



Informe de **Recomendación**

Nº 569

PROCEDIMIENTOS

OCTUBRE/2020

Natalizumab para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) después del primer fracaso terapéutico

Brasília – DF
2022

Tecnología: Natalizumab (Tysabri®).

Indicación: Tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) después del primer fracaso terapéutico como alternativa al fingolimod.

Demandante: *Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.*

Introducción: La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa que suele afectar a los adultos jóvenes y es dos veces más frecuente en mujeres. En Brasil tiene una prevalencia media de 8,69/100.000 habitantes. La evolución de la enfermedad, la gravedad y los síntomas no son uniformes y puede presentarse desde formas menos activas hasta extremadamente agresivas. La EM se puede clasificar en tres formas según la progresión de la discapacidad y la incidencia de brotes. En Brasil el tratamiento farmacológico está destinado solo a personas con EMRR, con seis medicamentos disponibles en cuatro líneas de tratamiento, y se recomienda natalizumab como una opción de cuarta línea.

Pregunta: ¿Natalizumab es eficaz y seguro en el tratamiento de EMRR, después del primer fracaso terapéutico, en comparación con fingolimod?

Evidencias científicas: Se identificaron tres Revisiones Sistemáticas (RS) con metanálisis en red que evaluaron la eficacia y seguridad de varios fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) en el tratamiento de EMRR, así como 21 estudios observacionales que compararon la efectividad de natalizumab frente a fingolimod. Con respecto a los resultados primarios de eficacia, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes a favor del natalizumab en una de las RS incluidas (Lucchetta et al., 2018). En cuanto al resultado de incidencia de brotes evaluado a los 12 y 24 meses, no hubo diferencia entre los tratamientos a los 12 meses (Tramacere et al., 2015); y a los 24 meses se obtuvieron resultados contradictorios con Tramacere et al. (2015) a favor del natalizumab, mientras Li et al. (2019) no encontraron diferencias entre las intervenciones. Con respecto a la efectividad, se realizaron 17 metanálisis de los 21 estudios observacionales incluidos. Entre los resultados primarios evaluados, se demostró la superioridad de natalizumab, con significación estadística, para el resultado de ausencia de brotes en 12 meses, incluso en el análisis de subgrupos (individuos con alta actividad o no). Sin embargo, este beneficio no parece mantenerse para todos los pacientes a largo plazo, ya que a los 24 meses el metanálisis mostró un efecto protector del natalizumab solo para pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad. Los resultados secundarios de efectividad que demostraron superioridad de natalizumab solo se expresaron en pacientes con alta actividad de la enfermedad, por lo que no es posible inferir que el tratamiento con natalizumab deba extenderse, en las mismas proporciones, a todos los pacientes con EMRR. En cuanto a la seguridad, la mayoría de los estudios solo evaluaron la interrupción del tratamiento en menos de 24 meses. Sin embargo, la seguridad es un aspecto muy importante a considerar durante el uso de natalizumab, principalmente en relación con el desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LEMP) después de dos años de tratamiento con natalizumab. A este respecto, cabe señalar que el estudio de Oshima et al. (2019) demostró que natalizumab (OR 115,72; IC del 95%: 83,83-159,74; $p < 0,001$) tiene una probabilidad significativamente mayor que el fingolimod (OR 4,98; IC del 95%: 3,64-6,81) para la incidencia de LEMP.

Evaluación económica: El demandante presentó un análisis de costo-efectividad con base en un modelo de Markov con un horizonte temporal de 50 años. El resultado de efectividad considerado en el modelo fueron los años de vida ajustados por calidad (QALY, por sus siglas en inglés) y los resultados económicos fueron los costos médicos directos. Los datos utilizados fueron extraídos de estudios publicados o no publicados, con las mismas probabilidades de transición durante todo el horizonte

temporal. La evaluación resultó en un escenario de mayor costo y mayor efectividad para natalizumab en comparación con fingolimod, con una relación costo-efectividad incremental de aproximadamente R\$ 29 mil por QALY ganado.

Análisis de impacto presupuestario: El demandante presentó un análisis de impacto presupuestario para estimar el impacto de anticipar el uso de natalizumab después del primer fracaso terapéutico, con un horizonte temporal de cinco años. La estimación de la población elegible se realizó utilizando la base de datos del Sistema de Informaciones Ambulatorias del Sistema Único de Salud (SIA-SUS), y una tasa de crecimiento anual de pacientes observada de enero de 2017 a diciembre de 2018 (4,6%) para proyectar la población durante el horizonte temporal de cinco años. Además, en base a la evidencia encontrada, se estimó la población con EMRR con alta actividad de la enfermedad que podría beneficiarse del uso de natalizumab después del primer fracaso terapéutico, y la interrupción del tratamiento en el 57% de los pacientes tras dos años de uso de natalizumab, en referencia a la proporción de pacientes que presentan anticuerpos anti-VJC (Virus John Cunningham). Así, considerando la anticipación de natalizumab para pacientes con alta actividad de la enfermedad, se estimó un impacto presupuestario de R\$ 4,86 millones en el primer año, llegando a R\$ 7,14 millones en el quinto año, lo que representaría un costo incremental de R\$ 32,4 millones en cinco años.

Recomendaciones internacionales: El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomienda natalizumab como una opción para el tratamiento de pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad. La *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomienda el uso de natalizumab para los pacientes con EMRR con diagnóstico establecido de EM y que cumplen con criterios específicos, como fracaso del tratamiento con al menos dos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. El *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomienda natalizumab para el tratamiento inicial y continuo de la EMRR clínicamente definida en pacientes ambulatorios de 18 años de edad o más. El *Scottish Medicines Consortium* (SMC) no recomienda natalizumab como una opción para el tratamiento de pacientes con EMRR.

Escaneo del horizonte tecnológico: Se identificaron seis medicamentos potenciales para pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente después del primer fracaso terapéutico; hasta el momento ninguno de ellos tiene registro en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (Anvisa), en los Estados Unidos o en la Europa.

Consideraciones: La evidencia presentada demostró los beneficios del tratamiento con natalizumab, principalmente en pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad. Sin embargo, los resultados encontrados para los pacientes sin alta actividad de la enfermedad fueron similares a los obtenidos con el comparador (fingolimod). Teniendo en cuenta el perfil de seguridad de natalizumab y la evidencia de eficacia y efectividad, es posible que su uso supere los riesgos solo en pacientes con EMRR con alta actividad de la enfermedad, ya que tienen un peor pronóstico para la progresión de la enfermedad.

Recomendación inicial: Conitec, en su 88ª Reunión Ordinaria, el 9 de julio de 2020, recomendó la no expansión del uso de natalizumab en el ámbito del SUS para el tratamiento de EMRR después del primer fracaso terapéutico, como alternativa al fingolimod. Se consideró que la evidencia presentada demostró la superioridad de natalizumab solo para pacientes con alta actividad de la enfermedad (en el resultado de ausencia de brotes después de 24 meses de tratamiento). Sin embargo, actualmente el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT) para la Esclerosis Múltiple no prevé esta clasificación. Además, se consideraron el impacto presupuestario incremental de 32 millones en cinco años y los problemas de seguridad relacionados con el riesgo de LEMP con natalizumab.

Consulta pública: Se recibieron 706 contribuciones, de las cuales 87 eran contribuciones técnico-científicas y 619 contribuciones de experiencia u opinión de pacientes, familiares, amigos o cuidadores de pacientes, profesionales sanitarios o personas interesadas en el tema. Después del análisis de las contribuciones recibidas – en las que se reforzaron los beneficios clínicos del uso anticipado de natalizumab para el tratamiento de pacientes con alta actividad de la enfermedad –, y considerando la nueva propuesta de actualización del PCDT para la esclerosis múltiple – que toma en cuenta esta clasificación de la EMRR –, el Plenario de Conitec consideró que había razones suficientes para cambiar la recomendación preliminar sobre el tema.

Recomendación Final: Conitec, en su 91ª Reunión Ordinaria, el 8 de octubre de 2020, recomendó la expansión del uso de natalizumab para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad, de acuerdo con lo establecido por el Ministerio de Salud de Brasil. Se consideró que la evidencia presentada demostró la superioridad de natalizumab para pacientes con alta actividad de la enfermedad, y que la actual propuesta de actualización del PCDT para la esclerosis múltiple aborda esta clasificación de la enfermedad.

Decisión: Ampliar el uso de natalizumab para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con alta actividad de la enfermedad, de acuerdo con lo establecido por el Ministerio de Salud, en el ámbito del Sistema Único de Salud - SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 49, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 217, sección 1, página 144, el 13 de noviembre de 2020.

