

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD
(CONETEC)

Avelumab como tratamiento de mantenimiento para cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°21

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2021.

Fecha de publicación: Mayo de 2022.



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 21.

Avelumab como tratamiento de mantenimiento para cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado.

Comisión Nacional de Evaluación 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 estuvo a cargo de la investigadora independiente:

María Cecilia Mengarelli.

Supervisión CONETEC:

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

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, económica 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

El carcinoma urotelial se localiza más frecuentemente en la vejiga urinaria (90%), seguido de la pelvis renal (8%), uréter y uretra (2%). Es el cuarto tumor más frecuente en varones, y el noveno más frecuente en mujeres en el mundo occidental. En Argentina la mortalidad asociada a este cáncer fue de 1.322 personas en el año 2018, con un promedio de años perdidos por enfermedad de 8,4/100.000 habitantes y de 3,9 en población masculina mayor a 65 años. El tratamiento de quimioterapia basada en el uso de cisplatino es la terapia inicial recomendada para los pacientes con estadios avanzados seguido de la mejor terapia de sostén hasta la progresión de la enfermedad. El avelumab (Bavencio®) es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el ligando proteico inmunomodulador de la superficie celular PD-L1.

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las guías de práctica clínica, políticas de cobertura y económicos del uso avelumab como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado luego del tratamiento de primera línea con platino.

Para responder a la pregunta, se realizó una búsqueda sensible en Pubmed, Lilacs, CRD, Cochrane, EPIDEMONIKOS y buscadores genéricos de Internet. Se buscó además en agencias de ETS (NICE; PBAC/MSAC; CADTH, CONITEC) y se consultó con expertos en oncología. Como resultado se incluyó un único ensayo clínico aleatorizado publicado para avelumab frente al mejor tratamiento de sostén en esta población. Posteriormente se valoró el riesgo de sesgo y la confianza del cuerpo de la evidencia para cada desenlace a través del enfoque GRADE. El uso de avelumab como terapia de mantenimiento luego de la finalización del tratamiento de primera línea en base a platino mostró una disminución en la mortalidad y un incremento en la supervivencia libre de progresión al año, con una valoración de la calidad de la evidencia de moderada certeza. La utilización de avelumab no mostró diferencias en la calidad de vida cuando se comparó con el mejor tratamiento de sostén. Para esta población, tanto los eventos adversos de cualquier tipo como los serios fueron más frecuentes en el grupo avelumab.

El análisis de impacto presupuestario de elaboración propia concluye que la inclusión de esta tecnología en el sistema de salud argentino tendría un impacto incremental significativo.

Las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías relevadas recomiendan la utilización de avelumab como una opción terapéutica en la indicación considerada. Algunas de las políticas de cobertura de países latinoamericanos brindan acceso, pero consideran que el costo del tratamiento es una limitante de gran relevancia. Las políticas de cobertura de países de altos ingresos mencionan la tecnología en la indicación evaluada requiriendo un importante descuento del costo para ser incorporado a los distintos sistemas de salud.

La Mesa Técnica de manera global clasificó, con evidencia de moderada certeza, al beneficio observado del uso de avelumab con respecto al tratamiento de sostén como pequeño. La incorporación de avelumab en la indicación evaluada conllevaría a un gasto extenso para el sistema sanitario argentino, según una evaluación económica de moderada certeza.

Finalmente, se concluyó que la incorporación de esta tecnología podría aumentar la inequidad y que el impacto en la salud pública sería probablemente negativo.

La Mesa de Recomendación definió no brindar cobertura para avelumab en la indicación evaluada según los términos discutidos.

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO.....	3
CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN	6
INTRODUCCIÓN.....	6
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	6
DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS	7
OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA	8
METODOLOGÍA.....	9
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	9
PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS	10
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	10
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	11
RESULTADOS.....	13
EVIDENCIA CLÍNICA	14
CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.....	15
EVIDENCIA ECONÓMICA.....	16
RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.....	19
APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA.....	21
PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES	21
PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS.....	21
PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA	23
CONCLUSIONES.....	24
PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN.....	25
MESA TÉCNICA	25
MESA DE RECOMENDACIONES	27
CONSULTA PÚBLICA.....	28
REFERENCIAS.....	29

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de vejiga es la neoplasia maligna más común que afecta al sistema urinario. El adenocarcinoma urotelial (de células de transición) es el más frecuente en los Estados Unidos y Europa, donde representa el 90% de todas las neoplasias malignas de vejiga. Aproximadamente el 25% de los pacientes tendrán una enfermedad músculo-invasiva y presentarán o desarrollarán metástasis. La quimioterapia sistémica es el enfoque estándar para el tratamiento inicial de pacientes con neoplasias uroteliales metastásicas o localmente avanzadas inoperables. Aunque las tasas de respuesta inicial son altas, la mediana de supervivencia es de 15 meses y la tasa de supervivencia a cinco años de aproximadamente el 15%.¹

INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial, también conocido como carcinoma de células transicionales (CCT), es el subtipo histológico más común de cáncer de vejiga. En base a su extensión pueden ser clasificado como: no invasivos (si sólo se encuentran en la capa interna de las células) o invasivos (si han crecido hacia capas más profundas de la pared de la vejiga).²

El tratamiento de quimioterapia con agentes múltiples a base de cisplatino es el estándar de tratamiento para los pacientes con cáncer urotelial metastásico de vejiga y tracto urinario recientemente diagnosticado. La decisión de la terapia a indicar se basa en evaluar la edad, el estado o capacidad funcional, las comorbilidades concurrentes y la función de los órganos (incluida la evaluación de la función cognitiva). Los pacientes que están siendo evaluados para quimioterapia basada en cisplatino también deben someterse a una evaluación de la función renal, la presencia de pérdida auditiva y / o neuropatía periférica y el estado de insuficiencia cardíaca. Para los pacientes que no pueden recibir cisplatino debido a comorbilidades otras opciones son regímenes basados en carboplatino (carboplatino más gemcitabina o carboplatino, gemcitabina y paclitaxel) o una combinación sin platino (paclitaxel más gemcitabina) o monoterapia (gemcitabina).³

Recientemente se han incorporado distintos fármacos inhibidores del receptor de muerte programada 1 (PD-1, su sigla del inglés *programme death-1*) y su ligando (PD-L1, su sigla del inglés *programme death-ligand 1*) al tratamiento de CCT. Actualmente se encuentra autorizado el uso de avelumab como tratamiento de mantenimiento con el objetivo de prolongar la respuesta alcanzada luego del tratamiento primario.

En este documento se postula el uso de avelumab como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado luego del tratamiento de primera línea con platino.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El carcinoma urotelial de células transicionales se localiza más frecuentemente en la vejiga urinaria (90%), seguido de la pelvis renal (8%), uréter y uretra (2%). Es el cuarto tumor más frecuente en varones, y el noveno más frecuente en mujeres en el mundo occidental. En Argentina la mortalidad asociada a este cáncer fue de 1.322 personas en el año 2018, con

un promedio de años perdidos por enfermedad de 8,4/100.000 habitantes y 3,9 en población masculina mayor a 65 años.^{4,5}

El carcinoma urotelial de vejiga metastásico sin tratamiento se asocia con una mediana de sobrevida entre 3 y 6 meses. La introducción del cisplatino y su aplicación al cáncer de vejiga si bien supuso una mejoría, los resultados siguen siendo poco alentadores. La mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) con los diferentes esquemas de combinación no ha logrado superar los 9 meses y la mediana de sobrevida global (SG) los 15 meses, siendo la probabilidad de estar vivo a 5 años de aproximadamente un 15%.⁶

DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS

El avelumab (Bavencio[®]) es un anticuerpo monoclonal humano de clase IgG1 dirigido contra el ligando proteico inmunomodulador de la superficie celular PD-L1 y producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de DNA recombinante (código ATC: L01XC31). Se une al PD-L1 y bloquea la interacción entre este y los receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7.1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T CD8+ citotóxicos, con la consiguiente restauración de las respuestas antitumorales de los linfocitos T. También puede inducir la lisis directa de las células tumorales mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

La dosis recomendada de avelumab es de 10 mg por kg de peso corporal, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas.⁷⁻⁹ Se encuentra autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) y en nuestro país por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el mantenimiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no ha progresado luego del tratamiento de primera línea con platino. También se encuentra aprobado en Brasil y Chile.¹⁰⁻

13

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad e impacto presupuestario de la terapia de mantenimiento con avelumab (Bavencio®) en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado luego del tratamiento de primera línea con platino.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Debería usarse avelumab (Bavencio®) como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado luego de finalizar el tratamiento de quimioterapia basado en platino?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Cuál es el impacto presupuestario del uso de avelumab (Bavencio®) como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado luego de finalizar el tratamiento de quimioterapia basado en platino?
- ¿Cuáles son las políticas de cobertura en los diferentes sistemas de salud para el uso de avelumab (Bavencio®) en la población objetivo?
- ¿Se debería incorporar avelumab (Bavencio®) en la indicación evaluada en la cobertura de salud de nuestro país?
- ¿En el caso que se decida implementar el uso de la tecnología, en qué condiciones se debería prestar cobertura en la indicación evaluada?

METODOLOGÍA

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETSa, CRD (del inglés, *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: Base de datos internacional para las ETS de INHATA (su sigla del inglés, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en agencias como NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido; PBAC (del inglés, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia; CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá y CONITEC (del portugués, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS*) de Brasil.

Se buscó en Pubmed hasta el 1 de octubre del 2021 con la siguiente estrategia de búsqueda: ((“Urologic Neoplasms”[Mesh]) OR “Urethral Neoplasms” [Mesh]) OR “Urethral Neoplasms/therapy”[Mesh]) OR “Urinary Bladder Neoplasms”[Mesh]) AND “avelumab”(TIAB) AND “Urethral Neoplasms” (TIAB) 0 (“avelumab”[Supplementary Concept] OR “avelumab”[All Fields]) AND “urothelial”[All Fields] AND (“clinical”[Title/Abstract] AND “trial”[Title/Abstract]) OR “clinical trials as topic”[MeSH Terms] OR “clinical trial”[Publication Type] OR “random*”[Title/Abstract] OR “random allocation”[MeSH Terms] OR “therapeutic use”[MeSH Subheading])

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en las preguntas PICO definidas por los siguientes criterios:

Tabla 1: pregunta PICO.	
Población	Pacientes con carcinoma urotelial avanzado (metastásicos o localmente irresecables) tratados con quimioterapia basada en platino y que no hayan progresado.
Intervención y comparadores	<p>Intervención</p> <p>Avelumab (Bavencio®) como mantenimiento más el mejor tratamiento de sostén (seguimiento médico).</p> <p>Comparadores</p> <p>Tratamiento de sostén (tratamiento con antibióticos, soporte nutricional, corrección de trastornos metabólicos, control óptimo de síntomas y manejo del dolor incluyendo radioterapia paliativa).</p>
Puntos finales relevantes	<p>Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, calidad de vida.</p> <p>Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.</p>
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales (solo si aplica), informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.
Criterios de Exclusión	Ninguno.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó 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) con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de avelumab (Bavencio®) para la indicación especificada. El modelo se desarrolló con un horizonte temporal de tres años y desde la perspectiva del sistema de salud global de Argentina. Los costos se expresaron en pesos corrientes de noviembre del 2021 (1 USD = 101 ARS).¹⁴ El modelo se desarrolló utilizando el programa Microsoft® Excel® para Microsoft 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

La población objetivo fue calculada a partir de la población total del país, y la información publicada por la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, de sus siglas en inglés *International Agency for Research on Cancer*) a través del Globocan para nuestro país en 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 2021. A continuación, se resumen los principales parámetros generales del modelo:

Tabla 2. Parámetros generales del modelo	
Parámetros	Valor
Horizonte temporal (años)	3
Año de Inicio	2022
Perspectiva	Sistema de salud de Argentina
Costos considerados:	
• Adquisición de medicamentos	Sí
• Administración de medicamentos	Sí
• Tratamiento Eventos Adversos	Sí
• Seguimiento habitual	Sí
• Tratamientos subsiguientes	Sí
• Costos indirectos	No
Moneda	Pesos Argentinos noviembre 2021

Los costos incluidos en el modelo fueron los costos de adquisición y administración al momento de iniciar el tratamiento con avelumab como en las líneas subsiguientes ante la progresión de la enfermedad. También fueron incluidos los costos generados por el tratamiento de los eventos adversos. Para su estimación se realizó un modelo de sobrevida particionado con tres estados de salud mutuamente excluyentes (pre-progresión, post-progresión y muerte). Este método requiere de la simulación de la sobrevida libre progresión y de la sobrevida global a lo largo de todo el horizonte temporal del modelo. La probabilidad acumulada de sobrevida para SLP y SG, se utilizan para estimar el número de pacientes que ocupan los diferentes estados de salud del modelo. Estos datos resultaron de la extracción de las curvas de tiempo al evento para cada desenlace publicadas en el estudio JAVELIN Bladder 100 ante la ausencia de los datos individuales de pacientes para la reconstrucción y parametrización. La distribución de tratamientos ante la progresión de la enfermedad fue obtenida de los resultados pivótales y validados por el equipo de investigación. Se consideró una adherencia del 100% al tratamiento. Para estimar el costo de las adquisiciones

farmacológicas, se identificó el precio de venta al público de cada droga a partir de la información publicada en la página web de precios de medicamentos de Alfa Beta.^{15,16} Los costos de las drogas fueron incorporados al modelo como precio de salida de laboratorio, estimado a partir de la división de cada precio de venta al público por el factor 1,7545.¹⁷

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 presenta el análisis de AIP diferencial absoluto para la incorporación de avelumab.

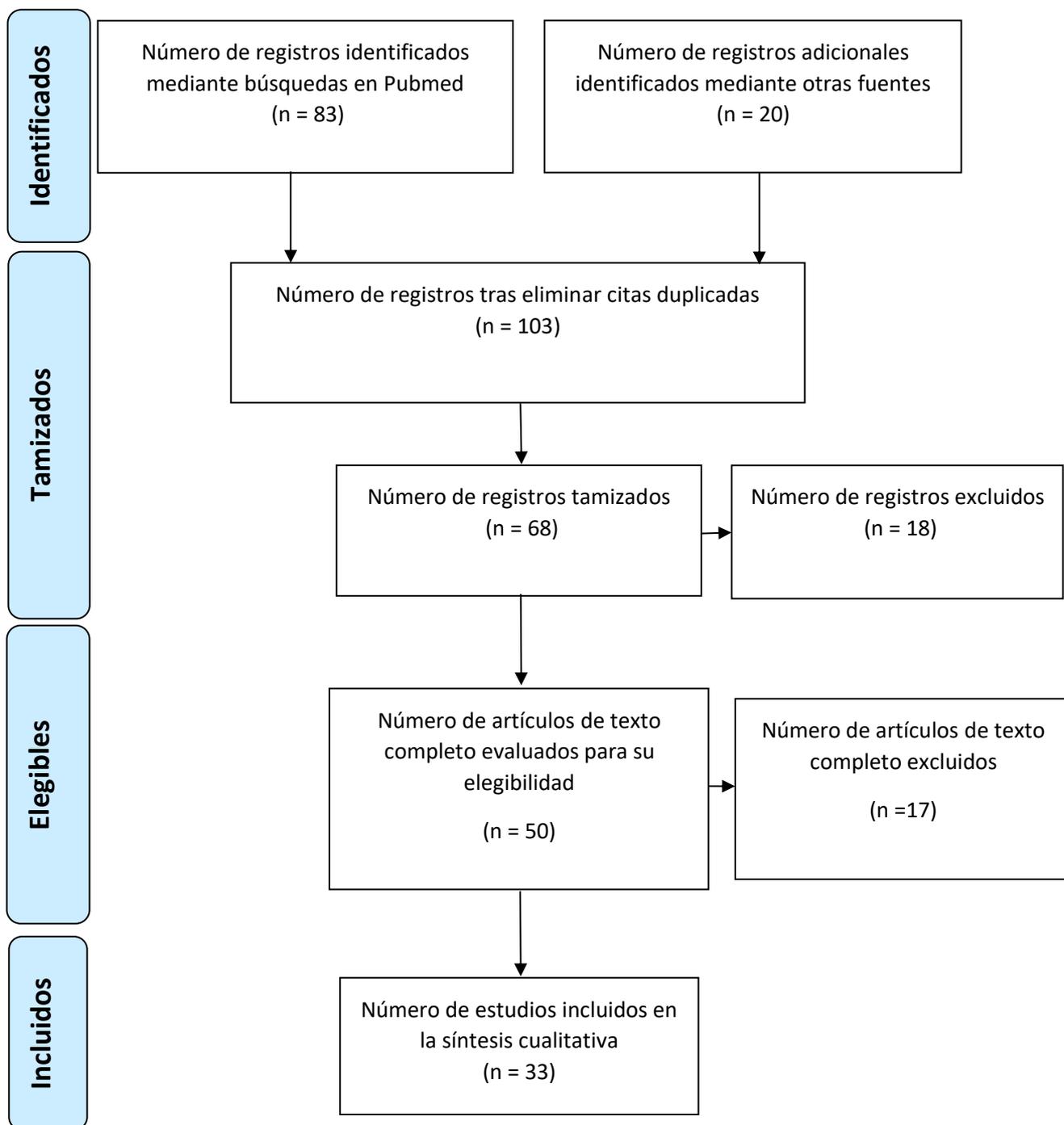
Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud 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>). La estimación de la reducción de precio propuesta, en caso que se acuerde la incorporación de la tecnología, se basa en que el gasto total de adquisición del fármaco para el tratamiento de la población objetivo no supere en umbral de alto impacto presupuestario. Se tomó el umbral de 0,016% del gasto total en salud sugerido en la nota técnica publicada en 2021 por el Banco Interamericano de Desarrollo (Pichón-Riviere y cols. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina, 2021. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de-decisiones-sobre-asignacion-de-recursos-sanitarios-en-America-Latina-siete-temas-clave-y-una-propuesta-preliminar-de-implementacion.pdf>). Para este umbral, al cambio oficial del Banco de la Nación (diciembre/2022), el umbral queda definido en ARS \$ 597.140.472,43. El gasto en salud fue definido como el 9,4% del PBI del año 2020 (¿Cuánto gasta Argentina en salud?; 2020. Disponible en: <https://economiygestiondelasalud.finance.blog/2020/01/31/cuanto-gasta-argentina-en-salud/>). Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS \$ 80.721,13. Equivalente al 9,4% PBI del 2020 proyectado al 2022 dividido por la población de dicho año) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS \$ 336.991,46 - Septiembre 2021 Resolución 178/2021).

Para la definición de la población objetivo, se tomaron las participaciones de mercado de utilización de la tecnología promedio en tres años, expresadas en el análisis de impacto presupuestario; y para definir el costo total de adquisición del fármaco se tomó el promedio de los tres años para el tratamiento de la población objetivo. Ese monto se lo comparó con el umbral de alto impacto presupuestario y se estimó la reducción sobre el precio de venta al público (PVP) para que la cobertura del tratamiento de esa cantidad de personas no supere dicho umbral. De esta forma se busca que la incorporación de la tecnología sea asequible para todos los financiadores y que se eviten procesos de demanda judicial que son poco beneficiosos para los y las pacientes, de modo que la reducción de precio sugerida permitiría no poner en riesgo financiero a las instituciones que otorgan cobertura.

RESULTADOS

Se incluyeron los siguientes estudios clínicos para responder a las preguntas de investigación:

Gráfico N°1. Flujograma de estudios incluidos en este informe:



EVIDENCIA CLÍNICA

Powles y col. publicaron en el año 2020 un ensayo clínico aleatorizado (estudio denominado JAVELIN Bladder 100; NCT02603432) que evaluó el uso de avelumab como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer urotelial metastático o localmente avanzado irresecable que no tuvieron progresión de la enfermedad al finalizar el esquema de quimioterapia de primera línea (cuatro a seis ciclos de gemcitabina más cisplatino o carboplatino). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir avelumab (10 mg/kg cada dos semanas) o recibir la mejor atención de sostén disponible (N=700).¹⁹ El objetivo primario del estudio fue la sobrevida global (SG), evaluada entre todos los pacientes que se sometieron a aleatorización (población general). También se realizó un análisis de subgrupo entre aquellos pacientes con PD-L1 positivos vs los no positivos. Los puntos finales secundarios incluidos fueron sobrevida libre de progresión (SLP) y seguridad.

La edad media de la población general fue de 68 (rango 37-90) y el 51,1% (364/700) de los pacientes presentaron PD-L1 positivo. El 52% de los pacientes fueron tratados en la primera línea con cisplatino más gemcitabina y un 35% con carboplatino más gemcitabina.

Luego de una mediana de seguimiento mayor de 19 meses en cada grupo se observó un incremento en la SG entre los pacientes que recibieron avelumab frente a los que recibieron placebo (21,4 versus 14,3 meses; HR 0,69; IC 95%: 0,56 a 0,86; p<0,01). La SG a 12 meses fue del 71,3% en el grupo de avelumab frente al 58,4% en el grupo control. En el subgrupo de pacientes PD-L1 positivos (n=189) que recibieron avelumab la SG al año fue 79,1% frente al 60,4% del grupo de control. La mediana de SG no se alcanzó en el grupo avelumab frente a 17,1 meses en el grupo control (HR: 0,56; IC 95%: 0,40 a 0,79).¹⁹

La mediana de SLP fue de 3,7 meses en el grupo aleatorizado a recibir avelumab y de 2 meses en el grupo control en la comparación del total de la población (HR: 0,62; IC 95%: 0,52 a 0,75), mientras que en aquellos pacientes con neoplasias PD-L1 positivas fue de 5,7 y 2,1 meses, respectivamente (HR: 0,56; IC 95%: 0,43 a 0,73).¹⁹

Con respecto a la calidad de vida no se encontraron diferencias en las puntuaciones en los dominios que evaluaron síntomas físicos o relacionados con la enfermedad medidos con diferentes instrumentos (índice de síntomas FACT / NCCN-Bladder -NCCN-FACT FBISI-18 y EQ-5D-5L). El tiempo transcurrido hasta el deterioro en la puntuación de síntomas relacionados con la enfermedad a través del cuestionario FBISI-18 (definida como una disminución de ≥ 3 puntos antes del final del tratamiento) no mejoró a los 13,8 meses de seguimiento.¹⁹

La incidencia de eventos adversos de cualquier causa fue 98,0% en el grupo avelumab y 77,7% en el grupo control. La incidencia de eventos adversos de grado 3 o superior fue de 47,4% y 25,2%, respectivamente, siendo las más frecuentes infecciones del tracto urinario y anemia (4 %), hematuria y fatiga (2 %) y dolor dorsal (1%). La tasa de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico de grado ≥ 3 en aquellos tratados con avelumab fue del 7%.¹⁹ Se suspendió el tratamiento con avelumab por progresión de la enfermedad en un 54% (189/350) en el grupo tratamiento versus 75,1% (263 /350 pacientes) en grupo control y por la presencia de eventos adversos fue mayor en el grupo tratado (11,1% y 0,6%).^{19,20}

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.

La evidencia fue clasificada de moderada calidad al ser proveniente de un único ensayo clínico abierto pudiendo ser susceptible de sesgos adicionales dado el porcentaje de suspensión de los tratamientos en el grupo control y el seguimiento a corto plazo.

Tabla 3. Avelumab comparado con tratamiento de sostén para carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico.

Paciente o población: carcinoma localmente urotelial avanzado o metastásico.

Intervención: avelumab.

Comparación: tratamiento de sostén.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con tratamiento de sostén	Riesgo con avelumab				
Sobrevida global (SG) seguimiento: media 19 meses	12 meses		HR 0.69 (0.56 a 0.86)	700 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado	Avelumab es probable que resulte en un leve incremento en supervivencia global.
	58 por 100	69 por 100 (63 a 74)				
Sobrevida global (PDL1+) (SG) evaluado con: supervivencia seguimiento: mediana 19 meses	12 meses		HR 0.56 (0.40 a 0.79)	351 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado	Avelumab probablemente resulte en un leve incremento en la supervivencia global en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que expresen PDL1+.
	60 por 100	75 por 100 (67 a 82)				
Sobrevida Libre de Progresión (SLP) seguimiento: mediana 19 meses	6 meses		HR 0.64 (0.52 a 0.75)	700 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado	Avelumab probablemente incrementa la supervivencia libre de progresión levemente.
	20 por 100	36 por 100 (30 a 43)				
Sobrevida Libre de Progresión PDL 1 + (SLP) seguimiento: mediana 19 meses	6 meses		HR 0.56 (0.43 a 0.76)	350 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ Moderado	Avelumab probablemente resulte en un leve incremento en la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con expresión de PDL1+.
	20 por 100	41 por 100 (29 a 50)				

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

EVIDENCIA ECONÓMICA

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó un análisis de costo-utilidad presentado por el patrocinador sobre el uso de avelumab más el mejor tratamiento de sostén para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad no ha progresado con la quimioterapia de inducción de primera línea basada en platino en comparación con el mejor tratamiento de sostén solo. El costo estimado de cada vial de 200 mg de avelumab fue de 1.325 dólares canadienses (CAD), siendo el costo total de CAD 10.600 por ciclo de 4 semanas. Se llevó a cabo desde la perspectiva de un pagador canadiense de servicios de salud financiado con fondos públicos durante un período de 10 años. El análisis del caso base mostró una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de avelumab versus mejor tratamiento de sostén de CAD 278.373 por año de vida ajustado por calidad (AVAC). Considerando un umbral de disposición a pagar de CAD 50.000 por AVAC, se requiere una reducción de precio de al menos el 83% en el precio de adquisición para que avelumab sea considerado costo-efectivo.²¹

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Para cumplimentar esta sección del presente informe, se generó un modelo de análisis de impacto presupuestario (AIP) estableciendo una comparación entre el tratamiento disponible actualmente en nuestro país, y la potencial incorporación de avelumab. El análisis de impacto presupuestario (AIP) que se realizó para el presente trabajo, se confeccionó a partir de la inclusión de:

- Población objetivo
- Costo monetario del tratamiento (medicamentos, aplicación, efectos adversos serios)
- Participación de mercado en los próximos 3 años.

El análisis de impacto presupuestario fue expresado en pesos y en dólares en un horizonte temporal de 3 años (el tipo de cambio utilizado fue el mayorista al momento de cierre del modelo en diciembre 2021).

La población objetivo fue estimada a partir de los datos de prevalencia a partir de los datos obtenidos del observatorio Globocan. Los ajustes se realizaron en función de una tasa anual de crecimiento de la población del país de 0,94%, y tasas de incidencia anual diferenciales por sexo y edad.

Tabla 4. Estimaciones de incidencia de cáncer de vejiga según IARC para Argentina (tasas estandarizadas por género y edad por 100.000 habitantes).

Sexo	Ambos	Masculino	Femenino
General	8,4	10,3	2,1
> 65 años	48,7	95,2	19,8
< 65 años	2,3	3,9	0,97

Tabla 5. Población final susceptible de tratamiento con avelumab (Bavencio®).		
2022	2023	2024
338	341	344

A continuación, se describen las cuotas de mercado asumidas por el modelo en el escenario de referencia (sin cobertura de avelumab) y el escenario propuesto. Para estimar la participación de mercado en los próximos 3 años se tomaron datos provistos por el productor de la tecnología. Esta información se basa en investigaciones de mercado llevadas adelante por el laboratorio, consultas a expertos locales y expectativas respecto al comportamiento del mercado para los próximos 3 años.

Tabla 6. Cuota de mercado en el mundo de propuesto (sin cobertura de avelumab).			
	2022	2023	2024
Tratamiento de sostén y seguimiento estándar	100%	100%	100%
Avelumab (Bavencio®)	0%	0%	0%

Tabla 7. Cuota de mercado en el mundo de propuesto (con cobertura de avelumab).			
	2022	2023	2024
Tratamiento de sostén y seguimiento estándar	70%	60%	50%
Avelumab (Bavencio®)	30%	40%	50%

Los costos unitarios de los medicamentos considerados fueron calculados tomando el precio de salida del laboratorio (PSL) calculado a partir del precio de venta al público (PVP) publicado en las bases de datos de Alfabetá.²² En aquellos casos de encontrarse disponible comercialmente más de una marca los valores corresponden a un valor promedio. No se consideró tasa de inflación ni de descuento.

Se considero un valor de ARS 6.642 para la administración de quimioterapia endovenosa.

Tabla 8. Costos de Adquisición.			
Drogas	Mg por unidad	Unidades por presentación	Costo por presentación (PVP)
Avelumab	200	1	\$ 167.788,72
Nivolumab	40	1	\$ 128.395,82
Pembrolizumab	100	1	\$ 595.558,53
Durvalumab	500	1	\$ 554.958,00
Atezolizumab	1200	1	\$ 838.403,00
Vinflunina	250	1	\$ 184.962,00
Carboplatino	150	1	\$ 3.895,00
Cisplatino	50	1	\$ 7.446,00
Gemcitabina	1000	1	\$ 26.140,77
Docetaxel	80	1	\$ 18.890,94
Paclitaxel	300	1	\$ 81.981,39
Pemetrexed	500	1	\$ 16.581,30

Metotrexato	500	1	\$ 808,26
Vinblastina	10	1	\$ 4.530,36
Doxorubicina	50	1	\$ 2.172,27

La siguiente tabla muestra el impacto presupuestario en 3 años, expresado en pesos y en dólares.²³

Tabla 9. Resultados del Caso Base.	Periodo			Acumulado
	2022	2023	2024	
Resultado	2022	2023	2024	Acumulado
Pacientes elegibles	338	341	344	1023
Pacientes tratados con tratamiento sostén	237	205	172	613
Pacientes tratados con Avelumab (BABENCIO®)	101	136	172	410
Costos Anuales Mundo Sin Avelumab (BABENCIO®)				
Adquisición	-	-	-	-
Seguimiento	25.349.213,7	32.383.747,1	38.210.093,5	95.943.054,4
Tratamiento de eventos adversos	2.607.518,5	3.331.117,9	3.930.438,5	9.869.074,8
Líneas Subsiguientes	570.970.520,7	1.067.579.460,3	1.412.570.333,2	3.051.120.314,2
Total	598.927.252,9	1.103.294.325,3	1.454.710.865,2	3.156.932.443,4
Costos Anuales Mundo Con Avelumab (BABENCIO®)				
Adquisición	537.959.270,47	747.928.831,70	945.180.013,32	2.231.068.115,50
Seguimiento	28.649.486,76	39.924.576,76	50.309.319,85	118.883.383,37
Tratamiento de eventos adversos	33.291.854,49	59.240.402,38	87.010.102,54	179.542.359,41
Líneas Subsiguientes	577.290.905,32	1.114.336.096,24	1.486.938.552,78	3.178.565.554,34
Total	1.177.191.517,05	1.961.429.907,08	2.569.437.988,50	5.708.059.412,63
Impacto presupuestario por categoría				
Adquisición	537.959.270,5	747.928.831,7	945.180.013,3	2.231.068.115,5
Seguimiento	3.300.273,0	7.540.829,6	12.099.226,3	22.940.329,0
Tratamiento de eventos adversos	30.684.336,0	55.909.284,5	83.079.664,1	169.673.284,6
Líneas Subsiguientes	6.320.384,6	46.756.635,9	74.368.219,5	127.445.240,1
Total	578.264.264,2	858.135.581,8	1.114.727.123,3	2.551.126.969,2

Bajo esta perspectiva y considerando los supuestos asumidos, el modelo predice que con la incorporación de avelumab en el escenario clínico planteado se generaría un impacto acumulado en los próximos 3 años de ARS 2.551.126.969,2 (USD 25.258.683), con un promedio anual de ARS 850.375.656 (USD 8.419.561). El resultado esta principalmente explicado por el costo adquisición de avelumab.¹⁸

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Guías de Práctica clínica

La guía de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) sugiere el tratamiento de mantenimiento con avelumab en aquellos pacientes que muestran respuesta o estabilización de la enfermedad tras 4-6 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino, independientemente del estado de expresión de PD-L1 a nivel tumoral. En aquellos pacientes que no son elegibles para cisplatino, el régimen recomendado es quimioterapia con carboplatino y gemcitabina seguido de avelumab de mantenimiento en aquellos pacientes que no progresan a la misma de nuevo independientemente del estado PD-L1.²⁴

La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, del inglés *European Society of Medical Oncology*) recomienda el tratamiento de mantenimiento con avelumab en aquellos pacientes que no hayan progresado tras 4 a 6 ciclos de quimioterapia de primera línea independientemente del estado PD-L1. De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO (versión 1.1) la magnitud del beneficio clínico del uso de avelumab en este contexto clínico tendría un grado 4 de un total de 5 puntos.²⁵

Políticas de cobertura

Para complementar la información, se realizó una búsqueda en los distintos Ministerios de Salud y organizaciones no gubernamentales de diferentes países en el mundo, para conocer la postura a la hora de cubrir el uso de avelumab en la indicación que es motivo de análisis en este documento.

Tabla 10: Resumen de documentos referentes a políticas de cobertura.

País/Institución/región	Año	Indicación
Alemania/Der Gemeinsame Bundesausschuss ²⁶	2021	Sí
Australia/Pharmaceutical Benefits Advisory Committee ²⁷	2020	No
Brasil/Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ²⁸	2021	No
Canadá/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ²⁹	2021	Sí
Chile/Garantías Explícitas en Salud ³⁰	2021	No
Colombia/Plan de Beneficios en Salud ³¹	2021	No
Escocia/Scottish Medicines Consortium ³²	2021	Sí
España/Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ³³	2021	No
Estados Unidos/Aetna ³⁴	2021	Sí
Estados Unidos/Centers for Medicare and Medicaid Services ³⁵	2021	Sí
Francia/ Haute Autorité de Santé ³⁶	2021	Sí
Italia/Agenzia Italiana del Fármaco	2021	Sí
Reino Unido/ National Institute for Health and Care Excellence ³⁷	2021	No (En desarrollo)
Uruguay/Fondo Nacional de Recursos ³⁸	2021	No

APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todos los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados 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 descrito 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 (cuatro) 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).

Se realizó un formulario web para pacientes que estuvo disponible en la web de CONETEC, el cuál se compartió con la Mesa de Pacientes para su diseminación. Los aportes aquí vertidos se tuvieron en cuenta por el grupo de investigadores y reflejados en el presente documento.

Se confeccionó el formulario de evaluación de tecnologías para organizaciones de pacientes el cual fue enviado a la LALCEC - Liga Argentina Contra el Cáncer, a Asociación Sostén y a Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico – ACIAPO, y se incluyeron sus aportes en el documento.

El formulario web de acceso abierto y directo fue completado por pacientes que no recibieron tratamiento con avelumab. Una cuidadora de un hombre con diagnóstico de cáncer de vejiga avanzado que vive en Mendoza manifiesta el mal estado general asociado al cáncer de vejiga y hematurias incontrolables. Sumado a la mala calidad de vida asociada a actividades diarias, cuidados generales, depresión grave y ansiedad, pérdida de independencia. El paciente fue tratado solo con radioterapia sin tratamiento de mantenimiento. Finalmente, integrantes de la Mesa de Pacientes estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

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).

- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica.
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto).

Se recibieron los aportes de la Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC) para el enfoque de la evaluación y la pregunta PICO a través del formulario específico. Los mismos expresaron que en los pacientes con diagnóstico de cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado, el uso de avelumab es la única inmunoterapia que ha demostrado en un estudio de fase III prolongar significativamente la sobrevida global frente al tratamiento estándar.

El tratamiento con avelumab como mantenimiento tras una primera línea basada en platino en aquellos pacientes que no progresan a la misma reduce significativamente en un 31% el riesgo de muerte. El perfil de tolerancia es aceptable, con una incidencia de efectos adversos grado 3 o mayor del 47,4% que fueron bien manejados con tratamiento de soporte, no apareciendo toxicidades nuevas o inesperadas. El balance riesgo-beneficio en estos pacientes es favorable al tratamiento con avelumab.

El costo en el contexto de nuestro sistema de salud puede ser una limitante, pero con relación a la relación costo-beneficio supone un avance importante en el tratamiento de la enfermedad. El costo actual del avelumab es de \$166.770 por 200mg.

Actualmente se encuentran aprobados y disponibles el atezolizumab y pembrolizumab como opciones terapéuticas de primera línea en pacientes no aptos para cisplatino. Sabiendo que solo un 25 a 55% de los pacientes podrá recibir tratamiento de segunda línea actualmente el tratamiento estándar tras progresión a una primera línea basada en platino consiste en tratamiento con inhibidoras de check-point, con tasas de respuesta global en esta situación en torno al 20% y medianas de sobrevida global en torno a los 10 meses desde el inicio de la segunda línea de tratamiento.

Por lo tanto, el tratamiento estándar del carcinoma urotelial metastásico en primera línea de tratamiento hasta la fecha consiste en un mínimo de seis ciclos de quimioterapia basada en platino, aunque estudios retrospectivos sugieren que cuatro ciclos pueden ser adecuados en pacientes seleccionados con el objetivo de reducir la toxicidad acumulada del tratamiento sin detrimento en la supervivencia de los pacientes. Una vez finalizado el tratamiento si se objetiva respuesta o estabilidad tumoral, el paciente pasa a un programa de vigilancia activa hasta que progrese a una segunda línea con inmunoterapia. El costo de estas líneas de tratamiento es mayor y no tienen aumento de la sobrevida global en comparación con la tecnología analizada. Finalmente, integrantes de AAOC estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

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)

El Instituto Nacional del Cáncer colaboró con la definición de la pregunta de investigación y la priorización de desenlaces relevantes. Finalmente, integrantes del Instituto estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

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

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a 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 (10 de diciembre de 2021) para los representantes del laboratorio Pfizer, en relación con datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores en envío de las presentaciones y material adicional, así como la presentación del impacto presupuestario para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica, así como el contacto con el Grupo de Trabajo.

CONCLUSIONES

En pacientes con diagnóstico de cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado luego del tratamiento de primera línea con platino, avelumab como terapia de mantenimiento mejoraría la mediana de supervivencia global como la supervivencia libre de progresión cuando se compara con el mejor tratamiento de sostén. Sin embargo, no ha mostrado una mejoría en la calidad de vida en este grupo de pacientes al mediano plazo. Con respecto a la seguridad del fármaco, el mismo presentó una mayor incidencia de eventos adversos totales y serios respecto al tratamiento de sostén.

Las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías relevadas recomiendan la utilización de avelumab en la indicación evaluada, independiente de los niveles de expresión de PDL-1. Las políticas de cobertura de países de altos ingresos mencionan su utilización recomendando una importante reducción de precios (cerca al 83% del costo) para ser incorporado a los sistemas de salud. Algunas de las políticas de cobertura en Latinoamérica brindan acceso, pero consideran que el costo del tratamiento es una limitante significativa.

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo con 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 votaciones de 12 representantes para la tecnología en la población evaluada. Los resultados de la comparativa se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	Avelumab luego del tratamiento de primera línea con terapias basadas en platino en adultos con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado vs tratamiento de sostén
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MODERADA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	PEQUEÑO
MAGNITUD DEL RIESGO	MODERADO
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	FAVORECE PROBABLEMENTE/CLARAMENTE COMPARADOR
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	MODERADA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE AUMENTA LA INEQUIDAD
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO

Certeza de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó como MODERADA la calidad evidencia global para el uso de avelumab luego del tratamiento de primera línea con terapias basadas en platino en adultos con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado en comparación a tratamiento de sostén. La evidencia incluida proviene de un ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado.

Magnitud del beneficio y riesgo

Para la comparación entre avelumab y el mejor tratamiento de sostén en adultos con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado, luego del tratamiento de primera línea con terapias basadas en platino, y en base a la clasificación propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), la Mesa Técnica clasificó globalmente la magnitud del beneficio como PEQUEÑO y la magnitud del riesgo como MODERADO.

El cuerpo de la evidencia incluida reportó mejoras importantes sobre la supervivencia global pero discretas para la supervivencia libre de progresión, o ninguna mejora sobre la calidad de vida, en la población evaluada al mediano plazo. También demostró tener más eventos adversos serios y asociados a la inmunoterapia en comparación al cuidado estándar.

Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica como MODERADA conllevando a un GASTO EXTENSO la incorporación avelumab frente al tratamiento de sostén que FAVORECE desde PROBABLEMENTE a CLARAMENTE AL COMPARADOR.

Para la valoración de este dominio se tomaron en cuenta los precios de adquisición incluidos en este informe y el tamaño de la población objetivo estimado.

Impacto en la equidad

La Mesa Técnica, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo, concluyó que la incorporación de avelumab en adultos con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no hayan progresado, luego del tratamiento de primera línea con terapias basadas en platino, en comparación al tratamiento de sostén PROBABLEMENTE AUMENTE LA INEQUIDAD.

Además de los beneficios pequeños sobre los desenlaces priorizados en la evidencia incluida, la mesa no encontró otros atributos que puedan favorecer este dominio para avelumab en la indicación evaluada.

Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta las 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, probablemente estas tecnologías colaboren con alcanzar dichas metas. Sin embargo, el impacto en la salud pública se clasificó como **PROBABLEMENTE NEGATIVO** teniendo en cuenta los pequeños beneficios clínicos sobre los desenlaces críticos priorizados y la costo oportunidad negativa.

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 del 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 documentación aportada por el 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:

En adultos con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado irresecable que no hayan progresado, luego del tratamiento de primera línea con terapias basadas en platino, actualmente no poseen alternativas terapéuticas efectivas disponibles según las recomendaciones relevadas.

La evidencia incluida nos permite concluir que, para los desenlaces priorizados, probablemente sean moderados los beneficios con avelumab al ser comparado con el tratamiento de sostén. También podemos concluir que probablemente su uso aumente la incidencia de eventos adversos serios respecto al tratamiento habitual.

La incorporación de la tecnología tendría un impacto probablemente negativo sobre la equidad y la salud pública según la matriz de CONETEC. También, al precio de venta al público y según las poblaciones objetivos estimadas en el modelo económico, la inclusión de avelumab impactaría de manera negativa generando gastos extensos.

En base al modelo de impacto presupuestario realizado para este informe, que contempla el uso de avelumab en solo el 40% de la población objetivo, implicaría superar sensiblemente los umbrales de referencia considerados por la CONETEC:

- Incrementaría 0,42 veces porcentuales el límite de aumento de gasto sanitario global del país (0,016% del PBI del 2020) disponible para incorporación de innovación tecnológica.
- Esto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud, estimado en ARS 80.721, de 10.535 personas o bien necesitando incorporar el mismo número de

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 anual de salud de 77 personas o requerir la incorporación del mismo número de personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio.
- Financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 2.523 haberes mínimos jubilatorios anuales estimado en ARS 336.991,46.

En el marco actual, la CONETEC recomienda NO CUBRIR avelumab en adultos con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado irreseccable que no hayan progresado, luego del tratamiento de primera línea con terapias basadas en platino.

CONSULTA PUBLICA

Se recibieron aportes a través de los formularios web luego de la publicación del informe preliminar por parte de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME) y la compañía productora de la tecnología evaluada Merk Argentina S.A.

La compañía productora también envió comentarios de manera adicional por correo electrónico. Los comentarios recibidos fueron en torno a las secciones de beneficio clínico, impacto presupuestario y políticas de cobertura relevadas, que fueron evaluados y considerados por el equipo técnico de la CONETEC.

El informe final fue publicado sin modificaciones respecto al informe preliminar para el marco de valor de la CONETEC.

REFERENCIAS

1. Rouanne M, Bajorin DF, Hannan R, et al. Rationale and Outcomes for Neoadjuvant Immunotherapy in Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(6):728-738. doi:10.1016/J.EUO.2020.06.009
2. A T, DD S, GE C, et al. Programmed Death 1 and Programmed Death Ligand 1 Inhibitors in Advanced and Recurrent Urothelial Carcinoma: Meta-analysis of Single-Agent Studies. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(5):351-360.e3. doi:10.1016/J.CLGC.2020.01.004
3. Merseburger AS, Apolo AB, Chowdhury S, et al. SIU-ICUD recommendations on bladder cancer: systemic therapy for metastatic bladder cancer. *World J Urol*. 2019;37(1):95. doi:10.1007/S00345-018-2486-1
4. Academia Nacional de Medicina. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Vejiga. Published 2013. https://www.sau-net.org/publicaciones/lineamientos-diagnostico-tratamiento/lineamientos-tumores/consenso_ca_vejiga_2013.pdf
5. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Ministerio de salud de la Nación. El cáncer en números: Estadísticas - Incidencia. Published 2021. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
6. ES K. Avelumab: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(8):929-937. doi:10.1007/S40265-017-0749-6
7. Grivas P, Agarwal N, Pal S, et al. NC-ND license Anti-tumour Treatment Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Applying clinical trial findings to clinical practice. Published online 2021. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102187
8. Califano G, Ouzaid I, Verze P, Hermieu J-F, Mirone V, Xylinas E. Immune checkpoint inhibition in upper tract urothelial carcinoma. 2021;39:1357-1367. doi:10.1007/s00345-020-03502-7
9. Collins JM, Gulley JL. Product review: avelumab, an anti-PD-L1 antibody. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(4):891. doi:10.1080/21645515.2018.1551671
10. Shultz D. Three Drugs Approved for Urothelial Carcinoma by FDA. *Cancer Discov*. 2017;7(7):659-660. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2017-071
11. U.S. Food and Drug Administration. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Biologic License Application (BLA): 125514. Published 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125514s125lbl.pdf
12. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). BAVENCIO / AVELUMAB. Disposición 0559/21. Published 2021. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2021/Dispo_0559-21.pdf
13. European Medicines Agency (EMA). Bavencio (avelumab). Published 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>
14. Odetto D, Cortez J, Saadi J, et al. Tratamiento de tumores malignos epiteliales de ovario en estadios avanzados. Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires.
15. Clyna S.A. Buscador de precios de Medicamentos y Drogas - Kairos Web Argentina. Accessed November 29, 2020. <https://ar.kairosweb.com/>
16. Grupo Alfa Beta. Precios de medicamentos. <https://www.alfabeta.net/precio/srv>
17. Ministerio de Hacienda y Finanzas Públicas. Informes de cadenas de valor. Salud, farmacia y equipamiento médico. Ministerio de Hacienda y Finanzas Públicas, Secretaría de Política Económica y Planificación del Desarrollo; 2016.

18. Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación. Umbral de costo efectividad para la evaluación de tecnologías sanitarias. Published 2021. <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>
19. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230. doi:10.1056/nejmoa2002788
20. Mori K, Pradere B, Moschini M, et al. First-line immune-checkpoint inhibitor combination therapy for chemotherapy-eligible patients with metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2021;151:35-48. doi:10.1016/j.ejca.2021.03.049
21. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Pharmacoeconomic Report for Avelumab (BAVENCIO). Published online 2021. https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10225AvelumabUC_fnEGR_REDACT-ABBREV_EC23Mar2021_final.pdf
22. Grupo Alfa Beta. Precios de medicamentos. Accessed November 2, 2021. <https://www.alfabeta.net/precio/>
23. Banco Central de la República Argentina. Ministerio de Economía. Tipo de Cambio Minorista. Published 2021. http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipo_de_cambio_minorista.asp
24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Bladder Cancer V.6.2020. Published 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
25. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. BLADDER CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP†. *Ann Oncol.* Published online 2021. doi:10.1016/j.annonc.2021.11.012
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Benefit assessment procedure for the active substance avelumab (new indication: urothelial carcinoma, first line). Benefit assessment according to § 35a SGB V. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/>
27. Australian Government. Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) |. <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Recomendações Sobre as Tecnologias Avaliadas. Decisões Sobre Incorporação.*; 2021. <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica#D>
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final Recommendation for Avelumab (Bavencio) for Urothelial Carcinoma pERC. Published online 2021. Accessed February 23, 2022. <https://www.cadth.ca/avelumab-bavencio-urothelial-carcinoma-details>
30. Superintendencia de Servicios en Salud. Ministerio de Salud de Chile. Guías Clínicas AUGE. Published 2021. <https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-auge/>
31. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Plan Obligatorio de salud POS. Published 2021. <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
32. Scottish Medicines Consortium. Medicines advice: avelumab (Bavencio). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avelumab-bavencio-full-smc2359/>
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informes de posicionamiento terapéutico. Accessed February 23, 2022. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/#L03-Inmunoestimulantes>
34. Aetna Inc. Avelumab (Bavencio) - Medical Clinical Policy Bulletin Number: 0916.

http://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0916.html

35. U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services. Formulary Guidance. Accessed January 25, 2022. https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance
36. Haute Autorité de Santé (HAS). BAVENCIO - Carcinome urothélial (avelumab). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243896/fr/bavencio-carcinome-urothelial-avelumab
37. Project information | Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy [ID3735] | Guidance | NICE.
38. Fondo Nacional de Recursos - Uruguay. Formulario Terapéutico de Medicamentos. Published 2021. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos