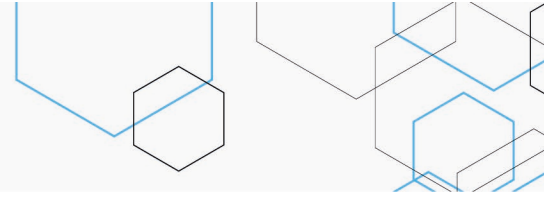


Ocrelizumab para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) como alternativa o contraindicación al natalizumab



Tecnología: Ocrelizumab (Ocrevus®).

Indicación: Esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR).

Demandante: Productos Roche Químicos y Farmacéuticos S.A. (Brasil).

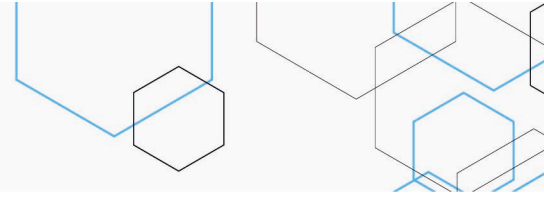
Introducción: La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa que afecta la sustancia blanca y gris del Sistema Nervioso Central (SNC). Se presenta con mayor frecuencia en personas de 20 a 50 años, con un pico a los 30 años, pero es menos común fuera de este grupo de edad. Se estima que esta enfermedad afecta entre 2,0 y 2,5 millones de personas en el mundo. En Brasil tiene una prevalencia media de 8,69/100.000 habitantes y, como en el mundo, la prevalencia varía según la región de residencia del paciente: es menor en el Nordeste y mayor en el Sur. La evolución de la enfermedad, la gravedad y los síntomas no son uniformes y puede presentarse desde formas menos activas hasta extremadamente agresivas.

Pregunta: ¿Ocrelizumab es eficaz, seguro y costo-efectivo en pacientes con EMRR en comparación con natalizumab?

Evidencias científicas: A partir de la pregunta de investigación estructurada del demandante, se seleccionaron cinco revisiones sistemáticas con metaanálisis en red comparando fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con EMRR. No se encontró una comparación directa entre natalizumab y ocrelizumab, por lo que se consideraron evidencias indirectas para comparar los dos tratamientos. Para los resultados primarios de la tasa anualizada de brotes y la incidencia de efectos adversos graves, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ocrelizumab y natalizumab, y para el resultado de la proporción de pacientes sin brotes, ocrelizumab no presentó ventajas frente a otros tratamientos. En la evaluación de la seguridad, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos para la interrupción debido a efectos adversos. La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios se realizó mediante la herramienta AMSTAR 2 y, como resultado, Xu et al. (2018), Li et al. (2019) y Lucchetta et al. (2019) tuvieron una calidad metodológica críticamente baja, McCool et al. (2019), baja, y Lucchetta et al., (2018) alta.

Evaluación económica: El demandante presentó un análisis de minimización de costes, considerando la equivalencia de eficacia entre natalizumab y ocrelizumab en el primer año y los siguientes. Considerando el coste de los medicamentos y los costes directos (premedicación, administración, seguimiento, manejo de los efectos adversos y los brotes en EM), la diferencia de coste entre ocrelizumab y natalizumab fue estimada en -R\$ 683,69 en el primer año y -R\$ 841,64 en los años siguientes. Sin tener en cuenta el coste de administración y recalculando el coste del tratamiento de brotes, la diferencia sería de -R\$ 412,18 y -R\$ 536,13, respectivamente. En el análisis de sensibilidad, considerando un escenario con impuestos sobre ocrelizumab, el coste incremental frente a natalizumab fue estimado por el demandante en R\$ 7.982,84 en el primer año y R\$ 7.824,89 en los años siguientes. Sin tener en cuenta el coste de administración y recalculando el coste del manejo de brotes, la diferencia sería de R\$ 8.254,35 y R\$ 8.130,40, respectivamente.

Análisis de impacto presupuestario: El demandante desarrolló un análisis de impacto presupuestario para estimar el impacto de la incorporación de ocrelizumab para el tratamiento de EMRR como alternativa al natalizumab, desde la perspectiva del Sistema Único de Salud (SUS) y con un horizonte temporal de cinco años. Entre los escenarios propuestos, el escenario que prevé la adopción gradual de ocrelizumab es el más cercano a la realidad y, por lo tanto, permite una mejor estimación del impacto presupuestario de su incorporación en el ámbito del SUS. En este escenario, considerando todos los costes médicos directos, el impacto presupuestario sería entre R\$ 374.260.086,22 (sin



impuestos) y R\$ 449.633.934,38 (con impuestos) en cinco años. Recalculando el valor para reducir las incertidumbres del modelo, los costes de incorporación de ocrelizumab se estimaron entre R\$ 364.423.070,70 (sin impuestos) y R\$ 443.708.712,23 (con impuestos) en cinco años. Finalmente, considerando solo el coste de compra de los medicamentos, el impacto presupuestario de incorporación de ocrelizumab en cinco años se estimó en R\$ 435.679.744,80 (con impuestos), es decir, un coste incremental de R\$ 77,5 millones para el sistema de salud.

Recomendaciones internacionales: Todas las agencias evaluadas recomiendan ocrelizumab para el tratamiento exclusivo de EMRR con enfermedad activa definida por características clínicas y de imagen. También se establecieron algunas condiciones relacionadas con la reducción de precios, la inclusión en programas especiales de suministro de medicamentos y la contraindicación a otros tratamientos.

Escaneo del horizonte tecnológico: Se identificaron seis medicamentos potenciales para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) como alternativa o contraindicación al natalizumab. Entre estos seis medicamentos, dos tienen registro en la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por su sigla en inglés) desde 2019.

Consideraciones: Actualmente en Brasil hay varios fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incorporados en el SUS para el tratamiento de la EM. Sin embargo, para pacientes con alta actividad de la enfermedad, se encuentran disponibles fingolimod y natalizumab, que tienen contraindicaciones y efectos adversos graves relacionados. En el análisis de las evidencias, se identificaron cinco revisiones sistemáticas con metaanálisis en red que evaluaron la eficacia y seguridad de ocrelizumab en el tratamiento de EMRR, y no se encontró una comparación directa entre natalizumab y ocrelizumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los resultados evaluados entre ocrelizumab y natalizumab, lo que demuestra que no hay superioridad, pero equivalencia de eficacia entre ellos. Considerando la equivalencia del precio del tratamiento entre las dos tecnologías propuesta por el demandante, y con la exención de impuestos sobre el ocrelizumab, su incorporación puede ser una alternativa al natalizumab para pacientes con intolerancia, sin respuesta o con contraindicación a las tecnologías actualmente disponibles en el SUS. Sin embargo, la seguridad del ocrelizumab, una de las supuestas ventajas frente al natalizumab, aún no ha sido demostrada a largo plazo.

Recomendación inicial: Conitec, en su 88ª Reunión Ordinaria, el 9 de julio de 2020, recomendó la no incorporación de ocrelizumab en el ámbito del SUS para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) como alternativa o contraindicación al natalizumab. La recomendación tuvo en cuenta que los medicamentos tienen equivalencia terapéutica y diferentes costos de tratamiento. Si bien el demandante propuso la donación de dosis de ocrelizumab, correspondiendo a los costes con su compra, la operacionalización de la propuesta resultaría inviable en vista del marco legal y logístico del SUS. Por lo tanto, considerando la similar eficacia y los precios propuestos, ocrelizumab no demostró una relación costo-efectividad favorable que justifique su incorporación a la lista de medicamentos disponibles en el SUS para el tratamiento de la EMRR.

Consulta pública: La Consulta Pública N° 36 se llevó a cabo del 4 al 24 de agosto de 2020. Se recibieron 5.601 contribuciones, de las cuales 190 eran contribuciones técnico-científicas y 5.411 contribuciones de experiencia u opinión. En relación a las contribuciones técnico-científicas, el 93% no estuvo de acuerdo con la recomendación preliminar y los principales argumentos fueron: la seguridad del ocrelizumab frente al natalizumab; cuando hay necesidad de cambiar el natalizumab; impacto en la

vida del paciente; su efectividad; y como una alternativa para pacientes con alta actividad de la enfermedad según las evidencias científicas; también se ha mencionado sobre los costes indirectos y directos, el coste de las tecnologías y la demanda insatisfecha. Para las contribuciones de experiencia u opinión, el 88% no estuvo de acuerdo con la recomendación preliminar.

Recomendación Final: Los miembros de Conitec presentes en la 90ª Reunión Ordinaria, el 3 de septiembre de 2020, decidieron por unanimidad no recomendar la incorporación de ocrelizumab en el ámbito del SUS para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) como alternativa o contraindicación al natalizumab. Se consideró que la propuesta de paridad de costos entre ocrelizumab y natalizumab estaba condicionada a la exención de impuestos y la donación de dosis de ocrelizumab. Sin embargo, puesto que la lista de medicamentos no se ha actualizado desde 2014, no se recomienda hacer estimaciones económicas basándose en la exención de impuestos, y la donación propuesta no asegura un compromiso a largo plazo. Por lo tanto, considerando que hay otras alternativas para EMRR disponibles, no se justifica la incorporación de una tecnología más costosa que no presenta evidencia de superioridad terapéutica. El Registro de Deliberación N° 555/2020 fue firmado.

Decisión: No incorporar ocrelizumab para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) como alternativa o contraindicación al natalizumab, en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 41, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 182, sección 1, página 159, el 22 de septiembre de 2020.

