. doi:10.1056/NEJMoa1104621
18. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836
19. Schachter J, Ribas A, Long G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet (London, England)*. 2017;390(10105):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(17)31601-X
20. Banco de la Nación Argentina. Cambio de divisas. 2021. <https://www.bna.com.ar/Personas>. Accessed January 15, 2021.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366>. Published 2017. Accessed March 15, 2019.
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report Pembrolizumab (Keytruda) for Metastatic Melanoma. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_mm_fn_cgr.pdf. Published 2015. Accessed March 15, 2019.
23. Mengarelli C, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. Pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida . 2016. <https://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=8451>. Accessed December 30, 2020.
24. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 46/2017. 2017. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-46-2017-271646/actualizacion>. Accessed December 30, 2020.
25. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Published 2004. Accessed July 22, 2018.
26. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Anexo Decreto. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf. Published 2018. Accessed November 7, 2020.
27. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf. Published 2017. Accessed January 15, 2020.
28. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento sistémico del melanoma cutáneo con vemurafenib, cobimetinib, y con pembrolizumab. 2020. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n%7B%5C_%7Dtrat%7B%5C_%7Dmelanoma%7B%5C_%7Dcutaneo.pdf. Accessed December 30, 2020.
29. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Ipilimumab. 2020. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=ipilimumab%7B%5C%7Dscope=Todos>. Accessed December 30, 2020.
30. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Nivolumab. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio.aspx?value=H4sIAAAAAAAAEAGNgZGBg%2BA8E-IBoE2EAM2ZLMgnxbA7Wk0uLC0tSURNuC1NykovyczKrS3MQkbgC0vJmYNQAAAA%3D%3D>. Published 2020. Accessed March 20, 2020.
31. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Pembrolizumab. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio.aspx?value=H4sIAAAAAAAAEAGNgZGBg%2BA8EIBoE2EAM2ZLMgnxbA7Wk0uLC0tSURNuC1NykovyczKrS3MQkbgC0vJmYNQA->

AAA%3D%3D. Published 2020. Accessed March 20, 2020.

32. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ministério da Saúde incorpora imunoterapia para tratamento do melanoma. 2020. <http://conitec.gov.br/ministerio-da-saude-incorpora-imunoterapia-para-tratamento-do-melanoma>. Accessed December 30, 2020.
33. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Pembrolizumab. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-33-pembrolizumab-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6907.html>. Published 2015. Accessed March 20, 2020.
34. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Naltrexone/bupropion. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=naltrexone+bupropion>. Published 2020. Accessed June 9, 2020.
35. Haute Autorité de Santé (HAS). Pembrolizumab. 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p%7B%5C_%7D3081878/fr/keytruda-melanome. Accessed December 30, 2020.
36. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Selexipag. <https://search.cms.gov/search?affiliate=cms-new&query=selexipag>. Published 2019. Accessed December 12, 2019.

www.argentina.gob.ar/salud