Conitec

Relatório de **recomendação**

Nº 547

MEDICAMENTO

Agosto/2020

Delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva

Brasília – DF

2020

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-3466
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

Daniel da Silva Pereira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges

Revisão

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Luís Meffe Andreoli

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto n° 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir

critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 8
2. CONFLITOS DE INTERESSE 8
3. RESUMO EXECUTIVO 9
4. INTRODUÇÃO 11
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 12
6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA 14
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 15
   7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia 15
   7.1.1 Sucesso do Tratamento em 30 meses 15
   7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia 15
   7.2.1 Prolongamento do Intervalo QT 16
   7.2.2 Mortalidade relacionada à tuberculose 16
   7.2.3 Eventos Adversos Graves 16
   7.2.4 Desenvolvimento de resistência à delamanida 16
   7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE) 17
   7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 17
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 18
   8.1 Avaliação econômica 18
   8.2 Impacto orçamentário 19
9. ACEITABILIDADE 20
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 21
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 21
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 23
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS 23
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 24
15. CONSULTA PÚBLICA 24
   15.1 Contribuições técnico-científicas 25
   15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião 27
   15.3 Avaliação global das contribuições 30
16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 31
17. DECISÃO 31
18. REFERÊNCIAS 32

1. APRESENTAÇÃO 34
2. CONFLITOS DE INTERESSE 34
3. RESUMO EXECUTIVO 35
4. CONTEXTO 36
4.1 Objetivo do parecer 36
4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico 36
5. PERGUNTA DE PESQUISA 36
5.1 População 37
5.2 Intervenção 38
5.3 Comparador 39
5.4 Desfechos 40
5.5 Tipos de estudo 40
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS 40
6.1 Termos de busca e bases de dados 40
6.2 Seleção de estudos 41
6.3 Caracterização dos estudos selecionados 44
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA 44
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS 45
8.1 Sucesso do Tratamento em 30 meses 46
8.2 Prolongamento do Intervalo QT 46
8.3 Mortalidade relacionada à tuberculose 46
8.4 Eventos Adversos Graves 46
8.5 Desenvolvimento de resistência à delamanida 47
8.6 Informações adicionais 47
8.7 Limitações gerais das evidências 47
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA 48
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS 51
11. REFERÊNCIAS 51
1. APRESENTAÇÃO 54
2. CONFLITOS DE INTERESSE 54
3. INTRODUÇÃO 55
4. MÉTODOS 56
4.1 População-alvo 56
4.2 Perspectiva 57
4.3 Comparadores 57

4.4 Horizonte temporal 57
4.5 Taxa de desconto 57
4.6 Desfechos de saúde 58
4.7 Eficácia 58
4.8 Estimativa de recursos e custos 58
4.9 Pressupostos 60
5. RESULTADOS 60
5.1 Análise de custo-minimização 60
5.2 Análise de sensibilidade 61
6. CONCLUSÕES 62
7. REFERÊNCIAS 63
1. APRESENTAÇÃO 65
2. CONFLITOS DE INTERESSE 65
3. INTRODUÇÃO 66
4. MÉTODOS 66
4.1 Perspectiva 66
4.2 Horizonte temporal 66
4.3 Preço proposto para incorporação 66
4.4 Custos de tratamento 67
4.4.1 Esquema atual - 8 Am Mfx Lzd Cfz PAS H^h/4 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Cfz PAS H^h 68
4.4.2 Esquema proposto - 6 Dlm Mfx Lzd Cfz PAS H^h/6 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Cfz PAS H^h 68
4.5 População 69
5. RESULTADOS 70
6. LIMITAÇÕES 72
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS 73
8. REFERÊNCIAS 74
15. ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS 32
16. ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA 52
17. ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 63

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da delamanida para o tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou com tuberculose com resistência extensiva (TB XDR) no SUS, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da delamanida, a ser utilizada como parte do regime de base otimizado, para o tratamento da TB-MDR e da TB-XDR, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Delamanida (Deltyba®)

Indicação: tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR)

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS.

Introdução: A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível que acomete prioritariamente os pulmões, e que é influenciada por fatores demográficos, sociais e econômicos. Quando resistente a drogas, a TB pode ser classificada como: resistência à rifampicina (TB-RR), quando a resistência à rifampicina é identificada somente por meio do teste rápido molecular para tuberculose e se desconhece o perfil de resistência para outras drogas; multirresistência (TB-MDR), havendo resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida; e resistência extensiva (TB-XDR), quando há resistência à rifampicina, isoniazida, a uma fluoroquinolona e aos injetáveis de segunda linha (amicacina, capreomicina ou canamicina). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que a incidência de TB RR/MDR, no Brasil, seja de 1,2 casos a cada 100 mil pessoas, uma taxa de 1,5% de novos casos. Em 2017, foram verificados 713 novos casos de TB RR/MDR e 2 casos de TB-XDR. Atualmente no SUS, os esquemas para TB-MDR devem conter: pelo menos quatro fármacos novos (não usados anteriormente); uma fluoroquinolona; um medicamento injetável; dois fármacos acompanhantes; pirazinamida; e etambutol. Quando não há quatro fármacos novos disponíveis, devem ser utilizados aqueles com menor experiência clínica, como a delamanida. Contudo, esta não se encontra incorporada no SUS. O presente documento relata a avaliação da delamanida, como parte do regime de base otimizado para o tratamento de pacientes com TB-MDR, após falha terapêutica prévia, ou com TB-XDR, em comparação ao regime sem delamanida, atualmente adotado no SUS, atendendo à demanda da SVS/MS por meio da Nota Técnica Nº 4/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS.

Pergunta: Delamanida é eficaz, segura e custo-efetiva, como parte do regime de base otimizado, no tratamento de pacientes adultos com tuberculose multirresistente ou com resistência extensiva, quando comparada ao regime de base otimizado sem delamanida?

Evidências clínicas: Foram incluídas quatro publicações, sendo um ensaio clínico randomizado (ECR), um estudo de extensão e dois estudos observacionais do tipo coorte. Contudo, apenas o ECR possuiu um grupo comparador, sendo considerada a principal evidência. Os desfechos de Sucesso do tratamento (RR = 0,991; IC95% = 0,872-1,127; p = 0,90); Prolongamento do intervalo QT (Com delamanida: 5,3%; n = 18); Sem delamanida: 2,9%; n = 5); Mortalidade (RR = 1,496; IC95% = 0,410-5,453; p = 0,54); Eventos adversos graves: RR = 0,944; IC95% = 0,698 - 1,276; e Resistência à delamanida (0,9%; n = 3), não apresentaram diferença estatisticamente significante entre os regimes de base otimizados com e sem delamanida. Desse modo, não foi possível observar superioridade ou inferioridade, quanto à eficácia e segurança, no uso da delamanida para o tratamento da TB-MDR. Todos os desfechos tiveram a qualidade da evidência julgada como moderada, com exceção do desenvolvimento de resistência à delamanida, que foi classificada como de baixa qualidade (Anexo 1).

Avaliação econômica: O regime de base otimizado com delamanida foi mais custoso do que o regime sem delamanida, com eficácia e segurança consideradas semelhantes. Comparado com o regime de base otimizado sem delamanida, o regime com delamanida apresentou um custo incremental de R$ 7.151,63, para o tratamento completo (18 meses) de pacientes com TB-MDR, após falha prévia, ou TB-XDR, no SUS (Anexo 2).

Análise de impacto orçamentário: Para estimar o impacto orçamentário da incorporação da delamanida, considerou-se uma taxa de difusão de 100% desde o primeiro ano de incorporação até o quinto ano (2021 - 2025). No cenário principal, no qual se considerou a média de pacientes que falharam ao tratamento de TB-MDR ou que trataram para TB-XDR nos últimos anos (n = 43), verificou-se um impacto orçamentário incremental de R$ 1.529.849,49, acumulados ao longo dos cinco anos de incorporação. Este valor pode variar entre R$ 640.402,11 e R$ 1.823.251,35, a depender da variação cambial e da população elegível ao uso da delamanida (Anexo 3).

Recomendações internacionais: Não foram encontradas recomendações para a avaliação da delamanida no tratamento da TB-MDR por outras sete agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), com o comparador adotado neste relatório. Contudo, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), ao comparar com o regime de base otimizado contendo a bedaquilina, concluiu que a utilização de delamanida, como parte do regime de base otimizado, não demonstrou ganho clínico no tratamento de TB-MDR.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: A busca detectou seis tecnologias para compor o esquema terapêutico do tratamento da TB-MDR, tais como clofazimina, canamicina, cicloserina, sutezilida, pretomanide e protionamida, que estão em fase 3 ou 4 de pesquisa clínica para tratamento da TB-MDR e TB-XDR.

Considerações finais: Concluiu-se que o uso de delamanida, como parte de um regime de base otimizado, possui eficácia e segurança semelhantes ao regime de base otimizado sem delamanida. Além disso, o regime com delamanida se mostrou mais custoso na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário. Apesar da escassez de evidências e maior custo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda seu uso em pacientes com TB-MDR ou TB-XDR, quando já não é possível compor um esquema terapêutico adequado com os medicamentos anteriormente disponíveis, como ocorre no Brasil. Isto indica que haverá boa aceitabilidade da tecnologia pelas partes interessadas e sem importantes barreiras na implementação deste.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 87ª Reunião Ordinária, no dia 04 de junho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da delamanida, como parte do regime de base otimizado, para o tratamento de pacientes com tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), condicionada ao monitoramento e apresentação dos dados de vida real, efetividade e segurança, da utilização de delamanida pela população brasileira e conforme critérios estabelecidos em protocolo do Ministério da Saúde.

Consulta pública: Foram recebidas 21 contribuições, sendo quatro técnico-científicas e 17 sobre experiência ou opinião. Destas, 19 concordaram com a recomendação inicial da Conitec e apenas duas não concordaram nem discordaram. Os assuntos mais citados foram: importância de se incorporar mais uma opção terapêutica para tuberculose resistente, sua eficácia em associação a outros medicamentos, o fato de delamanida ser oral contribuir para a adesão ao tratamento, redução do tempo de tratamento com delamanida e a incorporação de delamanida para os pacientes com TB-MDR também. Em geral, as contribuições concordaram com a incorporação de delamanida para TB-XDR e não acrescentaram novas evidências. O Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão concordou em incluir a população com TB-MDR em sua recomendação sobre a delamanida, como parte do regime de base otimizado.

Recomendação final da Conitec: o Plenário da Conitec, em sua 89ª Reunião Ordinária, no dia 05 de agosto de 2020, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva, condicionado a apresentação de dados de vida real e conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram que apesar das limitações das evidências disponíveis sobre a utilização de delamanida, sua incorporação pode contemplar os pacientes que necessitam de uma nova opção terapêutica devido a resistência, contraindicação ou toxicidade aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de TB-MDR e TB-XDR. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 539/2020.

Decisão: Incorporar a delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva, condicionado a apresentação de dados de vida real e conforme preconizado pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 33, publicada no Diário Oficial da União nº 164, seção 1, página 133, em 26 de agosto de 2020.

4. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível que acomete prioritariamente os pulmões, causada por uma bactéria denominada *Mycobacterium tuberculosis*, conhecida como bacilo de *Koch* (BK). Esta é transmitida pela inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de um doente com tuberculose ativa pulmonar ou laríngea. A probabilidade de uma pessoa ser infectada depende de fatores exógenos. Entre eles, a infectividade do caso-fonte, a duração do contato e o tipo de ambiente partilhado. Estima-se que uma pessoa com baciloscopia positiva infecte de 10 a 15 pessoas em média, em uma comunidade, durante um ano (1).

A transmissão e adoecimento por TB são influenciados por fatores demográficos, sociais e econômicos. Dentre eles, destacam-se: a urbanização crescente e desordenada; a desigualdade na distribuição de renda; moradias precárias e superlotação; a insegurança alimentar; a baixa escolaridade; bem como a dificuldade de acesso aos serviços e bens públicos, que contribuem na manutenção e propagação da doença (1).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que o Brasil tenha apresentado no ano de 2018 uma incidência de TB de 45 casos por 100 mil pessoas. Especificamente quanto à TB resistente à rifampicina e à múltiplos medicamentos (TB RR/MDR), o Brasil demonstrou uma incidência de 1,2 casos a cada 100 mil pessoas, o que representou uma taxa de 1,5% de novos casos (excluindo-se os casos previamente tratados). Também se observou que em 2017 a taxa de sucesso do tratamento de casos de TB novos e reincidentes foi 71% (n = 78.652), enquanto que para os casos de TB RR/MDR foi 61% (n = 546) e 41% (n = 17) para TB extensivamente resistente (XDR), em 2016 (2). Por meio do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB), em 2017 foram verificados 246 casos novos de monorresistência, 80 de polirresistência, 713 de multidrogarresistência ou resistência à rifampicina e 2 casos de resistência extensiva (1).

Ademais, a resistência na TB é classificada como (1):

• Monorresistência: resistência a somente um fármaco antituberculose, em especial quando envolve a rifampicina ou a isoniazida;

• Polirresistência: resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina e isoniazida;

• Resistência à rifampicina (TB RR): resistência à rifampicina identificada por meio do Teste Rápido Molecular (TRM) para TB exclusivamente (ainda sem Teste de Sensibilidade (TS), portanto sem outras resistências conhecidas);

• Multirresistência (TB MDR): resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida, os dois mais importantes fármacos para o tratamento da TB;

• Resistência extensiva (TB XDR): resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e aos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).

Desse modo, a TB-MDR, por definição, engloba os pacientes com resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida. Quando estes passam a ser resistentes a alguma fluoroquilona e aos injetáveis de segunda linha, como amicacina, canamicina ou capreomicina, passam a ser classificados como TB-XDR. Contudo, na prática clínica, indivíduos com mono e polirresistência também podem ser tratados com o regime terapêutico adotado para TB-MDR, nos casos em que há a suspeita de que estes serão, de fato, diagnosticados com TB-MDR (1).

Especialmente no caso dos pacientes com TB-XDR, é comum que estes estejam submetidos a anos de tratamento da TB, com abandonos do tratamento e falhas terapêuticas sucessivas. Por isso, há importante dificuldade no sucesso do tratamento desses pacientes e grandes limitações quanto às opções terapêuticas disponíveis para se construir um regime de tratamento ao qual o paciente responda satisfatoriamente (1).

O regime de base otimizado, com o qual delamanida deve ser utilizada, se trata do esquema terapêutico montado com pelo menos quatro fármacos não utilizados anteriormente pelo paciente, sendo uma fluoroquinolona (levofloxacino ou moxifloxacino), um injetável (amicacina, capreomicina ou estreptomicina), dois fármacos acompanhantes (etionamida, terizidona, linezolida ou clofazimina), pirazinamida e etambutol, os quais podem ser trocados a depender do perfil de resistência medicamentosa individual dos pacientes.

Segundo a mais recente recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), em sua publicação sobre o tratamento da tuberculose drogarresistente, a delamanida faz parte do grupo de medicamentos a serem utilizados quando os fármacos dos grupos anteriores não puderem ser usados. Assim, a delamanida viria a ser um novo medicamento disponível para compor um esquema de tratamento adequado, em pacientes com TB-MDR ou TB-XDR, podendo substituir algum dos medicamentos inicialmente utilizados que, ao longo do tratamento, não puderam mais ser considerados no esquema terapêutico por conta de resistência desenvolvida contra estes (2).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Atualmente, delamanida não possui registro na Anvisa. Contudo, se enquadra no § 5º, do art. 8º da Lei 9782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais). Assim, as informações abaixo descritas estão de acordo com a bula do medicamento registrada na *European Medicines Agency* (EMA), agência reguladora europeia (3).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Delamanida
Nome comercial	Deltyba®
Apresentação	Comprimido revestido de 50 mg
Detentor do registro	Sem registro na Anvisa
Fabricante	Otsuka Novel Products GmbH
Indicação aprovada (EMA/Europa)	Delamanida é indicada para utilização como parte de um regime de combinação adequado, na tuberculose pulmonar multirresistente (MDR-TB) em doentes adultos quando não se consegue de outra forma compor um regime eficaz de tratamento, por motivos de resistência ou tolerabilidade
Indicação proposta	Tratamento da tuberculose multirresistente em adultos, como parte do regime de base otimizado, quando o regime terapêutico atualmente adotado não for eficaz, seja por resistência ou intolerância
Posologia e Forma de Administração	A administração de delamanida em adultos deve ser feita via oral, na dose de 100 mg (dois comprimidos), duas vezes ao dia, durante 24 semanas. Além disso, delamanida deve fazer parte de um regime combinado apropriado (ou regime de base otimizado) para o tratamento da TB-MDR. Este regime combinado deve continuar após a conclusão do tratamento de 24 semanas com delamanida, de acordo com as orientações da OMS
Preços unitários propostos	USD 2,53 por comprimido, segundo catálogo de produtos do *Global Drug Facility - Stop TB*. Assim, considerando 1 USD = R$ 4,39, o valor unitário é R$ 11,11, por comprimido (Anexos 2 e 3)

Fonte: Bula do medicamento Deltyba®, registrada na EMA.

Patente: Por meio de busca realizada na base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), em 27 de março de 2020, verificou-se que a delamanida está protegida por patente no Brasil, sob o número PI 0314344-9, tendo sido depositada em 10/10/2003 e concedida em 26/11/2019, com vigência até 26/11/2029. Além disso, também existe outro pedido em análise, sob o número PI 0613883-7, que foi depositada em 19/7/2006 e atualmente está em análise. Caso

seja concedida, valerá por 10 anos após a data de concessão. Ambos os pedidos foram depositados pela empresa fabricante, a Otsuka Pharmaceutical CO., LTD.

Contraindicações: hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes; albumina sérica < 2,8 g/dl; e uso concomitante a medicamentos indutores de CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina).

Cuidados e Precauções: orienta-se que delamanida só deve ser utilizada em um regime combinado apropriado para o tratamento de TB-MDR, conforme recomendado pela OMS. Observou-se prolongamento do intervalo QT em pacientes tratados com delamanida, por isso indivíduos com fatores de risco cardíaco, tais como prolongamento congênito do intervalo QT ou QTcF > 500 ms; histórico de arritmias cardíacas sintomáticas ou de bradicardias clinicamente relevantes; quaisquer quadros clínicos que predisponham para arritmia; alterações eletrolíticas, como hipocalemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia; e uso concomitante com medicamentos que prolonguem o intervalo QT, não devem utilizar delamanida. No caso de real necessidade do uso de delamanida em pacientes com hipoalbuminemia, em coadministração de fortes inibidores de CYP3A4 e quinolonas, deverá ser feita monitorização muito frequente com eletrocardiograma (ECG), ao longo de todo o período de tratamento com delamanida. O uso desse medicamento por pacientes com comprometimento hepático moderado a grave não é recomendado.

Eventos adversos: Os mais frequentes (incidência >10%) são náuseas (32,9%), vômitos (29,9%), cefaleia (27,6%), insônia (27,3%), tontura (22,4%), sibilo (16,5%), hipocalemia (16,2%), gastrite (15,0%), diminuição de apetite (13,1%) e astenia (11,3%). Os eventos adversos de especial interesse são o prolongamento do intervalo QT e palpitações.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a TB é a principal causa de morte por agente infeccioso no mundo, sendo o Brasil país prioritário para casos de TB e coinfecção TB-HIV. A tuberculose multirresistente (TB-MDR) é considerada um problema de saúde pública mundial, principalmente devido às limitações terapêuticas, graves eventos adversos dos tratamentos atuais e o longo tempo de tratamento. Para que o tratamento da tuberculose multirresistente seja eficaz há necessidade de se compor um esquema de tratamento com pelo menos cinco fármacos efetivos, nunca antes utilizados, sendo um deles um injetável, e com teste de sensibilidade informando ser sensível.

O Brasil, apesar de não ser considerado de alta carga para TB-MDR pela OMS, anualmente possui um número considerável de pessoas com falha ao primeiro tratamento de TB-MDR ou com TB-XDR, o que confere grande limitação dos medicamentos disponíveis para o sucesso de tratamento, além da necessidade de utilização de medicamentos injetáveis por longo período, com graves eventos adversos e, por vezes, irreversíveis, como insuficiência renal e surdez.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Todos os desfechos avaliados a seguir foram considerados pela Secretaria-Executiva da Conitec como clinicamente relevantes, dentre os desfechos disponíveis na literatura.

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Nos casos de TB-MDR e TB-XDR, podem ser avaliados os seguintes desfechos: negativação da baciloscopia, conversão de cultura de expectoração (CCE), sucesso do tratamento e tratamento completo. Contudo, para avaliação do regime de base otimizado com a delamanida, em comparação com o regime sem a delamanida, foi considerado como principal efeito desejável do tratamento o sucesso do tratamento, por se tratar de um desfecho clinicamente relevante. A metodologia utilizada para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no parecer técnico-científico anexado a este relatório (Anexo 1).

7.1.1 Sucesso do Tratamento em 30 meses

O sucesso do tratamento foi definido, por von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019), como CCE atingida ao final de 6 meses (tempo de utilização da delamanida) e a manutenção desta conversão ao final dos 30 meses de duração do acompanhamento. Nesse estudo, observou-se que 76,5% (n = 173) dos pacientes que utilizaram delamanida juntamente com o regime de base otimizado, e 77,2% (n = 78) daqueles que estavam no grupo com o regime sem delamanida, atingiram o desfecho de sucesso do tratamento, sem diferença estatisticamente significante entre ambos os grupos (RR = 0,991; IC95% = 0,872-1,127; p = 0,90).

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Dentre os desfechos disponíveis na literatura, considerou-se como principais efeitos indesejáveis da delamanida com o regime de base otimizado, em comparação com o regime sem a delamanida, o prolongamento do intervalo QT, mortalidade relacionada à tuberculose, eventos adversos (EA) graves e desenvolvimento de resistência à delamanida. Essas evidências foram avaliadas e discutidas detalhadamente no parecer técnico-científico citado (Anexo 1).

7.2.1 Prolongamento do Intervalo QT

Apontado como evento adverso de especial interesse, o prolongamento do intervalo QT foi verificado em 5,3% (n = 18) dos pacientes que utilizaram delamanida no regime de tratamento da TB-MDR e em 2,9% (n = 5) dos participantes do grupo sem delamanida. Este resultado demonstra que, de acordo com a medida pontual, o prolongamento do intervalo QT foi mais frequente nos pacientes que foram tratados com delamanida, assim como é destacado pela bula da delamanida.

7.2.2 Mortalidade relacionada à tuberculose

Com um seguimento de 30 meses (tempo máximo de acompanhamento do estudo), von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) verificaram que 2,6% (n = 9) dos pacientes do grupo com delamanida foram a óbito, relacionado à tuberculose, enquanto que tal evento ocorreu em 1,8% (n = 3) dos participantes que foram tratados no regime sem delamanida. Assim, constatou-se que não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos (RR = 1,496; IC95% = 0,410-5,453; p = 0,54).

7.2.3 Eventos Adversos Graves

Em relação à segurança, avaliada ao longo dos 30 meses, 26,1% (n = 89) dos pacientes alocados para o tratamento com delamanida, e 27,6% (n = 47) daqueles que estavam no regime sem delamanida, tiveram algum evento adverso grave, tal como distúrbios sanguíneos, linfáticos, cardíacos, auditivos, endócrinos, oculares, gastrointestinais, hepatobiliares, imunológicos, metabólicos, nervosos, psiquiátricos, renais, respiratórios, cutâneos, vasculares, neoplasias, infecções e alterações laboratoriais; todos de baixa frequência. O evento de maior importância foi o prolongamento do intervalo QT. A partir de um RR de 0,944 (IC95% = 0,698 - 1,276), verificou-se que não houve diferença estatisticamente significante entre os regimes com e sem delamanida, já que o resultado cruza a linha de não efeito.

7.2.4 Desenvolvimento de resistência à delamanida

A resistência à delamanida foi mensurada por meio do teste de sensibilidade nas culturas de expectoração dos pacientes que utilizaram delamanida. Esta foi avaliada em culturas positivas dentro de seis meses e culturas que eram negativas, mas após os seis meses, voltaram a ser positivas. Dos 341 pacientes alocados para o regime contendo delamanida, identificou-se que três (0,9%) desenvolveram resistência à delamanida.

7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Tabela 1). A avaliação completa está disponível no Anexo 1.

Todos os desfechos tiveram a qualidade da evidência julgada como moderada, com exceção do sucesso do tratamento, que foi considerado de alta qualidade, e do desenvolvimento de resistência à delamanida, classificado como de baixa qualidade, por conta do alto risco de viés relacionado à mensuração do desfecho (Tabela 1).

Tabela 1. Qualidade das evidências (GRADE).

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Sucesso do Tratamento em 30 meses	327 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Prolongamento do Intervalo QT	511 (1 ECR)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Mortalidade relacionada à tuberculose	511 (1 ECR)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Eventos Adversos Graves	511 (1 ECR)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Desenvolvimento de resistência à delamanida	341 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ BAIXA

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Tendo em vista que ambos os esquemas terapêuticos, com ou sem delamanida, não apresentaram diferença estatisticamente significante entre si, as evidências disponíveis indicam que os dois regimes podem ser considerados semelhantes entre si, em relação a eficácia e segurança.

Contudo, salienta-se que a escassez de evidências sugere que esta observação não necessariamente representa os reais efeitos da delamanida, como parte de um regime de base otimizado, no tratamento de pacientes com TB-MDR ou TB-XDR. A importância de se interpretar esses dados com cautela é reforçada pela constatação as diversas incertezas metodológicas do ECR, que dificultaram a comparabilidade entre os participantes de ambos os grupos e, consequentemente, podem ter afetado o real efeito da delamanida.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

A análise de custo-minimização mostrou que o regime de base otimizado com delamanida foi mais custoso do que o regime sem delamanida, com eficácia e segurança consideradas semelhantes. A análise completa está disponível no Anexo 2.

Comparado com o regime de base otimizado sem delamanida, o regime com delamanida apresentou um custo incremental de R$ 7.151,63 (Tabela 2), para o tratamento completo (18 meses) de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), no Sistema Único de Saúde (Anexo 2).

Tabela 2**.** Custo incremental do regime com delamanida em comparação com o regime sem delamanida, no tratamento de 18 meses.

Tipo de custo	**Custo sem delamanida – esquema atual**	**Custo com delamanida – esquema proposto**	**Custo Incremental**
Medicamentos	R$ 29.124,18	R$ 36.239,76	R$ 7.115,58
Procedimentos	R$ 3.535,54	R$ 3.571,59	R$ 36,05
Total	R$ 32.659,72	R$ 39.811,35	**R$ 7.151,63**

Na análise de sensibilidade determinística univariada, comparando ambos os regimes, as variáveis que mais afetaram a avaliação foram o custo do tratamento completo (18 meses) com delamanida, com ácido paraminossalicílico (PAS) e com linezolida, respectivamente. Assim, a análise de sensibilidade continuou a demonstrar que o regime de base

otimizado com delamanida é mais custoso que o regime de base otimizado sem a delamanida, no tratamento da TB-MDR, após falha prévia, e da TB-XDR.

8.2 Impacto orçamentário

Considerando o cenário em que 100% dos pacientes elegíveis iriam receber delamanida para o tratamento de TB-MDR, após falha prévia, e TB-XDR, desde o primeiro ano de incorporação no SUS, o impacto orçamentário incremental estimado da incorporação da delamanida, como parte do regime de base otimizado, em comparação ao regime sem delamanida é de aproximadamente R$ 1,5 milhão, ao longo dos cinco anos de incorporação (2021 - 2025) (Tabela 3).

Tabela 3. Impacto orçamentário da incorporação da delamanida para o tratamento da TB-MDR e TB-XDR.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário sem delamanida (Cenário base)*	Taxa de difusão para a delamanida	Impacto orçamentário com delamanida **	Impacto Orçamentário Incremental com delamanida **
2021	43	R$ 1.109.265,36	100%	R$ 1.415.235,26	R$ 305.969,90
2022	43	R$ 1.252.339,85	100%	R$ 1.558.309,75	R$ 305.969,90
2023	43	R$ 1.252.339,85	100%	R$ 1.558.309,75	R$ 305.969,90
2024	43	R$ 1.252.339,85	100%	R$ 1.558.309,75	R$ 305.969,90
2025	43	R$ 1.252.339,85	100%	R$ 1.558.309,75	R$ 305.969,90
Total em 5 anos		**R$ 6.118.624,76**		**R$ 7.648.474,25**	**R$ 1.529.849,49**

* Custo de tratamento com o regime de base otimizado sem delamanida, por paciente = R$ 29.124,18;

** Custo de tratamento com o regime de base otimizado com delamanida, por paciente = R$ 36.239,76;

Destaca-se que há limitações na análise de impacto orçamentário conduzida em razão da variação cambial do dólar que influencia na aquisição de medicamentos via organismos internacionais, o que poderia fazer com que o impacto orçamentário ficasse subestimado em um eventual aumento da moeda americana. Demonstrando essa diferença, quando o cenário principal é comparado ao cenário em que é considerada a cotação do dólar de 1 USD = R$ 5,14, há um aumento de aproximadamente 19% no impacto orçamentário incremental.

Por outro lado, quando se considera a adoção do esquema terapêutico com delamanida apenas em pacientes que falharam novamente ao tratamento de TB-MDR, após uma primeira falha prévia, e aqueles que também falharam ao primeiro tratamento da TB-XDR, o impacto orçamentário acumulado nos cinco anos de incorporação é significativamente menor, representado pelo valor de R$ 640.402,11.

9. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação da delamanida, como parte do regime de base otimizado, em comparação ao regime sem delamanida, para o tratamento de pacientes com TB-MDR, após falha prévia, ou TB-XDR, partiu da SVS/MS, por meio da Nota Técnica Nº 4/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS, o que demonstra interesse na disponibilização da tecnologia. Além disso, a SVS pontua os seguintes possíveis benefícios gerados com a incorporação da delamanida:

- A delamanida se tornaria uma opção terapêutica para o tratamento de TB-MDR, após falha anterior, e de TB-XDR, quando não houvesse outras opções disponíveis para compor o esquema terapêutico do paciente. Assim, indica-se que haverá aceitabilidade do tratamento com delamanida por parte do paciente.

- Comodidade posológica, maior adesão e possivelmente desfechos clínicos mais favoráveis, já que o tratamento se tornaria completamente oral, sem necessidade de medicamentos injetáveis, como ocorre atualmente;

- Potencial redução de custos referentes ao armazenamento, distribuição e administração dos medicamentos, já que não haverá a necessidade do uso dos fármacos injetáveis quando for indicado tratamento com delamanida;

- Com a diminuição do uso de medicamentos injetáveis (especialmente a amicacina, a mais usada no esquema atual), poderá ocorrer menor incidência de eventos adversos graves e irreversíveis causados por estes, como insuficiência renal e surdez, possibilitando maior segurança às pessoas em tratamento;

- Alinhamento do Brasil com as recomendações da OMS, que atualmente recomendam a utilização de delamanida na impossibilidade de se compor um esquema terapêutico adequado com os medicamentos disponíveis, como ocorre no Brasil.

Por fim, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento de TB-MDR e TB-XDR já é ofertado no SUS e sua conduta é definida para alcance, triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes em tratamento, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas.

Salienta-se também que a delamanida não possui fabricação nacional e não tem registro sanitário no Brasil. Assim, a aquisição deste medicamento poderá ser realizada por intermédio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), em conformidade com o § 5º, do art. 8º da Lei 9.782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais), que possibilita a compra de medicamentos para programas em saúde.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da tuberculose multidroga resistente (TB-MDR) e da tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR). Utilizaram-se os termos *"tuberculosis, multidrug-resistant", "multi-drug resistant tuberculosis", "MDR-TB", "multidrug-resistant TB", "MDR tuberculosis", "tuberculosis, extremely drug resistant", "extensively drug resistant tuberculosis"* e *"XDR-TB"*.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram a delamanida com os antibióticos carbapenêmicos e a bedaquilina.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nesta análise detectaram-se seis tecnologias para compor o esquema terapêutico do tratamento da tuberculose (Quadro 2).

Quadro 2. Medicamentos em fase 3 ou 4 de pesquisa clínica para tratamento da TB-MDR e TB-XDR.
Clofazimina
A clofazimina é um antibiótico utilizado no tratamento da hanseníase, que em 2014 recebeu designação de droga órfã pelo FDA para tratamento da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Atualmente não possui registro, para tratamento da TB-MDR e TB-XDR, em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas. No ClinicalTrials.gov existem 11 ensaios clínicos cadastrados, de fase 3 ativos, que incluíram a clofazimina no esquema de tratamento da TB-MDR e TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2020.
Canamicina
A canamicina é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos. Atualmente, a autorização de comercialização foi cancelada pelas agências EMA e FDA. Não possui registro na Anvisa. No ClinicalTrials.gov existem 4 ensaios clínicos cadastrados, de fase 3 ativos, que incluíram a canamicina no esquema de tratamento da TB-MDR e TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2020.
Cicloserina
A cicloserina é um antibiótico sintetizado a partir da *Streptomyces orchidaceus*, registrado no FDA desde 1964 para tratamento da hanseníase. Atualmente, está sendo estudado para tratamento da TB-MDR e TB-XDR. Para esta indicação clínica, não possui registro nas agências reguladoras pesquisadas para elaboração desta seção. No ClinicalTrials.gov existe 1 ensaio clínico cadastrado, de fase 4 ativo, que incluiu a cicloserina no esquema de tratamento da TB-MDR e TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2021.
Sutezolida
A sutezilida é um antibiótico oxazolidinona, derivado da linezolida, que está em fase de teste para o tratamento da TB-XDR. Atualmente não possui registro, para tratamento da TB-MDR e TB-XDR, em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas. No ClinicalTrials.gov existe 1 ensaio clínico cadastrado, de fase 4 ativo, que incluiu a cicloserina no esquema de tratamento da TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2021.
Pretomanide
O pretomanide é um antimicrobiano da classe dos nitroimidazólicos. Registrado no FDA em agosto de 2019 para tratamento da TB-MDR e TB-XDR. Nas agências EMA e Anvisa, até a presente data, não possui registro. No ClinicalTrials.gov existe 1 ensaio clínico de fase 3 concluído, 7 de fase 3 ativos e 1 de fase 4 recrutando, que incluíram o pretomanide no esquema de tratamento da TB-MDR e TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2021.
Protionamida
A protionamida é uma tioamida derivada do ácido isonicotínico, análoga propílica da etionamida. Atualmente não possui registro, para tratamento da TB-MDR e TB-XDR, em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas. No ClinicalTrials.gov existem 3 ensaios clínicos cadastrados, de fase 3 ativos, que incluíram a protionamida no esquema de tratamento da TB-MDR e TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration;* TB-MDR – tuberculose multidroga resistente; TB-XDR – tuberculose extensivamente resistente.
Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov; www.who.int.
Atualizado em: 27/12/2019.

12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações de delamanida, para o tratamento da TB-MDR, por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), tais como *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) e *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC). Como resultado da busca, não foram encontradas recomendações nessas agências de ATS para a pergunta de pesquisa objetivo deste relatório.

A única recomendação encontrada foi emitida pela INFARMED, que avaliou a delamanida para o tratamento da TB-MDR, em 2019. Nesta análise, concluiu-se que a utilização de delamanida, como parte de um regime de base otimizado, não demonstrou ganho clínico no tratamento de TB-MDR. Contudo, o comparador selecionado foi a bedaquilina, como parte do regime de base otimizado (4). Por realizar a comparação com um medicamento que, atualmente não está incorporado no SUS, esta análise não esteve de acordo com a pergunta de pesquisa do presente relatório. Desse modo, considerou-se que a recomendação da INFARMED não se aplica ao contexto brasileiro, no tratamento da TB-MDR.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em todos os desfechos avaliados pelo único ECR publicado, de von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019), não foi observada diferença estatisticamente significante entre o tratamento com a delamanida, juntamente com o regime de base otimizado, e o regime de base otimizado sem a delamanida. Além disso, as diversas incertezas metodológicas do estudo dificultaram a comparabilidade entre ambos os grupos e, consequentemente, podem ter afetado o real efeito da delamanida. Em geral, julgou-se que há confiança moderada nessas evidências.

Por meio da avaliação econômica, observou-se que o regime de base otimizado com delamanida foi mais custoso do que o regime sem delamanida, com eficácia e segurança consideradas semelhantes. Comparado com o regime de base otimizado sem delamanida, o regime com delamanida apresentou um custo incremental de R$ 7.151,63, para o tratamento completo (18 meses) de pacientes com TB-MDR, após falha prévia, ou TB-XDR, no SUS.

Ao se estimar o impacto orçamentário, no cenário principal, em que foi considerada a média de pacientes que falharam ao tratamento de TB-MDR ou que trataram para TB-XDR nos últimos anos (n = 43) como a quantidade de pacientes elegíveis ao tratamento, a cada ano, e uma taxa de difusão de 100% desde o primeiro ano de incorporação, verificou-se um impacto orçamentário incremental de R$ 1.529.849,49, acumulados ao longo dos cinco anos de

incorporação (2021 - 2025). Este valor pode variar entre R$ 640.402,11 e R$ 1.823.251,35, a depender da variação cambial e da população elegível ao uso da delamanida

Assim, a partir das evidências disponíveis na literatura, não foi possível observar superioridade ou inferioridade, quanto à eficácia e segurança, no uso da delamanida para o tratamento da TB-MDR e da TB-XDR, indicando que ambos os esquemas podem ser considerados semelhantes entre si. Além disso, o regime com delamanida se mostrou mais custoso na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário.

Apesar da escassez de evidências e maior custo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda seu uso em pacientes com TB-MDR ou TB-XDR, quando já não é possível compor um esquema terapêutico adequado com os medicamentos anteriormente disponíveis, como ocorre no Brasil. Este fato indica que haverá boa aceitabilidade da tecnologia pelas partes interessadas. Assim também, não foram identificadas importantes barreiras na implementação da delamanida, tendo em vista que o tratamento de TB-MDR e TB-XDR já é bem consolidado no Brasil.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros da Conitec consideraram que apesar do medicamento não possuir registro sanitário no Brasil e da evidência clínica se tratar de apenas um ensaio clínico randomizado, com qualidade da evidência moderada e limitações metodológicas significativas, que mostrou não haver superioridade nem inferioridade do medicamento às diferentes opções do regime otimizado atualmente utilizado no SUS, delamanida seria uma alternativa terapêutica para os pacientes com TB-XDR, cujo tratamento apresenta importante limitação de opções terapêuticas disponíveis no SUS.

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 87ª Reunião Ordinária, no dia 04 de junho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da delamanida, como parte do regime de base otimizado, para o tratamento de pacientes com tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), condicionada ao monitoramento e apresentação dos dados de vida real, efetividade e segurança, da utilização de delamanida pela população brasileira e conforme critérios estabelecidos em protocolo do Ministério da Saúde.

15. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 20 foi realizada entre os dias 16/06/2020 e 06/07/2020. Foram recebidas 21 contribuições, sendo quatro pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 17 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas

interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das quatro contribuições de cunho técnico-científico recebidas, apenas uma foi analisada, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). Todas concordaram com a recomendação inicial da Conitec.

Perfil dos participantes

Todas as contribuições foram enviadas por pessoas físicas, sendo as quatro profissionais de saúde. Destas, três eram do sexo feminino. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio do formulário técnico-científico (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 20, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	4 (100)
Paciente	0 (0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	4 (100)
Interessado no tema	0 (0)
Pessoa jurídica	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Sociedade médica	0 (0)

Tabela 5. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 20, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	3 (75)
Masculino	1 (25)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	3 (75)
Indígena	0 (0)
Pardo	1 (25)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	2 (50)
40 a 59 anos	2 (50)
60 anos ou mais	0 (0)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	0 (0)
Sul	2 (50)
Sudeste	1 (25)
Centro-oeste	1 (25)

Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

A única contribuição avaliada por apresentar informações concordou com a recomendação preliminar da Conitec. Contudo, esta contribuição se tratou de um comentário, sem apresentar argumentação técnico-científica.

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 17 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, uma se tratou de duplicação e uma não continha informação alguma (em branco). Por isso não foram consideradas nesta análise.

Perfil dos participantes

A grande maioria dos participantes da consulta pública, que contribuíram por meio do formulário de experiência ou opinião, foram pessoas físicas, sendo 12 destas profissionais de saúde. Além disso, a maioria dos participantes são do sexo feminino (n=10), de cor ou etnia declarada branca (n=10), entre 40 a 59 anos (n=10) e da região sudeste (n=9), como pode ser observado nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 20, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	16 (94)
Paciente	1 (6,3)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	12 (75)
Interessado no tema	3 (18,8)
Pessoa jurídica	1 (6)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	1 (100)

Tabela 7. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 20, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	10 (63)
Masculino	6 (38)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	10 (63)
Indígena	0 (0)
Pardo	6 (38)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	1 (6)
40 a 59 anos	10 (63)
60 anos ou mais	5 (31)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (6)
Nordeste	4 (24)
Sul	3 (18)
Sudeste	9 (53)
Centro-oeste	0 (0)

Experiência com a tecnologia

Foram recebidas duas contribuições sobre experiência com a tecnologia avaliada, a delamanida, que foram enviadas apenas por profissionais de saúde.

Experiência como profissional de saúde

Dois profissionais de saúde descreveram, por meio da consulta pública, suas experiências com delamanida. Os pontos positivos citados por estes foram: diminuição do tempo de tratamento, não ocorrência de prolongamento do intervalo QT em escala preocupante e eficácia da delamanida em associação a outros medicamentos. Quanto aos efeitos

negativos reportados, os participantes pontuaram a ocorrência de reações adversas e a necessidade de observar a delamanida em estudos clínicos de fase 4.

Experiência com outra tecnologia

Experiência como paciente

Apenas um paciente relatou experiência com tecnologias diferentes da delamanida, que se tratou da isoniazida. Os efeitos positivos da tecnologia foram descritos como "eficaz e segura". No caso dos efeitos negativos relatou-se que se trata de um "tratamento muito longo".

Experiência como profissional de saúde

Em relação ao uso de tecnologias diferentes da delamanida, 10 profissionais de saúde relataram sua experiência com os "medicamentos atualmente preconizados pelas recomendações brasileiras de tratamento para TB resistente". Três destes também relataram ter experiência com bedaquilina. Os comentários destacaram como efeitos positivos a eficácia dos tratamentos em associação das drogas e a bedaquilina como uma outra opção para tratar casos em que não se dispõe de muitas opções, por conta da resistência extensiva. Como efeitos negativos, relatou-se principalmente a ocorrência de eventos adversos, longo tempo de tratamento que podem motivar a desistência dos pacientes e falha terapêutica com alguns indivíduos.

Efeitos positivos

"A associação das drogas em esquemas padronizados e individualizados pelo MS aumentaram as chances de cura da Tuberculose comum, MR e XDR".

Efeitos negativos

"Grande variedade de eventos adversos, tempo longo de tratamento, esquemas com uso de drogas injetáveis, eficácia ainda muito ruim".

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 15 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 14 concordaram (1 discordou erroneamente) e duas não concordaram nem discordaram. Contudo, somente 13 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Os assuntos abordados pelos participantes foram: a importância de se incorporar mais uma opção terapêutica para tuberculose resistente, o fato de delamanida ser oral contribuir para a adesão ao tratamento, redução do tempo de tratamento com delamanida e a incorporação de delamanida para os pacientes com TB-MDR também. Abaixo seguem algumas contribuições de destaque.

> *"Este medicamento apresenta boas respostas para o tratamento especial de casos resistentes de TB. Sendo importante para encurtar o tempo, adesão e possibilidade de cura."*
>
> *"Fundamental contar com mais uma droga para manejo da TB XDR e da TB pre-XDR. Num primeiro momento não incluiria a delamanida no tratamento da TB MDR, pois os esquemas que temos ainda são bons e preservaríamos a delamanida para tratamentos de casos mais complexos."*
>
> *"Faz-se necessária a incorporação de novas e mais eficazes drogas para tratamento de TB multirressistente, especialmente a forma extensiva (o Delamanid deveria inclusive ser listado como opção para esquemas MDR, não somente XDR)."*

Além disso, no dia 18 de junho de 2020, a SVS encaminhou o Ofício Nº 246/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS ao DGITIS, no qual solicitou alteração da recomendação preliminar da Conitec a respeito do tema, para que a delamanida seja incorporada também para o tratamento dos pacientes com TB-MDR, já que "a estimativa de casos de TB XDR no Brasil é irrisória (menos de 10 pessoas ao ano)".

15.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública e explanação da SVS sobre o seu pleito, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar, na qual a incorporação de delamanida foi recomendada apenas para os pacientes com TB-XDR.

Desse modo, a Comissão concordou em incluir a população com TB-MDR em sua recomendação sobre a delamanida, como parte do regime de base otimizado.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 89ª Reunião Ordinária, no dia 05 de agosto de 2020, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva, condicionado a apresentação de dados de vida real e conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram que apesar das limitações das evidências disponíveis sobre a utilização de delamanida, sua incorporação pode contemplar os pacientes que necessitam de uma nova opção terapêutica devido a resistência, contraindicação ou toxicidade aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de TB-MDR e TB-XDR. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 539/2020.

17. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 33, DE 24 DE AGOSTO DE 2020

Torna pública a decisão de incorporar a delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva, condicionado a apresentação de dados de vida real e conforme preconizado pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.064426/2019-31, 0016324643.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar a delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva, condicionado a apresentação de dados de vida real e conforme preconizado pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://conitec.gov.br/.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

18. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.

3. European Medicines Agency. Deltyba: European Public Assessment Reports - Product Information [Internet]. European Medicines Agency; 2014 Aug. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf

4. INFARMED. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). 2019 [cited 2020 Mar 22]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Deltyba+%28Delamanid%29+2019/a75a1389-1766-5e51-9d6a-b8d6d3ef157c?version=1.0

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva

Brasília – DF

2020

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da delamanida para o tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da delamanida, a ser utilizada como parte do regime de base otimizado, para o tratamento da TB-MDR e da TB-XDR, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização dessa análise foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO):

Título/pergunta: Delamanida é eficaz e segura, como parte do regime de base otimizado, no tratamento de pacientes adultos com tuberculose multirresistente ou com resistência extensiva, quando comparada ao regime de base otimizado sem delamanida?

População-alvo: Pacientes adultos com tuberculose multirresistente ou com resistência extensiva.

Tecnologia: Regime de base otimizado com delamanida.

Comparador: Regime de base otimizado com delamanida.

Processo de busca e análise de evidências clínicas: Por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library, LILACS, Scopus e *Web of Science*. Foram encontradas 1109 publicações e, ao final, foram incluídos quatro estudos, sendo um ensaio clínico randomizado (ECR), um estudo de extensão e dois estudos observacionais do tipo coorte.

Síntese das evidências clínicas: Apenas o ECR possuiu um grupo comparador, sendo considerada a principal evidência. Os desfechos Sucesso do tratamento (RR = 0,991; IC95% = 0,872-1,127; p = 0,90); Prolongamento do intervalo QT (Com delamanida: 5,3%; n = 18; Sem delamanida: 2,9%; n = 5); Mortalidade (RR = 1,496; IC95% = 0,410-5,453; p = 0,54); Eventos adversos graves: RR = 0,944; IC95% = 0,698 - 1,276; e Resistência à delamanida (0,9%; n = 3), não apresentaram diferença estatisticamente significante entre os regimes de base otimizados com e sem delamanida. Desse modo, não foi possível observar superioridade ou inferioridade, quanto à eficácia e segurança, no uso da delamanida para o tratamento da TB-MDR.

Qualidade da evidência (GRADE):

Sucesso do Tratamento	**(X) Alta** ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Prolongamento do Intervalo QT	( ) Alta **(X) Moderada** ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Mortalidade relacionada à tuberculose	( ) Alta **(X) Moderada** ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos Adversos Graves	( ) Alta **(X) Moderada** ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Desenvolvimento de resistência à delamanida	( ) Alta ( ) Moderada **(X) Baixa** ( ) Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento delamanida, quando utilizado como parte de um regime de base otimizado no tratamento de pacientes adultos com tuberculose multirresistente ou com resistência extensiva, comparado ao regime de base otimizado sem delamanida, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de Avaliação da Tecnologia em Saúde, por meio da Nota Técnica Nº 4/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS, constante no processo 25000.064426/2019-31.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta: Delamanida é eficaz e segura, como parte do regime de base otimizado, no tratamento de pacientes adultos com tuberculose multirresistente ou com resistência extensiva, quando comparada ao regime de base otimizado sem delamanida?

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

População	Pacientes adultos com tuberculose multirresistente ou com resistência extensiva
Intervenção (tecnologia)	Regime de base otimizado com delamanida
Comparação	Regime de base otimizado sem delamanida
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)

Esclarece-se que o regime de base otimizado é o esquema terapêutico composto pelos medicamentos disponíveis para o tratamento da TB, a depender do perfil de resistência medicamentosa individual dos pacientes. Por isso, em relação à intervenção, a análise focou na delamanida, considerando que o regime de base otimizado poderá ser semelhante entre o grupo intervenção e o grupo comparador.

5.1 População

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível que acomete prioritariamente os pulmões, causada pela bactéria a *Mycobacterium tuberculosis*, conhecida como bacilo de *Koch* (BK). Esta é transmitida pela inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de um doente com tuberculose ativa pulmonar ou laríngea. A probabilidade de uma pessoa ser infectada depende de fatores exógenos. Entre eles, a infectividade do caso-fonte, a duração do contato e o tipo de ambiente partilhado. Estima-se que uma pessoa com baciloscopia positiva infecte de 10 a 15 pessoas em média, em uma comunidade, durante um ano (1).

A transmissão e adoecimento por TB são influenciados por fatores demográficos, sociais e econômicos. Dentre eles, destacam-se: a urbanização crescente e desordenada; a desigualdade na distribuição de renda; moradias precárias e superlotação; a insegurança alimentar; a baixa escolaridade; bem como a dificuldade de acesso aos serviços e bens públicos, que contribuem na manutenção e propagação da doença (1).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que o Brasil tenha apresentado no ano de 2018 uma incidência de TB de 45 casos por 100 mil pessoas. Especificamente quanto à TB resistente à rifampicina e à múltiplos medicamentos (TB RR/MDR), o Brasil demonstrou uma incidência de 1,2 casos a cada 100 mil pessoas, o que representou uma taxa de 1,5% de novos casos (excluindo-se os casos previamente tratados). Também se observou que em 2017 a taxa de sucesso do tratamento de casos de TB novos e reincidentes foi 71% (n = 78.652), enquanto que para os casos de TB RR/MDR foi 61% (n = 546) e 41% (n = 17) para TB extensivamente resistente (XDR), em 2016 (2). Por meio do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB), em 2017 foram verificados 246 casos novos de monorresistência, 80 de polirresistência, 713 de multidrogarresistência ou resistência à rifampicina e 2 casos de resistência extensiva (1).

Ademais, a resistência na TB é classificada como (1):

• Monorresistência: resistência a somente um fármaco antituberculose, em especial a rifampicina ou a isoniazida;

• Polirresistência: resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina e isoniazida;

• Resistência à rifampicina (TB RR): resistência à rifampicina identificada por meio do Teste Rápido Molecular (TRM) para TB exclusivamente (ainda sem Teste de Sensibilidade (TS), portanto sem outras resistências conhecidas);

• Multirresistência (TB MDR): resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida, os dois mais importantes fármacos para o tratamento da TB;

• Resistência extensiva (TB-XDR): resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e aos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).

Desse modo, a TB-MDR, por definição, engloba os pacientes com resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida. Quando estes passam a ser resistentes a alguma fluoroquilona e aos injetáveis de segunda linha, como amicacina, canamicina ou capreomicina, passam a ser classificados como com TB-XDR. Contudo, na prática clínica, indivíduos com mono e polirresistência também podem ser tratados com o regime terapêutico adotado para TB-MDR, nos casos em que há a suspeita de que estes serão, de fato, diagnosticados com TB-MDR (1).

Especialmente no caso dos pacientes com TB-XDR, é comum que estes possuam anos de tratamento da TB, acompanhados de abandonos do tratamento e falhas terapêuticas sucessivas. Por isso, há importante dificuldade no tratamento desse tipo de paciente e grandes limitações quanto às opções terapêuticas disponíveis para se construir um regime de tratamento ao qual o paciente responda satisfatoriamente (1). Assim, a população de interesse deste PTC são os indivíduos com TB-MDR, considerando também a TB-XDR.

5.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a delamanida, a ser utilizada como parte do regime de base otimizado. A delamanida é um antimicobacteriano que atua na inibição da síntese dos componentes da parede celular micobacteriana, ácido metoximicótico e ácido cetomicólico. As frequências de resistência espontânea, in vivo, à delamanida foram semelhantes às da isoniazida e superiores às da rifampicina. Contudo, delamanida não demonstrou resistência cruzada com outros medicamentos usualmente utilizados no tratamento da tuberculose (2).

O medicamento delamanida é produzido pela empresa Otsuka Novel Products GmbH, sob o nome comercial Deltyba®, na apresentação de comprimido revestido de 50 mg. Atualmente, delamanida não possui registro na Anvisa. Contudo, se enquadra no § 5º, do art. 8º da Lei 9782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais).

Segundo a bula registrada na *European Medicines Agency* (EMA), agência reguladora europeia, delamanida é indicada para utilização como parte de um regime de combinação adequado, na tuberculose pulmonar multirresistente (MDR-TB) em doentes adultos quando não se consegue de outra forma compor um regime eficaz de tratamento, por motivos de resistência ou tolerabilidade (2).

A administração de delamanida em adultos deve ser feita via oral, na dose de 100 mg (dois comprimidos), duas vezes ao dia, durante 24 semanas. Além disso, delamanida deve fazer parte de um regime combinado apropriado (ou regime de base otimizado) para o tratamento da TB-MDR. Este regime combinado deve continuar após a conclusão do tratamento de 24 semanas com delamanida, de acordo com as orientações da OMS. O medicamento é contraindicado nos casos de: hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes; albumina sérica < 2,8 g/dl; e uso

concomitante a medicamentos indutores de CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina). Os Eventos Adversos (EA) mais frequentes (incidência >10%) são: náuseas (32,9%), vômitos (29,9%), cefaleia (27,6%), insônia (27,3%), tontura (22,4%), sibilo (16,5%), hipocalemia (16,2%), gastrite (15,0%), diminuição de apetite (13,1%) e astenia (11,3%). Os eventos adversos de especial interesse são o prolongamento do intervalo QT e palpitações (2).

Com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de resistência à delamanida, orienta-se que esta só deve ser utilizada em um regime combinado apropriado para o tratamento de TB-MDR, conforme recomendado pela OMS. Observou-se prolongamento do intervalo QT em pacientes tratados com delamanida, por isso indivíduos com fatores de risco cardíaco, tais como prolongamento congênito do intervalo QT ou QTcF > 500 ms; histórico de arritmias cardíacas sintomáticas ou de bradicardias clinicamente relevantes; quaisquer quadros clínicos que predisponham para arritmia; alterações eletrolíticas, como hipocalemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia; e uso concomitante com medicamentos que prolonguem o intervalo QT, não devem utilizar delamanida. No caso de real necessidade do uso de delamanida em pacientes com hipoalbuminemia, em coadministração de fortes inibidores de CYP3A4 e quinolonas, deverá ser feita monitorização muito frequente com eletrocardiograma (ECG), ao longo de todo o período de tratamento com delamanida. O uso desse medicamento por pacientes com comprometimento hepático moderado a grave não é recomendado (2).

O regime de base otimizado, com o qual delamanida deve ser utilizada, se trata do esquema terapêutico montado com pelo menos quatro fármacos não utilizados anteriormente pelo paciente, sendo uma fluoroquinolona (levofloxacino ou moxifloxacino), um injetável (amicacina, capreomicina[1] ou estreptomicina), dois fármacos acompanhantes (etionamida, terizidona, linezolida ou clofazimina), pirazinamida e etambutol, os quais podem ser trocados a depender do perfil de resistência medicamentosa individual dos pacientes. A delamanida pode substituir algum dos medicamentos inicialmente utilizados que, ao longo do tratamento de TB-MDR, não puderam mais ser considerados no esquema terapêutico por conta de resistência desenvolvida contra estes.

5.3 Comparador

O comparador avaliado neste PTC é o regime de base otimizado sem delamanida. Assim, é semelhante ao esquema terapêutico para a TB-MDR e TB-XDR considerado na intervenção, se diferenciando especialmente pela ausência da delamanida no regime terapêutico adotado.

[1]Fármaco em desuso no esquema otimizado, contudo foi citado neste documento por ainda constar como opção terapêutica no manual vigente da TB.

5.4 Desfechos

Desfechos favoráveis: negativação da baciloscopia, conversão de cultura de expectoração (CCE), sucesso do tratamento, tratamento completo;

Desfechos desfavoráveis: falha terapêutica, resistência, descontinuação, recidiva, eventos adversos (EAs) graves e mortalidade.

5.5 Tipos de estudo

Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos).

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em agosto de 2019. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scopus e *Web of Science*. As estratégias de busca adotadas em cada uma das plataformas, assim como os resultados obtidos, são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]) OR (Tuberculosis, Multidrug-Resistant OR Multidrug-Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Multidrug Resistant OR Tuberculosis, MDR OR MDR Tuberculosis OR Tuberculosis, Multi-Drug Resistant OR Multi-Drug Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Multi Drug Resistant OR Tuberculosis, Drug-Resistant OR Drug-Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Drug Resistant))) AND (("OPC-67683" [Supplementary Concept]) OR delamanid)	238
EMBASE	#1 'multidrug resistant tuberculosis'/exp OR 'mdr-tb' OR 'mdrtb' OR 'multi-drug resistant tb' OR 'multi-drug resistant pulmonary tuberculosis' OR 'multi-drug resistant tuberculosis' OR 'multi-resistant tuberculosis' OR 'multidrug resistant tb' OR 'multidrug resistant pulmonary tuberculosis' OR 'multidrug resistant tuberculosis' OR 'multiresistant tuberculosis' OR 'tuberculosis, multidrug-resistant' #2 'delamanid'/exp OR '2 methyl 6 nitro 2 [4 [4 (4 trifluoromethoxyphenoxy) piperidin 1 yl] phenoxymethyl] 2, 3 dihydroimidazo [2, 1 b] oxazole' OR '2, 3 dihydro 2 methyl 6 nitro 2 [4 [4 (4 trifluoromethoxyphenoxy) 1 piperidinyl] phenoxymethyl] imidazo [2, 1 b] oxazole' OR 'delamanid' OR 'deltyba' OR 'opc 67683' OR 'opc67683' #3 #1 AND #2	142
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Tuberculosis, Multidrug-Resistant] explode all trees #2 (Tuberculosis, Multidrug-Resistant) #3 (Tuberculosis, Drug-Resistant) #4 (Drug-Resistant Tuberculosis) #5 (Tuberculosis, Drug Resistant)	37

	#6 (Tuberculosis, Multidrug Resistant) #7 (Multi-Drug Resistant Tuberculosis) #8 (Tuberculosis, Multi-Drug Resistant) #9 (MDR Tuberculosis) #10 (Tuberculosis, MDR) #11 (Tuberculosis, Multi Drug Resistant) #12 (Multidrug-Resistant Tuberculosis) #13 {OR #1-#12} #14 (delamanid) #15 (OPC-67683) #16 #14 OR #15 #17 #13 AND #16	
LILACS	"TUBERCULOSE RESISTENTE A MULTIPLOS MEDICAMENTOS" or "TUBERCULOSE FARMACORRESISTENTE" or "TUBERCULOSE MULTIDROGA RESISTENTE" or "TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE A DROGAS" or "TUBERCULOSE RESISTENTE A DROGAS" or "TUBERCULOSE RESISTENTE A MULTIDROGAS" or "TUBERCULOSE RESISTENTE A MULTIPLAS DROGAS" or "TUBERCULOSIS, MULTIDRUG-RESISTANT" or "MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS" or "TUBERCULOSIS, MULTIDRUG RESISTANT" or "TUBERCULOSIS, MDR" or "MDR TUBERCULOSIS" or "TUBERCULOSIS, MULTI-DRUG RESISTANT" or "MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS" or "TUBERCULOSIS, MULTI DRUG RESISTANT" or "TUBERCULOSIS, DRUG-RESISTANT" or "DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS" or "TUBERCULOSIS, DRUG RESISTANT" or "TUBERCULOSIS RESISTENTE A MULTIPLES MEDICAMENTOS" or "TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE" or "TUBERCULOSIS FARMACO-RESISTENTE" or "TUBERCULOSIS RESISTENTE A DROGAS" or "TUBERCULOSIS RESISTENTE A MULTIDROGAS" or "TUBERCULOSIS RESISTENTE A MULTIPLES DROGAS" [Palavras] and "DELAMANID" [Palavras]	2
Scopus	#1 (TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis Multidrug-Resistant") OR TITLE-ABS-KEY ("Multidrug-Resistant Tuberculosis") OR TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis Multidrug Resistant") OR TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis MDR") OR TITLE-ABS-KEY ("MDR Tuberculosis") OR TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis Multi-Drug Resistant") OR TITLE-ABS-KEY ("Multi-Drug Resistant Tuberculosis") OR TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis Multi Drug Resistant") OR TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis Drug-Resistant") OR TITLE-ABS-KEY ("Drug-Resistant Tuberculosis") OR TITLE-ABS-KEY ("Tuberculosis Drug Resistant")) #2 TITLE-ABS-KEY (delamanid) #3 #1 AND #2	475
Web of Science	#1 TS=("Tuberculosis, Multidrug-Resistant" OR "Tuberculosis, Drug-Resistant" OR "Drug-Resistant Tuberculosis" OR "Tuberculosis, Drug Resistant" OR "Tuberculosis, Multidrug Resistant" OR "Multi-Drug Resistant Tuberculosis" OR "Tuberculosis, Multi-Drug Resistant" OR "MDR Tuberculosis" OR "Tuberculosis, MDR" OR "Tuberculosis, Multi Drug Resistant" OR "Multidrug-Resistant Tuberculosis") #2 TS=(Delamanid OR OPC-67683) #3 #1 AND #2	215
Total		1109

6.2 Seleção de estudos

Critérios de inclusão: foram consideradas elegíveis publicações dos tipos revisão sistemática, ensaio clínico randomizado ou estudo observacional (prospectivo ou retrospectivo), sem restrição de data de publicação e linguagem, que avaliaram a utilização de delamanida, em um regime de base otimizado, no tratamento de pacientes adultos com TB-MDR.

Critérios de exclusão: não foram considerados, na seleção, estudos pré-clínicos, revisões narrativas, estudos transversais, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações. Assim também, foram excluídas publicações que avaliaram outras tecnologias que não aquelas de interesse da pergunta de pesquisa deste PTC.

Foram recuperadas 1109 publicações nas plataformas de busca consultadas. Após a exclusão de 474 duplicatas, permaneceram 635 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Em seguida, considerando os critérios

de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram 30 publicações para leitura completa (fase 3). Ao final, foram incluídos um ensaio clínico randomizado fase 3 e três estudos observacionais, sendo um destes subsequente a outro ensaio clínico, e os outros dois se tratando de coortes retrospectivas. Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores. Este processo foi realizado por meio do *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão). Na figura 1 pode-se observar o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas.

Na triagem das publicações, também se identificou o ECR, fase 2, de Gler e colaboradores (2012) (3), que avaliou como desfecho primário de eficácia a CCE em dois meses. Posteriormente a este estudo, foi conduzido outro ensaio clínico, aberto e de extensão, com alguns dos mesmos pacientes do primeiro ECR, durante seis meses. E por fim, em um estudo observacional, esses pacientes foram acompanhados por até 24 meses após a primeira utilização de delamanida, o que permitiu a mensuração de desfechos considerados finais. Como estes resultados foram relatados no estudo de Skripconoka e colaboradores (2013) (4), a publicação de Gler e colaboradores (2012) (3) não foi selecionada para análise deste PTC.

Além disso, os estudos de Skripconoka e colaboradores (2013) (4), Mok e colaboradores (2018) (5) e Kim e colaboradores (2018) (6) foram selecionados a fim de fornecerem informações adicionais sobre o uso da delamanida, já que estes são estudos que não tiveram um grupo comparador. Assim, o ECR de von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) (7) foi considerada a principal publicação para a avaliação da eficácia e segurança da delamanida na TB-MDR.

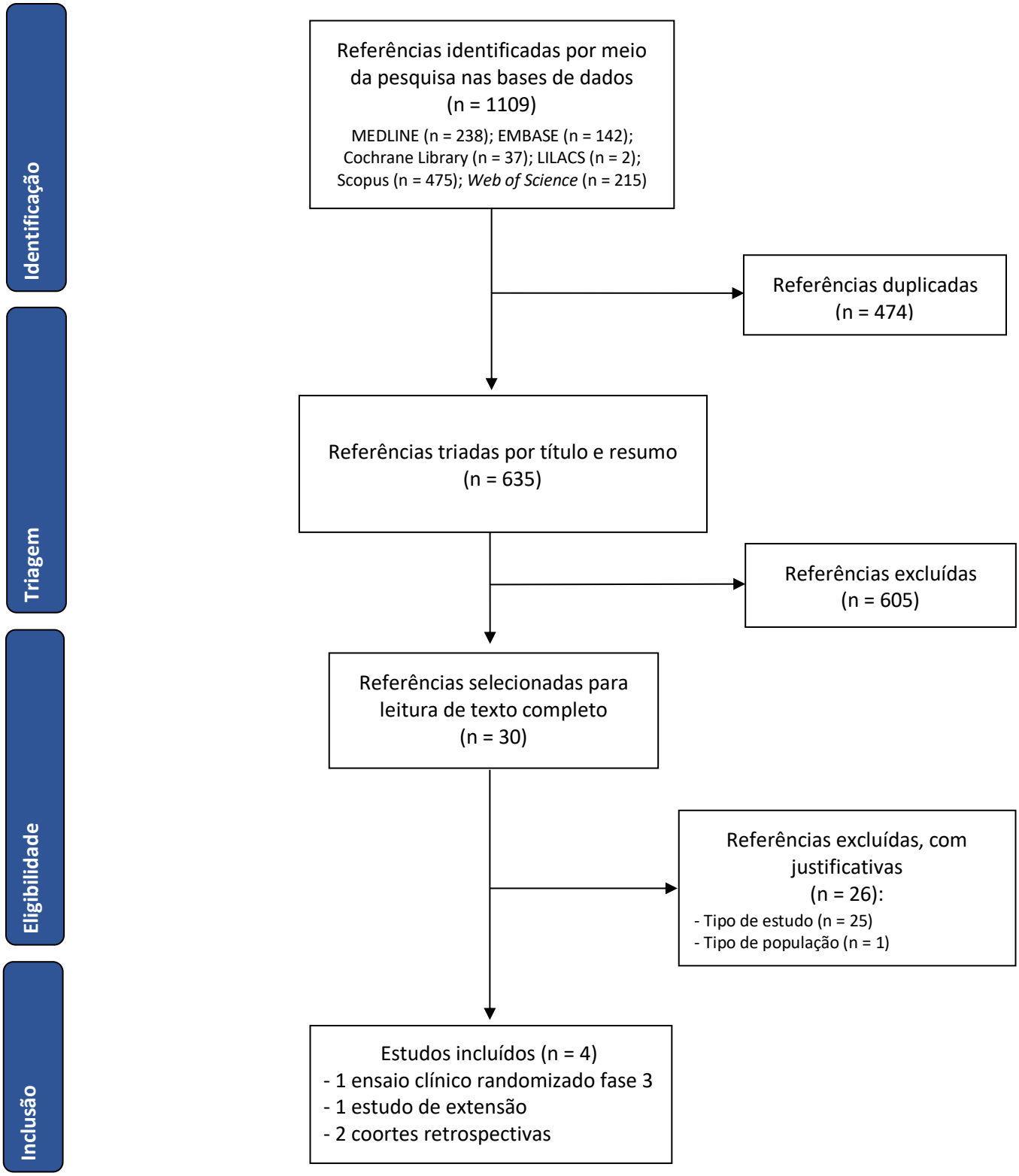

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no quadro 2, são apresentados os estudos selecionados, assim como suas principais características e resultados, os quais foram analisados criticamente neste PTC.

Quadro 2. Caracterização dos estudos selecionados após a busca estruturada.

ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO E COMPARADOR	PRINCIPAIS RESULTADOS
Von Groote - Bidlingmaier et al, 2019 (7) - Ensaio Clínico Randomizado	Indivíduos com TB-MDR, de 18 a 69 anos, incluindo HIV-positivo; N = 327	Regime de base otimizado com delamanida vs regime de base otimizado sem delamanida, durante 6 meses.	**Sucesso do tratamento:** RR = 0,991; IC95% = 0,872-1,127; p = 0,90. **Prolongamento do intervalo QT - Com delamanida:** 5,3% (n = 18); **Sem delamanida:** 2,9% (n = 5). **Mortalidade:** RR = 1,496; IC95% = 0,410-5,453; p = 0,54. **Eventos adversos graves:** RR = 0,944; IC95% = 0,698 - 1,276. **Resistência à delamanida:** 0,9% (n = 3).
Skripconoka et al, 2013 (4) - Estudo de extensão	Indivíduos com TB-MDR, de 18 a 63 anos; N = 192	Regime de base otimizado com delamanida, durante 6 meses. Sem comparador.	**Desfechos favoráveis:** 74,5% (n = 143), englobando cura (57,3%; n = 110) e conclusão do tratamento (17,2%; n = 3). **Desfechos desfavoráveis:** 25,5% (n = 49), englobando óbito (1%; n = 2), falha (16,7%; n = 32) e descontinuação (7,8%; n = 15).
Mok et al, 2018 (5) - Coorte retrospectiva	Indivíduos com TB-MDR, de 22 a 82 anos; N = 32	Regime de base otimizado com delamanida, durante 6 meses. Sem comparador.	**Conversão de cultura de expectoração, em 24 semanas:** 94,4% (n = 17). **Prolongamento do intervalo QT:** 6,3% (n = 3).
Kim et al, 2018 (6) - Coorte retrospectiva	Indivíduos com TB-MDR, de 38 a 61 anos; N = 61 (com delamanida = 11)	Regime de base otimizado com delamanida, durante 6 meses. Bedaquilina e ambos os tratamentos em conjunto. Sem comparador adequado.	**Conversão de cultura de expectoração, em 24 semanas:** 100% (n = 8). **Prolongamento do intervalo QT:** 63,6% (n = 7).

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação do risco de viés de ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias*, da Cochrane – RoB 2 (8). Por meio desta ferramenta, observou-se no ECR de von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) (7) que houve alto risco de viés no domínio Mensuração do Desfecho e algumas preocupações (no inglês, *some concerns*) quanto a Relato Seletivo dos Resultados. O restante dos domínios foi classificado como de baixo risco de viés, contudo, o viés geral demonstrou algumas preocupações e alto risco de viés, em certo grau (Figura 2). Isto sugere que a qualidade metodológica desse ECR deve ser interpretada com cautela.

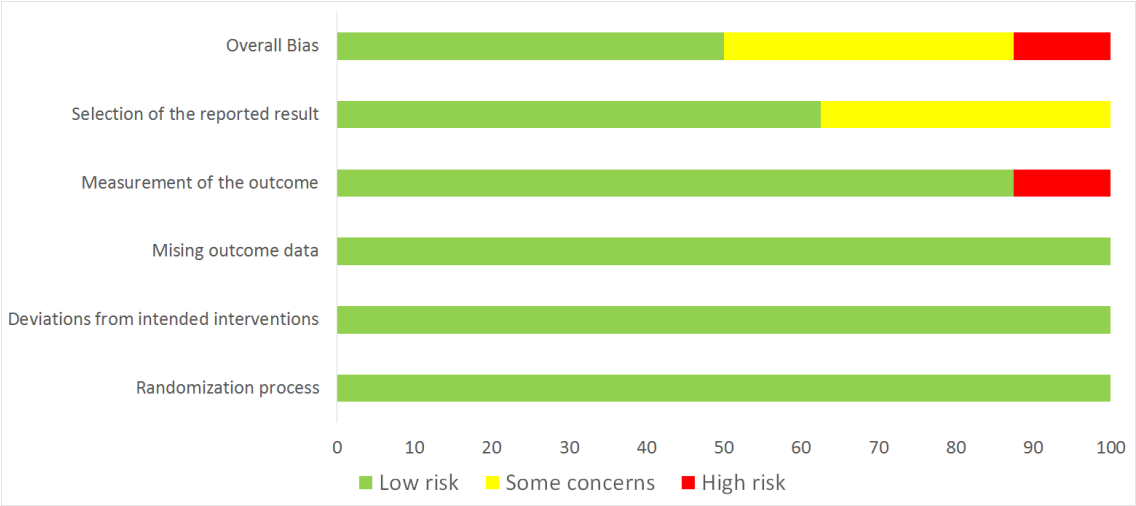

Figura 2. Avaliação do risco de viés do ECR, por meio da ferramenta RoB 2, da Cochrane.

O alto risco de viés observado no estudo é explicado pela forma como o desfecho de Desenvolvimento de resistência à delamanida foi mensurado. Este desfecho foi planejado para ser avaliado até o final do tempo de acompanhamento do estudo (30 meses), contudo o teste de sensibilidade (utilizado para avaliar a resistência à delamanida) não foi realizado na última cultura positiva de todos os pacientes que receberam delamanida no ECR, já que tal teste foi realizado na semana 26. Assim, considerou-se que os resultados deste desfecho podem ter sido subestimados.

No caso dos desfechos de segurança, tais como Mortalidade, Eventos Adversos Graves e Prolongamento do Intervalo QT, pelo julgamento de risco de viés classificou-se como havendo "*some concerns*" (o termo tem sido traduzido em português como "algumas preocupações") no domínio Relato Seletivo dos Resultados, já que estes desfechos não foram descritos no protocolo do ECR, como pontos planejados pelos autores, anteriormente à execução do estudo. Desse modo, ponderando que a apresentação dos resultados desses desfechos foi importante para o estudo como um todo, considerou-se que a qualidade metodológica do ECR foi moderada.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os resultados a seguir serão apresentados por cada desfecho, sendo considerados neste PTC como clinicamente relevantes: sucesso do tratamento em 30 meses; prolongamento do intervalo QT; mortalidade relacionada à tuberculose; eventos adversos graves; e desenvolvimento de resistência à delamanida. Os resultados referentes a estes desfechos foram coletados do estudo de von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) (7), tendo em vista que essa foi a principal publicação selecionada neste PTC e a única que possuiu grupo comparador, para avaliação da eficácia e segurança da

delamanida. De maneira adicional, também foram sumarizados, ao final deste tópico, os resultados dos estudos observacionais encontrados sobre a utilização de delamanida (4–6).

8.1 Sucesso do Tratamento em 30 meses

O sucesso do tratamento foi definido, por von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) (7), como CCE atingida ao final de 6 meses (tempo de utilização da delamanida) e a manutenção desta conversão ao final dos 30 meses de duração do acompanhamento. Nesse estudo, observou-se que 76,5% (n = 173) dos pacientes que utilizaram delamanida juntamente com o regime de base otimizado, e 77,2% (n = 78) daqueles que estavam no grupo com o regime sem delamanida, atingiram o desfecho de sucesso do tratamento, sem diferença estatisticamente significante entre ambos os grupos (RR = 0,991; IC95% = 0,872-1,127; p = 0,90).

8.2 Prolongamento do Intervalo QT

Apontado como evento adverso de especial interesse, o prolongamento do intervalo QT foi verificado em 5,3% (n = 18) dos pacientes que utilizaram delamanida no regime de tratamento da TB-MDR e em 2,9% (n = 5) dos participantes do grupo sem delamanida (7). Este resultado demonstra que, de acordo com a medida pontual, o prolongamento do intervalo QT foi mais frequente nos pacientes que foram tratados com delamanida, assim como é destacado pela bula da delamanida (2).

8.3 Mortalidade relacionada à tuberculose

Com um seguimento de 30 meses (tempo máximo de acompanhamento do estudo), von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) verificaram que 2,6% (n = 9) dos pacientes do grupo com delamanida foram a óbito, relacionado à tuberculose, enquanto que tal evento ocorreu em 1,8% (n = 3) dos participantes que foram tratados no regime sem delamanida. Assim, constatou-se que não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos (RR = 1,496; IC95% = 0,410-5,453; p = 0,54) (7).

8.4 Eventos Adversos Graves

Em relação à segurança, avaliada ao longo dos 30 meses, 26,1% (n = 89) dos pacientes alocados para o tratamento com delamanida, e 27,6% (n = 47) daqueles que estavam no regime sem delamanida, tiveram algum evento adverso grave

tal como distúrbios sanguíneos, linfáticos, cardíacos, auditivos, endócrinos, oculares, gastrointestinais, hepatobiliares, imunológicos, metabólicos, nervosos, psiquiátricos, renais, respiratórios, cutâneos, vasculares, neoplasias, infecções e alterações laboratoriais; todos de baixa frequência. O evento de maior importância foi o prolongamento do intervalo QT. A partir de um RR de 0,944 (IC95% = 0,698 - 1,276), verificou-se que também não houve diferença estatisticamente significante entre os regimes com e sem delamanida, já que o resultado cruza a linha de não efeito, gerando imprecisão (7).

8.5 Desenvolvimento de resistência à delamanida

A resistência à delamanida foi mensurada por meio do teste de sensibilidade nas culturas de expectoração dos pacientes que utilizaram delamanida. Esta foi avaliada em culturas positivas dentro de seis meses e culturas que eram negativas, mas após os seis meses, voltaram a ser positivas. Dos 341 pacientes alocados para o regime contendo delamanida, identificou-se que três (0,9%) desenvolveram resistência à delamanida.

8.6 Informações adicionais

Em um estudo de extensão, que acompanhou os pacientes advindos de um ECR fase 2 até 24 meses depois, considerou-se que 74,5% (n = 143) das pessoas que foram tratados com delamanida apresentaram um desfecho favorável, sendo cura ou conclusão do tratamento. Por outro lado, 25,5% (n = 49) dos participantes foram a óbito, falharam ou descontinuaram do tratamento, sendo classificados como desfechos desfavoráveis (4).

Outros dois estudos, que se trataram de coortes retrospectivas, verificaram que a proporção de CCE durante a utilização de delamanida foi de 94,4% (n = 17) e 100% (n = 8), em 24 semanas. Quanto à segurança, foi observado prolongamento do intervalo QT nos pacientes que foram tratados com delamanida, em ambos os estudos, sendo 6,3% (n = 3) e 63,6% (n = 7), respectivamente (5,6).

8.7 Limitações gerais das evidências

Dentre as limitações observadas no estudo de von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) (7), destaca-se a adoção da abordagem de intenção de tratar modificada (mITT), que apesar de justificada pelos autores, teve potencial de prejudicar o processo de randomização e, consequentemente, fazer com que os grupos deixassem de ser comparáveis entre si. Aliado a isso, os grupos tiveram diferenças consideráveis na linha de base quanto ao perfil de resistência, o que pode ter levado a diferenças na resposta clínica dos grupos.

Os próprios regimes de base otimizados que foram adotados durante o estudo diferiram entre si, já que em alguns casos estes foram padronizados e mantidos do começo ao fim do tratamento, enquanto que em outras situações foram adotados regimes individualizados, personalizados para cada paciente e ajustados ao longo do estudo[2]. Além disso, em meio à condução do ECR, as definições e recomendações da OMS foram alteradas, motivando modificações substanciais nos esquemas terapêuticos construídos, o que também dificultou a comparabilidade dos tratamentos entre os grupos.

Quanto aos estudos observacionais encontrados, estes não possuíam grupos comparadores, avaliando apenas a delamanida como parte de um esquema terapêutico para TB-MDR. Assim, além de não ser possível identificar se a eficácia dos tratamentos também se deve à delamanida, e não apenas ao regime de base otimizado, o desfecho adotado nas duas coortes avaliadas foram a CCE, que é um desfecho intermediário e de menor relevância clínica, frente a desfechos finais, como cura e conclusão do tratamento. Por isso, esses estudos observacionais não foram considerados como evidências de maior relevância, mas sim como informações adicionais.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (9). Na avaliação da qualidade da evidência, proveniente do estudo de von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) (7), classificou-se os desfechos de sucesso do tratamento, em 30 meses, e prolongamento do intervalo QT, como críticos, por conta de sua relevância clínica. Os demais, tais como mortalidade relacionada à tuberculose, eventos adversos graves e desenvolvimento de resistência à delamanida, foram considerados importantes. Todos os desfechos tiveram a qualidade da evidência julgada como moderada, com exceção do sucesso do tratamento, que foi considerado de alta qualidade, e do desenvolvimento de resistência à delamanida, classificado como de baixa qualidade, por conta do alto risco de viés relacionado à mensuração do desfecho (Quadro 3).

[2] O regime de tratamento é chamado "otimizado" porque pode ser usada qualquer combinação com os medicamentos disponíveis, de maneira personalizada para cada paciente. Assim, por serem várias combinações, esse dado não foi disponibilizado pelos autores do estudo, mas foi informado que os tratamentos seguiram as recomendações da OMS.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da qualidade							№ de pacientes		Efeito			
№ de estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Regime de base otimizado com delamanida	Regime de base otimizado sem delamanida	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	Qualidade	Importância
Sucesso do Tratamento em 30 meses (seguimento: 6 meses a 30 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	173/226 (76,5%)	78/101 (77,2%)	RR 0,991 (0,872 a 1,172)	**7 a menos por 1.000** (de 99 a menos a 133 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Prolongamento do Intervalo QT (seguimento: 6 meses a 30 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum	6/341 (1,8%)	1/170 (0,6%)	RR 2,991 (0,363 a 24,648)	**12 a mais por 1.000** (de 4 a menos a 139 a mais)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Mortalidade relacionada à tuberculose (seguimento: média 30 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum	9/341 (2,6%)	3/170 (1,8%)	RR 1,496 (0,410 a 5,453)	**9 a mais por 1.000** (de 10 a menos a 79 a mais)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos Adversos Graves (seguimento: média 30 meses)												

Avaliação da qualidade							№ de pacientes		Efeito			
№ de estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Regime de base otimizado com delamanida	Regime de base otimizado sem delamanida	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	Qualidade	Importância
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum	89/341 (26,1%)	47/170 (27,6%)	RR 0,944 (0,698 a 1,276)	**15 a menos por 1.000** (de 83 a menos a 76 a mais)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE
Desenvolvimento de resistência à delamanida (seguimento: média 30 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave [b]	não grave	não grave	não grave	nenhum	3/341 (0,9%) de resistência à delamanida				⊕⊕◯◯ BAIXA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo.

Explicações

a. Cruza a linha de não efeito

b. O teste de sensibilidade não foi realizado sistematicamente na última cultura positiva para os pacientes que receberam delamanida (o teste foi realizado às 26 semanas e a resistência adquirida pode, portanto, ter sido subestimada).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em todos os desfechos avaliados pelo único ECR publicado, de von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) (7), não foi observada diferença estatisticamente significante entre o tratamento com a delamanida, juntamente com o regime de base otimizado, e o regime de base otimizado sem a delamanida. Além disso, as diversas incertezas metodológicas do estudo dificultaram a comparabilidade entre ambos os grupos e, consequentemente, podem ter afetado o real efeito da delamanida.

Desse modo, a partir das evidências disponíveis na literatura, não foi possível observar superioridade ou inferioridade, quanto à eficácia e segurança, no uso da delamanida para o tratamento da TB-MDR. Além disso, por meio do sistema GRADE, julgou-se que em geral há confiança moderada nessas evidências.

11. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

2. European Medicines Agency. Deltyba: European Public Assessment Reports - Product Information [Internet]. European Medicines Agency; 2014 Aug. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf

3. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2151–60.

4. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2013 Jun;41(6):1393–400.

5. Mok J, Kang H, Hwang SH, Park JS, Kang B, Lee T, et al. Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea. J Antimicrob Chemother. 2018 Feb 1;73(2):503–8.

6. Kim CT, Kim T-O, Shin H-J, Ko YC, Hun Choe Y, Kim H-R, et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. Eur Respir J [Internet]. 2018 Mar;51(3). Available from: http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02467-2017

7. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V Jr, Ticona E, Segura P, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a

multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019 Mar;7(3):249–59.

8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898.

9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr 26;336(7650):924–6.

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Avaliação Econômica

Delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva

Brasília – DF

2020

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da delamanida para o tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). A presente avaliação econômica foi elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da delamanida, a ser utilizada como parte do regime de base otimizado, para o tratamento da TB-MDR e da TB-XDR, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental da delamanida, como parte do regime de base otimizado, comparada ao regime de base otimizado sem delamanida, para o tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), no SUS. O presente estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (1). Os principais aspectos do estudo foram sumarizados e descritos com base no roteiro para relato de estudos de avaliação econômica (2), versão brasileira do *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) (3)* (Quadro 1).

Quadro 1. Características da análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível que acomete prioritariamente os pulmões, e que é influenciada por fatores demográficos, sociais e econômicos. Quando resistente a drogas, a TB pode ser classificada como: resistência à rifampicina (TB RR); multirresistência (TB-MDR); e resistência extensiva (TB-XDR). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que a incidência de TB RR/MDR, no Brasil, seja de 1,2 casos a cada 100 mil pessoas, uma taxa de 1,5% de novos casos. Em 2017, foram verificados 713 novos casos de TB RR/MDR e 2 casos de TB-XDR. Para o tratamento da TB-MDR e TB-XDR é construído um esquema terapêutico que seja adequado para cada paciente, a depender do seu perfil de resistência aos medicamentos (regime de base otimizado). Quando não há quatro fármacos novos disponíveis, devem ser utilizados aqueles com menor experiência clínica, como a delamanida. Contudo, esta não se encontra incorporada no SUS. Desse modo, a presente análise teve o objetivo de estimar a relação de custo-efetividade entre o regimes de base otimizado mais utilizado, sem e com a delamanida, para o tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR).
População-alvo	Adultos com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR)
Tipo de avaliação econômica	Custo-minimização
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Regime de base otimizado com delamanida: Esquema proposto - 6 Dlm Mfx Lzd Cfz PAS H^h/6 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Cfz PAS H^h Regime de base otimizado sem delamanida: Esquema atual - 8 Am Mfx Lzd Cfz PAS H^h/4 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Cfz PAS H^h
Horizonte temporal	18 meses, referentes ao período estabelecido para tratamento completo da TB-MDR e TB-XDR
Taxa de desconto	5% aplicada a custos

Escolha do desfecho de saúde	Custo do tratamento completo
Mensuração da efetividade	Não se aplica (4)
Estimativa de recursos e custos	Custos diretos médicos, verificados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) (5), e no catálogo de produtos do *Global Drug Facility* (GDF) - Stop TB, de Janeiro de 2020 (6)
Moeda, data dos preços e conversão	Reais (R$). A conversão do dólar americano para o real foi feita com base na taxa do câmbio média, dos 60 dias úteis anteriores à data de busca dos preços (25/03/2020), resultando em uma cotação de cotação 1 USD = R$ 4,39.
Modelo escolhido	Não se aplica
Pressupostos	Descritos em detalhes abaixo
Métodos analíticos	Não se aplica
Parâmetros do estudo	Não se aplica
Custos e desfechos incrementais	O custo incremental com a adoção do regime de base otimizado contendo a delamanida foi de R$ 7.151,63, em relação ao regime de base otimizado atualmente adotado, sem a delamanida.
Caracterização da incerteza	Com o intuito de avaliar a incerteza gerada pela variação dos custos utilizados, e robustez da avaliação, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada, a qual foi representada por um diagrama de tornado, como pode ser observado logo abaixo.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

O estudo considerou indivíduos adultos com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR). Esclarece-se que os pacientes com TB-XDR se diferenciam daqueles com TB-MDR por, além de resistentes a rifampicina e isoniazida, os indivíduos serem resistentes a qualquer uma das fluoroquinolonas e aos injetáveis de segunda linha, como amicacina, canamicina ou capreomicina. Assim, ambos os tipos de paciente possuem esquemas terapêuticos semelhantes (7).

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-minimização foram:

1 - Regime de base otimizado com delamanida:

Descrito como o esquema proposto, composto por delamanida (Dlm), linezolida (Lzd), moxifloxacino (Mfx), clofazimina (Cfz), isoniazida em altas doses (Hh) e ácido paraminossalicílico (PAS), utilizados durante 18 meses, e que pode ser representado por 6 Dlm Mfx Lzd Cfz PAS H^h/6 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Cfz PAS H^h[3].

2 - Regime de base otimizado sem delamanida:

Descrito como o esquema atual, composto por amicacina (Am), linezolida (Lzd), moxifloxacino (Mfx), clofazimina (Cfz), isoniazida em altas doses (H^h) e ácido paraminossalicílico (PAS), utilizados durante 18 meses, conforme o Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, do Ministério da Saúde (7). Este pode ser representado por 8 Am Mfx Lzd Cfz PAS H^h/4 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Cfz PAS H^h.

4.4 Horizonte temporal

Tendo em vista que o tratamento completo com ambos os regimes terapêuticos deve ser feito, no mínimo, em 18 meses, o horizonte temporal foi definido como 18 meses.

4.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para os custos foi de 5%, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (1).

[3] Esse esquema padrão foi o adotado na análise por estar preconizado pelo manual de tuberculose, da SVS, para casos de falha terapêutica da TB-MDR, e primeira escolha para a TB-XDR.

4.6 Desfechos de saúde

Os resultados foram expressos em unidade monetária (real, R$), já que a comparação tratou exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados, por meio de uma análise de custo-minimização.

A escolha deste desfecho foi motivada pelo fato de que as evidências disponíveis na literatura demonstraram não haver diferença estatisticamente significante quanto a eficácia e segurança, entre o regime com delamanida e aquele sem delamanida, no tratamento da TB-MDR e TB-XDR, não se observando superioridade ou inferioridade de um tratamento em comparação ao outro (4).

4.7 Eficácia

Como citado anteriormente, este estudo considerou que ambos os tratamentos possuem eficácia semelhante, já que a única evidência disponível na literatura sobre a comparação entre o regime de base otimizado com delamanida e o regime sem delamanida, no tratamento de TB-MDR e TB-XDR, demonstrou não haver diferença estatisticamente significante quanto a eficácia e segurança, em relação aos esquemas terapêuticos avaliados. Assim, não foi observada superioridade ou inferioridade de um tratamento em comparação ao outro (4).

4.8 Estimativa de recursos e custos

Atualmente, delamanida não possui registro na Anvisa e, consequentemente, também não possui preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (8). Contudo, se enquadra no § 5º, do art. 8º da Lei 9782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais). Desse modo, utilizou-se o preço apresentado no catálogo de produtos do *Global Drug Facility* (GDF) - Stop TB, de Janeiro de 2020 (6).

Após conversão da moeda pela taxa do câmbio média divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores à data da pesquisa de preços (9), que ocorreu em 25 de março de 2020, o preço unitário calculado da delamanida, 50 mg, foi de R$ 11,11 (cotação 1 USD = R$ 4,39), com base no catálogo GDF - Janeiro 2020 (Tabela 1).

Caso o medicamento seja adquirido por meio da iniciativa StopTB/GDF e outras agências internacionais, normalmente é acrescida uma taxa administrativa ao quantitativo total adquirido além de outros custos de transporte e logística para aquisição via organismo internacional, os quais não foram considerados nesta análise.

Os custos dos demais medicamentos incluídos na análise foram coletados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) (5), no qual se procurou por compras mais recentes do Departamento de Logística em Saúde - DLOG, do Ministério da Saúde. No caso do ácido paraminossalicílico (PAS), assim como a delamanida, não são feitas compras nacionais. Desse modo, também buscou-se pelo preço do PAS no catálogo de produtos do *Global Drug Facility* (GDF) - Stop TB, de Janeiro de 2020 (6), como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 - Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	Apresentação	Dose diária	Custo unitário	Custo unitário mínimo	Custo unitário máximo	Fonte
Amicacina (Am)	ampola - 250 mg/mL	1000 mg *	R$ 1,84	R$ 0,84	R$ 4,77	SIASG
Linezolida (Lzd)	comprimido - 600 mg	600 mg	R$ 50,72	R$ 49,9	R$ 54,44	SIASG - DLOG
Moxifloxacino (Mfx)	comprimido - 400 mg	400 mg	R$ 3,15	R$ 2,52 ***	R$ 3,78 ***	SIASG - DLOG
Clofazimina (Cfz)	cápsula - 100 mg	100 mg	R$ 3,07	R$ 2,20	R$ 3,95	SIASG
Isoniazida (H)	comprimido - 300 mg	600 mg	R$ 0,28	R$ 0,22 ***	R$ 0,33 ***	SISMAT - DLOG
Ácido paraminossalicílico (PAS)	Granulados, sachê - 4 g	8 mg	R$ 5,85 **	R$ 4,68 ***	R$ 7,03 ***	GDF - Janeiro 2020
Delamanida (Dlm)	comprimido - 50 mg	200 mg	R$ 11,11 **	R$ 8,89 ***	R$ 13,33 ***	GDF - Janeiro 2020

* Dose para um adulto de 56 kg a 70 kg.

** Convertido com base na média da taxa de câmbio (1 USD = R$ 4,39).

*** Variação de 20% nos preços unitários

Para estimar os custos dos procedimentos necessários em ambos os tratamentos, foi consultado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. O Tratamento Diretamente Observado (TDO), preconizado pelo Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil do Ministério da Saúde (7), foi estimado com base no piso salarial de Agentes Comunitários de Saúde (ACS), ajustado para R$ 1.400,00, a partir de janeiro de 2020 por meio da portaria nº 3.269, de 11 de dezembro de 2019. Todos os procedimentos foram comuns aos dois tratamentos, com exceção do eletrocardiograma, que foi necessário apenas no regime com delamanida, por conta do risco de prolongamento do intervalo QT observado no uso deste medicamento (10) (Tabela 2).

Tabela 2 - Custos dos procedimentos a serem realizados nos tratamentos de TB-MDR e TB-XDR.

Procedimento	Número do procedimento	Custo por tratamento[1]	Fonte
Tratamento Diretamente Observado (TDO)[2]	-	R$ 3.150,00	Pressuposto da avaliação
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.016-1	R$ 180,00	SIGTAP - MS
Baciloscopia de escarro	02.02.08.004-8	R$ 75,60	SIGTAP - MS
Cultura de bactérias para identificação	02.02.08.008-0	R$ 95,54	SIGTAP - MS
Radiografia do tórax (PA)	02.04.03.017-0	R$ 34,40	SIGTAP - MS
Eletrocardiograma[3]	02.11.02.003-6	R$ 36,05	SIGTAP - MS

[1] Tratamento de 18 meses de duração.
[2] Baseado no piso salarial de Agentes Comunitários de Saúde (ACS), ajustado para R$ 1.400,00 a partir de janeiro de 2020, por meio da a partir de janeiro de 2020 por meio da portaria nº 3.269/2019.
[3] Procedimento considerado apenas no tratamento com delamanida, por conta de risco de prolongamento do intervalo QT (10).

4.9 Pressupostos

Por se tratar de uma análise de custo-minimização não foi adotado modelo analítico algum, já que a comparação entre ambos os regimes terapêuticos se baseou apenas na diferença de seus custos de tratamento. Sendo assim, apenas a análise de sensibilidade foi ilustrada por meio de diagrama de tornado gerado no programa TreeAge Pro (versão 2020).

Para a condução da avaliação econômica, alguns pressupostos foram adotados, como segue abaixo:

- Assumiu-se que os pacientes elegíveis a utilizar a delamanida teriam sua evolução clínica semelhante ao observado nos indivíduos com TB-MDR e TB-XDR tratados com o esquema atualmente ofertado no SUS;

- Para cálculo do custo da amicacina, que é um medicamento injetável, utilizou-se a posologia referente a um indivíduo adulto, com peso entre 56 kg e 70 kg;

- Assumiu-se que os pacientes concluíram seus tratamentos no período de tempo mínimo de 18 meses.

5. RESULTADOS

5.1 Análise de custo-minimização

Os resultados da análise de custo-minimização, avaliando ambos os esquemas terapêuticos, são apresentados na Tabela 3. A partir destes, é possível se concluir que o custo do esquema terapêutico, considerando o uso da delamanida,

é R$ 7.151,63 superior ao custo do esquema sem a delamanida. Desse modo, a adoção do regime de base otimizado com delamanida para o tratamento completo (18 meses) de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), é mais custoso do que o regime de base otimizado sem delamanida, na perspectiva do SUS.

Tabela 3 - Custo incremental do regime com delamanida em comparação com o regime sem delamanida, no tratamento completo de 18 meses.

Tipo de custo	Custo sem delamanida – esquema atual	Custo com delamanida – esquema proposto	Custo Incremental
Medicamentos[1]	R$ 29.124,18	R$ 36.239,76	R$ 7.115,58
Procedimentos[2]	R$ 3.535,54	R$ 3.571,59	R$ 36,05
Total	R$ 32.659,72	R$ 39.811,35	R$ 7.151,63

[1] Custos dos medicamentos apresentados na Tabela 1, seguindo a posologia de cada um dos regimes terapêuticos.

[2] Custos totais dos procedimentos apresentados na Tabela 2, durante 18 meses de tratamento.

5.2 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada a fim de avaliar as incertezas inerentes aos custos considerados na avaliação econômica e permitir a identificação das variáveis que mais influenciam no custo incremental, ao final da análise. Para isto, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada, na qual se variou os custos considerados dentro da avaliação econômica, sumarizando estas observações por meio de um diagrama de tornado. Os valores mínimos e máximos dos custos referentes aos medicamentos são apresentados na Tabela 1. No caso dos medicamentos que não tiveram variação de preços identificada durante a busca destes, optou-se por uma variação arbitrária de 20%, para mais e para menos, em relação ao valor pontual. A mesma estratégia foi adotada para os custos dos procedimentos realizados durante os tratamentos.

A figura 1 apresenta o diagrama de tornado das variáveis da avaliação econômica que mais afetaram o custo incremental observado na Tabela 3. Desse modo, as variáveis de custo que mais influenciam nos resultados se referem ao custo do tratamento completo (18 meses) com delamanida, com ácido paraminossalicílico (PAS) e com linezolida, respectivamente. Assim, a análise de sensibilidade continuou a demonstrar que o regime de base otimizado com

delamanida é mais custoso que o regime de base otimizado sem a delamanida, no tratamento da TB-MDR, após falha prévia, e da TB-XDR.

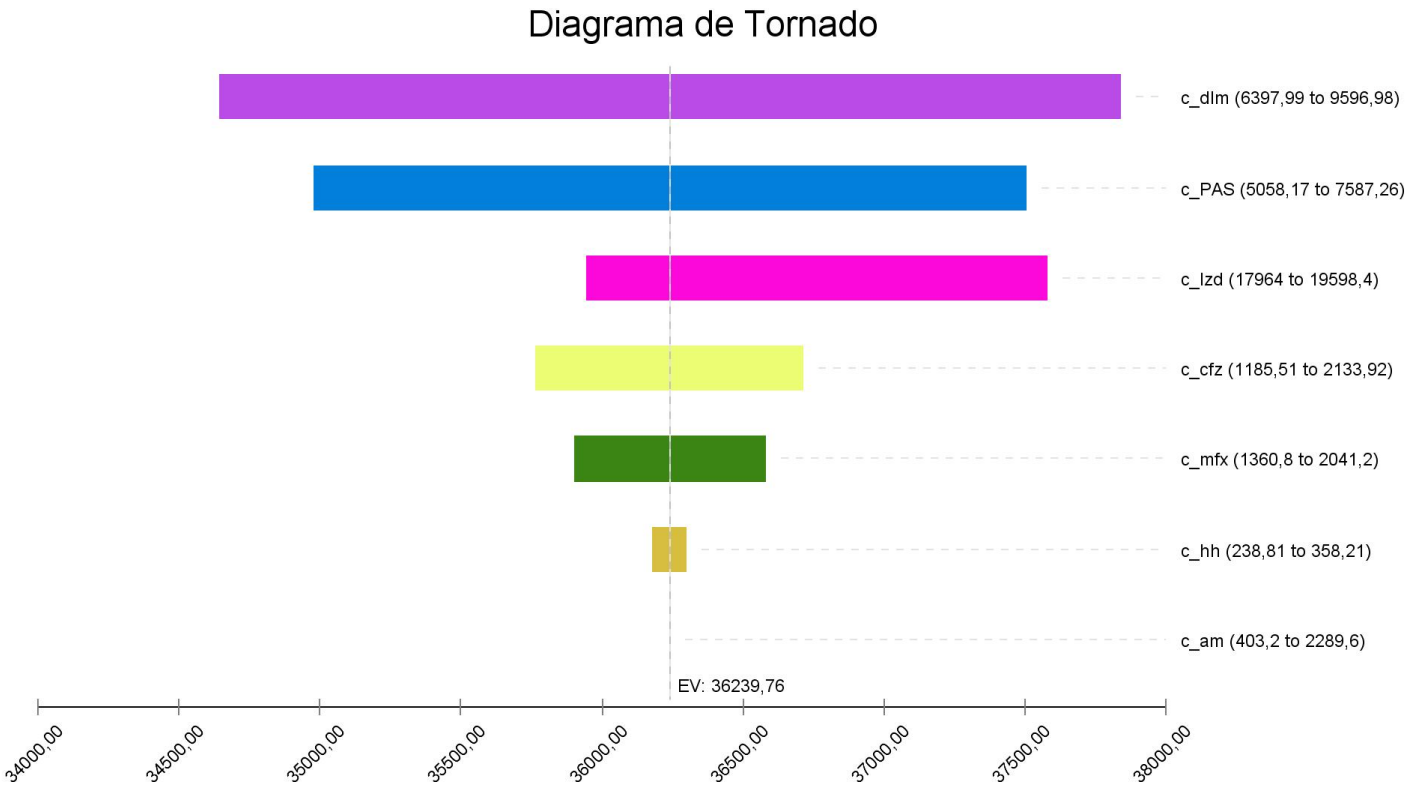

Figura 1 - Diagrama de tornado gerado por meio da análise de sensibilidade determinística univariada.

6. CONCLUSÕES

Os resultados da análise de custo-minimização, avaliando ambos os esquemas terapêuticos, mostrou que o custo com o uso da delamanida é R$ 7.151,63 superior ao custo do esquema sem a delamanida. Desse modo, a adoção do regime de base otimizado com delamanida para o tratamento completo (18 meses) de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), é mais custoso do que o regime de base otimizado sem delamanida, na perspectiva do SUS.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasilia; 2014.

2. Silva EN da, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG. Guidelines for reporting health economic evaluation studies. Epidemiol Serv Saude. 2017 Oct;26(4):895–8.

3. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. BMJ. 2013 Mar 25;346:f1049.

4. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V Jr, Ticona E, Segura P, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019 Mar;7(3):249–59.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: http://bps.saude.gov.br/

6. Stop TB Partnership | Global Drug Facility (GDF) - GDF Product Catalog [Internet]. Stop TB Partnership. [cited 2020 Mar 27]. Available from: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos

9. Brasil. Banco Central do Brasil [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes

10. European Medicines Agency. Deltyba: European Public Assessment Reports - Product Information [Internet]. European Medicines Agency; 2014 Aug. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva

Brasília – DF

2020

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da delamanida para o tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação da delamanida, a ser utilizada como parte do regime de base otimizado, para o tratamento da TB-MDR e da TB-XDR, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário incremental da incorporação da delamanida, como parte do regime de base otimizado, comparada ao regime de base otimizado sem delamanida, para o tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente (TB-MDR), após falha terapêutica prévia, ou tuberculose com resistência extensiva (TB-XDR), no SUS.

4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde (1).

4.1 Perspectiva

A presente Análise de Impacto Orçamentário (AIO) abordou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde (1).

4.3 Preço proposto para incorporação

Atualmente, delamanida não possui registro na Anvisa e, consequentemente, também não possui preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (2). Contudo, se enquadra no § 5º, do art. 8º da Lei 9782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais). Desse modo, utilizou-se o preço apresentado no catálogo de produtos do Global Drug Facility (GDF) - Stop TB, de Janeiro de 2020 (3).

Após conversão da moeda pela taxa do câmbio média divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores à data da pesquisa de preços (4), que ocorreu em 25 de março de 2020, o preço unitário calculado da delamanida, 50 mg, foi de R$ 11,11 (cotação 1 USD = R$ 4,39), com base no catálogo GDF - Janeiro 2020.

Caso o medicamento seja adquirido por meio da iniciativa StopTB/GDF e outras agências internacionais, normalmente é acrescida uma taxa administrativa ao quantitativo total adquirido além de outros custos de transporte e logística para aquisição via organismo internacional, os quais não foram considerados nesta análise.

4.4 Custos de tratamento

Os custos dos demais medicamentos incluídos na análise foram coletados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) (5), no qual se procurou por compras mais recentes do Departamento de Logística em Saúde - DLOG, do Ministério da Saúde. No caso do ácido paraminossalicílico (PAS), assim como a delamanida, não são feitas compras nacionais. Desse modo, também buscou-se pelo preço do PAS no catálogo de produtos do Global Drug Facility (GDF) - Stop TB, de Janeiro de 2020 (3), como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 - Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	Apresentação	Dosagem	Dose diária	Custo unitário	Fonte
Amicacina (Am)	ampola	250 mg/mL	1000 mg *	R$ 1,84	SIASG
Linezolida (Lzd)	comprimido	600 mg	600 mg	R$ 50,72	SIASG -DLOG
Moxifloxacino (Mfx)	comprimido	400 mg	400 mg	R$ 3,15	SIASG -DLOG
Clofazimina (Cfz)	cápsula	100 mg	100 mg	R$ 3,07	SIASG
Isoniazida (H)	comprimido	300 mg	600 mg	R$ 0,28	SISMAT - DLOG
Ácido paraminossalicílico (PAS)	Granulados, sachê	4 g	8 mg	R$ 5,85 **	GDF - Janeiro 2020
Delamanida (Dlm)	comprimido	50 mg	200 mg	R$ 11,11 **	GDF - Janeiro 2020

* Dose para um adulto de 56 kg a 70 kg.

** Convertido com base na média da taxa de câmbio (1 USD = R$ 4,39).

4.4.1 Esquema atual - 8 Am Mfx Lzd Cfz PAS H^h/4 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Cfz PAS H^h

O esquema atualmente adotado para o tratamento de pacientes que falharam ao tratamento de TB-MDR e pacientes com TB-XDR é composto por amicacina (Am), linezolida (Lzd), moxifloxacino (Mfx), clofazimina (Cfz), isoniazida em altas doses (H^h) e ácido paraminossalicílico (PAS), durante 18 meses, conforme o Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, do Ministério da Saúde (6). Este esquema é representado da seguinte forma: 8 Am Mfx Lzd Cfz PAS Hh/4 Mfx Lzd Clz PAS Hh/6 Mfx Cfz PAS Hh. Neste, os números demonstram a quantidade de meses em que os medicamentos devem ser utilizados diariamente, respeitando a posologia própria de cada um.

Assim, para estimativa do custo do esquema atual, foram avaliados os custos unitários dos medicamentos, as unidades necessárias diariamente, o custo diário e o custo por cada fase do tratamento, ao longo dos 18 meses, resultando em um custo total de tratamento de R$ 29.124,18, como pode ser observado na Tabela 2. A posologia de cada medicamento foi coletada do Manual de Tuberculose da SVS/MS (6) e considerou-se o peso corporal de um adulto de 56 kg a 70 kg para a amicacina, resultando nas doses diárias demonstradas na Tabela 1.

Tabela 2 - Estimativa do custo de tratamento com o esquema atual.

Medicamento	Unidades diárias	Custo diário	Custo meses 1 - 8	Custo meses 9 - 12	Custo meses 13 - 18	Total
Am	2	R$ 3,67	R$ 881,90	-	-	R$ 881,90
Lzd	1	R$ 50,72	R$ 12.173,56	R$ 6.086,78	-	R$ 18.260,34
Mfx	1	R$ 3,15	R$ 756,00	R$ 378,00	R$ 567,00	R$ 1.701,00
Cfz	1	R$ 3,07	R$ 737,65	R$ 368,83	R$ 553,24	R$ 1.659,71
H^h	2	R$ 0,55	R$ 132,67	R$ 66,34	R$ 99,50	R$ 298,51
PAS	2	R$ 11,71	R$ 2.810,10	R$ 1.405,05	R$ 2.107,57	R$ 6.322,72
Total		R$ 72,88	R$ 17.491,88	R$ 8.304,99	R$ 3.327,31	R$ 29.124,18

Am - amicacina; Lzd - linezolida; Mfx - moxifloxacino; Cfz - clofazimina; Hh - isoniazida em altas doses; PAS - ácido paraminossalicílico.

4.4.2 Esquema proposto - 6 Dlm Mfx Lzd Cfz PAS H^h/6 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Cfz PAS H^h

De forma semelhante ao esquema atual, o esquema proposto para o tratamento de pacientes que falharam ao tratamento de TB-MDR e pacientes com TB-XDR é composto por delamanida (Dlm), linezolida (Lzd), moxifloxacino (Mfx), clofazimina (Cfz), isoniazida em altas doses (Hh) e ácido paraminossalicílico (PAS), durante 18 meses. As diferenças entre ambos os esquemas se resumem a: enquanto no esquema atual se utiliza amicacina durante 8 meses, no esquema

proposto este medicamento é substituído pela delamanida, que deve ser utilizada durante 6 meses. Além disso, a delamanida é de administração oral, ao contrário da amicacina, que é um medicamento injetável. Assim, o esquema proposto é representado da seguinte forma: 6 Dlm Mfx Lzd Cfz PAS Hh/6 Mfx Lzd Clz PAS Hh/6 Mfx Cfz PAS Hh.

Os custos do tratamento proposto foram calculados da mesma forma como foi realizado no tratamento atual, diferindo apenas quanto à posologia da delamanida, já que esta não é abordada no Manual de Tuberculose da SVS/MS (6). Por isso, foi considerada a posologia descrita pela bula da delamanida, registrada na European Medicines Agency (EMA), agência reguladora europeia, a qual orienta que a administração deste medicamento em adultos deve ser feita via oral, na dose de 100 mg (dois comprimidos), duas vezes ao dia, durante 24 semanas (7). Desse modo, a Tabela 3 apresenta, como estimativa do custo total do tratamento atual, o valor de R$ 36.239,76.

Tabela 3 - Estimativa do custo de tratamento com o esquema proposto.

Medicamento	Unidades diárias	Custo diário	Custo meses 1 - 6	Custo meses 7 - 12	Custo meses 13 - 18	Total
Dlm	4	R$ 44,43	R$ 7.997,48	-	-	R$ 7.997,48
Lzd	1	R$ 50,72	R$ 9.130,17	R$ 9.130,17	-	R$ 18.260,34
Mfx	1	R$ 3,15	R$ 567,00	R$ 567,00	R$ 567,00	R$ 1.701,00
Cfz	1	R$ 3,07	R$ 553,24	R$ 553,24	R$ 553,24	R$ 1.659,71
H^h	2	R$ 0,55	R$ 99,50	R$ 99,50	R$ 99,50	R$ 298,51
PAS	2	R$ 11,71	R$ 2.107,57	R$ 2.107,57	R$ 2.107,57	R$ 6.322,72
Total		R$ 113,64	R$ 20.454,97	R$ 12.457,48	R$ 3.327,31	R$ 36.239,76

Dlm - delamanida; Lzd - linezolida; Mfx - moxifloxacino; Cfz - clofazimina; Hh - isoniazida em altas doses; PAS - ácido paraminossalicílico.

4.5 População

Para estimar a população elegível ao tratamento que contém delamanida, utilizou-se os dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), aos quais se teve acesso por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). A partir da base que compreendeu os registros de tratamentos da tuberculose droga-resistente no Brasil, entre os anos de 2013 e 2017, aplicou-se os seguintes critérios de elegibilidade:

- registros validados;
- adultos com idade entre 18 e 65, idade indicada para a utilização de delamanida;

- forma clínica classificada como pulmonar, já que delamanida está aprovada apenas para esta forma;
- não gestantes, tendo em vista que delamanida também não é indicada para esta população;
- pacientes com padrão de resistência inicial e atual classificados como multirresistência, e que iniciaram o tratamento por conta de falência ao primeiro tratamento; falência ao retratamento; ou mudança do padrão de resistência, denominados “tipo de paciente”;
- pacientes com padrão de resistência atual classificado como resistência extensiva;
- desfechos descritos como "abandono"; "curado"; "falência"; "mudança de esquema"; "óbito"; "óbito por outra causa"; e "tratamento completo";
- tratamentos que compreenderam ao menos 4 medicamentos, para compor o esquema de base otimizado.

Aplicando os critérios de elegibilidade citados, foram obtidos 385 registros de 318 pacientes, que fizeram tratamento de TB-MDR ou TB-XDR, entre os anos de 2013 e 2019. Considerando apenas o primeiro registro de cada paciente tratado para TB-MDR ou TB-XDR, com a finalidade de não haver duplicidade de pacientes, estratificou-se os dados de acordo com o ano de início de tratamento e, posteriormente, se estimou a quantidade de pacientes elegíveis ao uso da delamanida nos próximos cinco anos (2021-2025).

Para isto, utilizou-se a média da quantidade de pacientes tratados entre os anos de 2015 e 2017, anos estes que possuem os dados mais robustos no banco, especialmente pelo fato de que os tratamentos de TB-MDR e TB-XDR podem ter desfechos até três anos após o início do regime terapêutico, fazendo com que os registros de 2018 e 2019 não necessariamente estejam completos. Apesar de apresentar um decréscimo no número de pacientes, ao longo dos anos, optou-se por adotar uma abordagem conservadora na estimativa da quantidade de pacientes elegíveis nos próximos anos, na qual considerou-se a média obtida como um número constante de pacientes ao longo dos cinco anos.

5. RESULTADOS

A tabela 4 abaixo apresenta as estimativas de população elegível e de impacto orçamentário incremental, considerando os custos dos tratamentos, atual e proposto (Tabelas 2 e 3). Além disso, foi adotada uma taxa de difusão de 100% da delamanida no SUS, se levando em conta que caso esta seja incorporada, poderá alterar o regime terapêutico recomendado pela SVS/MS, passando a ofertar o tratamento a todos os pacientes elegíveis, desde o primeiro ano de incorporação.

Tabela 4 - Impacto orçamentário da incorporação da delamanida para o tratamento da TB-MDR e TB-XDR.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Quantidade de pacientes	43	43	43	43	43	
Esquema atual – sem delamanida	R$ 1.109.265,36	R$ 1.252.339,85	R$ 1.252.339,85	R$ 1.252.339,85	R$ 1.252.339,85	R$ 6.118.624,76
Esquema proposto - com delamanida	R$ 1.415.235,26	R$ 1.558.309,75	R$ 1.558.309,75	R$ 1.558.309,75	R$ 1.558.309,75	R$ 7.648.474,25
Impacto Incremental	R$ 305.969,90	R$ 305.969,90	R$ 305.969,90	R$ 305.969,90	R$ 305.969,90	R$ 1.529.849,49

Com o objetivo de verificar possíveis variações no impacto orçamentário incremental, devido a incertezas da análise, foram construídos outros dois cenários. No primeiro, se avaliou a variação cambial do dólar, já que dois dos medicamentos a serem utilizados no tratamento da TB-MDR e TB-XDR (ácido paraminossalicílico e delamanida) são adquiridos via organismo internacional, tendo sua comercialização feita por meio do dólar americano. Assim, considerou-se o cenário em que a moeda americana teve sua maior alta, frente ao real brasileiro, nos 60 dias úteis anteriores à busca de preços, fazendo com que a taxa de câmbio fosse 1 USD = R$ 5,14 (Tabela 5).

Tabela 5 - Impacto orçamentário da incorporação da delamanida para o tratamento da TB-MDR e TB-XDR (Cenário com variação cambial).

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Quantidade de pacientes	43	43	43	43	43	
Esquema atual - sem delamanida	R$ 1.148.311,97	R$ 1.310.909,76	R$ 1.310.909,76	R$ 1.310.909,76	R$ 1.310.909,76	R$ 6.391.951,03
Esquema proposto - com delamanida	R$ 1.512.962,24	R$ 1.675.560,04	R$ 1.675.560,04	R$ 1.675.560,04	R$ 1.675.560,04	R$ 8.215.202,39
Impacto Incremental	R$ 364.650,27	R$ 364.650,27	R$ 364.650,27	R$ 364.650,27	R$ 364.650,27	R$ 1.823.251,35

No segundo cenário alternativo, considerou-se como elegível apenas a parcela da população que falhou com o esquema terapêutico atual para o paciente que já havia falhado anteriormente ao tratamento de TB-MDR ou TB-XDR. Para isto, foi selecionado o estrato de indivíduos que tiveram como desfecho "falência", "mudança de esquema" ou "óbito", sendo todos estes relacionados diretamente à resposta clínica ao tratamento da tuberculose adotado. Assim como nos cenários anteriores, a população elegível em cada ano foi igual à média dos pacientes identificados no banco da SVS e se manteve constante ao longo dos cinco anos, a fim de utilizar uma abordagem conservadora (Tabela 6).

Tabela 6 - Impacto orçamentário da incorporação da delamanida para o tratamento da TB-MDR e TB-XDR (Cenário com delamanida após falha ao tratamento atual).

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Quantidade de pacientes	18	18	18	18	18	
Esquema atual - sem delamanida	R$ 464.343,64	R$ 524.235,29	R$ 524.235,29	R$ 524.235,29	R$ 524.235,29	R$ 2.561.284,78
Esquema proposto - com delamanida	R$ 592.424,06	R$ 652.315,71	R$ 652.315,71	R$ 652.315,71	R$ 652.315,71	R$ 3.201.686,90
Impacto Incremental	R$ 128.080,42	R$ 128.080,42	R$ 128.080,42	R$ 128.080,42	R$ 128.080,42	R$ 640.402,11

6. LIMITAÇÕES

Tendo em vista que dois dos medicamentos avaliados (ácido paraminossalicílico e delamanida) são adquiridos por meio do dólar americano, sua variação ao longo dos próximos cinco anos, frente à moeda brasileira, irá alterar os resultados desta análise. Por este motivo, a construção do cenário alternativo que aborda a variação cambial procurou contornar essa incerteza, em certo grau.

Esta análise de impacto orçamentário considerou apenas os custos com a aquisição dos medicamentos citados, não sendo abordados os custos adicionais com acompanhamento médico; testes diagnósticos para a TB-MDR e TB-XDR, como baciloscopia e teste de sensibilidade; custos de retratamento e de tratamento dos efeitos adversos caso existam; possível redução de custos com administração oral da delamanida, ao invés da amicacina que é injetável; e demais custos médicos diretos. Outros custos com a aquisição do medicamento via organismo internacional, como custos de transporte e frete internacional, de importação e distribuição do medicamento no Brasil, não foram considerados na análise. Além

disso, não foram considerados os custos da hora trabalhada do profissional de saúde para acompanhamento e realização da terapia diretamente observada (TDO) na Atenção Primária à Saúde (APS).

O custo da amicacina utilizado também foi uma limitação na análise, já que a dose deste medicamento depende do peso corporal do indivíduo, tendo sido considerada a dose para um adulto com peso entre 56 kg e 70 kg. Assim também, considerou-se apenas o primeiro registro de tratamento de cada paciente, para não haver duplicidade de dados na análise. Contudo, isto pode ter limitado a previsão sobre uma segunda utilização da delamanida pelo mesmo paciente, caso esta fosse indicada em um tratamento individualizado.

Quanto aos dados coletados, o banco do SITE-TB apresentou inconsistências que indicaram certa incerteza em relação a algumas variáveis dos pacientes, que podem ter sido geradas por classificações inadequadas dos pacientes. Por isso, foram utilizados apenas os dados validados, que representam grande parte do banco, contemplando todos os indivíduos tratados pelo SUS.

Por fim, a abordagem conservadora adotada de se considerar o número de pacientes elegíveis em cada cenário, de maneira fixa e constante ao longo dos cinco anos, não necessariamente condiz com a realidade e possivelmente superestima o verdadeiro impacto orçamentário incremental que se teria com a incorporação da delamanida. Tal conclusão é embasada na análise dos registros presentes no banco da SITE-TB que, quando estratificados por ano, apresentam redução de casos de TB-MDR e TB-XDR, ao longo do tempo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No cenário principal, no qual se considerou a média de pacientes que falharam ao tratamento de TB-MDR ou que trataram para TB-XDR nos últimos anos, verificou-se um impacto orçamentário incremental de R$ 305.969,90 a cada ano, com a incorporação da delamanida no SUS. Estimou-se que o impacto acumulado ao longo dos cinco anos (2021 - 2025) será de R$ 1.529.849,49, ao substituir a amicacina pela delamanida, com uma taxa de difusão de 100%, desde o primeiro ano de incorporação.

No cenário alternativo em que se avaliou a variação cambial elevando o preço de aquisição de medicamentos adquiridos via organismos internacionais, observou-se o impacto incremental de R$ 1.823.251,35, em cinco anos de incorporação. Enquanto isso, ao considerar apenas a parcela da população que falhou novamente ao tratamento de TB-MDR, após uma falha prévia, e aqueles que também falharam ao tratamento da TB-XDR, o último cenário construído nesta análise demonstrou um impacto orçamentário incremental e acumulado de R$ 640.402,11.

Desse modo, estima-se que a incorporação da delamanida ao SUS, como parte do regime de base otimizado, para o tratamento de pacientes que falharam anteriormente à terapia de TB-MDR e de pacientes com TB-XDR, representaria

um impacto orçamentário incremental de R$ 1.529.849,49, ao longo dos cinco anos (2021 - 2025). Além disso, este impacto orçamentário acumulado pode variar entre R$ 640.402,11 e R$ 1.823.251,35.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos

3. Stop TB Partnership | Global Drug Facility (GDF) - GDF Product Catalog [Internet]. Stop TB Partnership. [cited 2020 Mar 27]. Available from: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp

4. Brasil. Banco Central do Brasil [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes

5. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: http://bps.saude.gov.br/

6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

7. European Medicines Agency. Deltyba: European Public Assessment Reports - Product Information [Internet]. European Medicines Agency; 2014 Aug. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf