

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Outubro/2020

Ampliação de uso da claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos

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 - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte tecnológico (MHT)

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - CMATS/CGGTS/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 nº 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 nº 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 abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao 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.

TABELA

Tabela 1 - Qualidade das evidências (GRADE).....	16
Tabela 2 - Custo incremental do esquema terapêutico contendo claritromicina em comparação ao PQT, no tratamento completo de 12 meses da hanseníase resistente, por paciente.	17
Tabela 3 - Impacto orçamentário da ampliação de uso da claritromicina, de acordo com dados de resistência da SVS. ...	18

QUADRO

Quadro 1 - Poliquimioterapia preconizada pelo Ministério da Saúde para o tratamento da hanseníase.....	10
Quadro 2 - Esquemas substitutivos para pacientes com intolerância à rifampicina.....	11
Quadro 3 - Possíveis combinações de tratamentos para hanseníase resistente a medicamentos.	12
Quadro 4 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	10
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	Índice bacteriológico.....	15
7.1.2	Índice morfológico	15
7.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	16
7.2.1	Eventos adversos	16
7.3	Qualidade geral das evidências (GRADE).....	16
7.4	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	17
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	17
8.1	Avaliação econômica	17
8.2	Impacto orçamentário	18
9.	ACEITABILIDADE.....	19
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	19
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	20
12.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	20
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	21
15.	REFERÊNCIAS	22
	ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	23
	ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	42
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	50

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de ampliação de uso da claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos 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 claritromicina, a ser utilizada como parte de um regime terapêutico, para o tratamento da hanseníase resistente a medicamentos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Claritromicina

Indicação: Hanseníase resistente a medicamentos

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

Introdução: A hanseníase é uma doença que afeta principalmente pele e nervos periféricos, podendo causar neuropatia e complicações em longo prazo. Os pacientes são classificados como pacientes com hanseníase paucibacilar (PB) ou hanseníase multibacilar (MB). Alguns destes pacientes ainda podem desenvolver resistência aos medicamentos utilizados na poliquimioterapia (PTQ), especialmente a rifampicina e ofloxacino. As informações sobre a resistência global a medicamentos na hanseníase são bastante escassas. Contudo, a literatura sugere que a prevalência de resistência a rifampicina foi estimada em 1,4% em casos novos e 8% em pacientes recidivados. O esquema terapêutico substitutivo para os casos de intolerância grave ou contraindicação à rifampicina atualmente preconizado pelo Ministério da Saúde é limitado a um único regime terapêutico, e não contempla casos com resistência associada a ofloxacino. Com base em opiniões de especialistas, padrões de resistência e atividade conhecida de alternativas antibacterianas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a utilização da claritromicina, assim como outras opções terapêuticas, no tratamento da hanseníase resistente a medicamentos. Dessa forma, a SVS/MS demandou à Conitec a análise da proposta de ampliação de uso da claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, no SUS.

Pergunta: Claritromicina é eficaz, segura e custo-efetiva no tratamento de pacientes adultos com hanseníase resistente a medicamentos?

Evidências clínicas: Foi encontrada apenas uma publicação, sendo um ensaio clínico randomizado (ECR) avaliando pacientes com hanseníase MB recém-diagnosticados. Os desfechos referentes a índice bacteriológico, índice morfológico e eventos adversos não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos com claritromicina, clofazimina e dapsona e com rifampicina, clofazimina e dapsona, avaliados no estudo. Desse modo, não foi possível observar superioridade ou inferioridade, quanto à eficácia e segurança, no uso da claritromicina para o tratamento da hanseníase resistente à rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino. Todos os desfechos tiveram a qualidade da evidência classificada como muito baixa (Anexo 1).

Avaliação econômica: O esquema terapêutico com claritromicina é mais custoso do que a PQT, com eficácia e segurança consideradas semelhantes. Dois medicamentos utilizados em ambos os esquemas (clofazimina e dapsona) são atualmente doados pela OPAS; a comparação de baseou nos valores de tratamento com rifampicina e claritromicina (R\$ 9,71 versus R\$ 565,75). Comparado com a PQT, o regime com claritromicina apresentou um custo incremental de R\$ 556,04, para o tratamento completo (12 meses) de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, no SUS (Anexo 2).

Análise de impacto orçamentário: Para estimar o impacto orçamentário da ampliação de uso da claritromicina, considerou-se uma taxa de difusão de 100% desde o primeiro ano da ampliação de uso até o quinto ano (2021 - 2025). No cenário principal, em que se considerou 13 pacientes a cada ano, verificou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 35.638,85, acumulados ao longo dos cinco anos (2021 - 2025). No cenário epidemiológico, são esperados 1950 pacientes em 5 anos, considerando-se a proporção de resistência a medicamentos de 1,4% dos casos novos e 8% dos casos recidivados de hanseníase. A estimativa deste impacto acumulado pode variar entre R\$ 13.707,25 e R\$ 1.069.165,50, em um cenário considerando a abordagem epidemiológica (Anexo 3).

Recomendações internacionais: Não foram encontradas recomendações para a avaliação da claritromicina no tratamento da hanseníase resistente por outras sete agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), para a pergunta de pesquisa objetivo deste relatório.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: De acordo com os critérios adotados, não foram localizados medicamentos em desenvolvimento clínico para a doença. Assim também, não foi localizada patente vigente para a claritromicina.

Considerações finais: Concluiu-se que o uso de claritromicina, como parte de um esquema terapêutico, possui eficácia e segurança semelhantes ao regime com rifampicina. Além disso, o regime com claritromicina se mostrou mais custoso na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário. Apesar da escassez de evidências e maior custo, a OMS recomenda o uso de claritromicina nos casos de resistência à rifampicina, com ou sem resistência associada ao ofloxacino. Isto indica que poderá haver boa aceitabilidade da tecnologia pelas partes interessadas e sem importantes barreiras na implementação deste.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 91ª Reunião Ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso da claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos no SUS, condicionada a apresentação de dados de vida real e conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram que a claritromicina será mais uma alternativa terapêutica para a hanseníase resistente a medicamentos, a qual possui poucas opções terapêuticas disponíveis no SUS e apresenta importante escassez de estudos sobre o seu tratamento.

4. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença que afeta principalmente pele e nervos periféricos, podendo causar neuropatia e complicações em longo prazo. O mecanismo de transmissão da hanseníase ainda não está tão elucidado. Contudo, indica-se que ocorra por meio de inalação de gotículas contendo o agente causador, *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). A hanseníase afeta os indivíduos de acordo com sua resposta imunológica. Assim, os pacientes com alto nível de imunidade possuem um baixo número de bacilos e são classificados como pacientes com hanseníase paucibacilar (PB). Já os indivíduos que abrigam muitos bacilos no corpo são referidos como pacientes com hanseníase multibacilar (MB). Além disso, alguns pacientes podem desenvolver resistência aos medicamentos utilizados na poliquimioterapia (PTQ) (Quadro 1), especialmente a rifampicina e ofloxacino (1).

Quadro 1 - Poliquimioterapia preconizada pelo Ministério da Saúde para o tratamento da hanseníase.

	Adulto		Criança	
	Hanseníase paucibacilar – até 9 meses	Hanseníase multibacilar – até 18 meses	Hanseníase paucibacilar – até 9 meses	Hanseníase multibacilar – até 18 meses
Rifampicina	dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada		dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada	
Dapsona	dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada		dose mensal de 50 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada	
Clofazimina	-	dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada e 1 dose diária de 50 mg autoadministrada	-	dose mensal de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg) com administração supervisionada e uma dose de 50 mg autoadministrada em dias alternados

Fonte: Ministério da Saúde, 2016 (2).

Tendo em vista que o número de indivíduos testados para a avaliação da resistência global a medicamentos é muito pequeno entre a população com hanseníase, estimativas precisas sobre a resistência a medicamentos não estão disponíveis. Contudo, cinco estudos relataram que a prevalência de resistência a rifampicina foi estimada em 1,4% em casos novos e 8% em pacientes recidivados (1).

Atualmente, o Ministério da Saúde, em suas Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (2), preconiza o seguinte esquema terapêutico substitutivo nos casos de intolerância grave ou contraindicação à rifampicina (Quadro 2):

Quadro 2 - Esquemas substitutivos para pacientes com intolerância à rifampicina.

Tipo de paciente	Esquema proposto
Paucibacilares Duração: 6 doses	- dapsona: dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada + ofloxacino: dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada OU minociclina dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada
Multibacilares Duração: 24 doses	- dapsona: dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada + clofazimina: dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada + clofazimina: dose diária de 50 mg, autoadministrada + ofloxacino: dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada OU minociclina dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada

Fonte: Ministério da Saúde, 2016 (2).

Entretanto, até o momento, não há recomendações do Ministério da Saúde quanto a outros esquemas substitutivos para o tratamento da hanseníase resistente a medicamentos, especialmente na resistência à rifampicina, com resistência associada a ofloxacino. Destaca-se que este caso não é contemplado pelas atuais recomendações do Ministério da Saúde apresentada no Quadro 2.

Na falta de evidências sobre a eficácia e segurança de esquemas terapêuticos para a hanseníase resistente a medicamentos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) (1) se baseou em opiniões de especialistas, padrões de resistência e atividade conhecida de alternativas antibacterianas para as seguintes recomendações:

- Pacientes com hanseníase resistente à rifampicina: tratamento com pelo menos dois dos seguintes medicamentos de segunda linha: claritromicina, minociclina ou uma quinolona (ofloxacino, levofloxacino ou moxifloxacino), além de clofazimina diariamente por 6 meses, seguidos por clofazimina mais um dos medicamentos de segunda linha diariamente por mais 18 meses;

- Pacientes com hanseníase resistente à rifampicina e ofloxacino: esquema terapêutico com claritromicina, minociclina e clofazimina por 6 meses, seguido por claritromicina ou minociclina mais clofazimina por mais 18 meses.

Os possíveis esquemas terapêuticos podem ser observados no Quadro 3:

Quadro 3 - Possíveis combinações de tratamentos para hanseníase resistente a medicamentos.

Tipo de resistência	Tratamento	
	Primeiros 6 meses (diariamente)	Próximos 18 meses (diariamente)
Resistência à rifampicina	Ofloxacino 400 mg * + minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg	Ofloxacino 400 mg * OU minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg
	Ofloxacino 400 mg * + claritromicina 500 mg + clofazimina 50 mg	Ofloxacino 400 mg * + clofazimina 50 mg
Resistência à rifampicina e ofloxacino	Claritromicina 500 mg + minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg	Claritromicina 500 mg OU minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg

* ofloxacino 400 mg pode ser substituído por 500 mg de levofloxacino OU 400 mg de moxifloxacino. Fonte: OMS, 2019 (1).

Dessa forma, a Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS), demandou à Secretaria-Executiva da Conitec a análise da proposta de ampliação de uso da claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, no SUS, conforme documento 0016335799 do processo 25000.144305/2019-71, no Sistema Eletrônico de Informações do Ministério da Saúde.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O Quadro 4 apresenta as principais informações técnicas sobre a claritromicina.

Quadro 4 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Claritromicina
Nome comercial	Klaricid® (medicamento de referência)
Apresentação	Comprimido revestido de 500 mg
Detentor do registro	Abbott Laboratórios Do Brasil LTDA
Fabricante	Abbott Laboratories Argentina S.A.
Indicação aprovada	KLARICID® (claritromicina) é indicado ao tratamento de infecções das vias aéreas superiores e inferiores e infecções de pele e tecidos moles causadas por todos os micro-organismos sensíveis a claritromicina. KLARICID® também é indicado para o tratamento de infecções disseminadas ou localizadas produzidas por <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>Mycobacterium intracellulare</i> , e infecções localizadas causadas por <i>Mycobacterium chelonae</i> , <i>Mycobacterium fortuitum</i> ou <i>Mycobacterium kansasii</i> .
Indicação proposta	Tratamento da hanseníase resistente à rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino
Posologia e Forma de Administração	Segundo a bula do medicamento, a administração de claritromicina em adultos deve ser feita via oral, na dose de 500 mg (um comprimido), uma vez ao dia com alimento (3). De acordo com as orientações da OMS, claritromicina deve ser utilizada durante os primeiros 6 meses nos casos de resistência isolada à rifampicina, e durante 24 meses nos casos em que também há resistência a ofloxacino (1).
Preço unitário proposto	R\$ 1,55 por comprimido de claritromicina, conforme registros das aquisições mais recentes realizadas pelo Ministério da Saúde (Anexos 2 e 3)

Fonte: Bula do medicamento Klaricid® (3).

Contraindicações: hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes; administração concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina, alcaloides de ergot (ergotamina ou diidroergotamina), midazolam oral, inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), colchicina, ticagrelor ou ranolazina; histórico de prolongamento QT (congenito ou adquirido) ou arritmia ventricular cardíaca, incluindo *torsades de pointes*; hipocalcemia; insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal; depuração de creatinina menor do que 30 mL/min.

Cuidados e Precauções: o uso prolongado de claritromicina pode resultar na colonização por bactérias e fungos não sensíveis ao medicamento; deve ser administrada com cautela a pacientes com função hepática alterada ou com comprometimento moderado a grave da função renal; disfunção hepática comumente reversível foi relatada com claritromicina; colite pseudomembranosa e diarreia associada à *Clostridium difficile* foram relatadas com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo claritromicina, podendo variar de leve a grave, com risco de vida; claritromicina deve ser utilizada com precaução em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, distúrbios de condução ou bradicardia clinicamente relevante, distúrbios eletrolíticos, e uso concomitante a outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo QT; em pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, a claritromicina deve ser utilizada em combinação com antibióticos adicionais apropriados; no caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, o tratamento com claritromicina deve ser descontinuado imediatamente e um tratamento apropriado deve ser urgentemente iniciado; claritromicina deve ser utilizada com cautela quando administrada concomitantemente com medicamentos indutores das enzimas do citocromo CYP3A4; o uso concomitante de claritromicina com agentes hipoglicêmicos orais (como as sulfonilureias) e/ou insulina pode resultar em uma hipoglicemia significativa.

Eventos adversos: os mais comuns e frequentes são náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia e paladar alterado, geralmente de intensidade leve e consistentes com o perfil de segurança conhecido dos antibióticos macrolídeos.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Segundo a OMS, a resistência do *M. leprae* a medicamentos vem sendo relatada em vários países, embora com número de pacientes pequeno. O Brasil, seguindo recomendações da OMS, implantou a partir de outubro de 2018 a vigilância da resistência do *M. leprae* a medicamentos, tendo detectado até julho/2020 treze casos, sendo: nove com resistência à dapsona, um com resistência à rifampicina, um com resistência a ofloxacino e dois com resistência dupla – rifampicina + dapsona. O objetivo é avaliar 10% do número de casos novos e todos os casos relatados como recidiva (4).

Apesar do objetivo primordial do combate a hanseníase no Brasil ser a detecção precoce da doença, a vigilância da resistência aponta que já circulam no país cepas de *M. leprae* com resistência a medicamentos, sendo necessário a oferta de tratamentos para estes casos, de forma a quebrar a cadeia de transmissão dessas cepas.

Sendo assim, considerando que para contemplar essa população há necessidade de se disponibilizar um esquema de tratamento para hanseníase resistente a rifampicina, associada ou não a ofloxacino, e que a claritromicina já é ofertada no SUS para casos de tuberculose resistente, por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica – CESAF, se faz necessária a ampliação de uso de claritromicina para o tratamento da hanseníase resistente a medicamentos.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências a seguir são apresentadas por desfecho, considerando os resultados provenientes do estudo de Gunawan e colaboradores (2018) (5), única publicação disponível na literatura sobre o tema, e que avaliou pacientes com hanseníase multibacilar recém-diagnosticados.

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Foram avaliados todos os desfechos apresentados na literatura, tais como: índice bacteriológico e índice morfológico. A metodologia utilizada para síntese das evidências está descrita no parecer técnico-científico (PTC) anexado a este relatório (Anexo 1).

7.1.1 Índice bacteriológico

No estudo de Gunawan e colaboradores (2018) (5), observou-se que tanto os pacientes que utilizaram o esquema terapêutico composto por claritromicina, dapsona e clofazimina ($n = 7$) quanto aqueles que utilizaram a PQT com rifampicina, dapsona e clofazimina ($n = 7$) tiveram redução pontual no índice bacteriológico ($0,92 \pm 1,05$ e $0,77 \pm 0,63$, respectivamente) ao final do acompanhamento de 3 meses. Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os esquemas terapêuticos ($p = 0,763$), o que indica que os tratamentos apresentaram eficácia similar entre si nesse desfecho.

7.1.2 Índice morfológico

Foi verificado que houve redução pontual no índice morfológico em ambos os grupos, de $24,56 \pm 21,65$ (pacientes tratados com claritromicina, dapsona e clofazimina, $n = 7$) e de $10,63 \pm 7,43$ (pacientes tratados com PQT com rifampicina, dapsona e clofazimina, $n = 7$) ao final dos 3 meses de estudo. Também foi observado que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($p = 0,130$), sugerindo que tiveram eficácia similar entre si.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Dentre os desfechos disponíveis na literatura, encontrou-se apenas os eventos adversos, que foram considerados neste relatório. Esta evidência foi avaliada e discutida com maiores detalhes no PTC citado (Anexo 1).

7.2.1 Eventos adversos

Ao longo dos 3 meses de estudo, o evento adverso mais frequente no grupo com claritromicina, dapsona e clofazimina foi náusea (28,5%; n = 2), que segundo os autores esteve altamente correlacionada à claritromicina. No grupo que utilizou a PQT composta por rifampicina, dapsona e clofazimina foram mais observadas a mudança na tonalidade da pele (71,4%; n = 5) e urina avermelhada (71,4%; n = 5). Assim, os autores consideraram que não houve diferenças entre ambos os tratamentos quanto aos eventos adversos (p = 0,286).

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.

Na avaliação da qualidade da evidência, classificou-se os desfechos “Índice bacteriológico”, “Índice morfológico” e “Eventos adversos” como importantes por, em geral, serem secundários. Todos os desfechos foram avaliados como tendo qualidade da evidência muito baixa, especialmente por se tratar de uma evidência indireta e por conta do risco de viés observado (Tabela 1).

Tabela 1 - Qualidade das evidências (GRADE).

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Índice bacteriológico	14 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Índice morfológico	14 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos	14 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Tendo em vista que os tratamentos com claritromicina, clofazimina e dapsona e com rifampicina, clofazimina e dapsona não apresentaram diferença estatisticamente significante entre si, em relação a eficácia e segurança, as evidências disponíveis indicam que os esquemas terapêuticos podem ser considerados semelhantes entre si.

Entretanto, ressalta-se que esta constatação não necessariamente representa os reais efeitos da claritromicina no tratamento da hanseníase resistente, especialmente por conta da escassez de evidências sobre sua utilização nesta indicação. Além disso, a única evidência sobre o tema apresentou importantes limitações metodológicas e se tratou de uma evidência indireta, por não ter avaliado especificamente pacientes com hanseníase resistente a medicamentos. Desse modo, salienta-se a importância de se interpretar esses dados com maior cautela.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Os resultados da análise de custo-minimização, avaliando ambos os esquemas terapêuticos, mostrou que o custo do esquema terapêutico contendo claritromicina, por paciente, é R\$ 556,04 superior ao custo da PQT. Desse modo, a adoção do esquema terapêutico contendo claritromicina para o tratamento completo (12 meses) de hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, é mais custoso do que a PQT, na perspectiva do SUS. A análise completa está disponível no Anexo 2.

Tabela 2 - Custo incremental do esquema terapêutico contendo claritromicina em comparação ao PQT, no tratamento completo de 12 meses da hanseníase resistente, por paciente.

Tipo de custo	Custo da PQT	Custo do esquema com claritromicina	Custo Incremental
Total	R\$ 9,71	R\$ 565,75	R\$ 556,04

A partir da análise de sensibilidade determinística univariada, variando apenas os custos de ambos os esquemas terapêuticos, observou-se que este custo incremental do tratamento com claritromicina pode variar entre R\$ 156,48 e R\$ 1.349,79.

8.2 Impacto orçamentário

Considerando o cenário em que 100% dos pacientes elegíveis iriam receber claritromicina para o tratamento de hanseníase resistente a rifampicina, desde o primeiro ano da ampliação de uso no SUS, o impacto orçamentário incremental estimado da ampliação de uso da claritromicina como parte de um regime terapêutico, em comparação à PQT, é de R\$ 35.638,85, ao longo dos cinco anos da ampliação de uso (2021 - 2025) (Tabela 3).

Tabela 3 - Impacto orçamentário da ampliação de uso da claritromicina, de acordo com dados de resistência da SVS.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com PQT (Cenário base) *	Taxa de difusão para a claritromicina	Impacto orçamentário com claritromicina **	Impacto Orçamentário Incremental com claritromicina **
2021	13	R\$ 126,23	100%	R\$ 7.254,00	R\$ 7.127,77
2022	13	R\$ 126,23	100%	R\$ 7.254,00	R\$ 7.127,77
2023	13	R\$ 126,23	100%	R\$ 7.254,00	R\$ 7.127,77
2024	13	R\$ 126,23	100%	R\$ 7.254,00	R\$ 7.127,77
2025	13	R\$ 126,23	100%	R\$ 7.254,00	R\$ 7.127,77
Total em 5 anos	65	R\$ 631,15	-	R\$ 36.270,00	R\$ 35.638,85

* Custo de tratamento com a PQT, por paciente = R\$ 9,71;

** Custo de tratamento com o esquema terapêutico contendo claritromicina, por paciente = R\$ 565,75

Destaca-se que há importantes limitações na análise de impacto orçamentário conduzida em razão da baixa quantidade de informações disponíveis sobre resistência medicamentosa na hanseníase no Brasil e no mundo e por conta das dificuldades de detecção e diferenciação da resistência medicamentosa entre os pacientes tratados no SUS. Dessa forma, as estimativas de pacientes elegíveis ao tratamento com claritromicina variaram de maneira significativa, resultando em valores estimados de impacto orçamentário, acumulado em 5 anos (2021 – 2025), entre R\$ 13.707,25 e R\$ 1.069.165,50.

9. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação da claritromicina, como parte de um regime terapêutico, para o tratamento da hanseníase resistente a medicamentos, foi feita pela SVS/MS, por meio da Nota Técnica Nº 13/2019-CGDE/DCCI/SVS/MS, constante no processo SEI 25000.144305/2019-71, o que demonstra interesse na disponibilização da tecnologia. A SVS pontua os seguintes possíveis benefícios gerados com a ampliação de uso da claritromicina:

- Possibilidade de alternativa de tratamento para os pacientes com resistência à rifampicina isolada ou associada ao ofloxacino;

- Alinhamento do Brasil com as recomendações da OMS, que atualmente recomendam a utilização de claritromicina na composição de esquema para pacientes infectados com *M. leprae* resistente à rifampicina associada ou não ao ofloxacino.

Além disso, ao afirmarem a necessidade de um esquema terapêutico contendo claritromicina, para os casos de resistência, indica-se que os especialistas presentes na reunião de escopo, que tratou da elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase no âmbito do SUS, teriam uma boa aceitabilidade com a claritromicina.

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 da hanseníase 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 claritromicina já é adquirida por meio de compras públicas, o que pode tornar mais viável a aquisição do medicamento para o tratamento da hanseníase resistente.

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 de pacientes com hanseníase.

No ClinicalTrials utilizaram-se os termos “*Hansen Disease*”, “*Leprosy*”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: *Current Development Status (Indication (Mycobacterium leprae infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

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

De acordo com os critérios adotados nessa análise, não foram localizados medicamentos em desenvolvimento clínico para a doença. Não foi localizada patente vigente para a claritromicina.

12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações de claritromicina, para o tratamento da hanseníase resistente a medicamentos, 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.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do único ECR publicado sobre o uso de claritromicina no tratamento da hanseníase, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os esquemas terapêuticos avaliados, quanto aos desfechos de eficácia e segurança. Entretanto, as diversas incertezas metodológicas do estudo e a classificação da qualidade da evidência como muito baixa, especialmente por se tratar de uma evidência indireta, devem ser levadas em conta na interpretação desses dados, com maior cautela.

Por meio da avaliação econômica, observou-se que o esquema terapêutico contendo claritromicina para o tratamento de hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, é mais custoso do que a PQT, com eficácia e segurança consideradas semelhantes. Comparado com a PQT, o regime com claritromicina apresentou um custo incremental de R\$ 556,04, para o tratamento completo (12 meses) de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, no SUS.

Na análise de impacto orçamentário, em que se considerou uma taxa de difusão de 100% desde o primeiro ano da ampliação de uso, verificou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 35.638,85, acumulados ao longo dos cinco anos (2021 - 2025), no cenário principal com 13 pacientes a cada ano. A estimativa deste impacto acumulado pode variar entre R\$ 13.707,25 e R\$ 1.069.165,50, em um cenário considerando a abordagem epidemiológica.

Desse modo, a partir das evidências disponíveis na literatura, não foi possível observar superioridade ou inferioridade, quanto à eficácia e segurança, no uso da claritromicina para o tratamento da hanseníase resistente à rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino. Além disso, o esquema terapêutico com claritromicina se mostrou mais custoso na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário.

Por fim, a Organização Mundial de Saúde (OMS), com base em opiniões de especialistas, padrões de resistência e atividade conhecida de alternativas antibacterianas, recomenda a adoção de um esquema terapêutico contendo claritromicina nos casos de resistência à rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino. Este fato indica que poderá haver boa aceitabilidade da tecnologia pelas partes interessadas. Assim também, não foram identificadas importantes barreiras na implementação da claritromicina, tendo em vista que o tratamento de hanseníase já é bem consolidado no Brasil.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 91ª Reunião Ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso da claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos no SUS, condicionada a apresentação de dados de vida real e conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram que a claritromicina será mais uma alternativa terapêutica para a hanseníase resistente a medicamentos, a qual possui poucas opções terapêuticas disponíveis no SUS e apresenta importante escassez de estudos sobre o seu tratamento.

15. REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase. 2019. 1–110 p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional [Internet]. Ministério da Saúde. 2016. 58 p. Available at: http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu_doc/diretrizes_hanseníase.pdf
3. Bula do medicamento KLARICID: claritromicina.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância da Resistência Antimicrobiana em Hanseníase no Brasil - Monitoramento de Outubro/2018 a Julho/2020. 2020.
5. Gunawan H, Sasmojo M, Putri HE, Avriyanti E, Hindritiani R, Suwarsa O. Clinical Pilot Study: Clarithromycin Efficacy in Multibacillary Leprosy Therapy. *Int J Mycobacteriology*. 2018;7:152–5.

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Claritromicina, moxifloxacino e levofloxacino para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos

Brasília – DF

2020

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de claritromicina, moxifloxacino e levofloxacino para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos, 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 de claritromicina, moxifloxacino e levofloxacino para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

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

Título/pergunta: O esquema terapêutico contendo claritromicina, moxifloxacino ou levofloxacino é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, quando comparado à poliquimioterapia (PQT) contendo rifampicina, clofazimina e dapsona?

População-alvo: Pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino.

Tecnologia: Esquema terapêutico contendo claritromicina, moxifloxacino ou levofloxacino.

Comparador: PQT contendo rifampicina, clofazimina e dapsona.

Processo de busca e análise de evidências clínicas: Por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 2283 publicações e, ao final, foi incluído um estudo, sendo um ensaio clínico randomizado (ECR).

Síntese das evidências clínicas: O único estudo demonstrou que para os desfechos “índice bacteriológico” (redução de $0,92 \pm 1,05$ e de $0,77 \pm 0,63$; $p = 0,763$), “índice morfológico” (redução de $24,56 \pm 21,65$ e de $10,63 \pm 7,43$; $p = 0,130$) e eventos adversos ($p = 0,286$) não foi observada diferença estatisticamente significativa entre ambos os esquemas terapêuticos. Além disso, por ter considerado pacientes com hanseníase multibacilar recém-diagnosticados, se tratou de uma evidência indireta. O ECR apresentou “algumas preocupações” na avaliação do risco de viés do RoB 2 e qualidade da evidência classificada como muito baixa, de acordo com o GRADE. Desse modo, indica-se que ambos os esquemas terapêuticos podem possuir eficácia e segurança similares no tratamento de hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino. Não foram identificadas evidências a respeito da utilização de moxifloxacino ou levofloxacino no tratamento da hanseníase, mesmo em relação às formas paucibacilar ou multibacilar.

Qualidade da evidência (GRADE):

Índice bacteriológico () Alta () Moderada () Baixa (**X**) **Muito baixa**

Índice morfológico () Alta () Moderada () Baixa (**X**) **Muito baixa**

Eventos Adversos () Alta () Moderada () Baixa (**X**) **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 esquema terapêutico contendo claritromicina, moxifloxacino ou levofloxacino no tratamento de pacientes com hanseníase resistente à rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, quando comparado à poliquimioterapia (PQT), visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de incorporação, ampliação de uso ou exclusão de tecnologias em saúde, por meio da Nota Técnica Nº 13/2019-CGDE/DCCI/SVS/MS, constante no processo 25000.144305/2019-71.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta: O esquema terapêutico contendo claritromicina, moxifloxacino ou levofloxacino é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, quando comparado à poliquimioterapia (PQT) contendo rifampicina, clofazimina e dapsona?

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

População	Pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino
Intervenção (tecnologia)	Esquema terapêutico contendo claritromicina, moxifloxacino ou levofloxacino
Comparação	Poliquimioterapia (PQT) contendo rifampicina, clofazimina e dapsona
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)

5.1 População

A hanseníase é uma doença que afeta principalmente pele e nervos periféricos, podendo causar neuropatia e complicações em longo prazo. O mecanismo de transmissão da hanseníase ainda não está tão elucidado. Contudo, indica

se que ocorra por meio de inalação de gotículas contendo o agente causador, *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). A hanseníase afeta os indivíduos de acordo com sua resposta imunológica. Assim, os pacientes com alto nível de imunidade possuem um baixo número de bacilos e são classificados como pacientes com hanseníase paucibacilar (PB). Já os indivíduos que abrigam muitos bacilos no corpo são referidos como pacientes com hanseníase multibacilar (MB). Além disso, alguns pacientes podem desenvolver resistência aos medicamentos utilizados na poliquimioterapia (PTQ), especialmente a rifampicina e ofloxacino (1).

Tendo em vista que o número de indivíduos testados para a avaliação da resistência global a medicamentos é muito pequeno entre a população com hanseníase, estimativas precisas sobre a resistência a medicamentos não estão disponíveis. Contudo, cinco estudos relataram que a prevalência de resistência a rifampicina foi estimada em 1,4% em casos novos e 8% em pacientes recidivados (1). A população alvo deste PTC é pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino.

5.2 Intervenção

Na falta de evidências sobre a eficácia e segurança de esquemas terapêuticos para a hanseníase resistente a medicamentos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) (1) se baseou em opiniões de especialistas, padrões de resistência e atividade conhecida de alternativas antibacterianas para as seguintes recomendações:

- Pacientes com hanseníase resistente à rifampicina: tratamento com pelo menos dois dos seguintes medicamentos de segunda linha: claritromicina, minociclina ou uma quinolona (ofloxacino, levofloxacino ou moxifloxacino), além de clofazimina diariamente por 6 meses, seguidos por clofazimina mais um dos medicamentos de segunda linha, diariamente, por mais 18 meses;
- Pacientes com hanseníase resistente à rifampicina e ofloxacino: esquema terapêutico com claritromicina, minociclina e clofazimina por 6 meses, seguido por claritromicina ou minociclina mais clofazimina por mais 18 meses.

Os possíveis esquemas terapêuticos podem ser observados no Quadro 1:

Quadro 1 - Possíveis combinações de tratamentos para hanseníase resistente a medicamentos.

Tipo de resistência	Tratamento	
	Primeiros 6 meses (diariamente)	Próximos 18 meses (diariamente)
Resistência à rifampicina	Ofloxacino 400 mg * + minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg	Ofloxacino 400 mg * OU minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg

	Ofloxacino 400 mg * + claritromicina 500 mg + clofazimina 50 mg	Ofloxacino 400 mg * + clofazimina 50 mg
Resistência à rifampicina e ofloxacino	Claritromicina 500 mg + minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg	Claritromicina 500 mg OU minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg

* ofloxacino 400 mg pode ser substituído por 500 mg de levofloxacino OU 400 mg de moxifloxacino. Fonte: OMS, 2019 (1).

A intervenção avaliada neste PTC é o esquema terapêutico contendo claritromicina, moxifloxacino ou levofloxacino. Suas fichas técnicas podem ser verificadas no Quadro 2. Os demais medicamentos já se encontram incorporados ao SUS para o tratamento de hanseníase e também podem compor o tratamento do paciente com hanseníase resistente a medicamentos.

Quadro 2 - Fichas técnicas de claritromicina, moxifloxacino e levofloxacino.

Claritromicina (2)	
Indicações aprovadas na Anvisa	Tratamento de infecções das vias aéreas superiores e inferiores e de infecções de pele e tecidos moles, causadas por todos os microorganismos sensíveis à claritromicina.
Posologia aprovada na Anvisa	Adultos: 1 comprimido de liberação prolongada de 500 mg, via oral, uma vez ao dia com alimento
Principais eventos adversos	<p>Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite hepatocelular e/ou colestática, com ou sem icterícia. Esta disfunção hepática pode ser severa e é comumente reversível. Em alguns casos, relatou-se falência hepática com desfechos fatais e geralmente foram associados com doenças subjacentes sérias e/ou medicações concomitantes.</p> <p>Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a grave, com risco de vida. Diarreia associada à <i>Clostridium difficile</i> (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo claritromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, o que pode levar à proliferação de <i>C. Difficile</i>. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem quadro de diarreia após o uso de antibiótico. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência de CDAD foi relatada ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos</p> <p>A repolarização cardíaca e intervalo QT prolongado, que confere risco no desenvolvimento de arritmia cardíaca e torsades de pointes, têm sido observados em pacientes em tratamento com macrolídeos incluindo claritromicina. Portanto, tal situação pode levar ao aumento da arritmia ventricular (incluindo torsades de pointes).</p>
Moxifloxacino (3)	
Indicações aprovadas na Anvisa	<p>Tratamento de adultos (com idade igual ou acima de 18 anos) com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infecções das vias respiratórias superiores e inferiores; <ul style="list-style-type: none"> - exacerbações agudas de bronquite crônica; - pneumonia adquirida na comunidade (PAC) incluindo PAC causada por cepas multirresistentes*; - sinusite aguda. • infecções não complicadas de pele e tecidos moles;

	<ul style="list-style-type: none"> • doença inflamatória pélvica não complicada (isto é, doenças do trato genital superior feminino, inclusive salpingite e endometrite); • infecções complicadas de pele e anexos (incluindo infecções do pé diabético); • infecções intra-abdominais complicadas, incluindo infecções polimicrobianas, como abscessos.
Posologia aprovada na Anvisa	Adultos: 400 mg uma vez por dia (1 comprimido revestido)
Principais eventos adversos	<p>Prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma de alguns pacientes; casos de hepatite fulminante potencialmente levando à insuficiência hepática (incluindo casos fatais) foram relatados; O tratamento com fluoroquinolonas, incluindo o moxifloxacino, pode provocar crises convulsivas; a ocorrência de colite associada a antibiótico foi registrada com o uso de antibióticos de amplo espectro, incluindo o moxifloxacino; os sintomas de miastenia grave podem ser exacerbados; Podem ocorrer tendinite e ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles), algumas vezes bilateral, com tratamento com fluoroquinolonas, incluindo moxifloxacino, inclusive nas primeiras 48 horas de tratamento. Foram relatados casos até vários meses após o término do tratamento; Fluoroquinolonas demonstraram causar reações de fotossensibilidade em pacientes. No entanto, em estudos pré-clínicos e estudos clínicos de fotossensibilidade especialmente desenvolvidos, não foi observada fotossensibilidade com moxifloxacino; casos de polineuropatia sensorial ou sensorio motora resultando em parestesia, hipoestesia, disestesia ou fraqueza foram relatados em pacientes que receberam fluoroquinolonas incluindo moxifloxacino; reações psiquiátricas podem ocorrer mesmo após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo moxifloxacino. Em casos muito raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para pensamentos suicidas ou comportamento autodestrutivo como tentativas de suicídio; assim como ocorre com todas as fluoroquinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia, com o uso de moxifloxacino.</p>
Levofloxacino (4)	
Indicações aprovadas na Anvisa	<p>Tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino, tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia; • Infecções da pele e tecido subcutâneo, complicadas e não complicadas, tais como impetigo, abscessos, furunculose, celulite e erisipela; • Infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite aguda; • Osteomielite.
Posologia aprovada na Anvisa	A dose usual para pacientes adultos, com função renal normal, é de 500 mg, via oral, a cada 24 horas, dependendo da condição a ser tratada.
Principais eventos adversos	<p>Eventos graves e algumas vezes fatais devidos a um mecanismo imunológico desconhecido foram relatados em pacientes tratados com quinolonas, incluindo, raramente, o levofloxacino. Esses eventos podem ser graves e geralmente ocorrem após a administração de doses múltiplas. As manifestações clínicas, isoladas ou associadas, podem incluir: febre, erupção cutânea ou reações dermatológicas graves; vasculite; artralgia; mialgia; doença do soro; pneumonite alérgica; nefrite intersticial; falência ou insuficiência renal aguda; hepatite; icterícia; falência ou necrose hepática aguda; anemia, incluindo hemolítica e aplástica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitose; pancitopenia e/ou outras anormalidades hematológicas; hepatotoxicidade severa (incluindo hepatite aguda e eventos fatais) de pacientes tratados com o levofloxacino; exacerbação da fraqueza muscular em pessoas com miastenia grave. Eventos adversos graves de pós-comercialização, incluindo morte e necessidade de suporte ventilatório, têm sido associados com o uso de fluorquinolonas em pessoas com miastenia grave; foram relatados convulsões, psicoses tóxicas e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral) em pacientes em tratamento com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino. As quinolonas também podem provocar uma estimulação do sistema nervoso central, podendo desencadear tremores, inquietação, nervosismo, ansiedade, tontura, confusão, delírio, desorientação, alucinações, paranoia, depressão, pesadelos, insônia e, raramente, pensamentos ou atos suicidas, incluindo suicídio consumado, especialmente em pacientes com histórico clínico de depressão ou com fator de risco para a depressão subjacente; foram relatados em pacientes recebendo quinolonas, inclusive levofloxacino, casos muito raros de polineuropatia axonal de nervos sensoriais ou somotores, afetando axônios curtos e/ou</p>



	<p>longos resultando em parestesias, hipoestésias, disestésias e fraqueza; colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o levofloxacino e pode variar, em gravidade, de intensidade leve até com potencial risco de vida; algumas quinolonas, incluindo o levofloxacino, têm sido associadas ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e a casos infrequentes de arritmia. Durante o período pós-comercialização, casos muito raros de “Torsades de Pointes” foram relatados em pacientes tomando levofloxacino; rupturas dos tendões do ombro, da mão, do tendão de Aquiles ou outros tendões, exigindo reparação cirúrgica ou resultando em incapacidade prolongada foram relatadas em pacientes que receberam quinolonas, incluindo o levofloxacino; reações de fototoxicidade moderadas a severas foram observadas em pacientes expostos à luz solar direta ou à luz ultravioleta (UV), enquanto recebiam tratamento com quinolonas; como no caso das outras quinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea em pacientes tratados com levofloxacino, geralmente em pacientes diabéticos em tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral ou com insulina. Casos graves de hipoglicemia que resultaram em coma ou morte foram observados em pacientes diabéticos.</p>
--	--

5.3 Comparador

O comparador avaliado neste PTC é a poliquimioterapia (PQT) contendo rifampicina, clofazimina e dapsona, mas não se restringindo a estes. Apesar de se saber que pacientes com hanseníase resistente a medicamentos também podem utilizar ofloxacino ou minociclina após contra-indicação ou intolerância à PQT (5), na escolha do comparador optou-se apenas pela PQT-MB a fim de buscar o maior número de publicações sobre o tema.

5.4 Desfechos

Desfechos favoráveis: cura, conclusão do tratamento, índice bacteriológico e índice morfológico;

Desfechos desfavoráveis: falha terapêutica, resistência, descontinuação, recidiva, eventos adversos 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 abril de 2020. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). As estratégias de busca adotadas em cada uma das plataformas, assim como os resultados obtidos, são apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3 - Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	<p>(((((("Leprosy"[Mesh]) OR (Leprosy OR Hansen's Disease OR Hansen Disease))) OR (((("Mycobacterium leprae"[Mesh]) OR Mycobacterium leprae))) AND (((((((("Clarithromycin"[Mesh]) OR (Clarithromycin OR 6-O-Methylerythromycin OR TE-031 OR TE 031TE031 OR A-56268 OR A 56268 OR A56268 OR Biaxin))) OR (((("Ofloxacin"[Mesh]) OR (Ofloxacin OR Ofloxacin OR Tarivid OR ORF-28489 OR ORF 28489 OR ORF28489 OR DR-3355 OR DR 3355 OR DR3355 OR Hoe-280 OR Hoe 280 OR Hoe280 OR Ofloxacin Hydrochloride OR Ru-43280 OR Ru 43280 OR Ru43280 OR DL-8280 OR DL 8280 OR DL8280))) OR (((("Levofloxacin"[Mesh]) OR (Levofloxacin OR Ofloxacin, (S)-Isomer OR Levofloxacin Anhydrous OR Anhydrous, Levofloxacin OR Quixin OR Levaquin))) OR (((("Moxifloxacin"[Mesh]) OR (Moxifloxacin OR 1-Cyclopropyl--7-(2,8-diazabicyclo(4.3.0)non-8-yl)-6-fluoro-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid OR Octegra OR Proflox OR Moxifloxacin Hydrochloride OR Avelox OR Avalox OR Izilox OR Actira OR BAY 12-8039 OR BAY 12 8039 OR BAY-12-8039 OR BAY 128039 OR BAY-128039 OR BAY128039))) OR (((("Clofazimine"[Mesh]) OR (Clofazimine OR N,5-Bis(4-chlorophenyl)-3,5-dihydro-3-((1-methylethyl)imino)-2-phenazinamine OR Lamprene OR B-663 OR B 663 OR B663 OR G-30,320 OR G 30,320 OR G30,320))) OR (((("Minocycline"[Mesh]) OR (Minocycline OR Minox 50 OR Aknemin OR Aknin-Mino OR Aknin Mino OR Aknosan OR Mynocine OR Apo-Minocycline OR Apo Minocycline OR Arestin OR Blemix OR Cyclomin OR Cyclops OR Dentomycin OR Dynacin OR Icht-Oral OR Icht Oral OR Klinomycin OR Lederderm OR Mestacine OR Minakne OR Mino-Wolff OR Mino Wolff OR Minocin OR Minocin MR OR Minoclor OR Minocycline Hydrochloride OR Hydrochloride, Minocycline OR Minocycline Monohydrochloride OR Monohydrochloride, Minocycline OR Minocycline, (4R-(4 alpha,4a beta,5a beta,12a beta))-Isomer OR Minolis OR Minomycin OR Minoplus OR Minotab OR Akamin OR Akne-Puren OR Akne Puren)))</p>	1109
EMBASE	<p>#1 'leprosy'/exp OR 'mycobacterium leprae infection' OR 'elephantiasis graecorum' OR 'hansen disease' OR 'hanseniasis' OR 'lepra' OR 'leprology' OR 'leprosis' OR 'leprosy' OR 'morbus hansen' OR 'mycobacterium leprae'/exp OR 'mycobacterium leprae' OR 'bacillus hansen' OR 'bacillus leprae' OR 'hansen bacillus' OR 'icrc bacillus' OR 'leprosy bacillus' OR 'mycobacterium hansenii' OR 'mycoplasma leprae'</p> <p>#2 'clarithromycin'/exp OR '6 o methylerythromycin a' OR 'a 56268' OR 'a56268' OR 'abbotic' OR 'abbotic xl' OR 'abbott 56268' OR 'aeroxina' OR 'bactirel' OR 'baxin filmtab' OR 'biaxin' OR 'biaxin hp' OR 'biaxin xl' OR 'biaxin xl-pak' OR 'biclar' OR 'biclar forte' OR 'biclar iv' OR 'biclar kids' OR 'biclar uno' OR 'bicrolid' OR 'binoklar' OR 'bremon' OR 'brevil od' OR 'c-clarin' OR 'carimycin' OR 'celex' OR 'clacin' OR 'clacine' OR 'clambiotic' OR 'clapharma' OR 'clari' OR 'claribid' OR 'claridar' OR 'clarikan' OR 'clarimac' OR 'claripen' OR 'clarith' OR 'clarithromycin' OR 'clarithromycin extended release' OR 'clarithromycina' OR 'clarithromycine' OR 'claritrol' OR 'claroma' OR 'clormicin' OR 'crixan' OR 'cylind' OR 'cylind' OR 'dicupal' OR 'er 36469' OR 'er36469' OR 'erythromycin a, 6 o methyl' OR 'gervaken' OR 'hecobac' OR 'heliclar' OR 'helitic' OR 'klacid' OR 'klacid baby' OR 'klacid forte' OR 'klacid iv' OR 'klacid kid' OR 'klacid la' OR 'klacid od' OR 'klacid paediatric' OR 'klacid pro' OR 'klacid rm' OR 'klacid soft' OR 'klacid sr' OR 'klacid uno' OR 'klacid xl' OR 'klacina' OR 'klaciped' OR 'klaribac' OR 'klaricid' OR 'klaricid adult' OR 'klaricid h.p.' OR 'klaricid o.d.' OR 'klaricid paediatric' OR 'klaricid pediatric' OR 'klaricid xl' OR 'klaridex' OR 'klaridia' OR 'klarlin' OR 'klerimed' OR 'kofron' OR 'lagur' OR 'lekoklar' OR 'macladin' OR 'macladin' OR 'macladin rm' OR 'maclar' OR 'macrobiol' OR 'macrobiol s.r.' OR 'makcin' OR 'maksin sr' OR 'mavid' OR 'monoclarium' OR 'monozeclar' OR 'naxy' OR 'soridar' OR 'soridar rm' OR 'te 031' OR 'te031' OR 'veclam' OR 'winclar' OR 'zeclar' OR 'zeclar od' OR 'ofloxacin'/exp OR '9 fluoro 2, 3 dihydro 3 methyl 10 (4 methyl 1 piperazinyl) 7 oxo 7h pyrido [1, 2, 3 de] 1, 4 benzoxazine 6 carboxylic acid' OR '9 fluoro 3 methyl 10 (4 methyl 1 piperazinyl) 7 oxo 2, 3 dihydro 7h pyrido [1, 2, 3 de] 1, 4 benzoxazine 6 carboxylic acid' OR 'akilen' OR 'audret' OR 'bactocin' OR 'bioquil' OR 'cilox (ofloxacin)' OR 'danoflox' OR 'dl 8280' OR 'dl8280' OR 'dr 3354' OR 'dr3354' OR 'effexin' OR 'eukinofit' OR 'exocin' OR 'exocine' OR 'flobacin' OR 'flodemex' OR 'flotavid' OR 'flovid' OR 'floxal' OR 'floxal' OR 'floxedol' OR 'floxigen' OR 'floxil' OR 'floxin' OR 'floxin in dextrose 5%' OR 'floxin otic' OR 'floxstat' OR 'fugacin' OR 'grenis-oflo' OR 'gyroflox' OR 'hoe 280' OR 'inoflox' OR 'kinflocin' OR 'kinoxacin' OR 'liflox' OR 'loxinter' OR</p>	980

	<p>'marfloxacin' OR 'medofloxin' OR 'medofloxine' OR 'mergexin' OR 'monoflocet' OR 'monofox' OR 'novecin' OR 'nufafloq' OR 'o-flox' OR 'obide' OR 'occidal' OR 'ocuflox' OR 'ofcin' OR 'oflin' OR 'oflocee' OR 'oflocet' OR 'oflocin' OR 'oflodal' OR 'oflodex' OR 'oflodinex' OR 'oflodura' OR 'oflogen' OR 'oflohexal' OR 'oflovir' OR 'oflox' OR 'ofloxa-vision' OR 'ofloxacin' OR 'ofloxacina' OR 'ofloxacine' OR 'ofloxacino' OR 'ofloxamed' OR 'ofloxavis' OR 'ofloxin' OR 'ofus' OR 'onexacin' OR 'operan' OR 'orf 18489' OR 'orf18489' OR 'orocin' OR 'otiflox' OR 'otonil' OR 'ottoflox' OR 'oxacid' OR 'oxatrex' OR 'pharflo' OR 'praxin' OR 'pt 01' OR 'pt01' OR 'puitrol' OR 'qinolon' OR 'qipro' OR 'quinofree' OR 'quinolon' OR 'quotavil' OR 'rg 191' OR 'rg191' OR 'rilox' OR 'romacin' OR 'ru 43280' OR 'ru43280' OR 'sinflo' OR 'surnox' OR 'tabrin' OR 'taravid' OR 'tariflox' OR 'tarivid' OR 'tarivid eye ear' OR 'tarivid otic' OR 'taroflox' OR 'telbit' OR 'trafloxal' OR 'tructum' OR 'uro tarivid' OR 'urotarivid' OR 'viotison' OR 'visuab' OR 'zanocin' OR 'levofloxacin/exp' OR 'aeroquin' OR 'cravit' OR 'cravit ophthalmic' OR 'dr 3355' OR 'dr3355' OR 'elequine' OR 'floxacin' OR 'floxel' OR 'hr 355' OR 'hr355' OR 'iquix' OR 'leroxacin' OR 'lesacin' OR 'levaquin' OR 'levaquin in dextrose 5%' OR 'levaquin leva-pak' OR 'levofloxacin' OR 'levofloxacin hemihydrate' OR 'levofloxacin in dextrose 5%' OR 'levokacin' OR 'levox' OR 'levoxacin' OR 'mosardal' OR 'mp 376' OR 'mp376' OR 'nofaxin' OR 'oftaquis' OR 'oftaquis sine' OR 'prixar' OR 'quinsair' OR 'quixin' OR 'reskuin' OR 'rwj 25213' OR 'rwj25213' OR 'tavanic' OR 'volequin' OR 'moxifloxacin/exp' OR '1 cyclopropyl 6 fluoro 8 methoxy 7 (octahydro 6h pyrrolo [3, 4 b] pyridin 6 yl) 4 oxo 1, 4 dihydro 3 quinolinecarboxylic acid' OR '1 cyclopropyl 7 (2, 8 diazabicyclo [4.3.0] non 8 yl) 6 fluoro 8 methoxy 1, 4 dihydro 4 oxo 3 quinolinecarboxylic acid' OR 'actira' OR 'avalox' OR 'avelon' OR 'avelox' OR 'avelox i.v.' OR 'avelox in sodium chloride 0.8%' OR 'bacterol' OR 'bay 12 8039' OR 'bay 128039' OR 'bay128039' OR 'floxamic' OR 'floxitrat' OR 'izilox' OR 'kanavig' OR 'lifodrox' OR 'megaxin' OR 'moksacin' OR 'monafox' OR 'moxeza' OR 'moxeza af' OR 'moxif' OR 'moxifloxacin' OR 'moxifloxacin hydrochloride' OR 'moxifloxacin hydrochloride in sodium chloride 0.8%' OR 'moxifloxacin in sodium chloride 0.8%' OR 'moxifloxacin ophth' OR 'moxivig' OR 'octegra' OR 'proflox' OR 'tamvelier' OR 'vamocin' OR 'vigamox' OR 'xiflodrop' OR 'clofazimine/exp' OR '2 (para chloroanilino) 5 (para chlorophenyl) 3, 5 dihydro 3 (isopropylimino) phenazine' OR '3 (4 chloroanilino) 10 (4 chlorophenyl) 2, 10 dihydro 2 isopropyliminophenazine' OR '3 (para chloranilino) 10 (para chlorophenyl) 2, 10 dihydro 2 (isopropylimino) phenazine' OR '3 (para chloroanilino) 10 (para chlorophenyl) 2, 10 dihydro 2 isopropyliminophenazine' OR 'b 663' OR 'b663' OR 'clofazimide' OR 'clofazimine' OR 'clofazine' OR 'g 30 320' OR 'g 30320' OR 'g30 320' OR 'g30320' OR 'hansepran' OR 'lampren' OR 'lampren b 663' OR 'lamprene' OR 'lamprene capsules' OR 'lapren' OR 'lapren sl' OR 'nsc 141046' OR 'rimino compound b 663' OR 'rimino phenazine' OR 'riminophenazine' OR 'riminophenazine b 663' OR 'minocycline/exp' OR '7 dimethylamino 6 demethyl 6 deoxytetracycline' OR 'akamin' OR 'aknemin' OR 'aknosan' OR 'amzeeq' OR 'arestin' OR 'borymycin' OR 'cyclimycin' OR 'cynomycin' OR 'dynacin' OR 'klinomycin' OR 'klinotab' OR 'lederderm' OR 'logryx' OR 'menocycline' OR 'mestacine' OR 'micromycin' OR 'minaxen' OR 'mino-50' OR 'mino-wolff' OR 'minocin' OR 'minocin g' OR 'minocin mr' OR 'minocin pf' OR 'minoclin' OR 'minoclin 50' OR 'minocyclin' OR 'minocyclin 50 stada' OR 'minocycline' OR 'minocycline hydrochloride' OR 'minocyn' OR 'minogalen' OR 'minoline' OR 'minolira' OR 'minomax' OR 'minomycin' OR 'minotab' OR 'minotab 50' OR 'minotab-100' OR 'mirosin' OR 'mynocine' OR 'romin' OR 'skinocyclin' OR 'solodyn' OR 'spicline' OR 'vectran' OR 'vectrin' OR 'ximino'</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
<p>The Cochrane Library</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Leprosy] explode all trees</p> <p>#2 (Leprosy OR Hansen Disease OR Hansen's Disease):ti,ab,kw</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Mycobacterium leprae] explode all trees</p> <p>#4 (Mycobacterium leprae):ti,ab,kw</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Clarithromycin] explode all trees</p> <p>#6 (Clarithromycin OR 6 O Methylerythromycin OR TE031 OR TE 031 OR Biaxin OR A 56268 OR A56268):ti,ab,kw</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Ofloxacin] explode all trees</p> <p>#8 (Ofloxacin OR Hoe280 OR Hoe 280 OR ORF 28489 OR ORF28489 OR DL 8280 OR DL8280 OR Ofloxacin OR DR3355 OR DR 3355 OR Ru 43280 OR Ru43280 OR Ofloxacin Hydrochloride OR Tarivid):ti,ab,kw</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Levofloxacin] explode all trees</p> <p>#10 (Levofloxacin OR Levaquin OR Anhydrous, Levofloxacin OR Levofloxacin Anhydrous OR Ofloxacin, (S) Isomer OR Quixin):ti,ab,kw</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Moxifloxacin] explode all trees</p> <p>#12 (Moxifloxacin OR 1 Cyclopropyl 7 (2,8 diazabicyclo(4.3.0)non 8 yl) 6 fluoro 8 methoxy 1,4 dihydro 4 oxo 3 quinolinecarboxylic acid OR Octegra OR Proflox OR Izilox OR Avalox OR Avelox OR Actira OR BAY128039 OR BAY 128039 OR BAY 12 8039 OR Moxifloxacin Hydrochloride):ti,ab,kw</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Clofazimine] explode all trees</p> <p>#14 (Clofazimine OR N,5 Bis(4 chlorophenyl) 3,5 dihydro 3 ((1 methylethyl)imino) 2 phenazinamine OR Lamprene OR B663 OR B 663 OR G 30,320 OR G30,320):ti,ab,kw</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Minocycline] explode all trees</p> <p>#16 (Minocycline OR Minoclin OR Akne Puren OR Minocycline, (4R (4 alpha,4a beta,5a beta,12a beta)) Isomer OR Minomycin OR Dynacin OR Minox 50 OR Cyclops OR Cyclomin OR Mestacine OR Icht Oral OR Minakne OR Mino Wolff OR Aknosan OR Arestin OR Minoplus OR Dentomycin OR Mynocine OR Klinomycin OR Lederderm OR</p>	<p>122</p>

	Minocycline Monohydrochloride OR Hydrochloride, Minocycline OR Minocycline Hydrochloride OR Monohydrochloride, Minocycline OR Apo Minocycline OR Minotab OR Aknin Mino OR Minocin OR Minocin MR OR Akamin OR Blemix OR Aknemin OR Minolis):ti,ab,kw #17 {OR #1-#4} #18 {OR #5-#16} #19 #17 AND #18	
LILACS	Hanseníase OR Doença de Hansen OR Lepra OR Mycobacterium leprae OR Bacilo da Hanseníase OR Bacilo de Hansen [Palavras] and Claritromicina OR Ofloxacino OR Levofloxacino OR Levofloxacina OR Moxifloxacina Actira OR Avalox OR Avelox OR Cloridrato de Moxifloxacina OR Izilox OR Octegra OR Proflox OR Clofazimina OR Minociclina [Palavras]	72
Total		2283

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 do esquema terapêutico contendo claritromicina, moxifloxacino ou levofloxacino no tratamento de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino.

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 2283 publicações nas plataformas de busca consultadas. Após a exclusão de 138 duplicatas, permaneceram 2145 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Em seguida, considerando os critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram duas publicações para leitura completa (fase 3). Ao final, foi incluído um ensaio clínico randomizado. Todas as fases da revisão sistematizada foram conduzidas por dois revisores. Este processo foi realizado por meio do Rayyan, um aplicativo da *Web* desenvolvido para estas etapas da revisão sistematizada (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 foi identificado o estudo de Lazo-Porras e colaboradores (2020) (6), uma revisão sistemática recente que avaliou todos os tratamentos medicamentosos para hanseníase recomendados pela OMS. Contudo, o ECR de Gunawan e colaboradores (2018) (7) foi o único estudo, incluído na revisão sistemática, que abordou um regime terapêutico envolvendo algum dos medicamentos tratados neste PTC. Como esse estudo também foi identificado na busca, optou-se por incluir apenas o ECR neste PTC.

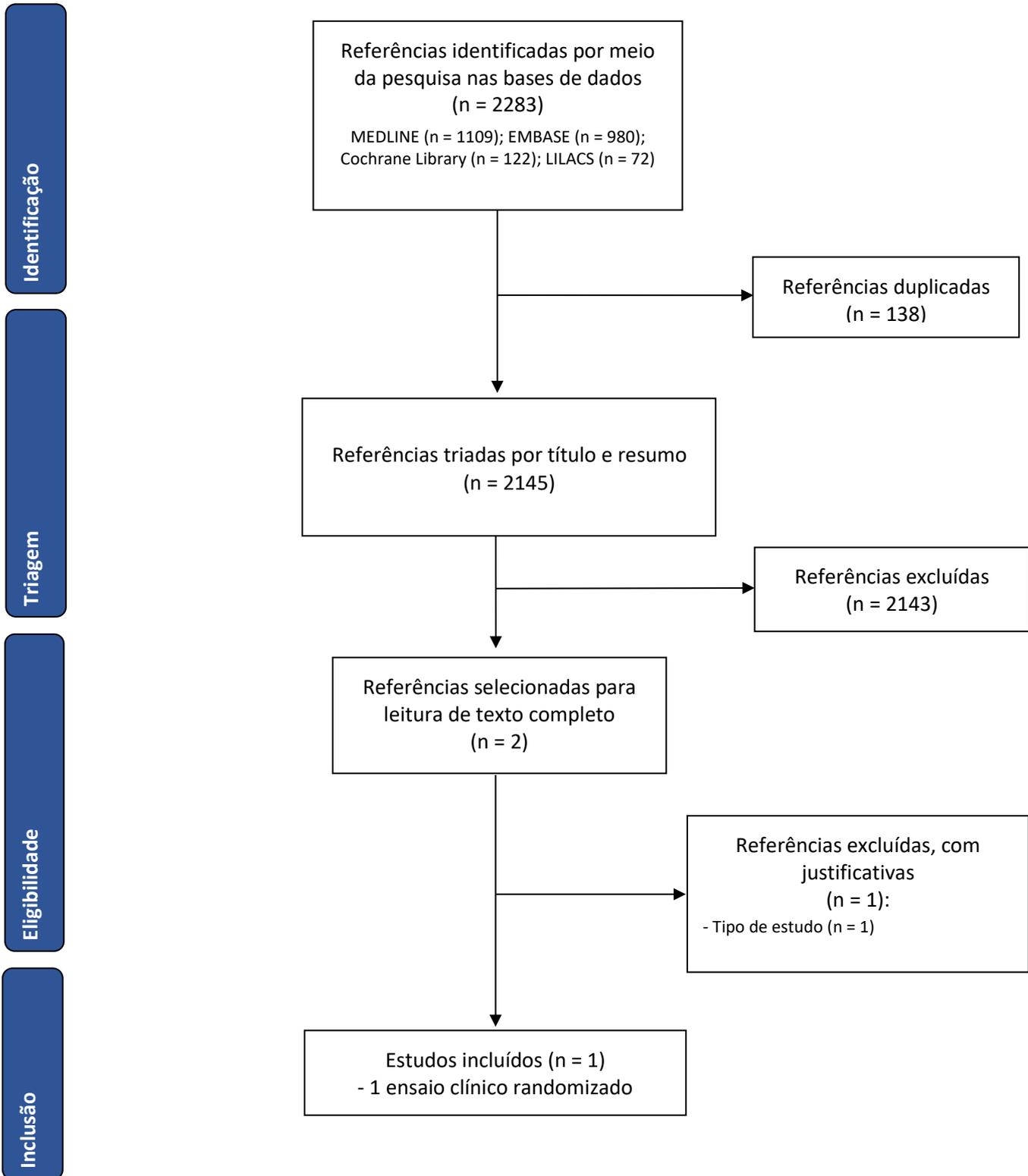


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no Quadro 4, é apresentado o estudo selecionado, assim como suas principais características e resultados, os quais foram analisados criticamente neste PTC.

Quadro 4 - Caracterização do estudo selecionado após a busca estruturada.

ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO E COMPARADOR	PRINCIPAIS RESULTADOS
Gunawan et al, 2018 (7) - Ensaio Clínico Randomizado	Indivíduos com hanseníase multibacilar recém-diagnosticada, entre 28 e 60 anos; N = 14	Esquema terapêutico composto por claritromicina, dapsona e clofazimina (n = 7) vs PQT, composta por rifampicina, dapsona e clofazimina (n = 7), durante 3 meses.	Índice bacteriológico: redução de $0,92 \pm 1,05$ e de $0,77 \pm 0,63$; $p = 0,763$. Índice morfológico: redução de $24,56 \pm 21,65$ e de $10,63 \pm 7,43$; $p = 0,130$. Eventos adversos: $p = 0,286$.

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 que no ECR de Gunawan e colaboradores (2018) (7) há algumas preocupações (no inglês, *some concerns*) quanto aos domínios Processo de randomização, Desvios das intervenções pretendidas e Relato seletivo dos resultados. Em Mensuração do desfecho e Dados ausentes dos desfechos foi verificado baixo risco de viés. 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.

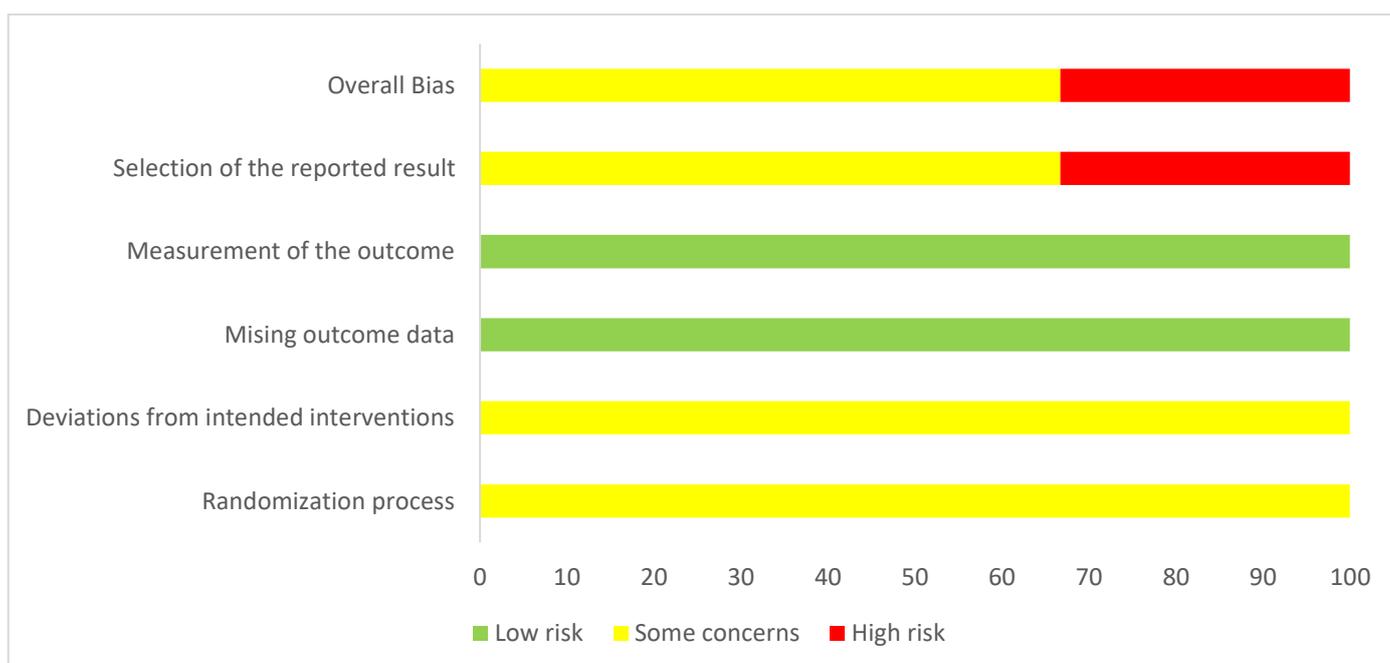


Figura 2 - Avaliação do risco de viés do ECR, por meio da ferramenta RoB 2, da Cochrane.

A classificação do viés geral e de boa parte dos domínios como havendo “algumas preocupações” pode ser explicada pela ausência de muitas informações na publicação (7) e pela indisponibilidade de um protocolo de estudo que evidenciasse todo o planejamento do ECR, incluindo o processo de randomização, mensuração dos desfechos e descrição das análises realizadas. Apesar de ter sido informado pelos autores que o estudo foi aprovado por comitê de ética, não é mencionado se há protocolo, se houve registro deste e em que base de ensaios clínicos.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os resultados a seguir são apresentados por desfecho, considerando as evidências disponíveis na literatura. Assim, foram abordados nesta seção: índice bacteriológico; índice morfológico; e eventos adversos. Os resultados referentes a estes desfechos são provenientes do estudo de Gunawan e colaboradores (2018) (7), tendo em vista que foi a única publicação recuperada na busca estruturada deste PTC.

8.1 Índice bacteriológico

No estudo de Gunawan e colaboradores (2018) (7), observou-se que tanto os pacientes que utilizaram o esquema terapêutico composto por claritromicina, dapsona e clofazimina ($n = 7$) quanto aqueles que utilizaram a PQT com rifampicina, dapsona e clofazimina ($n = 7$) tiveram redução pontual no índice bacteriológico ($0,92 \pm 1,05$ e $0,77 \pm 0,63$, respectivamente) ao final do acompanhamento de 3 meses. Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os esquemas terapêuticos ($p = 0,763$), o que indica que os tratamentos apresentaram eficácia similar entre si nesse desfecho.

8.2 Índice morfológico

Foi verificado que houve redução pontual no índice morfológico em ambos os grupos, de $24,56 \pm 21,65$ (pacientes tratados com claritromicina, dapsona e clofazimina, $n = 7$) e de $10,63 \pm 7,43$ (pacientes tratados com PQT com rifampicina, dapsona e clofazimina, $n = 7$) ao final dos 3 meses de estudo. Também foi observado que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($p = 0,130$), sugerindo que tiveram eficácia similar entre si.

8.3 Eventos adversos

Ao longo dos 3 meses de estudo, o evento adverso mais frequente no grupo com claritromicina, dapsona e clofazimina foi náusea (28,5%; n = 2), que segundo os autores esteve altamente correlacionada à claritromicina. No grupo que utilizou a PQT composta por rifampicina, dapsona e clofazimina foram mais observadas a mudança na tonalidade da pele (71,4%; n = 5) e urina avermelhada (71,4%; n = 5). Assim, os autores consideraram que não houve diferenças entre ambos os tratamentos quanto aos eventos adversos (p = 0,286).

8.4 Limitações gerais das evidências

Dentre as principais limitações observadas no estudo de Gunawan e colaboradores (2018) (7), destaca-se a ausência de menções a um protocolo de pesquisa, registrado em base de ensaios clínicos. Desta forma, não foi possível verificar se o estudo foi previamente planejado e se sua condução seguiu um rigor metodológico. O tamanho da amostra de pacientes estudados foi considerado baixo (n = 14), o que pode não ser representativo para a população com hanseníase multibacilar e compromete significativamente a sua validade externa, isto é, a utilização desses resultados para decisões relacionadas a essa população em proporções reais. Além disso, os desfechos “índice bacteriológico” e “índice morfológico” são secundários, sem grande relevância clínica como os desfechos finalísticos. O tempo de acompanhamento dos pacientes durante o estudo também não representa o tempo de tratamento com esses esquemas terapêuticos, que no caso da hanseníase multibacilar é de 12 meses. Apesar dos autores reportarem que os indivíduos continuaram a receber os medicamentos até 12 meses, não foram apresentados resultados de coletados dados até este ponto. Por fim, os indivíduos abordados no ECR se trataram de pacientes recém-diagnosticados com hanseníase multibacilar, diferindo da população-alvo deste PTC, referente a pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino. Desse modo, trata-se de uma evidência indireta, por utilizar evidências de populações distintas.

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 Gunawan e colaboradores (2018) (7), classificou-se os desfechos “Índice bacteriológico”, “Índice morfológico” e “Eventos adversos” como importantes por, em geral, serem secundários. Todos os desfechos foram avaliados como tendo qualidade da evidência muito baixa (Quadro 5).

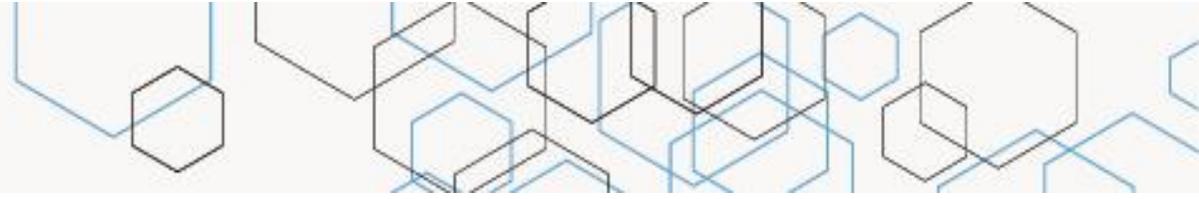
Quadro 5 - Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº de estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Índice bacteriológico (seguimento: 3 meses)									
1	Ensaio randomizado	grave ^a	não grave	muito grave ^b	não grave	nenhuma	claritromicina, dapsona e clofazimina (n = 7): redução de 0,92 ±1,05; rifampicina, dapsona e clofazimina (n = 7): redução de 0,77 ±0,63; p = 0,763	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Índice morfológico (seguimento: 3 meses)									
1	Ensaio randomizado	grave ^a	não grave	muito grave ^b	não grave	nenhuma	claritromicina, dapsona e clofazimina (n = 7): redução de 24,56 ±21,65; rifampicina, dapsona e clofazimina (n = 7): redução de 10,63 ±7,43; p = 0,130	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimento: 3 meses)									
1	Ensaio randomizado	muito grave ^{a,c}	não grave	muito grave ^b	não grave	nenhuma	claritromicina, dapsona e clofazimina (n = 7): náusea (n = 2), descoloração da pele (n = 7); rifampicina, dapsona e clofazimina (n = 7): descoloração da pele (n = 9), urina avermelhada (n = 5); p = 0,286	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Explicações

a. Ausência de protocolo de estudo.

b. População de pacientes recém-diagnosticados com hanseníase multibacilar.



c. Definição própria de eventos adversos a serem relatados.



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O único estudo identificado avaliou apenas uma das tecnologias de interesse deste PTC, a claritromicina, em um esquema terapêutico para hanseníase multibacilar (MB), em comparação com a poliquimioterapia-MB contendo rifampicina, clofazimina e dapsona, durante 3 meses. Neste estudo não foi observada diferença estatisticamente significativa para todos os desfechos avaliados. Assim, não foi possível observar superioridade ou inferioridade, quanto à eficácia e segurança do tratamento com claritromicina, clofazimina e dapsona, em comparação com rifampicina, clofazimina e dapsona. Contudo, cabe ressaltar que a qualidade metodológica do estudo apresentou “algumas preocupações”, especialmente pela falta de transparência na descrição do estudo e de seus resultados; e o tamanho da amostra foi significativamente pequeno, assim como o tempo de seguimento, podendo não representar os reais efeitos dos tratamentos nessa população em condições reais. Além disso, a população alvo do estudo foi pacientes com hanseníase MB recém-diagnosticados, enquanto que a população deste PTC são pacientes com hanseníase resistente à rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino. Desse modo, trata-se de uma evidência indireta, o que também levou a uma qualidade da evidência classificada como muito baixa, de acordo com os critérios do GRADE.

Com base em evidência indireta disponível na literatura, indica-se que ambos os esquemas terapêuticos podem possuir eficácia e segurança similares no tratamento de hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino. Em relação às demais tecnologias de interesse deste PTC, não foram identificadas evidências a respeito da utilização de moxifloxacino ou levofloxacino no tratamento da hanseníase, mesmo em relação às formas paucibacilar ou multibacilar.

11. REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase. 2019. 1–110 p.
2. Bula do medicamento KLARICID: claritromicina. Farm. Resp. Graziela Fiorini Soares. São Paulo: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
3. Bula do medicamento AVALOX: cloridrato de moxifloxacino. Farm. Resp. Dirce Eiko Mimura. São Paulo: Bayer S.A.
4. Bula do medicamento LEVAQUIN: levofloxacino. Farm. Resp. Marcos R. Pereira. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Guia prático sobre a hanseníase. 2017. 1–70 p.
6. Lazo-Porras M, Prutsky GJ, Barrionuevo P, Tapia JC, Ugarte-Gil C, Ponce OJ, et al. World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20:62.
7. Gunawan H, Sasmojo M, Putri HE, Avriyanti E, Hindritiani R, Suwarsa O. Clinical Pilot Study: Clarithromycin Efficacy in Multibacillary Leprosy Therapy. *Int J Mycobacteriology.* 2018;7:152–5.
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;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;336(7650):924–6.

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Avaliação Econômica

Claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos

Brasília – DF

2020

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de claritromicina, moxifloxacino e levofloxacino para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos, 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 de claritromicina, moxifloxacino e levofloxacino no tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Tendo em vista que não foram encontradas evidências científicas a respeito da utilização de moxifloxacino ou levofloxacino no tratamento da hanseníase resistente, foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental de um esquema terapêutico contendo claritromicina, em comparação com a poliquimioterapia (PQT) contendo rifampicina, clofazimina e dapsona, no tratamento de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino. 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 objetivos	e A hanseníase é uma doença que afeta principalmente pele e nervos periféricos, podendo causar neuropatia e complicações em longo prazo. A hanseníase é causada pelo <i>Mycobacterium leprae</i> (M. leprae) e afeta os indivíduos de acordo com sua resposta imunológica. Os pacientes com alto nível de imunidade possuem um baixo número de bacilos e são classificados como pacientes com hanseníase paucibacilar (PB). Já os indivíduos que abrigam muitos bacilos no corpo são referidos como pacientes com hanseníase multibacilar (MB). Além disso, alguns pacientes podem desenvolver resistência aos medicamentos utilizados na PTQ, especialmente a rifampicina e ofloxacino. Estimativas precisas sobre a resistência a medicamentos não estão disponíveis. Contudo, estudos indicam que a prevalência de resistência a rifampicina foi estimada em 1,4% em casos novos e 8% em pacientes recidivados. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a pacientes com hanseníase resistente à rifampicina o tratamento com pelo menos dois dos seguintes medicamentos de segunda linha: claritromicina, minociclina ou uma quinolona (ofloxacino, levofloxacino ou moxifloxacino), além de clofazimina diariamente por 6 meses, seguidos por clofazimina mais um dos medicamentos de segunda linha diariamente por mais 18 meses; e para pacientes com hanseníase resistente à rifampicina e ofloxacino: esquema terapêutico com claritromicina, minociclina e clofazimina por 6 meses, seguido por claritromicina ou minociclina mais clofazimina por mais 18 meses. Entretanto, a claritromicina não se encontra incorporada ao SUS até o momento. Desse modo, a presente análise teve como objetivo estimar a relação de custo-efetividade incremental de um esquema terapêutico contendo claritromicina, em comparação com a PQT contendo rifampicina, clofazimina e dapsona, no tratamento de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino.
População-alvo	Pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino
Tipo de avaliação econômica	Custo-minimização
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Esquema terapêutico contendo claritromicina, clofazimina e dapsona PQT contendo rifampicina, clofazimina e dapsona
Horizonte temporal	12 meses, referentes ao período de tratamento completo da hanseníase no caso de resistência medicamentosa, conforme Guia Prático sobre Hanseníase do Ministério da Saúde (4)
Taxa de desconto	Não se aplica (1)

Escolha do desfecho de saúde	Custo do tratamento completo
Mensuração da efetividade	Não se aplica (5)
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) (6)
Moeda, data dos preços e conversão	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Não se aplica
Pressupostos	Não se aplica
Métodos analíticos	Não se aplica
Parâmetros do estudo	Não se aplica
Custos e desfechos incrementais	O custo incremental do esquema terapêutico contendo claritromicina foi R\$ 560,89, comparado à PQT.
Caracterização da incerteza	Como apenas dois parâmetros de custos foram avaliados (custo do tratamento contendo claritromicina e da PQT), não foi possível realizar uma análise de sensibilidade robusta. Desse modo, foi realizada a variação dos custos dos medicamentos, considerando seus valores mínimos e máximos. Verificou-se que o custo incremental do tratamento com claritromicina pode variar entre R\$ 160,36 e R\$ 1.355,62.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

O estudo considerou como população-alvo pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino.

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 - Esquema terapêutico contendo claritromicina, clofazimina e dapsona: esquema alternativo à PQT adotado no único estudo disponível na literatura sobre a utilização de claritromicina no tratamento da hanseníase (5).

2 - Poliquimioterapia contendo rifampicina, clofazimina e dapsona: esquema preconizado para o tratamento de pacientes com hanseníase MB, adotado como comparador no único estudo disponível na literatura sobre a utilização de claritromicina no tratamento da hanseníase (5).

4.4 Horizonte temporal

Tendo em vista que o período de tratamento completo da hanseníase no caso de resistência medicamentosa é de 12 meses, segundo o Guia Prático sobre Hanseníase do Ministério da Saúde (4), o horizonte temporal desta avaliação econômica foi definido como 12 meses.

4.5 Taxa de desconto

Conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde, a aplicação da taxa de desconto é recomendada em horizontes temporais superiores a um ano (1). Desse modo, não foi aplicada taxa de desconto nesta análise.

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 significativa quanto à eficácia e segurança, entre o esquema terapêutico contendo claritromicina, clofazimina e dapsona e a poliquimioterapia contendo rifampicina, clofazimina e dapsona, no tratamento de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino. Assim, não foi observada superioridade ou inferioridade de um tratamento em comparação ao outro (5).

4.7 Eficácia

Nesta avaliação econômica considerou-se que ambos os tratamentos possuem eficácia e segurança semelhantes, já que a única evidência disponível na literatura sobre a comparação entre o esquema terapêutico contendo claritromicina, clofazimina e dapsona e a poliquimioterapia contendo rifampicina, clofazimina e dapsona, no tratamento

de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa quanto à eficácia e segurança, em relação aos esquemas terapêuticos avaliados. Desse modo, não foi observada superioridade ou inferioridade de um tratamento em comparação ao outro (5).

4.8 Estimativa de recursos e custos

Os custos dos medicamentos incluídos na análise foram coletados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) (6), e fornecidos pelo Departamento de Logística em Saúde - DLOG, do Ministério da Saúde (Tabela 1). Clofazimina e dapsona não tiveram custos imputados por serem medicamentos fornecidos gratuitamente ao Ministério da Saúde pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Tendo em vista que os procedimentos realizados em ambos os esquemas terapêuticos são os mesmos, estes não foram considerados nesta análise por se equivalerem na comparação de custos.

Tabela 1 - Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	Apresentação	Dose diária	Custo unitário	Custo unitário mínimo	Custo unitário máximo	Fonte
Claritromicina	comprimido - 500 mg	500 mg	R\$ 1,55	R\$ 0,45	R\$ 3,73 ¹	SIASG - DLOG
Rifampicina	cápsula - 300 mg	600 mg (mensal)	R\$ 0,4047	R\$ 0,32 ²	R\$ 0,49 ²	SISMAT - DLOG
Clofazimina	cápsula - 50 mg	50 mg	R\$ 0,00 ³	R\$ 0,00 ³	R\$ 0,00 ³	OPAS
Dapsona	comprimido - 100 mg	100 mg	R\$ 0,00 ³	R\$ 0,00 ³	R\$ 0,00 ³	OPAS

¹Média ponderada do SIASG; ²Variação de 20%; ³Medicamentos doados pela OPAS/OMS.

5. RESULTADOS

5.1 Análise de custo-minimização

Os resultados da análise de custo-minimização, avaliando ambos os esquemas terapêuticos, são apresentados na Tabela 2. A partir destes, é possível se concluir que o custo do esquema terapêutico contendo claritromicina, por paciente, é R\$ 556,04 superior ao custo da PQT. Desse modo, a adoção do esquema terapêutico contendo claritromicina para o tratamento completo (12 meses) de hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, é mais custoso do que a PQT, na perspectiva do SUS.

Tabela 2 - Custo incremental do esquema terapêutico contendo claritromicina em comparação ao PQT, no tratamento completo de 12 meses da hanseníase resistente, por paciente.

Tipo de custo	Custo da PQT	Custo do esquema com claritromicina	Custo Incremental
Total	R\$ 9,71	R\$ 565,75	R\$ 556,04

5.2 Análise de sensibilidade

Tendo em vista que a presente avaliação econômica abordou apenas dois parâmetros (custos do esquema com claritromicina e da PQT), não foi possível realizar uma análise de sensibilidade robusta. Desse modo, foram variados os custos de ambos os tratamentos, de acordo com seus valores mínimos e máximos apresentados na tabela 2. Destaca-se que a variação nos custos da claritromicina foi coletada no BPS. O valor máximo considerado para a claritromicina foi a média ponderada apresentada na base, já que foram evidenciadas discrepâncias significativas nos preços máximos de compras públicas para este produto. No caso rifampicina, para a qual não esteve disponível variação de preços, optou-se por uma variação arbitrária de 20%, para mais e para menos, em relação ao valor pontual. Desse modo, obteve-se um custo incremental mínimo de R\$ 156,48 e máximo de R\$ 1.349,79, no tratamento com claritromicina da hanseníase resistente.

6. CONCLUSÕES

Os resultados da análise de custo-minimização, avaliando ambos os esquemas terapêuticos, mostrou que o custo do esquema terapêutico contendo claritromicina, por paciente, é R\$ 556,04 superior ao custo da PQT. Desse modo, a adoção do esquema terapêutico contendo claritromicina para o tratamento completo (12 meses) de hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, é mais custoso do que a PQT, na perspectiva do SUS. Além disso, este custo incremental do tratamento com claritromicina pode variar entre R\$ 156,48 e R\$ 1.349,79.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. 20014. 1–134 p.
2. Silva EN da, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017;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;346:f1049.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Guia prático sobre a hanseníase. 1ª edição. 2017. 1–70 p.
5. Gunawan H, Sasmojo M, Putri HE, Avriyanti E, Hindritiani R, Suwarsa O. Clinical Pilot Study: Clarithromycin Efficacy in Multibacillary Leprosy Therapy. *Int J Mycobacteriology*. 2018;7:152–5.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. 2020. Available at: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Clarithromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos

Brasília – DF

2020



1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de claritromicina, moxifloxacino e levofloxacino para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos, 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 ampliação de uso da claritromicina, moxifloxacino e levofloxacino no tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Tendo em vista que não foram encontradas evidências científicas a respeito da utilização de moxifloxacino ou levofloxacino no tratamento da hanseníase resistente, foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário incremental da ampliação de uso de claritromicina em um esquema terapêutico contendo, em comparação com a poliquimioterapia (PQT) contendo rifampicina, clofazimina e dapsona, no tratamento de pacientes com hanseníase resistente a rifampicina, com ou sem resistência associada a ofloxacino, 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

O preço considerado para claritromicina, de R\$ 1,55 por comprimido de 500 mg, foi obtido por meio de consulta ao Banco de Preços em Saúde (2). Tendo em vista que o restante dos medicamentos que compõe o esquema terapêutico da claritromicina já estão incorporados ao SUS e são doados pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) ao Ministério da Saúde, seus custos não foram considerados na análise (Tabela 1).

4.4 Custos de tratamento

Os custos dos medicamentos incluídos na análise foram coletados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) (2), e fornecidos pelo Departamento de Logística em Saúde - DLOG, do Ministério da Saúde (Tabela 1). Clofazimina e dapsona não tiveram custos imputados por serem medicamentos fornecidos gratuitamente ao Ministério da Saúde pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

Tabela 1 - Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	Apresentação	Dosagem	Dose diária	Custo unitário	Fonte
Clarithromicina	comprimido	500 mg	500 mg	R\$ 1,55	SIASG - DLOG
Rifampicina	cápsula	300 mg	600 mg (mensal)	R\$ 0,4047	SISMAT - DLOG
Clofazimina	cápsula	50 mg	50 mg	R\$ 0,00 ¹	OPAS
Dapsona	comprimido	100 mg	100 mg	R\$ 0,00 ¹	OPAS

¹Medicamentos doados pela OPAS/OMS.

4.4.1 Esquema terapêutico contendo claritromicina, clofazimina e dapsona

Considerando o único esquema alternativo à PQT identificado na literatura (3), avaliou-se o custo da utilização de claritromicina no tratamento da hanseníase. Assim, para a estimativa do custo do esquema terapêutico contendo claritromicina, clofazimina e dapsona, foram avaliados os custos unitários dos medicamentos, as unidades necessárias diariamente, o custo diário e mensal, durante 12 meses. O custo total de tratamento obtido foi de R\$ 558,00, como pode ser observado na Tabela 2. A posologia de cada medicamento foi coletada do Guia prático sobre a hanseníase (4), do Ministério da Saúde. Para a claritromicina, utilizou-se a posologia presente em bula (5).

Tabela 2 - Estimativa do custo do esquema terapêutico contendo claritromicina, clofazimina e dapsona.

Medicamento	Unidades diárias	Custo diário	Custo mensal	Total no ano
Clarithromicina	1	R\$ 1,55	R\$ 46,5	R\$ 558,00
Clofazimina	1	R\$ 0,00 ¹	R\$ 0,00 ¹	R\$ 0,00 ¹
Dapsona	1	R\$ 0,00 ¹	R\$ 0,00 ¹	R\$ 0,00 ¹
Total	-	R\$ 1,55	R\$ 46,5	R\$ 558,00

¹Medicamentos doados pela OPAS/OMS.

4.4.2 Poliquimioterapia contendo rifampicina, clofazimina e dapsona

De forma semelhante ao esquema terapêutico contendo claritromicina, clofazimina e dapsona, para mensurar os custos da poliquimioterapia contendo rifampicina, clofazimina e dapsona foram avaliados os custos unitários dos medicamentos, as unidades necessárias diariamente, o custo diário e mensal, durante 12 meses. A posologia de cada medicamento foi coletada do Guia prático sobre a hanseníase (3), do Ministério da Saúde. A Tabela 3 apresenta, como estimativa do custo total da PQT, o valor de R\$ R\$ 9,71.

Tabela 3 - Estimativa do custo da PQT.

Medicamento	Unidades diárias	Custo diário	Custo mensal	Total no ano
Rifampicina	2 (mensal)	R\$ 0,8094	R\$ 0,8094	R\$ 9,71
Clofazimina	1	R\$ 0,00 ¹	R\$ 0,00 ¹	R\$ 0,00 ¹
Dapsona	1	R\$ 0,00 ¹	R\$ 0,00 ¹	R\$ 0,00 ¹
Total		R\$ 0,8094	R\$ 0,8094	R\$ 9,71

¹Medicamentos doados pela OPAS/OMS.

4.5 População

Para estimar a população elegível ao tratamento com claritromicina, após constatação de resistência a medicamentos, foram utilizados os dados fornecidos pela Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação/DCCI/SVS/MS, que realiza o monitoramento dos casos de hanseníase no Brasil, incluindo aqueles referentes a resistência medicamentosa. Além disso, consultou-se a literatura e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para estimar a população máxima a utilizar claritromicina, numa abordagem epidemiológica.

Os dados de monitoramento da SVS fornecidos para esta análise demonstraram que, entre outubro de 2018 e maio de 2020, 1,4% dos casos de recidiva (n = 241) e 0,5% dos casos de suspeita de falência (n = 428) se referiram a resistência a medicamentos para a hanseníase no Brasil. Assim, conclui-se que entre 2018 e 2020 houve 5 casos confirmados de resistência. Além disso, outro dado do mesmo material enviado pelo SVS revela que durante esse período foram observados 13 casos de resistência secundária. Dessa forma, por conta da incerteza do número de casos de resistência ao longo dos anos no Brasil, optou-se por uma abordagem conservadora em que se considerou dois cenários

diferentes, tornando ambas as quantidades de pacientes (5 e 13) constantes ao longo dos cinco anos da ampliação de uso (2021 – 2025).

Procurando-se abranger uma maior quantidade de pacientes que poderiam utilizar claritromicina no tratamento de hanseníase ofertado pelo SUS, optou-se por utilizar os dados apresentados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em suas diretrizes sobre hanseníase, para estimar um cenário mais agressivo. Assim, considerou-se que a prevalência de resistência a rifampicina foi 1,4% em casos novos e 8% em pacientes recidivados (6). Estes percentuais foram aplicados ao número de pacientes entre 2021 e 2025, obtido por meio da projeção linear dos dados do SINAN (2001-2019) referentes a casos novos e recidivas de hanseníase no Brasil. Abaixo seguem as populações estimadas para esta análise.

5. RESULTADOS

A tabela 4 abaixo apresenta as estimativas de população elegível (pacientes com resistência segundo a SVS) e de impacto orçamentário incremental, considerando os custos do esquema terapêutico com claritromicina e com PQT, apresentados nas Tabelas 2 e 3. Além disso, foi adotada uma taxa de difusão de 100% da claritromicina no SUS, se levando em conta que caso tenha ampliação de uso, poderá substituir a rifampicina nos casos de resistência medicamentos a esta. Assim, a claritromicina, dentro do esquema terapêutico de hanseníase, seria ofertada a todos os pacientes elegíveis, desde o primeiro ano de ampliação de uso.

Tabela 4 - Impacto orçamentário da ampliação de uso da claritromicina, de acordo com dados de resistência da SVS.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Quantidade de pacientes	13	13	13	13	13	65
PQT	R\$ 126,23	R\$ 631,15				
Esquema com claritromicina	R\$ 7.254,00	R\$ 36.270,00				
Impacto Incremental	R\$ 7.127,77	R\$ 35.638,85				

Com o objetivo de verificar possíveis variações no impacto orçamentário incremental, devido às incertezas da análise, foram construídos outros dois cenários. No primeiro, se avaliou a população de acordo com os percentuais de resistência descritos pela SVS em seu material, nos casos de recidiva e de suspeita de falência. Da mesma forma, de

maneira conservadora, foi considerada uma manutenção do número de pacientes ao longo dos anos, como pode ser observado na Tabela 5.

Tabela 5 - Impacto orçamentário da ampliação de uso da claritromicina, de acordo com dados de resistência da SVS (mínimo).

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Quantidade de pacientes	5	5	5	5	5	25
PQT	R\$ 48,55	R\$ 242,75				
Esquema com claritromicina	R\$ 2.790,00	R\$ 13.950,00				
Impacto Incremental	R\$ 2.741,45	R\$ 13.707,25				

No segundo cenário alternativo, conforme descrito no tópico sobre a estimativa da população desta análise, considerou-se a tendência da quantidade de casos novos e recidivados no Brasil, segundo o SINAN, e a prevalência de resistência a rifampicina, descrita pela OMS com base na literatura, para estimar uma população máxima (Tabela 6).

Tabela 6 - Impacto orçamentário da ampliação de uso da claritromicina, de acordo com dados do SINAN.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Quantidade de pacientes	429	410	390	370	351	1.950
PQT	R\$ 4.165,59	R\$ 3.981,10	R\$ 3.786,90	R\$ 3.592,70	R\$ 3.408,21	R\$ 18.934,50
Esquema com claritromicina	R\$ 239.382,00	R\$ 228.780,00	R\$ 217.620,00	R\$ 206.460,00	R\$ 195.858,00	R\$ 1.088.100,00
Impacto Incremental	R\$ 235.216,41	R\$ 224.798,90	R\$ 213.833,10	R\$ 202.867,30	R\$ 192.449,79	R\$ 1.069.165,50

6. LIMITAÇÕES

Tendo em vista que os dados sobre resistência medicamentosa na hanseníase são significativamente limitados no Brasil e no mundo, houve grande incerteza quanto à população elegível para o uso de claritromicina. Além disso, a resistência a medicamentos durante o tratamento de hanseníase não se limita à resistência de rifampicina (comparador selecionado para esta análise), sendo observado casos envolvendo dapsona e ofloxacino. Desse modo, até mesmo as

estimativas com menor quantidade de pacientes desta análise podem estar superestimadas. Assim também, 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 ampliação de uso da claritromicina. Tal observação se baseia na diminuição do número de casos de hanseníase que se espera ao longo dos próximos anos.

Por fim, há importantes incertezas quanto às estimativas epidemiológicas presentes na literatura sobre a hanseníase resistente a medicamentos, devido à baixa quantidade de estudos sobre o tema, seu rigor metodológico e por se tratar de dados coletados fora do Brasil. Contudo, por conta de indisponibilidade de outras fontes, optou-se por utilizar estes dados, ponderando suas limitações.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

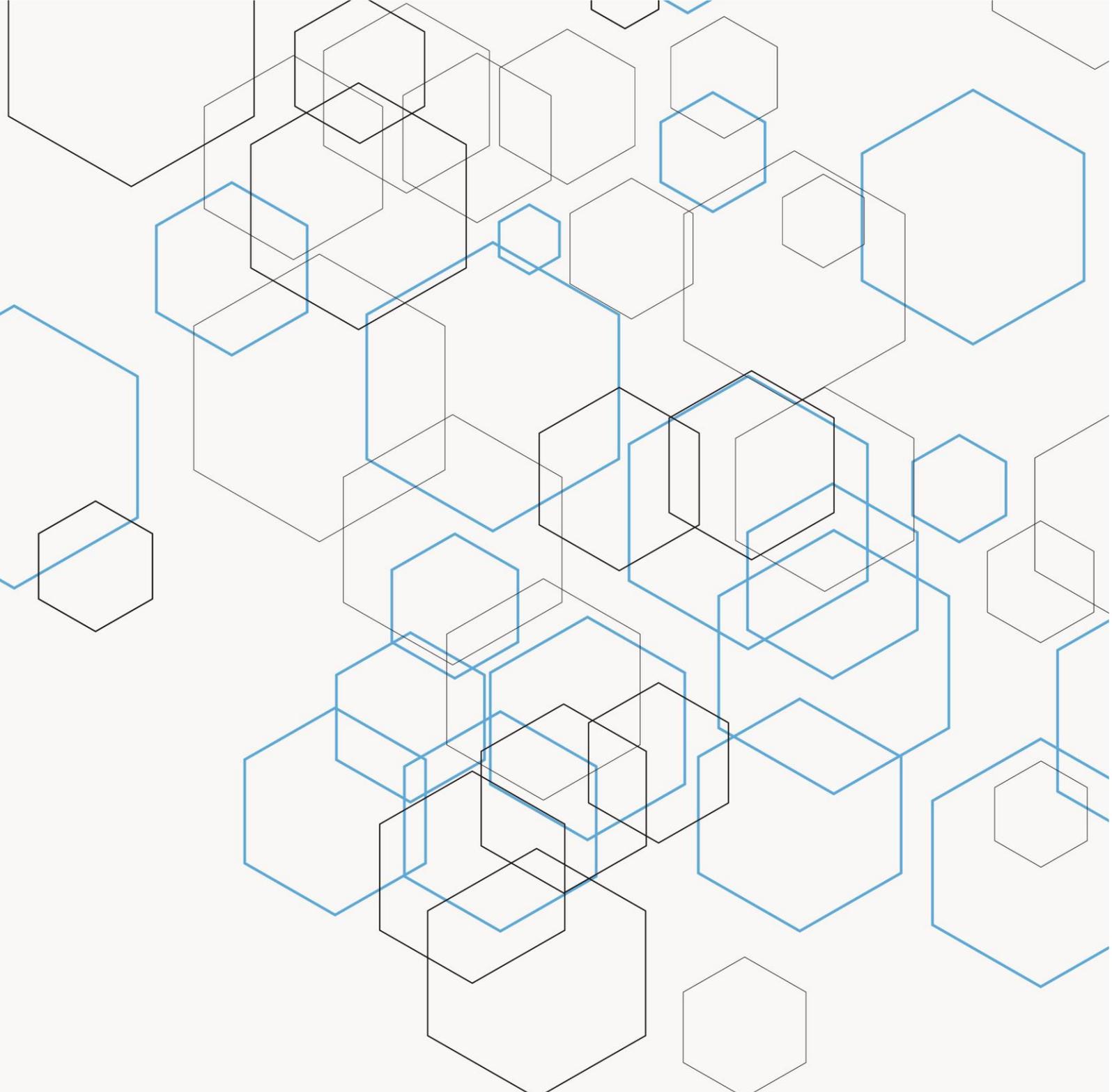
No cenário principal, no qual se considerou a quantidade de pacientes com resistência medicamentosa observada pela SVS, verificou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 7.127,77 a cada ano, com a ampliação de uso da claritromicina no SUS. Estimou-se que o impacto acumulado ao longo dos cinco anos (2021 - 2025) será de R\$ 35.638,85, ao substituir a rifampicina nos casos de resistência medicamentosa, com uma taxa de difusão de 100%, desde o primeiro ano da ampliação de uso.

No cenário alternativo em que se avaliou uma população menor, com base nos percentuais de resistência medicamentosa constatados pela SVS, observou-se o impacto incremental de R\$ 2.741,45 a cada ano e de R\$ 13.707,25, ao longo dos cinco anos da ampliação de uso. Já o cenário mais agressivo, que considerou uma abordagem epidemiológica baseada na literatura e nos dados do SINAN, demonstrou um impacto incremental de R\$ 235.216,41 no primeiro ano da ampliação de uso que diminuiu ao longo dos anos seguintes. Ao final dos cinco anos de ampliação de uso, o impacto estimado foi de R\$ 1.069.165,50.

Desse modo, estima-se que a ampliação de uso da claritromicina no SUS, para tratamento de hanseníase resistente a rifampicina, representaria um impacto orçamentário incremental de R\$ 35.638,85, ao longo dos cinco anos (2021 - 2025). A estimativa deste impacto acumulado pode variar entre R\$ 13.707,25 e R\$ 1.069.165,50, em um cenário considerando a abordagem epidemiológica.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas: Diretriz metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1ª edição. 2014.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS. 2020.
3. Gunawan H, Sasmojo M, Putri HE, Avriyanti E, Hindritiani R, Suwarsa O. Clinical Pilot Study: Clarithromycin Efficacy in Multibacillary Leprosy Therapy. *Int J Mycobacteriology*. 2018;7:152–5.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Guia prático sobre a hanseníase. 1ª edição. 2017. 1–70 p.
5. Bula do medicamento KLARICID: claritromicina.
6. Organização Mundial de Saúde. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase. 2019. 1–110 p.



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**