

Bedaquilina para pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina, multirresistente y extremadamente resistente a medicamentos

Tecnología: Bedaquilina (Sirturo®).

Indicación: Tuberculosis resistente a la rifampicina (RR-TB, por sus siglas en inglés), tuberculosis multirresistente (MDR-TB, por sus siglas en inglés) y tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB, por sus siglas en inglés).

Demandante: Ministerio de Salud de Brasil/Secretaría de Vigilancia Sanitaria/Departamento de Vigilancia de las Enfermedades Transmisibles/Coordinación General del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.

Introducción: La tuberculosis (TB), antes conocida como tisis, es una enfermedad que puede ser causada por siete especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, y la más importante desde el punto de vista de la salud pública es la *M. tuberculosis*. Se estima que en 2018 enfermaron de TB 10 millones de personas en todo el mundo, y en Brasil se diagnosticaron 72.788 nuevos casos de TB con una incidencia de 34,8 casos por cada 100.000 habitantes. La TB se puede clasificar en pulmonar, la forma más prevalente, y extrapulmonar, y según la resistencia a medicamentos como: RR-TB, MDR-TB y XDR-TB.

Pregunta de investigación: ¿Bedaquilina (BDQ) en combinación con el tratamiento estándar para pacientes adultos con RR-TB, MDR-TB o XDR-TB es más eficaz, efectivo y seguro en comparación con el tratamiento estándar disponible en el Sistema Único de Salud (SUS) (levofloxacina, moxifloxacina, amikacina, capreomicina, etionamida, terizidona, linezolid, clofazimina, pirazinamida, etambutol, isoniazida, rifampicina y ácido paraaminosalicílico) o placebo?

Evidencias científicas: La revisión sistematizada recuperó nueve estudios: una revisión sistemática (RS) con metanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés), un ensayo controlado aleatorio (ECA) con dos informes, y siete estudios de cohortes (seis retrospectivos y un prospectivo). La RS con NMA comparó BDQ con los fármacos delamanid, metronidazol, moxifloxacina y levofloxacina, y evaluó la aceptabilidad y conversión del cultivo de esputo, pero no se encontraron resultados estadísticamente significativos. Los estudios de cohorte compararon BDQ con diversos tratamientos disponibles para RR-TB, MDR-TB y XDR-TB, y evaluaron los siguientes resultados: supervivencia, éxito en el tratamiento, tratamiento completo, curación, conversión del cultivo de esputo y mortalidad. Los resultados no fueron estadísticamente significativos en el metanálisis de modelo de efectos aleatorios, pero los resultados del modelo de efectos fijos fueron estadísticamente significativos a favor del tratamiento con BDQ en comparación con el tratamiento sin BDQ. Cabe señalar que en el ECA (TMC207), se realizaron análisis de subgrupos para evaluar la eficacia y seguridad de BDQ en combinación con el tratamiento estándar en comparación con el grupo placebo en combinación con el tratamiento estándar, por hasta 120 semanas, para los resultados de conversión del cultivo de esputo, curación y seguridad (mortalidad), pero no se cambió la dirección de los resultados en los dos modelos del metanálisis.

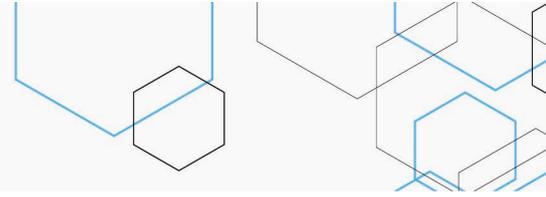
Evaluación económica: En el análisis de costo-efectividad, se demostró que los tratamientos con BDQ fueron dominados (menos efectivos y más costosos) por los tratamientos disponibles en el SUS para RR-TB, MDR-TB y XDR-TB, para el resultado paciente curado.

Análisis de impacto presupuestario: Para pacientes con RR-TB, el impacto presupuestario osciló entre un costo incremental de R\$ 936 mil en el caso base y un ahorro de -R\$ 1 millón después de cinco años en el escenario alternativo; para MDR-TB, osciló entre un ahorro de -R\$ 44 mil en el caso base y un costo incremental de R\$ 110 mil después de cinco años en el escenario alternativo; y para XDR-TB, osciló entre un costo incremental de R\$ 188 mil en el caso base y R\$ 4 mil después de cinco años en el escenario alternativo.

Recomendaciones internacionales: Las agencias National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Medicines Consortium y Pharmaceutical Benefits Advisory Committee aún no han evaluado la BDQ. La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health no la ha evaluado, pero publicó una revisión rápida que incluyó nueve revisiones sistemáticas y cuatro directrices sobre este medicamento. El All Wales Medicines Strategy Group y la Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. recomiendan BDQ para pacientes con MDR-TB. Además, la Pharmaceutical Management Agency recomienda el uso de BDQ en el tratamiento de pacientes con MDR-TB/XDR-TB.

Escaneo del horizonte tecnológico: Se identificaron cinco medicamentos para pacientes con MDR-TB y XDR-TB (kanamicina, cicloserina, sutezolida, pretomanid y protionamida).

Consideraciones: Hay resultados contradictorios en la evidencia analizada en este informe. El ECA, evaluado como de alto riesgo de sesgo (Risk of Bias 2.0), mostró que BDQ en combinación con el tratamiento estándar es eficaz en comparación con el grupo de tratamiento con placebo en combinación con el tratamiento estándar, pero con un mayor número de muertes y episodios de náuseas en comparación grupo de tratamiento sin BDQ. Los resultados de la RS con NMA, considerada de calidad moderada, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las tecnologías evaluadas. Los resultados de los metanálisis de los estudios de cohortes de baja calidad metodológica (Newcastle-Ottawa Scale), en combinación con el ECA de la BDQ, se demostraron en efectos fijos y aleatorios. Los resultados de éxito en el tratamiento, tratamiento completo, curación, conversión del cultivo de esputo y mortalidad no fueron estadísticamente significativos en el metanálisis de modelo de efectos aleatorios. Sin embargo, fueron estadísticamente significativos en el metanálisis de modelo de efectos fijos a favor del tratamiento con BDQ en comparación con el tratamiento sin BDQ. En la evaluación económica, se demostró que los tratamientos con BDQ fueron dominados (menos efectivos y más costosos) por los tratamientos disponibles en el SUS sin BDQ, para el resultado del paciente curado. Para pacientes con RR-TB, el impacto presupuestario osciló entre R\$ 936 mil en el caso base y -R\$ 1 millón después de cinco años en el escenario alternativo; para MDR-TB, osciló entre -R\$ 44 mil en el caso base y R\$ 110 mil después de cinco años en el escenario alternativo; y para XDR-TB, osciló entre R\$ 188 mil en el caso base y R\$ 4 mil después de cinco años en el escenario alternativo.

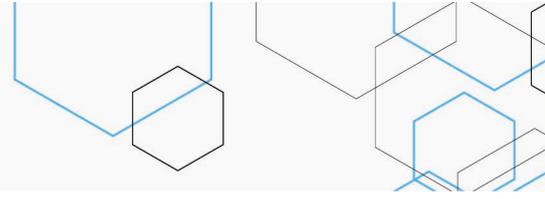


Recomendación inicial: Conitec, en su 87ª Reunión Ordinaria, el 3 y 4 de junio de 2020, decidió someter la materia a consulta pública con una recomendación preliminar a favor de la incorporación de bedaquilina para pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina (RR-TB), tuberculosis multirresistente (MDR-TB) y tuberculosis extremadamente resistente a medicamentos (XDR-TB), en el ámbito del SUS, condicionado al monitoreo y a la presentación de datos de la vida real, efectividad y seguridad, del uso de bedaquilina por la población brasileña, y según criterios establecidos en protocolo del Ministerio de Salud.

Consulta pública: La Consulta Pública N° 24/2020 se llevó a cabo del 22 de junio al 13 de julio de 2020. Se recibió un total de 66 contribuciones, de las cuales 19 (29%) eran contribuciones técnico-científicas y 47 (71%) contribuciones de experiencia u opinión de pacientes, familiares, amigos o cuidadores de pacientes, profesionales sanitarios o personas interesadas en el tema. De las 19 contribuciones técnico-científicas, el 95% estuvo de acuerdo con la recomendación preliminar. Solo una no estuvo de acuerdo, pero fue una contribución presentada indebidamente que abordaba la cuestión de otra consulta pública, por lo que no fue tomada en consideración. De las 47 contribuciones de experiencia u opinión, 32 formularios no fueron llenados en su totalidad o de forma adecuada, o abordaban otro tema. Las 15 contribuciones restantes estuvieron 100% de acuerdo con la recomendación preliminar. Después del análisis de las contribuciones recibidas a la consulta pública, el Plenario de Conitec consideró: i) la nueva propuesta de precio de USD 340 para bedaquilina presentada por Johnson & Johnson, ofreciendo un descuento del 15% sobre el precio considerado en la recomendación preliminar (USD 400); II) las nuevas estimaciones de incidencia de pacientes con tuberculosis multirresistente (MDR-TB), así como evidencia de limitaciones en el análisis de impacto presupuestario; III) el análisis de impacto presupuestario actualizado con los nuevos parámetros enviados en la consulta pública, demostrando ahorros de costos para pacientes con MDR-TB y un costo incremental para RR-TB y XDR-TB en el escenario sin participación de mercado gradual de bedaquilina (100% en el primer año de incorporación). Sin embargo, al adoptar el escenario con una participación de mercado gradual de bedaquilina, 30% en el primer año de incorporación y 70% después de cinco años, se generarían ahorros de costos para pacientes con RR-TB y un costo incremental para pacientes con MDR-TB y XDR-TB.

Recomendación Final: Los miembros de Conitec presentes en la 89ª Reunión Ordinaria, el 5 de agosto de 2020, decidieron por unanimidad recomendar la incorporación de bedaquilina para pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina, multirresistente y extremadamente resistente a medicamentos, condicionado a la presentación de datos de la vida real y según lo recomendado por el Ministerio de Salud. El Registro de Deliberación N° 538/2020 fue firmado.

Decisión: Incorporar bedaquilina para pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina, multirresistente y extremadamente resistente a medicamentos, condicionado a la presentación de datos de la vida real y según lo recomendado por el Ministerio de Salud de Brasil, en el ámbito del Sistema Único de Salud - SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial



N° 36, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 168, sección 1, página 77, el 1 de septiembre de 2020.

