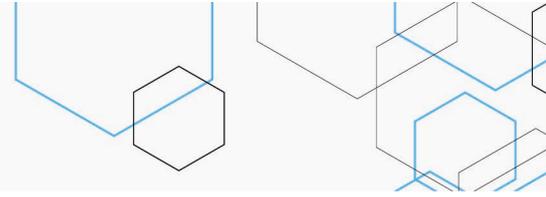


Delamanid para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y tuberculosis extremadamente resistente a medicamentos



Tecnología: Delamanid (Delyba®).

Indicación: Tuberculosis multirresistente (TB-MDR, por sus siglas en inglés), después de falla terapéutica previa, o tuberculosis extremadamente resistente a medicamentos (TB-XDR, por sus siglas en inglés).

Demandante: Secretaría de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud de Brasil (SVS/MS).

Introducción: La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa y transmisible que afecta principalmente a los pulmones y está influenciada por factores demográficos, sociales y económicos. La TB se puede clasificar según la resistencia a medicamentos en: resistente a la rifampicina (RR-TB), se detecta mediante la prueba molecular rápida para la tuberculosis y se desconoce el perfil de resistencia a otros fármacos; multirresistente (TB-MDR), con resistencia al menos a rifampicina e isoniazida; y extremadamente resistente (TB-XDR), con resistencia a rifampicina, isoniazida, una fluoroquinolona e inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina o kanamicina). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la incidencia de RR/TB-MDR en Brasil es de 1,2 casos por 100.000 personas, una tasa del 1,5% de nuevos casos. En 2017, se estimaron 713 nuevos casos de RR/TB-MDR y 2 casos de TB-XDR. Actualmente en el Sistema Único de Salud (SUS), los regímenes de TB-MDR deben contener: al menos cuatro medicamentos nuevos (no utilizados anteriormente); una fluoroquinolona; un medicamento inyectable; dos fármacos acompañantes; pirazinamida; y etambutol. Cuando no hay cuatro nuevos medicamentos disponibles, se deben utilizar otros fármacos con menor experiencia clínica, como delamanid. Sin embargo, delamanid no está incorporada en el SUS. En el presente Informe Técnico se presenta la evaluación de delamanid en combinación con un régimen de base optimizado para el tratamiento de pacientes con TB-MDR, después de falla terapéutica previa, o con TB-XDR, en comparación con el régimen sin delamanid disponible en el SUS, respondiendo a la demanda de la SVS/MS por la Nota Técnica N° 4/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS (Coordinación General del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis/Departamento de Vigilancia de las Enfermedades Transmisibles/Secretaría de Vigilancia Sanitaria/Ministerio de Salud de Brasil).

Pregunta: ¿Delamanid es eficaz, segura y costo-efectiva, en combinación con un régimen de base optimizado, en el tratamiento de pacientes adultos con TB-MDR o TB-XDR, en comparación con el régimen de base optimizado sin delamanid?

Evidencias científicas: Se incluyeron cuatro estudios: un ensayo controlado aleatorio (ECA), un estudio de extensión y dos estudios observacionales de cohorte. Sin embargo, solo el ECA contó con un grupo comparador, considerándose la principal evidencia. Los resultados de éxito en el tratamiento (RR = 0,991; IC del 95% = 0,872-1,127; p = 0,90); prolongación del intervalo QT (con delamanid: 5,3%; n = 18; sin delamanid: 2,9%; n = 5); mortalidad (RR = 1,496; IC del 95% = 0,410-5,453; p = 0,54); eventos adversos graves (RR = 0,944; IC del 95% = 0,698-1,276); y resistencia a delamanid (0,9%; n = 3), no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes de base optimizados con y sin delamanid. Por lo tanto, no se demostró superioridad o inferioridad, en cuanto a eficacia y seguridad, en el uso de delamanid para el tratamiento de TB-MDR. La calidad de la evidencia para todos los resultados se evaluó como moderada, excepto para el desarrollo de resistencia a delamanid, que se clasificó como de baja calidad (Anexo 1).

Evaluación económica: El régimen de base optimizado con delamanid fue más costoso que el régimen sin delamanid, con eficacia y seguridad similares. En comparación con el régimen de base optimizado sin delamanid, el régimen con delamanid presentó un costo incremental de R\$ 7.151,63 para el

tratamiento completo (18 meses) de los pacientes con TB-MDR, después de falla previa, o con TB-XDR, en el ámbito del SUS (Anexo 2).

Análisis de impacto presupuestario: Para estimar el impacto presupuestario de la incorporación de delamanid, se consideró una participación de mercado del 100% desde el primer año de incorporación hasta el quinto año (2021-2025). En el escenario principal, considerando el promedio de pacientes que fracasaron en el tratamiento de la TB-MDR o que recibieron tratamiento para la TB-XDR en los últimos años ($n = 43$), se estimó un impacto presupuestario incremental en R\$ 1.529.849,49 en cinco años de la incorporación. Este valor puede variar entre R\$ 640.402,11 y R\$ 1.823.251,35, según la variación del tipo de cambio y la población elegible para el tratamiento con delamanid (Anexo 3).

Recomendaciones internacionales: No se encontraron recomendaciones para la evaluación de delamanid en el tratamiento de la TB-MDR por parte de siete agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), con el comparador utilizado en este informe. Sin embargo, la Autoridad Nacional de Medicamentos y Productos Sanitarios de Portugal, I.P. (INFARMED), al comparar con el régimen de base optimizado que contiene bedaquilina, concluyó que el uso de delamanid en combinación con el régimen de base optimizado no demostró beneficios clínicos en el tratamiento de TB-MDR.

Escaneo del horizonte tecnológico: Se identificaron seis medicamentos para el régimen terapéutico del tratamiento de la TB-MDR: clofazimina, kanamicina, cicloserina, sutezolid, pretomanid y protionamida, que están en ensayos clínicos de fase 3 o 4 para el tratamiento de TB-MDR y TB-XDR.

Consideraciones: Se concluyó que el uso de delamanid en combinación con un régimen de base optimizado tiene una eficacia y seguridad similares al régimen de base optimizado sin delamanid. Además, el régimen con delamanid resultó ser más costoso en la evaluación económica y el análisis de impacto presupuestario. A pesar de la escasez de evidencia y el mayor costo, la OMS recomienda su uso en pacientes con TB-MDR o TB-XDR, cuando no se puede componer un régimen terapéutico adecuado con medicamentos previamente disponibles, como en Brasil. Eso indica que habrá buena aceptabilidad de la tecnología para las partes interesadas y no habrá barreras importantes para su implementación.

Recomendación inicial: Los miembros del Plenario de Conitec presentes en la 87ª Reunión Ordinaria, el 4 de junio de 2020, decidieron someter la materia a consulta pública con una recomendación preliminar a favor de la incorporación de delamanid en combinación con un régimen de base optimizado para el tratamiento de pacientes con TB-XDR, en el ámbito del SUS, condicionado al monitoreo y a la presentación de datos de la vida real, efectividad y seguridad, del uso de delamanid por la población brasileña, y según criterios establecidos en protocolo del Ministerio de Salud.

Consulta pública: Se recibieron 21 contribuciones, de las cuales 4 eran contribuciones técnico-científicas y 17 contribuciones de experiencia u opinión. Diecinueve estuvieron de acuerdo con la recomendación preliminar de Conitec y solo dos no estuvieron de acuerdo o en desacuerdo. Los temas más mencionados fueron: importancia de incorporar otra opción terapéutica para la tuberculosis resistente; la eficacia de delamanid en combinación con otros fármacos; su administración por vía oral favorece la adherencia al tratamiento; el menor tiempo de tratamiento; y la incorporación de delamanid también para pacientes con TB-MDR. Las contribuciones en general estuvieron de acuerdo con la recomendación preliminar favorable a la incorporación de delamanid para TB-XDR y no se presentó nueva evidencia. El Plenario de Conitec consideró que había razones suficientes para cambiar la recomendación preliminar e incluyó los pacientes con TB-MDR en su recomendación sobre delamanid en combinación con un régimen de base optimizado.

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 delamanid para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y tuberculosis extremadamente resistente a medicamentos, condicionado a la presentación de datos de la vida real y según lo recomendado por el Ministerio de Salud. Los miembros de Conitec consideraron que a pesar de las limitaciones de la evidencia disponible sobre el uso de delamanid, su incorporación representa una nueva opción terapéutica para pacientes con resistencia, contraindicación o toxicidad a los medicamentos actualmente disponible en SUS para el tratamiento de TB-MDR y TB-XDR. El Registro de Deliberación N° 539/2020 fue firmado.

Decisión: Incorporar delamanid para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y tuberculosis 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° 33, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 164, sección 1, página 133, el 26 de agosto de 2020.

