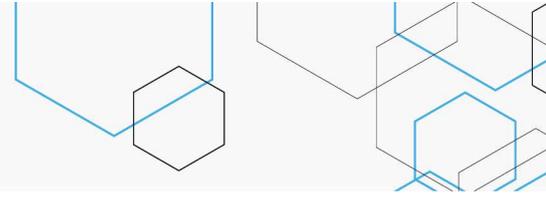


Rifapentina más isoniazida para el tratamiento de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB)



Tecnología: Rifapentina más isoniazida (esquema 3HP).

Indicación: Infección Latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB).

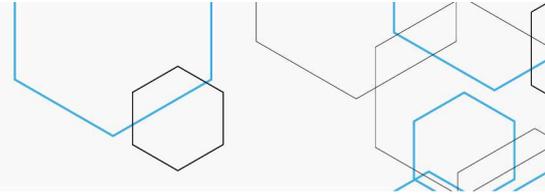
Demandante: Secretaría de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud de Brasil (SVS/MS).

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. Personas con ILTB pueden permanecer sin desarrollar la enfermedad activa durante años, pero pueden sufrir la activación de la TB a lo largo de la vida en situaciones de deterioro del sistema inmunitario. El tratamiento de la ILTB disponible en el Sistema Único de Salud (SUS) se realiza con isoniazida a una dosis diaria y en forma autoadministrada por largos períodos de tiempo, lo que dificulta la adherencia y finalización del tratamiento. El esquema rifapentina más isoniazida semanal durante tres meses administrado bajo observación directa, conocido como 3HP, se ha utilizado como alternativa terapéutica a los tratamientos a largo plazo con isoniazida porque ofrece ventajas de dosificación. En el presente Informe Técnico se presenta la evaluación del esquema 3HP en comparación con el tratamiento con isoniazida disponible en el SUS para el tratamiento de la ILTB, respondiendo a la demanda de la SVS/MS por la Nota Técnica N° 14/2019-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: ¿El régimen terapéutico isoniazida más rifapentina durante 3 meses (3HP) es eficaz, seguro y costo-efectivo en comparación con el esquema isoniazida durante 9 meses (9H) para el tratamiento de pacientes con Infección Latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB)?

Evidencias científicas: Se recuperaron siete referencias, de las cuales dos eran Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) y cinco estudios observacionales. Los estudios presentaron resultados estadísticamente significativos favoreciendo el esquema 3HP en comparación con el esquema 9H para el resultado de finalización del tratamiento (razón de posibilidades [OR, *odds ratio*] = 2,92; intervalo de confianza [IC] del 95% = 2,07-4,12; I2 = 57%; p = 0,03). En relación a la reactivación de la tuberculosis, los resultados de los estudios estuvieron a favor de 3HP, pero sin significación estadística (riesgo relativo [RR] = 0,47; IC del 95% = 0,2-1,12; p = 0,09). En el resultado de la interrupción debido a Eventos Adversos (EA), los síntomas similares a los de la gripe fueron el EA más frecuente en los pacientes tratados con el esquema 3HP y la hepatotoxicidad fue el EA más frecuente para el esquema 9H. Los resultados de los estudios indicaron tasas de hepatotoxicidad clínicamente relevante (Grado 3 y 4) en pacientes tratados con el esquema 3HP oscilando entre el 0% y el 1,5%, y tasas más altas en pacientes tratados con el esquema 9H oscilando entre el 1,2% y el 5,3% (Anexo 1).

Evaluación económica: El esquema 3HP fue un poco menos costoso y más eficaz que el 9H, resultando más costo-efectivo. En comparación con el esquema 3HP, el 9H presentó una Razón Costo-Efectividad Incremental (RCEI) de R\$ 1.661,93 por año de vida ajustado por calidad (QALY por su sigla en inglés), por lo que se estimó que la incorporación del esquema 3HP en el SUS resultaría en ahorros de costos por QALY (Anexo 2).



Análisis de impacto presupuestario: Se desarrolló un modelo de impacto presupuestario para estimar los gastos derivados de la incorporación de 3HP en el ámbito del SUS con un horizonte temporal de cinco años (2020 a 2024). En el primer escenario, el impacto presupuestario incremental para la incorporación de 3HP sería de aproximadamente R\$ 1 millón en 2020 y R\$ 7,6 millones en cinco años en relación con el escenario base. En el escenario con un descuento global para la rifapentina, el impacto presupuestario incremental para la incorporación de 3HP sería de aproximadamente R\$ 40 mil en 2020 y R\$ 292 mil en 5 años (Anexo 3).

Recomendaciones internacionales: No se encontraron recomendaciones para la evaluación de 3HP en el tratamiento de la ILTB por parte de siete agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).

Escaneo del horizonte tecnológico: No se encontraron medicamentos en fase de desarrollo clínico (ensayos clínicos de fase 3 o 4) para el tratamiento de la tuberculosis latente.

Consideraciones: Se consideró que el uso de 3HP se asocia a una mayor tasa de finalización del tratamiento de la ILTB y se muestra como una alternativa segura en comparación con el tratamiento disponible en el SUS. Además, la incorporación de 3HP ha demostrado ser viable, costo-efectiva y con un bajo impacto presupuestario incremental, sin limitaciones importantes relacionadas con la implementación y aceptabilidad.

Recomendación inicial: Conitec, en su 86ª Reunión Ordinaria, el 5 de marzo de 2020, decidió someter la materia a consulta pública con una recomendación preliminar favorable a la incorporación de rifapentina, para ser utilizada en combinación con isoniazida en el esquema 3HP, para el tratamiento de pacientes con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB), en el ámbito del SUS.

Consulta pública: La consulta pública N° 14/2020 se llevó a cabo del 26 de marzo al 14 de abril de 2020. Se recibieron 655 contribuciones, de las cuales 20 eran contribuciones técnico-científicas y 635 contribuciones de experiencia u opinión. Todas las contribuciones técnico-científicas estuvieron de acuerdo con la recomendación preliminar de Conitec. En relación a las contribuciones de experiencia u opinión, el 99,7% (n = 633) estuvo de acuerdo y el 0,3% (n = 2) no estuvo de acuerdo o en desacuerdo. No hubo ninguna contribución que estuviera en desacuerdo con la recomendación preliminar. Los temas más mencionados en las contribuciones fueron la facilidad de adherencia, el menor tiempo de tratamiento, la dosificación semanal y la reducción de eventos adversos. Después del análisis de las contribuciones recibidas, el Plenario de la Conitec, en la 87ª Reunión Ordinaria, consideró que hubo una gran coincidencia y no había razones para cambiar la recomendación preliminar.

Recomendación Final: Los miembros de Conitec presentes en la 87ª Reunión Ordinaria, el 3 de junio de 2020, decidieron por unanimidad recomendar la incorporación de rifapentina, para ser utilizada en combinación con isoniazida en el esquema 3HP, para el tratamiento de pacientes con Infección Latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB), en el ámbito del SUS. El Registro de Deliberación N° 518/2020 fue firmado.

Decisión: Incorporar rifapentina más isoniazida para el tratamiento de la Infección Latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 19, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 112, sección 1, página 143, el 15 de junio de 2020.

