

Relatório de **recomendação**

Junho de 2020

M E D I C A M E N T O

Bedaquilina para pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes e extensivamente resistentes

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/>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem da bactéria <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>M. tuberculosis</i>).-----	13
Figura 2. Mecanismo fisiopatológico da tuberculose. -----	14
Figura 3. Incidência estimada da tuberculose em 2018, para países com pelo menos 100.000 novos casos.-----	15
Figura 4. A figura resume a estrutura química da bedaquilina, bem como sua ligação com íons evidenciando sua interação da bedaquilina com o anel C e a representação das mutações com a resistência a drogas na da síntese de ATP <i>Mycobacterium</i> . -----	22
Figura 5. Representação da meta-análise de rede de ensaios clínicos elegíveis de medicamentos antituberculose para tuberculose multirresistente.-----	29
Figura 6. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, Risk of Bias 2.0.-----	34
Figura 7. Meta-análise em pares dos ensaios clínicos elegíveis dos medicamentos antituberculose para a reversão da cultura do escarro. -----	35
Figura 8. Meta-análise em rede dos ensaios clínicos elegíveis dos medicamentos antituberculose para a reversão da cultura do escarro. -----	36
Figura 9. Meta-análise de efeitos randomizados para conversão da cultura do escarro em pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes tratados com bedaquilina em comparação aos pacientes sem bedaquilina controle. -----	38
Figura 10. Meta-análise em pares dos ensaios clínicos elegíveis dos medicamentos antituberculose para o sucesso do tratamento. -----	39
Figura 11. Meta-análise em rede dos ensaios clínicos elegíveis dos medicamentos antituberculose para o sucesso do tratamento. -----	40
Figura 12. Meta-análise de efeitos aleatórios no sucesso do tratamento em pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes tratados com bedaquilina em comparação aos pacientes sem bedaquilina (controle). -----	41
Figura 13. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do tratamento com bedaquilina em comparação ao tratamento sem bedaquilina para todos os pacientes para tuberculose multirresistente, resistente à rifampicina e extensivamente resistente a medicamentos. A área sombreada indica o IC95%.-----	42
Figura 14. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do tratamento com bedaquilina em comparação ao tratamento sem bedaquilina para tuberculose multirresistente ou resistente à rifampicina. A área sombreada indica IC95%.-----	43
Figura 15. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do tratamento com bedaquilina em comparação ao tratamento sem bedaquilina para tuberculose extensivamente resistente a medicamentos, por regime incluindo bedaquilina. A área sombreada indica IC95%. -----	43
Figura 16. Meta-análise de efeitos randomizados para avaliação da morte em pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes tratados com bedaquilina em comparação aos pacientes sem bedaquilina (controle). -----	45
Figura 17. Representação dos estados da cadeia de Markov do modelo.-----	62
Figura 18. Modelo de markov. -----	63
Figura 19. Diagrama de tornado entre o tratamento com bedaquilina versus tratamento sem bedaquilina. -----	68
Figura 20. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo.-----	70
Figura 21. Gráfico da curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após 1000 simulações de Monte Carlo. -----	70
Figura 22. Números de indivíduos com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB (2013-2019). -----	72
Figura 23. Projeção de indivíduos com RR-TB para os próximos cinco anos. -----	72
Figura 24. Projeção de indivíduos com MDR-TB para os próximos cinco anos.-----	73
Figura 25. Projeção de indivíduos com XDR-TB para os próximos cinco anos.-----	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Procedimentos diagnósticos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde para Tuberculose.	18
Quadro 2. Esquema básico para o tratamento da tuberculose em adultos e crianças (≥ 10 anos de idade).	19
Quadro 3. Medicamentos recomendados para o tratamento de pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes pela OMS.	21
Quadro 4. Medicamentos recomendados para o tratamento de pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes disponíveis no SUS.	21
Quadro 5. Apresentação dos preços disponíveis para a tecnologia.	24
Quadro 6. Publicações consideradas no relatório.	26
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE.	49
Quadro 8. Características do modelo de análise de markov.	51
Quadro 9. Tratamentos comparados no modelo.	52
Quadro 10. Estimativas de custos dos exames para o acompanhamento do tratamento da tuberculose.	53
Quadro 11. Custos dos medicamentos usados nos tratamentos com bedaquilina e no tratamento SUS.	55
Quadro 12. Custo por ciclo de tratamento.	58
Quadro 13. Variáveis utilizadas no modelo econômico.	64
Quadro 14. Impacto orçamentário total e incremental do esquema sem BDQ e com BDQ para o tratamento de pacientes com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.	75
Quadro 15. Impacto orçamentário total e incremental do esquema sem BDQ e com BDQ para o tratamento de pacientes com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB com variação da taxa de difusão.	76
Quadro 16. Medicamentos em fase 3 ou 4 de pesquisa clínica para tratamento da RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.	25
Tabela 2. Custo-efetividade dos tratamentos padrão do SUS em comparação ao tratamento com Bedaquilina para pessoas com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.	67
Tabela 3. Análise de impacto orçamentário dos tratamentos sem BDQ para o tratamento da RR-TB, MDR-TB e XDR-TB (Cenário Base).	74

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO.....	8
2.	APRESENTAÇÃO	9
3.	CONFLITOS DE INTERESSES.....	9
4.	RESUMO EXECUTIVO	10
5.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	13
5.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	13
5.2	Tipos de tuberculose	16
5.2.1	Principais apresentações clínicas da tuberculose.....	16
5.2.2	Tuberculose pulmonar.....	16
5.2.3	Tuberculose extrapulmonar	16
5.3	Diagnóstico	18
5.4	Tratamento recomendado	18
5.4.1	Esquema de tratamentos intensivo e de manutenção	19
5.4.2	Esquema de tratamentos na tuberculose drogarr resistente (RR-TB, MDR-TB e XDR-TB)	20
6.	A TECNOLOGIA.....	22
6.1	Farmacodinâmica do medicamento	22
6.2	Ficha técnica.....	22
6.3	Preço para incorporação	24
7.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	24
7.1	Objetivo e motivação do relatório.....	24
7.2	Método.....	24
7.2.1	Estratégia de busca	25
7.2.2	Critérios de inclusão	25
7.2.3	Critérios de exclusão.....	25
7.2.4	Coleta e análise dos dados	26
7.3	Resultados da revisão sistematizada	26
7.4	Características dos relatos incluídos no relatório	27
7.4.1	Revisão sistemática	27
7.4.1.1	Delamanida	29
7.4.1.2	Metronidazol	30
7.4.1.3	Moxifloxacino e Levofloxacino.....	30
7.4.2	Ensaio clínico randomizado	31



7.4.3	Estudos observacionais	31
7.5	Avaliação da qualidade do relato e risco de viés	33
7.5.1	Revisão sistemática	33
7.5.2	Ensaio clínico randomizados	34
7.5.3	Estudos observacionais	34
7.6	Evidências clínicas dos estudos incluídos no relatório	35
7.6.1	Conversão da cultura do escarro até 24 semanas	35
7.6.2	Conversão da cultura do escarro independente do tempo	36
7.6.3	Sucesso no tratamento, tratamento completo ou cura	38
7.6.4	Sobrevida	42
7.6.5	Segurança	44
7.6.6.1	Eventos adversos mais comuns	44
7.6.6.2	Mortalidade	44
7.6.6.3	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	45
7.6.6.4	Descontinuação no tratamento	45
7.7	Limitações	46
7.8	Avaliação da qualidade da evidência	47
8.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	51
8.1	Apresentação do modelo econômico	51
8.2	População alvo	51
8.3	Perspectiva	51
8.4	Horizonte	52
8.5	Taxa de desconto	52
8.6	Comparadores	52
8.7	Desfechos em saúde	52
8.8	Estimativas de custos	52
8.9	Efetividade	60
8.10	Modelo	61
8.11	Análise de sensibilidade	67
8.12	Resultados	67
8.13	Limitações e pressupostos	71
9.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	71
10.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE	77
10.1	Outras recomendações	78
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	78
12.	IMPLEMENTAÇÃO	80



13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	82
12.	REFERÊNCIAS.....	83
	APÊNDICE.....	89

1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre assistência terapêutica e incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolos clínicos ou de diretrizes terapêuticas (PCDT).

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a legislação fixou o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90) para a tomada de decisão, bem como a inclusão da análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança de uma determinada tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que uma tecnologia possa ser avaliada e incorporada ao SUS.

Para regulamentar a composição, competências e funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A Comissão é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é responsável pela emissão das recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de PCDT e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Já a Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – é responsável pela gestão e coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia em avaliação, que considera as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação ao SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando terá o prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da CP são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, em seguida, é encaminhado para o 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. Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS, o decreto estipula o prazo de 180 dias para efetivar a oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

O presente relatório se refere às três demandas de incorporação apresentadas em 17 de maio de 2019, pelo demandante Ministério da Saúde, via Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, sobre eficácia, segurança, custo efetividade e análise do impacto orçamentário, para duas indicações, da bedaquilina 100 mg para pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina (RR-TB), multirresistentes (MDR-TB) e extensivamente resistentes (XDR-TB), visando sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

3. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

4. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Bedaquilina (Sirturo®).

Indicação: Tuberculose resistente à rifampicina (RR-TB), tuberculose multirresistente (MDR-TB) e tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB).

Demandante: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

Introdução: A tuberculose (TB), conhecida anteriormente como tísica, é uma doença que pode ser causada por sete espécies do gênero do complexo *Mycobacterium* sendo a mais importante, do ponto de vista de saúde pública, a *M. tuberculosis*. Globalmente cerca de 10 milhões de pessoas tiveram TB no ano de 2018. No Brasil, em 2018, foram diagnosticados 72.788 casos novos de TB o que representa uma incidência de 34,8 casos por 100 mil habitantes. A TB pode ser classificada como pulmonar e extrapulmonar, sendo a primeira forma mais prevalente. Além disso, a TB pode ser classificada conforme a resistência à medicamentos, tais como: RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.

Pergunta de pesquisa: A bedaquilina (BDQ) associada ao tratamento padrão para pacientes adultos com RR-TB, MDR-TB ou XDR-TB, é mais eficaz, efetiva e segura comparado ao tratamento padrão utilizado pelo SUS (levofloxacino, moxifloxacino, amicacina, capreomicina, etionamida, terizidona, linezolida, clofazimina, pirazinamida, etambutol, isoniazida, rifampicina e paraminossalicílico) ou placebo?

Evidências científicas: A revisão sistematizada recuperou nove estudos (uma revisão sistemática [RS] com meta-análise em rede [*network meta-analysis* - NMA], um ensaio clínico randomizado [ECR] com dois relatos e sete estudos de coorte [seis retrospectivas e uma prospectiva]). A RS, com NMA, avaliou a BDQ em comparação aos medicamentos delamanida, metronidazol, moxifloxacino e levofloxacino. A RS avaliou os desfechos conversão de cultura do escarro e aceitabilidade, e não foram verificados resultados estatisticamente significantes. Os estudos de coorte avaliaram a BDQ em comparação aos mais diversos tratamentos disponíveis para RR-TB, MDR-TB e XDR-TB. As coortes avaliaram os seguintes desfechos: sobrevida sucesso no tratamento, tratamento completo, cura, conversão da cultura do escarro e mortalidade. Os resultados não foram estatisticamente significantes na meta-análise de modelo de efeitos randomizados para todos os desfechos avaliados, porém os resultados dos efeitos fixos demonstraram resultados estatisticamente significantes favorecendo o tratamento com BDQ em comparação ao tratamento sem BDQ. Vale salientar, que foram realizadas análises de subgrupos com o ECR, TMC207, que avaliou eficácia e segurança da BDQ associado ao tratamento padrão em comparação ao grupo placebo associado ao tratamento padrão em até 120 semanas para os desfechos de conversão da cultura do escarro, cura e segurança (mortalidade), porém não mudaram a direção dos resultados nas duas modelagem da meta-análise.

Avaliação econômica (AE): Os tratamentos com BDQ comparado aos tratamentos do SUS, mostrou-se dominado na avaliação de custo-efetividade, para o desfecho paciente curado. Assim, os tratamentos do SUS para RR-TB, MDR-TB e

XDR-TB dominaram todos os tratamentos com BDQ, ou seja, todos os tratamentos com BDQ foram menos efetivos e mais caros que os tratamentos do SUS para obter a cura dos indivíduos com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.

Avaliação de impacto orçamentário (AIO): A AIO, para os pacientes com RR-TB, variou entre um custo incremental R\$ 936 mil no caso base a uma economia de -R\$ 1 milhão ao final do quinto ano no cenário alternativo; para MDR-TB variou entre uma economia de -R\$44 mil no caso base a um gasto de R\$ 110 mil ao final do quinto ano no cenário alternativo; e, para XDR-TB, variou entre R\$ 188 mil a um custo adicional no caso base e um custo incremental de R\$ 4 mil ao final do quinto ano no cenário alternativo.

Experiência internacional: As agências *National Institute for Clinical Excellence and Health*, *Scottish Medicines Consortium*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* ainda não avaliaram a BDQ. A agência *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* também não avaliou, mas publicou uma revisão rápida que elenca nove revisões sistemáticas e quatro diretrizes que tratam sobre o tema. Já as agências *All Wales Medicines Strategy Group* e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. recomendaram a BDQ para pacientes com TB-MDR. Além disso, a agência *Pharmaceutical Management Agency* recomenda o uso da BDQ no tratamento de pacientes com MDR-TB/XDR-TB.

Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): Cinco medicamentos foram detectados no MHT para pacientes com MDR-TB e XDR-TB (canamicina, cicloserina, sutezolida, pretomanide e protionamida)

Considerações finais: Há resultados conflitantes nas evidências encontradas no relatório. O ECR, analisado como de alto risco de viés (*Risk of Bias 2.0*) mostrou que a BDQ associada ao tratamento padrão é eficaz em comparação ao grupo de tratamento placebo associado ao tratamento padrão, porém com maior número de mortes e episódios de náusea em comparação ao grupo de tratamento sem a BDQ. Os resultados da RS, com NMA, de qualidade moderada, não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre as tecnologias avaliadas. Os resultados das meta-análises dos estudos de coorte de baixa qualidade metodológica (*Newcastle-Ottawa Scale*), em combinação com o ECR da BDQ, foram demonstrados em efeitos fixos e randomizados. Os desfechos sucesso no tratamento, tratamento completo, cura, conversão da cultura do escarro e mortalidade não foram estatisticamente significantes no modelo de efeito randomizados na meta-análise. No entanto, foram estatisticamente significantes no modelo de efeito fixos da meta-análise, e favoreceram o tratamento com BDQ em comparação aos pacientes não tratados sem BDQ. A AE demonstrou que os tratamentos com BDQ foram dominados em relação aos tratamentos disponibilizados no SUS sem BDQ, para o desfecho paciente tratado, sendo, portanto, mais custosos e menos efetivos. A AIO, para pacientes com RR-TB, variou entre R\$ 936 mil no caso base a uma economia de -R\$ 1 milhão no cenário alternativo ao final do quinto ano, para MDR-TB variou entre uma economia de -R\$44 mil no caso base a um custo de R\$ 110 mil ao final do quinto ano no cenário alternativo e para XDR-TB variou entre um custo adicional de R\$ 188 mil no caso base a um custo adicional de R\$ 4 mil ao final do quinto ano no cenário alternativo

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 87ª reunião ordinária, realizada nos dias 03 e 04 de junho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à

incorporação no SUS da bedaquilina para pacientes com tuberculose resistente à rifampicina (RR-TB), a tuberculose multirresistente (MDR-TB) e para tuberculose extensivamente resistente a medicamentos (XDR-TB), condicionada ao monitoramento e apresentação dos dados de vida real, efetividade e segurança, da utilização da bedaquilina pela população brasileira e conforme critérios estabelecidos em protocolo do Ministério da Saúde.



5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A tuberculose (TB), conhecida anteriormente como tísica, é uma doença que pode ser causada por sete espécies do gênero do complexo *Mycobacterium*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Dentre as sete espécies, a mais importante, do ponto de vista de saúde pública, é a *M. tuberculosis*, também chamado de bacilo de Koch (BK), pois a maioria dos casos de TB é causada por esta bactéria. A TB causada pela *M. tuberculosis* envolve mais comumente os pulmões, mas pode afetar praticamente qualquer órgão, incluindo o sistema linfático (os linfonodos), sistema nervoso central (SNC), fígado, ossos, trato geniturinário e gastrointestinal (1).

A infecção pelo *M. tuberculosis* (Figura 1) começa de uma forma latente, antes de se tornar a TB propriamente dita. De fato, o *M. tuberculosis* pode persistir no hospedeiro durante o período de latência, em longo prazo, sem causar danos ou transmissão significativos, a menos que a imunidade do hospedeiro seja comprometida, p.e., quando o indivíduo é tratado com algum medicamento anti-TNF-alfa ou co-infectado pelo vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (2).

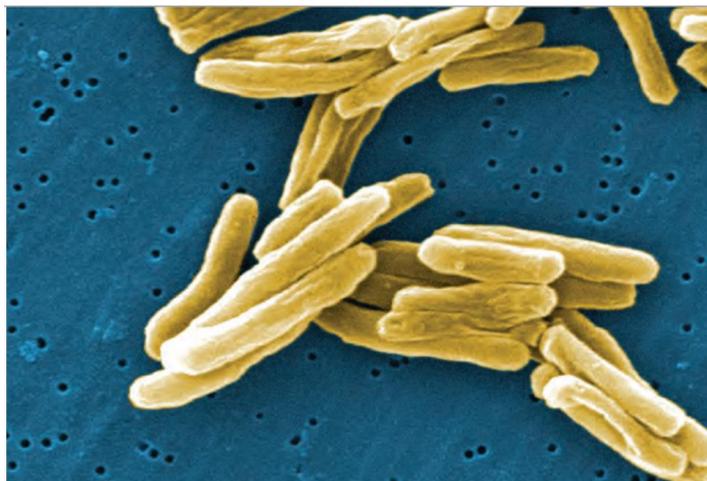


Figura 1. Imagem da bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).

Fonte: Centers of disease control and prevention (2013) (3).

A transmissão da TB acontece de pessoa para pessoa, quase que exclusivamente por meio de gotículas infectadas com o BK que variam entre 0,65 (vias aéreas distais) a $>0,7 \mu\text{m}$ (vias aéreas superiores ou orofaringe) (4). A patogênese da TB pode ser dividida em quatro etapas (Figura 2):

1) a inalação das micobactérias é seguida por sua interação com macrófagos residentes, através de receptores celulares, e sua receptiva internalização;

2) após essa etapa, existe um aumento do recrutamento de citocinas pró-inflamatórias (interferons - IFN, interleucinas - IL, TNF-alfa e TNF-beta). Altos níveis de TNF-alfa contribuem para controlar o crescimento de *M. tuberculosis* e a formação de granuloma;

3) com a chegada das células inflamatórias, incluindo células T, há a formação de granulomas, que interrompem com eficiência a proliferação do *M. tuberculosis*. Assim, existe a contenção do *M. tuberculosis* dentro das paredes do granuloma, impedindo sua propagação. Essas características são evidenciadas pelas células gigantes multinucleadas;

4) A contenção do *M. tuberculosis* acaba se tornando uma infecção estável (latente). No entanto, com uma imunodepressão a TB pode ser reativada, induzindo dano aos brônquios próximos e condicionando a disseminação do *M. tuberculosis* para outras áreas do pulmão e a transmissão da doença (TB pós-primária) (5).

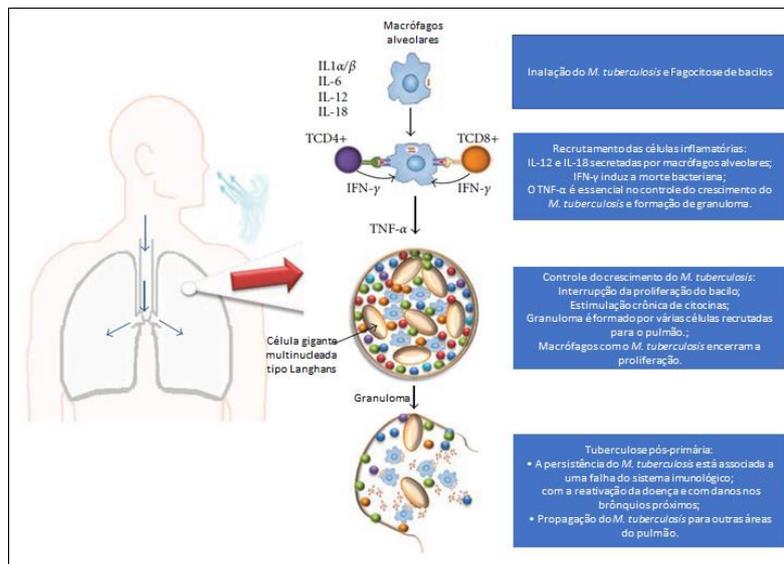


Figura 2. Mecanismo fisiopatológico da tuberculose.
Fonte: Zuñiga e col. (2012) (5).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), globalmente, em 2018, estima-se que 10 milhões (variação: 9,0 - 11,1 milhões) de pessoas tiveram TB, 132 casos por 100.000 habitantes (variação: 118-146). A maioria dos casos ocorreu em 2018 no Sudeste Asiático (44%), em seguida na região africana (24%) e na região do Pacífico Ocidental (18%); menores proporções de casos ocorreram na região do Mediterrâneo Oriental (8,1%), região das Américas (2,9%) e região europeia (2,6%) (Figura 3). Estima-se que houve cerca 1,2 milhão (entre 1,1 e 1,3 milhão) de mortes por TB entre as pessoas soronegativas em 2018 e outras 251.000 (entre 223.000 e 281.000) mortes por TB entre os indivíduos de soropositivas (6). No Brasil, em 2018, foram diagnosticados 72.788 casos novos de TB, ou seja, 34,8 casos por 100 mil habitantes. Embora, entre os anos 2009 a 2018, tenha sido observada uma diminuição de 1,0%, a incidência aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período de 2014 a 2016. Já em 2017 foram registrados 4.534 óbitos pela doença, o que equivale ao coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes, o mesmo obtido no ano anterior. Entre 2008 a 2017, o decréscimo médio anual do indicador foi igual a 2,1%, com queda de 2008 a 2012 e posterior estabilização (7).

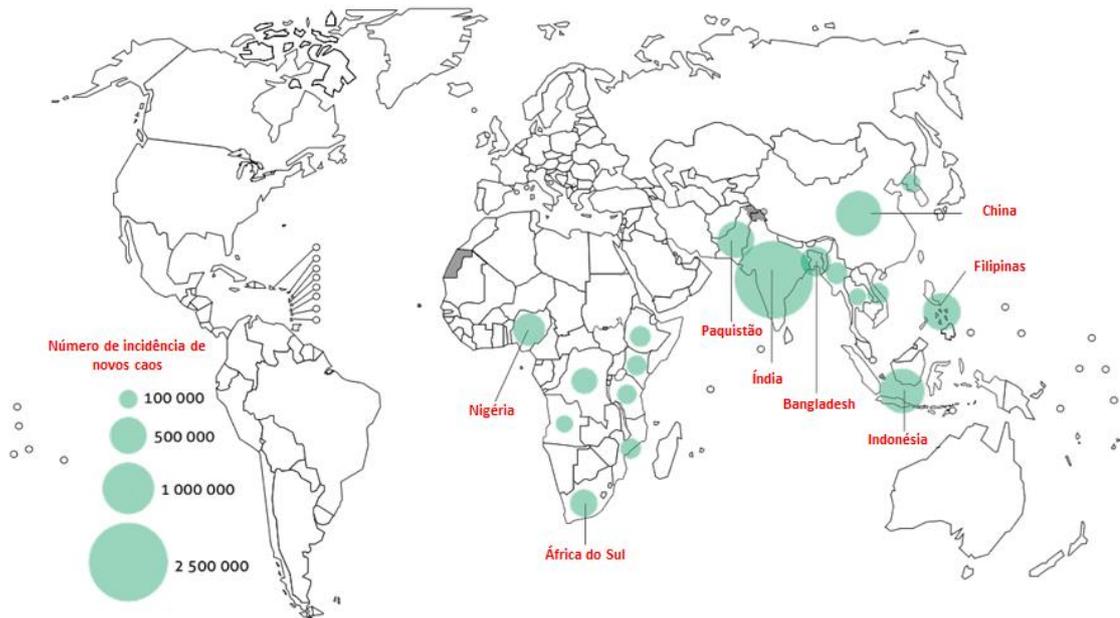


Figura 3. Incidência estimada da tuberculose em 2018, para países com pelo menos 100.000 novos casos.
Fonte: *Global tuberculosis report* (2019) (6).

A TB pode ser classificadas de diversas formas. Dentre elas, podemos destacar a classificação pela resistência aos tratamentos medicamentosos que é o objeto deste relatório. A TB resistente a medicamentos pode ser dividida em três categorias principais: a TB resistente à rifampicina (RR-TB); a TB multirresistente (MDR-TB), na qual o paciente é resistente à rifampicina e à isoniazida; e a TB extensivamente resistente a medicamentos (XDR-TB), caracterizada pela resistência a pelo menos uma das fluoroquinolonas e ao menos um dos agentes injetáveis usados nos regimes de tratamento de MDR-TB. Em 2018, um número estimado de 3,4% novos casos (intervalo de confiança de 95% [IC]: 2,5-4,4%) e 18% de novos casos (IC95%: 7,6-31%), em pacientes que foram tratados anteriormente, apresentaram MDR/RR-TB. No geral, houve um número estimado de 484.000 novos casos (intervalo, 417.000 a 556.000) de MDR/RR-TB em 2018. Cerca de 27% dos novos casos ocorreram na Índia, China (14%) e Rússia (9%), juntos os países representam 50% dos novos casos. Os dados acerca da mortalidade, apontam que em 2018, houve cerca de 214.000 mortes (intervalo, 133.000 e 295.000) por MDR/RR-TB no mundo (6).

Segundo o último boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, cerca de 548 novos casos de TB MDR/RR foram notificados em 2018 (7). Já os dados da OMS, publicados em 2019, sugerem que 1000 novos casos de TB MDR/RR (6). Em consulta ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAM), via informações disseminadas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), em 2018 foram encontrados: 313 procedimentos para resistentes a Isoniazida; 126 procedimentos resistentes a Rifampicina; 180 procedimentos resistentes a Isoniazida e Rifampicina; e 276 procedimentos resistentes para drogas em primeira linha (8).



5.2 Tipos de tuberculose

5.2.1 Principais apresentações clínicas da tuberculose

O manual de recomendações para o controle da TB no Brasil, publicado pelo MS, destaca que não raramente, a TB pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, relacionadas com o órgão acometido. Nesse sentido, outros sinais e sintomas, além da tosse prolongada, devem ser observados na investigação diagnóstica. As principais formas de apresentação da TB pulmonar são: forma primária, a pós-primária (ou secundária) e a miliar. Já para TB extrapulmonar temos: pleural, empiema pleural tuberculoso, ganglionar periférica, meningoencefálica, pericárdica e óssea (1). Abaixo serão discutidos os aspectos do diagnóstico clínico.

5.2.2 Tuberculose pulmonar

A forma primária normalmente ocorre em seguida ao contato inicial com o *M. tuberculosis*, sendo mais comum em crianças. As manifestações clínicas podem ser: irritação, com febre baixa, sudorese noturna inapetência, e a tosse nem sempre está presente (1). A forma pós-primária ou secundária pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comum em adolescentes ou adultos jovens, e seus principais sintomas são: tosse produtiva, a expectoração pode ser purulenta ou mucoide, com ou sem sangue; febre vespertina, sem calafrios, com até 38,5°C, com sintomas de sudorese noturna; a anorexia e o emagrecimento, quando a doença estiver na fase crônica, podem ser comuns, muito embora indivíduos com bom estado geral e sem perda do apetite também possam ter TB pulmonar (1). Já a TB miliar, uma forma mais grave da doença, refere-se a um aspecto radiológico pulmonar específico, que pode ocorrer tanto na forma primária quanto na forma secundária, sendo mais comum em pacientes imunocomprometidos (infectadas com HIV em fase avançada de imunossupressão) (1).

Na forma pulmonar, o diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com silicose, infecções fúngicas, neoplasias, infecções bacterianas, outras micobacterioses, doenças autoimunes, embolia pulmonar, entre outras (1).

5.2.3 Tuberculose extrapulmonar

A TB pleural é a localização mais comum da TB extrapulmonar e em pessoas jovens que não possuem infecção por HIV. Seus principais sintomas são: dor torácica do tipo pleurítica, com astenia, emagrecimento e anorexia ocorrendo em 70% dos pacientes, e febre com tosse seca, em 60% dos casos. Como diagnóstico diferencial, destaca-se os linfomas, que raramente apresentam-se com derrame pleural sem envolvimento de outras estruturas torácicas e/ou extratorácicas, com exceção dos linfomas primários de cavidade, que são raros. Além disso, são observados alargamento de mediastino na radiografia de tórax e linfonodomegalias na tomografia computadorizada de tórax (1).

O empiema pleural tuberculoso é caracterizado pela ruptura de uma cavidade tuberculosa para o espaço pleural, muitas vezes com a presença de pneumotórax secundário à fístula broncopleural. Além disso, o rendimento da baciloscopia direta e da cultura para TB no líquido do empiema tuberculoso é alto (1).



A TB ganglionar periférica é a forma mais prevalente da Tb extrapulmonar em pessoas vivendo com HIV (principalmente em indivíduos < 40 anos) e em crianças. A doença começa com um aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionares cervicais anteriores, posteriores e supraclavicular. Seu diagnóstico é feito por meio de aspirado por agulha e/ou ressecção ganglionar, para realização de exames bacteriológicos e histopatológicos. Como diagnóstico diferencial, a TB ganglionar deve ser distinguida de outras doenças tais como: linfoproliferativas; outras micobactérias (complexo *Mycobacterium*); infecções bacterianas; infecções fúngicas, como histoplasmose e criptococose, especialmente em pacientes imunocomprometidos; toxoplasmose e sarcoidose (1).

Com cerca de 3% dos casos, a TB meningoencefálica é mais frequente em pacientes não infectados com HIV e aparece em até 10% das pessoas vivendo com HIV, sendo mais comum em crianças com menos de seis anos de idade. Clinicamente, pode ser subaguda ou crônica (sinais e sintomas com duração superior a quatro semanas). Na sua forma os sintomas são: cefaleia holocraniana, irritabilidade, alterações de comportamento, sonolência, anorexia, vômitos e dor abdominal associados à febre, fotofobia, rigidez de nuca por tempo superior a duas semanas e sinais focais relacionados a síndromes isquêmicas. Na forma crônica, o paciente evolui por várias semanas com cefaleia, podendo ser confundida com outros tipos de meningite. Ocorre doença pulmonar concomitante em até 59% dos casos.

Outra forma da TB do SNC é o tuberculoma ou granuloma tuberculoso. Nessa apresentação, o quadro clínico é um processo expansivo intracraniano de crescimento lento, com sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, sendo que a febre pode não estar presente. Como diagnóstico diferencial, salienta-se que a TB meningoencefálica apresenta-se de forma inespecífica, a TB meníngea deve se diferenciar de outras infecções bacterianas, fúngicas ou virais do SNC. Outras causas de meningite, como neoplasias, sarcoidose e lúpus eritematoso sistêmico, também devem ser consideradas (1).

A TB pericárdica tem a apresentação clínica subaguda e geralmente não tem associação com à TB pulmonar, porém existem relatos de ocorrência de TB pulmonar. Os principais sintomas são: dor não se manifesta como a dor pericárdica clássica, febre, emagrecimento, astenia, tontura, edema de membros inferiores, dor no hipocôndrio direito (congestão hepática), aumento do volume abdominal (ascite) e raramente existem sinais clínicos de tamponamento cardíaco (1). Além disso,

A TB óssea é mais comum em crianças e representa cerca de 10% a 20% das lesões extrapulmonares na infância (1)

5.3 Diagnóstico

Os principais exames diagnósticos, disponíveis no SUS para TB, podem ser consultados no Quadro 1(1).

Quadro 1. Procedimentos diagnósticos disponibilizados pelos Sistema Único de Saúde para Tuberculose.

PROCEDIMENTO	CÓDIGO SIGTAP
Baciloscopia direta p/ BAAR tuberculose (controle)	02.02.08.006-4
Baciloscopia direta p/ BAAR tuberculose (diagnóstica)	02.02.08.004-8
Cultura para BAAR	02.02.08.011-0
Teste rápido molecular para tuberculose	02.02.09.036-1
Antibiograma para micobactérias	02.02.08.003-0
Radiografia de tórax	02.04.03.017-0
Tomografia computadorizada de tórax	02.06.02.003-1
Diagnóstico histopatológico	02.01.01.022-4

Fonte: Sistemas de Informação torna pública as alterações ocorridas nos procedimentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (9). **Legenda:** bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR).

5.4 Tratamento recomendado

Os medicamentos para TB, em geral, interferem no sistema enzimático do BK ou bloqueiam a síntese de algum metabólito essencial para o crescimento da *M. tuberculosis*. Nesse sentido, os fármacos só atuam quando existe atividade metabólica, ou seja, bacilos em estado de latência (TB latente) não são atingidos pelos medicamentos, porém são destruídos pelo sistema imunológico (**Figura 4**) (1,10). Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (11) e as recomendações de tratamento do Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil (1), o SUS possui os seguintes fármacos para o tratamento da TB: levofloxacino (Lfx), moxifloxacino (Mfx), amicacina (Am), capreomicina (Cm), etionamida (Et), terizidona (Trd), linezolida (Lzd), clofazimina (Clz), pirazinamida (Z), etambutol (E), isoniazida (H), ácido paraminossalicílico (PAS) e rifampicina (R).

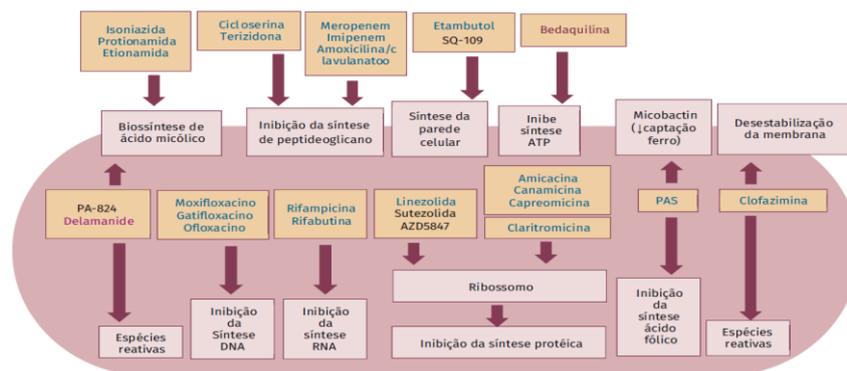


Figura 4. Esquema resumido dos mecanismos de ação dos medicamentos para tuberculose.

Fonte: Ministério da Saúde (2019) (1) e Olaru e col. (2015) (10).

5.4.1 Esquema de tratamentos intensivo e de manutenção

Os esquemas terapêuticos da TB compreendem duas etapas: a intensiva (ou de ataque), e a de manutenção. A fase intensiva consiste na redução da população bacilar e a eliminação dos bacilos com resistência natural a algum medicamento. Uma consequência da redução rápida da população bacilar é a diminuição da contagiosidade. Para tal, são associados medicamentos com alto poder bactericida. A fase de manutenção tem o objetivo de eliminar os bacilos latentes ou persistentes, bem como evitar a recidiva da doença. Nessa fase, são associados dois medicamentos com maior poder bactericida e esterilizante (1).

O principal esquema para adultos e adolescentes é composto por quatro medicamentos na fase intensiva e dois na fase de manutenção. A apresentação farmacológica dos medicamentos, atualmente em uso, para o esquema básico é de comprimidos em doses fixas combinadas com a apresentação tipo 4 em 1 (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol - RHZE) ou 2 em 1 (rifampicina e isoniazida - RH). O tratamento básico para crianças (< de 10 anos de idade) é composto por três fármacos na fase intensiva (RHZ), e dois na fase de manutenção (RH), com apresentações farmacológicas individualizadas (comprimidos e/ou suspensão) (1).

Os indivíduos adultos, adolescentes e crianças, ≥ 10 anos de idade, com novos casos ou retratamento (recidiva e reingresso após abandono que apresentem doença ativa) da TB, pulmonar e extrapulmonar, devem ser encaminhados para o esquema básico (Quadro 2). Vale salientar, que as formas da TB meningoencefálica e ostearticular possui uma fase de manutenção mais extensa (por dez meses) (1).

Quadro 2. Esquema básico para o tratamento da tuberculose em adultos e crianças (≥ 10 anos de idade).

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	Dois meses (fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ¹ ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comprimido 300/150 mg ou 2 comprimidos 150/75 mg	Dois meses (fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comprimidos 300/150 mg + 1 comprimidos de 150/75 mg ou 3 comprimidos 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comprimidos 300/150 mg ou 4 comprimidos 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comprimidos 300/150 mg + 1 comprimidos de 150/75 mg ou 5 comprimidos 150/75 mg	

Legenda: R – Rifampicina; H – isoniazida; Z – Pirazinamina; E – Etambutol. ¹A apresentação 300/150 mg em comprimido deverá ser adotada assim que disponível.



5.4.2 Esquema de tratamentos na tuberculose drogarresistente (RR-TB, MDR-TB e XDR-TB)

O tratamento da TB drogarresistente é considerado um dos maiores desafios da doença, especialmente a que envolve resistência à rifampicina, isolada ou combinada a outros fármacos, pois se trata do medicamento mais ativo contra o bacilo da TB. Os tratamentos sem a rifampicina na sua composição, seja por resistência ou por intolerância, requerem o uso de fármacos de segunda linha.

Como discutido anteriormente, as principais resistências são: RR-TB, MDR-TB e XDR-TB. No Quadro 3 estão disponíveis as novas recomendações da OMS para o tratamento para RR-TB, MDR-TB e XDR-TB. No entanto, o tratamento atual no manual de recomendações para o controle da TB relata as seguintes etapas farmacológicas:

- Na RR-TB, o tratamento é composto por oito meses com capreomicina três vezes na semana associado a levofloxacino, terizidona, etambutol e pirazinamida (8 Cm₃ Lfx Trd E Z), seguido de dez meses de tratamento com levofloxacino associado terizidona e etambutol uma vez na semana (10 Lfx Trd E¹) (Quadro 4);
- Na MDR-TB, o tratamento é guiado pela resistência aos tratamentos anteriores. Nesse sentido, para a resistência aos tratamentos de rifampicina, isoniazida e etambutol o tratamento deve ser feito com oito meses com capreomicina três vezes na semana associado a levofloxacino, terizidona, etionamida e pirazinamida (8 Cm₃ Lfx Trd Et Z), seguido de dez meses de tratamento com levofloxacino associado terizidona e etionamida uma vez na semana (10 Lfx Trd Et¹) (Quadro 4);
- Na XDR-TB, os pacientes com falha aos tratamentos com 8 Cm₃ Lfx Trd E Z mais 10 Lfx Trd E ou 8 Cm₃ Lfx Trd Et Z mais 10 Lfx Trd Et, o tratado deve iniciar com oito meses de amicacina três vezes na semana associado a moxifloxacino, linezolida, clofazimina, ácido paraminossalicílico e isoniazida em altas doses, seguido de quatro meses de moxifloxacino, linezolida, clofazimina, ácido paraminossalicílico e isoniazida em altas doses e por fim seis meses de moxifloxacino, linezolida, clofazimina, ácido paraminossalicílico e isoniazida em altas doses uma vez na semana (8Am₃ Mfx Lzd Cfz PAS H^h/4 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Lzd Cfz PAS H^{h1}) (1,12) (Quadro 4).

Quadro 3. Medicamentos recomendados para o tratamento de pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes pela OMS.

GRUPOS DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE	MEDICAMENTOS
Grupo A: Pode-se incluir até três medicamentos	Levofloxacino ou moxifloxacino
	Bedaquilina (não incorporado ao rol de medicamentos do SUS)
	Linezolida
Grupo B: Adicionar um medicamento ou ambos medicamentos	Clofazimina
	Cicloserina (não registrado pela ANVISA) ou Terizidona
Grupo C**: Adicionar para completar o tratamento, principalmente quando os medicamentos do grupo A e B não podem ser usados.	Etambutol
	Delamanida (não registrado pela ANVISA)
	Pirazinamida
	Imipenem-cilastatina* ou Meropenem*
	Amicacina ou Estreptomicina
	Etionamida ou Protionamida (não registrado pela ANVISA)
	Ácido paraminossalicílico

*Não estão incorporados, mas são disponibilizados localmente por hospitais ou centros de referências. Legenda: ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ** Os medicamentos do grupo C são classificados por ordem decrescente de preferência usual para uso, sujeita a outras considerações.

Quadro 4. Medicamentos recomendados para o tratamento de pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes disponíveis no SUS.

TIPOS DE TUBERCULOSE	ESQUEMAS DE TRATAMENTOS*
Tuberculose resistentes à rifampicina	8 Cm ₃ Lfx Trd E Z/ 10 Lfx Trd E ¹
Tuberculose multirresistentes	Resistência aos tratamentos com R + H Deve ser tratado com 8 Cm₃ Lfx Trd E Z/10 Lfx Trd E¹ Resistência aos tratamentos com R + H (+/- Z) Deve ser tratado com 8 Cm₃ Lfx Trd Et Z/10 Lfx Trd Et¹
Tuberculose extensivamente resistentes	Falência aos esquemas de tuberculose drogarresistente com 8 Cm ₃ Lfx Trd E Z/10 Lfx Trd E OU 8 Cm ₃ Lfx Trd Et Z/10 Lfx Trd Et Deve ser tratado com 8Am₃ Mfx Lzd Cfz PAS Hh/4 Mfx Lzd Clz PAS Hh/6 Mfx Lzd Cfz PAS H^{h1}

Legenda: Cm – Capreomicina; Lfx – Levofloxacino; Trd – Terizidona; E¹ – Etambutol em altas doses; E – etambutol; Z – Pirazinamida; R – Rifampicina; H – Isoniazida; H^{h1} – Isoniazida em altas doses; Et¹ – Etionamida em altas doses; Et – Etionamida; Am – Amicacina; Lzd – Linezolida; Clz – Clofazimina; PAS – Ácido Paraminossalicílico

*O primeiro número indica o tempo de tratamento (em meses), o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, consideram-se sete dias na semana.

6. A TECNOLOGIA

6.1 Farmacodinâmica do medicamento

A bedaquilina (BDQ) é uma diarilquinolina com um novo mecanismo de ação e atividade *in vitro* contra TB pulmonar resistente a múltiplas drogas (MDR-TB, incluindo pré-XDR-TB e XDR-TB). A BDQ inibe especificamente a adenosina 5'-trifosfato (ATP) síntese da *Mycobacterium*, uma enzima que é essencial para a geração de energia no *M. tuberculosis*, devido a estrutura composta por um núcleo heterocíclico quinolínico com cadeias laterais de álcool e amina que atuam na atividade antimicobacteriana (Figura 4). A inibição da síntese da ATP leva aos efeitos bactericidas em bacilos da TB em replicação ou não. A BDQ demonstra alta seletividade para a síntese da ATP da *Mycobacterium* (procariótica), ao contrário da síntese da ATP dos mamíferos (eucarióticos) (13,14).

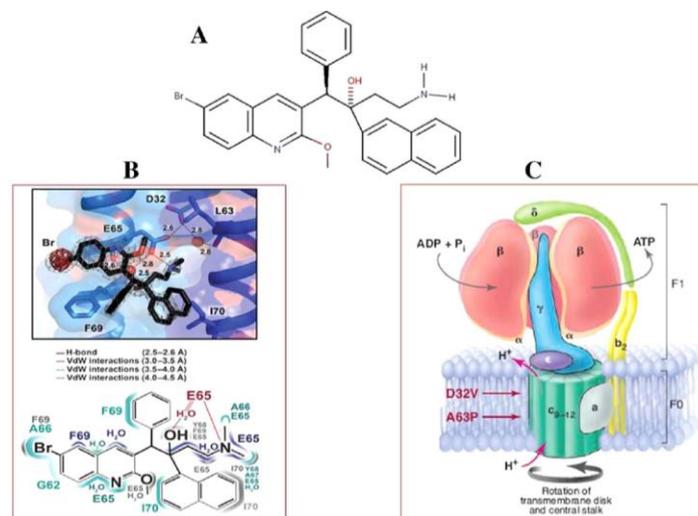


Figura 4. A figura resume a estrutura química da bedaquilina, bem como sua ligação com íons evidenciando sua interação da bedaquilina com o anel C e a representação das mutações com a resistência a drogas na síntese de ATP *Mycobacterium*.

Legenda: Rotation of transmembrane disk and central stalk = Rotação do disco transmembranar e da haste central; ADP + P_i = Adenosina difosfato mais radical fosfato inorgânico; ATP = Adenosina trifosfato. **Fonte:** Adaptado da Singh e col. (2017) (14).

6.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: Tuberculose

Nome comercial: Sirturo® (13).

Apresentação: Comprimidos de 100 mg de BDQ em frasco plástico com 188 comprimidos (13).

Empresa detentora do registro: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI): A patente da BDQ foi depositada em 18/07/2003 e concedida em 10/07/2018, portanto, está em vigência até 10/07/2028 (PI0312927-6).



Indicações aprovadas na Anvisa: A BDQ é indicada, para adultos com idade ≥ 18 anos, como parte do tratamento combinado da TB pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a múltiplas drogas, quando, de outra forma, não for possível constituir um regime de tratamento eficaz por razões relacionadas com a resistência ou tolerabilidade (13).

Indicação proposta pelo demandante: A BDQ foi requisitada para três indicações: 1) pacientes com RR-TB; 2) pacientes com MDR-TB; e 3) pacientes com XDR-TB (13).

Modo de usar: A BDQ só deve ser administrada como parte de um esquema de tratamento para MDR-TB, tratamento diretamente observado, com pelo menos três drogas para as quais o isolado do paciente se mostrou sensível *in vitro*. Se os resultados do teste de sensibilidade *in vitro* não estiverem disponíveis, o tratamento pode ser iniciado com a BDQ em combinação com pelo menos outras quatro drogas para as quais o isolado do paciente provavelmente é sensível (13).

Posologia adultos (≥ 18 anos): A dose recomendada da BDQ para a MDR-TB é: semanas 1-2: 400 mg (quatro comprimidos de 100 mg) uma vez ao dia, semanas 3-24: 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) três vezes por semana (com intervalo de pelo menos 48 horas entre as doses) (13).

Posologia para pacientes pediátricos (<18 anos de idade): A segurança e a eficácia da BDQ não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Portanto, o uso da BDQ não é recomendado nesta população (13).

Posologia para pacientes idosos (≥ 65 anos de idade): Os dados sobre o uso da BDQ em pacientes idosos são limitados (13).

Contraindicações: Este medicamento não apresenta contraindicações conhecidas. A BDQ é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes (13).

Advertências e precauções: O início de tratamento com a BDQ não é recomendado nos pacientes com: insuficiência cardíaca; intervalo QTc corrigido pelo método da fórmula de Fridericia (QTcF) > 450 ms (confirmado pela repetição do eletrocardiograma [ECG]), ou; com história familiar ou pessoal de prolongamento congênito do QT; um histórico de ou hipotireoidismo; um histórico de ou bradiarritmia; um histórico de taquicardia ventricular do tipo torsades de pointes. Deve-se observar a segurança hepática, pois se ocorrer elevação da alanina aminotransferase (ALT) e a elevação da bilirrubina (superior a duas vezes limite dos valores normais), elevação da ALT superior a oito vezes o limite superior do normal ou ainda elevação da ALT superior a cinco vezes o limite superior do normal e persistirem além de duas semanas, a BDQ deve ser suspensa (13).

Eventos adversos (EA): As reações adversas a medicamentos (RAM) foram identificadas a partir dos dados de estudos clínicos de fase 2b agrupados (controlados e não controlados), contendo 335 pacientes que receberam a BDQ em combinação com um regime de base de drogas para TB. As RAM mais frequentes ($>10,0\%$ dos pacientes) foram: náusea, artralgia, cefaleia, vômito e vertigem (13). No grupo tratado com a BDQ, cinco pacientes morreram e a causa, relatada pelo investigador, foi a própria TB. Todos os óbitos devidos a TB ocorreram em pacientes cujo estado da cultura do escarro na última visita não foi considerado como convertido. A causa do

óbito variou nos pacientes restantes. Além disso, o desequilíbrio entre o número de mortes foi considerado inexplicável; nenhum padrão discernível foi observado entre o óbito e conversão do escarro, recidiva, sensibilidade às outras drogas usadas para tratar a TB, estado para HIV e ou gravidade da doença (13).

6.3 Preço para incorporação

Foram consultadas bases de preços nacionais e internacionais para mensurar o preço da BDQ.

Quadro 5. Apresentação dos preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	PREÇO PROPOSTO PARA A INCORPORAÇÃO (USD 400,00)*	SECRETARIAS DE ESTADOS DA SAÚDE (SP, RJ, MG, RS, PR E BA)
Bedaquilina 100 mg com 188 comprimidos	R\$ 1670,549524 **Preço unitário dos comprimidos ≅ R\$ 8,89	-

Legenda: SP = São Paulo; RJ = Rio de Janeiro; MG = Minas Gerais; RS = Rio Grande do Sul; PR = Paraná; BA = Bahia.

*Global Drug Facility (GDF) disponível em: <http://stoptb.org/gdf/> e acessado em 02/03/2020 (15);

**Cotação do dólar dos últimos seis meses pelo Banco Central do Brasil (período de 20/09/2019 a 20/03/2020), média do dólar para o período de análise = R\$ 4,23553 (mínimo = R\$ 3,978; máximo = R\$ 5,1437), disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacao>, acessado em 20/03/2020 (16).

7. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

7.1 Objetivo e motivação do relatório

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do medicamento BDQ em comparação aos tratamentos disponíveis no SUS para pessoas vivendo com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB, visando avaliar a incorporação da BDQ no SUS. O relatório foi elaborado a partir de demandas internas do Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, por meio das notas técnicas nº 09/2019 e 13/2019, constantes nos processos 25000.079423/2019-00 e 25000.071534/2019-60, respectivamente.

7.2 Método

Para a condução deste relatório foi realizada uma revisão sistematizada com a seguinte pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]): A BDQ associada ao tratamento padrão para pacientes adultos com RR-TB, MDR-TB ou XDR-TB, é mais eficaz, efetiva e segura comparado ao tratamento padrão utilizado pelo SUS (levofloxacino, moxifloxacino, amicacina, capreomicina, etionamida, terizidona, linezolida, clofazimina, pirazinamida, etambutol, isoniazida, rifampicina e paraminossalicílico) ou placebo?? A

Tabela 1 demonstra a pergunta PICO de forma estruturada.

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

População	Pacientes adultos com RR-TB, MDR-TB ou XDR-TB
Intervenção (tecnologia)	Bedaquilina associada ao tratamento padrão para RR-TB, MDR-TB ou XDR-TB
Comparação	Placebo ou o tratamento disponível no SUS (levofloxacino, moxifloxacino, amicacina, capreomicina, etionamida, terizidona, linezolida, clofazimina, pirazinamida, etambutol, isoniazida, rifampicina e paraminossalicílico)
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Conversão da cultura do escarro, cura, morte ou sobrevida, perda de seguimento, tratamento completo ou sucesso no tratamento, falha no tratamento, evento adverso e segurança
Tipos de Estudo	Revisões sistemática, ensaio clínicos randomizados e estudos de coorte com ou sem grupo comparador (prospectivas e retrospectivas)

7.2.1 Estratégia de busca

Com base na pergunta PICO, estruturada na

Tabela 1, foi realizada uma busca em agosto de 2019 (APÊNDICE). Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e African Index Medicus (AIM).

7.2.2 Critérios de inclusão

- Estudos: revisões sistemáticas (RS), ECR e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos).
- **Desfechos de maior relevância:** cura, morte e sobrevida;
- **Desfechos de menor relevância:** conversão da cultura do escarro, perda de seguimento, tratamento completo ou sucesso no tratamento, falha no tratamento, segurança e EA.

7.2.3 Critérios de exclusão

- Estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*), revisões narrativas, caso-controle, estudos transversais, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), relatórios de outras agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), estudos *in animal* ou *in vitro*, estudos farmacocinéticos, teses e dissertações;
- População: pacientes com o diagnóstico de pré-MDR e ou pré-XDR foram excluídos da análise.

7.2.4 Coleta e análise dos dados

Inicialmente, os estudos recuperados nas plataformas de busca foram alocados em uma única base, para exclusão das duplicatas pelo *software EndNote 7x*. Em seguida, a base foi implementada no *Rayyan*, um aplicativo *Web* desenvolvido para realizar revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (17). Todas as fases da revisão sistematizada foram realizadas por dois revisores, as divergências foram resolvidas por consenso.

Os desfechos com dois estudos primários ou mais foram combinados por meta-análise em pares usando o modelo de efeitos aleatórios e fixos no *software Review Manager*[®] (versão 5.3). Quando disponíveis os resultados foram apresentados por diferença média (MD) para variáveis contínuas e expressos pela métrica *risk ratio* (RR) para variáveis dicotômicas, com IC95%. Para estimar a magnitude da inconsistência estatística, foi utilizado o teste $I^2 > 50\%$ e um valor de $p < 0,10$ no teste do qui-quadrado. Uma síntese descritiva foi realizada para os desfechos que não contavam com dois estudos primários ou mais.

7.3 Resultados da revisão sistematizada

Foram recuperadas 1573 publicações (APÊNDICE), após a remoção de 372 duplicatas, permaneceram 1201 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 82 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma disponível no apêndice.

Foram incluídas nove estudos (uma RS com meta-análise em rede [*network meta-analysis* - NMA], um ECR com dois relatos e sete estudos de coorte [seis retrospectivas e uma prospectiva]) (Quadro 6).

Quadro 6. Publicações consideradas no relatório.

RELATOS	TÍTULOS	DESENHO	JUSTIFICATIVA
Wang e col. (2015) (18)	<i>Comparative efficacy and acceptability of five anti-tubercular drugs in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a network meta-analysis</i>	Revisão sistemática	Atendeu ao PICO
Diacon e col. (2009) (19,20)	<i>The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis</i>	Ensaio clínico randomizado	Atendeu ao PICO
Diacon e col. (2014) (21,22)	<i>Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline</i>	Ensaio clínico randomizado	Atendeu ao PICO
Borisov e col. (2017) (23)	<i>Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR-TB and XDR-TB: a multicentre study</i>	Coorte retrospectiva	Atendeu ao PICO
Guglielmetti e col. (2017) (24)	<i>Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis</i>	Coorte retrospectiva	Atendeu ao PICO
Kim e col. (2018) (25)	<i>Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multi-center cohort study in Korea</i>	Coorte retrospectiva	Atendeu ao PICO

Ndjeka e col. (2018) (26)	<i>High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen</i>	Coorte retrospectiva	Atendeu ao PICO
Olayanju e col. (2018) (27)	<i>Long term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug resistant tuberculosis from South Africa</i>	Coorte prospectiva	Atendeu ao PICO
Schnippe e col. (2018) (28)	<i>Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study</i>	Coorte retrospectiva	Atendeu ao PICO
Zhao e col. (2019) (29)	<i>Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study</i>	Coorte retrospectiva	Atendeu ao PICO

7.4 Características dos relatos incluídos no relatório

7.4.1 Revisão sistemática

Wang e col. (2015) (18) realizaram uma RS com NMA de ECR comparando a BDQ, delamanida (DEL), metronidazol (METRO), moxifloxacino (MFX) e LFX. Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos), com MDR-TB, com um diagnóstico primário de TB de acordo com critérios de diagnóstico padrão. Os pacientes que apresentaram TB multirresistente positiva para cultura do escarro, com resistência genotípica ou fenotípica confirmada à isoniazida, rifampicina e achados radiográficos do tórax compatíveis com MDR-TB. Foram permitidos desenhos de dose fixa e de dose flexível. Foram excluídos os estudos que avaliam a atividade bactericida precoce e a farmacocinética.

Como desfechos primários foram mensurados: o número de pacientes que apresentaram conversão da cultura do escarro e a aceitabilidade, que foi definida como o número de pacientes que completaram a terapia com BDQ (18). A meta-análise foi realizada em pares e pelo método de NMA. A meta-análise em pares foi realizada pelo método de *Mantel-Haenszel* pela métrica *odds ratio* (OR). Vale salientar que, se um dos grupos apresentasse valores iguais a zero uma taxa de eventos foi inflada com a adição de 0,5; porém, se em ambos os grupos fossem apresentados valores zerados, o estudo seria excluído da meta-análise. A meta-análise foi realizada no *software* Stata versão 12. A heterogeneidade entre os ECR foi quantificada com a medida I^2 e H. Se a heterogeneidade fosse moderada ou baixa, foram realizadas meta-análise comparando as mesmas intervenções com um modelo de efeitos aleatórios (18). Para a NMA foi usado um modelo de efeitos aleatórios no *software* R 3.0.2 com o pacote R2WinBUGS. Os resultados binários foram modelados para os grupos de tratamento de todos os estudos para a métrica OR (comparação em pares e indireta para qualquer tratamento) (18). Por fim, os autores fizeram um comparativo emparelhado de eficácia e aceitabilidade entre os cinco medicamentos antituberculose (BDQ, DEL, METRO, MFX e LFX) (Figura 5).



Conitec



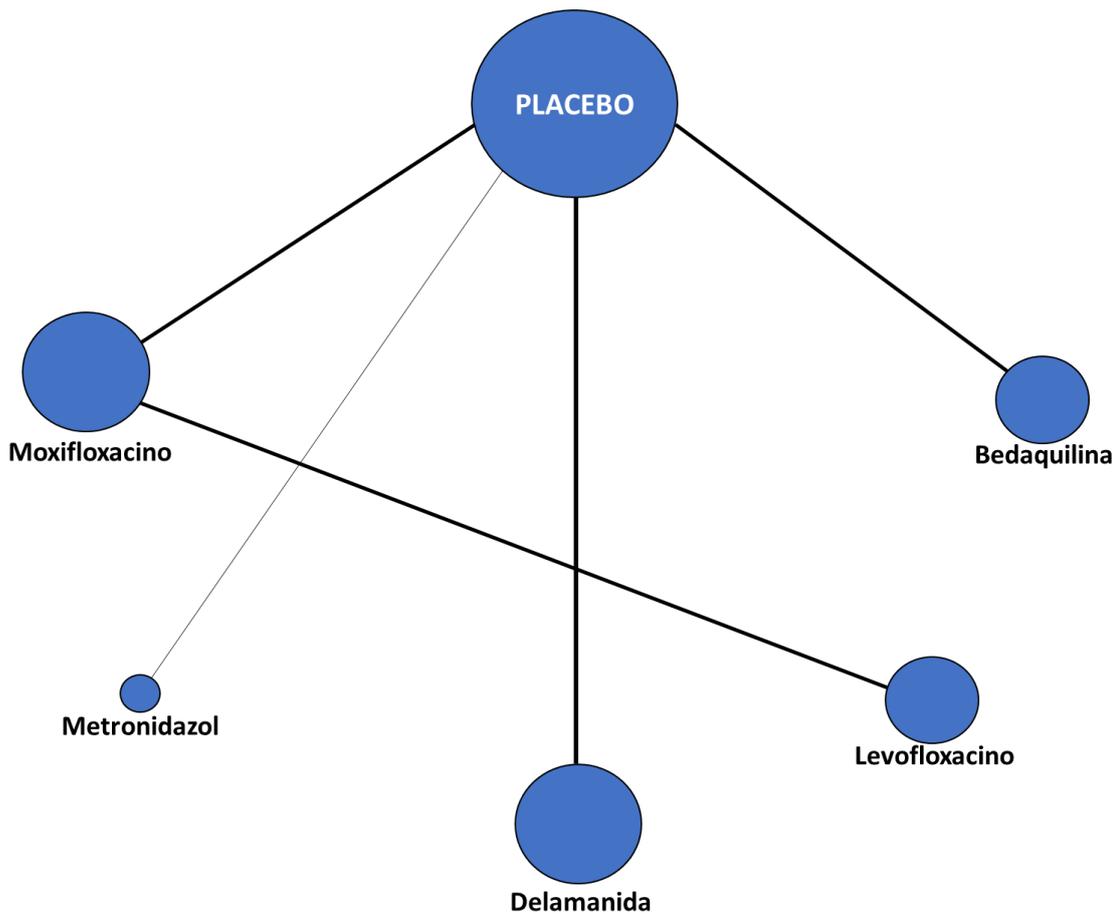


Figura 5. Representação da meta-análise de rede de ensaios clínicos elegíveis de medicamentos antituberculose para tuberculose multirresistente.

Abaixo serão descritos os ECR incluídos na RS com NMA. O estudo TMC207, que avaliou a BDQ contra placebo e também foi incluído na RS com NMA, será descrito no tópico ECR (6.4.2), pois os resultados de longo prazo serão apresentados e avaliados pela ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2.0).

7.4.1.1 Delamanida

Gler e col. (2012) (30,31) conduziram um ECR, fase II, multicêntrico, duplo-cego, contra placebo para avaliar delamanida em pacientes com TB positiva para cultura do escarro pulmonar. O objetivo do estudo foi avaliar a segurança, eficácia e farmacocinética de duas doses de delamanida (100 mg duas vezes ao dia ou 200 mg duas vezes ao dia) associado ao regime medicamentoso de base por dois meses (oito semanas), em comparação com placebo mais o regime medicamentoso padrão para dois meses. Os 481 pacientes foram randomizados por uma central e os pacientes foram estratificados em dois grupos (conforme a extensão da TB pulmonar na radiografia inicial do tórax), na proporção de 1:1:1 para receber o regime medicamento de base mais delamanida na dose 100 mg ou 200 mg ou placebo duas vezes por dia durante oito semanas. Os desfechos primários foram: conversão da cultura de micobactérias no escarro em 56 dias ou menos do tratamento e EA.

Von Groote-Bidlingmaier e col. (2019) (32,33) conduziram um ECR, fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego com delamanida (n =371) versus placebo (n= 170). Foram utilizados os seguintes esquemas: delamanida 100 mg ou placebo duas vezes ao dia por dois meses, seguidos por delamanida 200 mg ou placebo diariamente por quatro meses. Os pacientes foram randomizados por uma central na proporção de 2:1 com delamanida e o tratamento otimizado ou placebo mais o regime otimizado. Com o intuito de potencializar a detecção de EA, o grupo delamanida foi estratificado conforme o método de conversão da cultura do escarro, no qual o risco foi definido como coinfeção com HIV ou cavitação bilateral na radiografia de tórax. Os desfechos primários foram o tempo para conversão da cultura do escarro por seis meses e a diferença na distribuição do tempo para conversão da cultura do escarro por seis meses entre os dois grupos, conforme avaliado na população *intention-to-treat* (ITT) modificado.

7.4.1.2 Metronidazol

Carroll e col. (2013) (34,35), conduziram um ECR fase II, duplo-cego, metronidazol (n = 17) contra placebo (n = 18), conduzido no Hospital Nacional Masan em Changwon, Coréia do Sul (entre 2005 a 2012). Os indivíduos foram randomizados para metronidazol oral 500 mg três vezes ao dia ou placebo e o tratamento individualizado por oito semanas estratificados pela resistência à ofloxacino. A dose do metronidazol utilizada foi selecionada com base em uma revisão de literatura. Os regimes individualizados da TB e as durações usadas neste estudo foram consistentes com os recomendados nas diretrizes da OMS. Todos os indivíduos continuaram seu tratamento individual por mais de 18 meses, após a conversão da cultura do escarro, e foram seguidos por mais seis meses após o término da terapia. Os desfechos primários avaliados foram: alterações nos tamanhos das lesões de TB usando a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em seis meses.

7.4.1.3 Moxifloxacino e Levofloxacino

Conde e col. (2009) (36,37), conduziram um ECR, fase II, duplo-cego, double-dummy, moxifloxacino (n= 74) versus etambutol (n = 72), no Hospital Clementino Fraga Filho no Rio de Janeiro, com pacientes com TB com baciloscopia positiva e sem história prévia de tratamento. Os critérios de elegibilidade foram: > 18 anos que apresentavam sinais e sintomas clínicos com TB, incluindo radiografia torácica anormal, e pelo menos um esfregaço do escarro pelo método de BAAR. Os pacientes incluídos foram excluídos posteriormente se sua cultura basal não conseguisse cultivar *M. tuberculosis* ou cultivou uma cepa de *M. tuberculosis* resistente a isoniazida, rifampicina ou etambutol.

Koh e col. (2013) (38,39), conduziram um ensaio fase III, multicêntrico, randomizado e aberto. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia de levofloxacino (750 mg por dia, n =77) e moxifloxacino (400 mg por dia, n = 74), associado ao tratamento da linha base, na conversão da cultura do escarro em três meses de tratamento. Selecionamos uma dose diária de 750 mg para levofloxacino com base na recomendação da OMS atualizada em 2008. A randomização foi centralizada, estratificada em dois grupos de acordo com as instituições, presença de XDR-TB e sensibilidade *in vitro* à

rifabutina. A randomização foi realizada na proporção de 1:1 para receber o regime medicamentoso da linha de base mais o medicamento experimental, através de uma randomização em blocos de quatro, seis e oito. O regime medicamentoso de base foi desenvolvido de acordo com as diretrizes da OMS para o tratamento da MDR-TB. O regime de medicamentos de base poderia ser ajustado pelos investigadores do local, conforme necessidade. O estudo incluiu pacientes de 20 a 75 anos de idade que apresentavam TB pulmonar positiva para a cultura do escarro causada por cepas de MDR-TB, mas sensíveis a levofloxacino e moxifloxacino com base em testes in vitro.

7.4.2 Ensaio clínico randomizado

Diacon e col. (2009), conduziram o estudo TMC207, duplo-cego, fase II, multicêntrico, controlado por placebo. Na primeira etapa do ECR foi realizada uma fase exploratória da prova da eficácia com cerca de 23 pacientes randomizados para BDQ e 24 pacientes para placebo. Para a segunda etapa, foram incluídos 132 participantes que foram randomizados para receber BDQ (m = 66) ou placebo (n = 66) por 24 semanas. Os pacientes foram randomizados para receber BDQ (400 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguidos de 200 mg três vezes por semana durante 22 semanas, administrados como comprimidos de 100 mg) mais a terapia de base preferencial com até cinco drogas (canamicina, ofloxacino, etionamida, pirazinamida e cicloserina ou terizidona) ou placebo mais a terapia de base preferencial com até cinco drogas. Entretanto, foram permitidas alterações neste regime de acordo com os resultados dos testes de suscetibilidade durante o estudo ou devido a eventos adversos ou interrupção do fornecimento dos medicamentos, tais como: amicacina, protionamida, ciprofloxacino e etambutol. Os desfechos primários avaliados foram: tempo de conversão da cultura do escarro na 8ª semana na primeira etapa e na 24ª semana na segunda etapa. Como desfechos secundários foram avaliados: o tempo para a conversão da cultura do escarro na 24ª semana na etapa um; tempo para a conversão da cultura do escarro na 72ª semana na etapa dois; a porcentagem de participantes com conversão de cultura do escarro na etapa um na 8ª, 24ª e 102ª semana; e a porcentagem de participantes com conversão de cultura do escarro na etapa dois na 24ª, 72ª e 120ª semana. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos que tinham o diagnóstico TB pulmonar, com prova por esfregaços do escarro positivos pelo método BAAR e resistência a isoniazida e rifampicina (19,20).

Após o período de tratamento de 24 semanas, houve um estudo de extensão até a 120ª semana para os pacientes concluírem o estudo de rótulo aberto. Os pacientes que interromperam prematuramente o estudo foram acompanhados para a coleta de dados de sobrevida até a conclusão do estudo, a menos que retirassem o consentimento. Foram avaliados os seguintes desfechos: conversão mediana do tempo de cultura da expectoração, porcentagem de participantes com conversão de cultura do escarro e segurança (21,22).

7.4.3 Estudos observacionais

Borisov e col. (2017) (23), conduziram um estudo de coorte retrospectiva multicêntrico em 15 países, sem comparador, com 428 pacientes RR-TB, MDR-TB e XDR-TB confirmados por cultura do escarro, idade ≥ 15 anos e tratados com BDQ. Os pacientes iniciaram o tratamento entre 1 de janeiro de 2008 e 30 de agosto de 2016. Os pacientes com RR-

TB foram tratados conforme o protocolo de cada país. Além disso, os médicos estavam livres para prescrever o melhor tratamento anti-TB possível para cada localidade, conseqüentemente, nenhum protocolo ou método específico além das diretrizes locais foram seguidas. A BDQ foi administrada com a dose de 400 mg uma vez por dia durante 14 dias, depois a BQD foi administrada 200 mg três vezes por semana durante 22 semanas. Os EA foram atribuídos à BDQ ou aos outros medicamentos por médicos e equipes locais, sem protocolos padronizados ou apuração da associação causal. Não houve uma classificação padronizada para a gravidade dos EA. Ademais, foi realizada uma subanálise de pacientes com MDR-TB que iniciaram o tratamento antes de 31 de dezembro de 2014 para atender à definição de conclusão e cura do tratamento, de acordo com as diretrizes da OMS sobre o tratamento da MDR-TB. O principal desfecho foi a conversão da cultura do escarro.

Guglielmetti e col. (2017) (24), conduziram um estudo de coorte retrospectiva de prontuários médicos, multicêntrico na França, com 45 pacientes diagnosticados por cultura do escarro para MDR-TB e XDR-TB. Os pacientes foram acompanhados após o término do tratamento por até 24 meses ou até a data da censura (31 de março de 2016). A BDQ foi ofertada como tratamento padrão como ≤ 190 dias (duração padrão de 24 semanas mais um período tampão de 3 semanas necessário). Já o tratamento prolongado, com a BDQ, foi definido como > 190 dias. Ademais, outros medicamentos administrados na linha base foram mantidos durante o estudo e os resultados do tratamento com BDQ foram atribuídos de acordo com as definições da OMS. O principal desfecho foi a conversão da cultura do escarro.

Kim e col. (2018) (25), conduziram um estudo de coorte retrospectiva, multicêntrico na Coreia do Sul em 61 pacientes diagnosticados, por cultura do escarro, com MDR-TB diagnosticados e tratados com BDQ, delamanida ou a associação dos dois entre janeiro de 2015 e outubro de 2017. Os isolados de cultura do escarro foram submetidos aos testes de sensibilidade a medicamentos para quinze medicamentos para TB. Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento anti-TB, conforme recomendado pela OMS, adaptados individualmente a cada paciente de acordo com a história medicamentosa anterior. A conversão da cultura do escarro foi definida como tendo pelo menos duas culturas negativas consecutivas separadas por pelo menos 30 dias em pacientes com uma amostra do escarro positiva na linha de base.

Ndjeka e col. (2018) (26), conduziram um estudo de coorte retrospectiva, multicêntrico na África do Sul, com 200 pacientes, ≥ 18 anos, diagnosticado por cultura do escarro com pré-XDR-TB e XDR-TB, entre março de 2013 e março de 2015, tratados com BDQ e mais outros três medicamentos de segunda linha (a seleção foi baseada em testes de sensibilidade). A BDQ foi prescrita na dose de 400 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguida de 200 mg três vezes durante 22 semanas. Além disso, os pacientes poderiam tomar linezolida, clofazimina, pirazinamida, etambutol, isoniazida em altas doses, ácido p-aminosalicílico, capreomicina, canamicina, levofloxacino, etofamida ou terizidona. O principal desfecho foi a conversão da cultura do escarro.

Olayanju e col. (2018) (27), conduziram um estudo de coorte prospectivo na África do Sul, com 272 pacientes diagnosticados com XDR-TB confirmados por cultura do escarro, entre janeiro de 2008 e junho de 2017 (as datas de inscrição e censura de acompanhamento foram abril de 2016 e junho de 2017, respectivamente). Cerca de 204 pacientes receberam um regime anti-TB não baseado em BDQ, enquanto 68 receberam um regime baseado em BDQ. Os EA foram

classificados e relatados. Os pacientes tratados com BDQ também poderiam receber a clofazimina, linezolida e levofloxacino. Os resultados do tratamento foram atribuídos de acordo com as definições da OMS de 2013. O principal desfecho foi a conversão da cultura do escarro por pelo menos 30 dias (uma cultura ausente ou contaminada foi permitida entre culturas negativas e a incapacidade de produzir escarro foi considerada um resultado negativo).

Schnippel e col. (2018) (28), conduziram um estudo de coorte retrospectivo com registros eletrônicos da África do Sul, com 19617 pacientes com ≥ 15 anos, diagnosticados com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB, entre 1 de julho de 2014 e 31 de março de 2016. Cerca de 743 de 18542 pacientes, diagnosticados com RR-TB/MDR-TB, estavam sendo tratados com BDQ e 273 dos 1075 dos pacientes, diagnosticados com XDR-TB, estavam sendo tratados com BDQ. Os pacientes foram tratados com BDQ conforme os protocolos locais. O principal desfecho avaliado foi a comparação da mortalidade entre os pacientes que receberam BDQ em comparação aos que estavam sendo tratados com canamicina ou capreomicina e moxifloxacino.

Zhao e col. (2019) (29), conduziram um estudo de coorte retrospectiva na África do Sul, com 330 pacientes com ≥ 18 anos, diagnosticados com MDR-TB entre outubro de 2014 e outubro de 2016. A BDQ foi fornecida por um período mínimo de 24 semanas (com uma dose inicial de 400 mg uma vez ao dia nas duas semanas iniciais, seguida de 200 mg três vezes por semana durante 22 semanas). Os pacientes poderiam ser tratados também com: moxifloxacino, pirazinamida, etionamida, altas doses de isoniazida, etambutol e terizidona. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com desfechos desfavoráveis aos 12 meses (definido como: óbito, perda de seguimento ou falha do tratamento [falha na obtenção de conversão sustentada da cultura]). A conversão sustentada da cultura foi definida como ≥ 2 culturas negativas consecutivas, com a última cultura realizada 12 meses (± 2 meses) após o início do tratamento antituberculose, incluindo culturas de pacientes com culturas do escarro basais negativas ou ausentes.

7.5 Avaliação da qualidade do relato e risco de viés

7.5.1 Revisão sistemática

O estudo de revisão sistemática, conduzido por Wang e col. (2015) (18), foi avaliado por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR 2) (40), e foi classificada com qualidade moderada, pois os seguintes domínios não foram atendidos: 2, 3, 7, 10, 12, 14, 15 e 16. O sumário da avaliação pode ser consultado nos apêndices do relatório.

Estes domínios avaliaram que a revisão de Wang e col. (2015) (18) não contemplou: declaração explícita de que a revisão seguiu um protocolo; seleção dos desenhos dos estudos incluídos; lista de estudos excluídos e justificativas para as exclusões; não relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão; não avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise; os autores não relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão; os autores não avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências; os autores não forneceram uma explicação satisfatória sobre a heterogeneidade observada; os autores da revisão não realizaram uma investigação adequada do viés

de publicação (viés de estudos pequenos); e os autores não relataram alguma fonte potencial de conflitos de interesses no financiamento do estudo da revisão.

7.5.2 Ensaio clínico randomizados

O ECR, conduzido por Diacon e col. (2009) TMC207, foi julgado pela ferramenta da Cochrane RoB 2.0 (41). A maioria dos desfechos avaliados apresentaram alto risco de viés (Figura 6). O sumário da avaliação pode ser consultado nos apêndices do relatório.

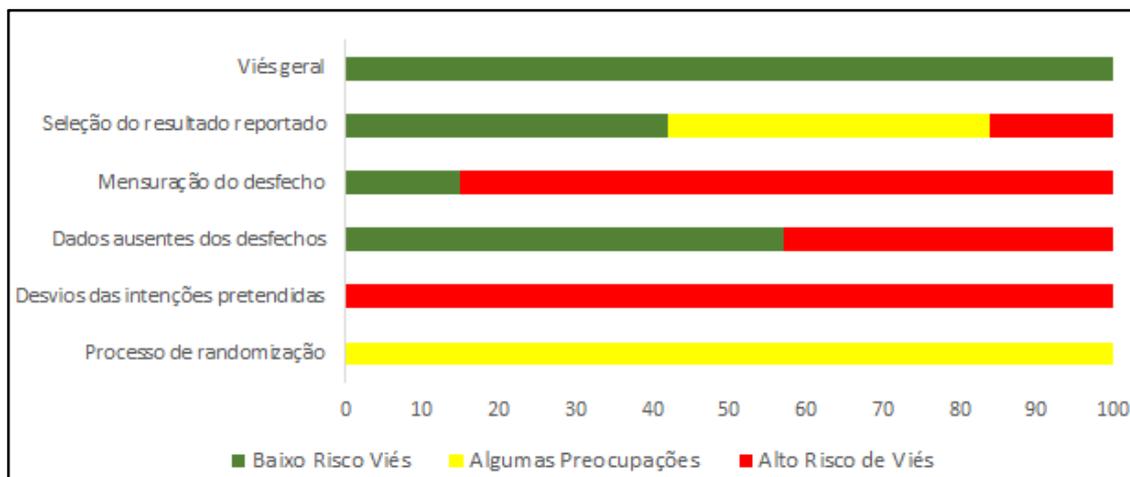


Figura 6. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, Risk of Bias 2.0.

7.5.3 Estudos observacionais

Os estudos de coorte Borisov e col. (2017) (23,24), Guglielmetti e col. (2017) (24), Ndjeka e col. (2018) (26), Kim e col. (2018) (25), Ndjeka e col. (2018) (26), Olayanju e col. (2018) (27), Schnippel e col. (2018) (28) e Zhao e col. (2019) (29) foram avaliados por meio da Escala Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Scale - NOS*), que se baseia em três domínios: seleção dos grupos de estudo, comparabilidade dos grupos e resultado de interesse (42). Posteriormente, considerando o número e a distribuição das estrelas para cada perspectiva, os estudos foram estratificados como de alta, média ou baixa qualidade pelos critérios da *Agency for Healthcare Research and Quality* (43). Os estudos Borisov (2017), Guglielmetti (2017), Kim (2018), Ndjeka (2018) e Olayanju (2018) (23–27) foram classificados como de baixa qualidade metodológica pela NOS, pois não ganharam estrelas no domínio comparabilidade. Os estudos Schnippel (2018) (28) e Zhao (2019) (29) foram considerados de boa qualidade, pois além de atingirem uma pontuação alta os estudos, também, ganharam estrelas no domínio comparabilidade. O domínio de comparabilidade é determinante em um estudo de coorte, pois avalia a homogeneidade dos grupos expostos e não expostos no início do estudo e se há a possibilidade de fatores de confundimento estarem impactando na estimativa dos desfechos como tempo de duração da doença ou outros fatores de confundimento (42). Mais detalhes da avaliação dos relatos podem ser consultados nos apêndices.

7.6 Evidências clínicas dos estudos incluídos no relatório

7.6.1 Conversão da cultura do escarro até 24 semanas

A RS com meta-análise em pares não mostrou resultados estatisticamente significantes para as comparações entre BDQ, delamanida, levofloxacino, metronidazol, moxifloxacino versus placebo. A estimativa pontual foi de um OR = 1,15 (intervalo de credibilidade [ICr] 0,56; 2,35) (Figura 7). Os resultados da rede também não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre BDQ, DEL, LFX, METRO e MFX na NMA (Figura 8) (18).

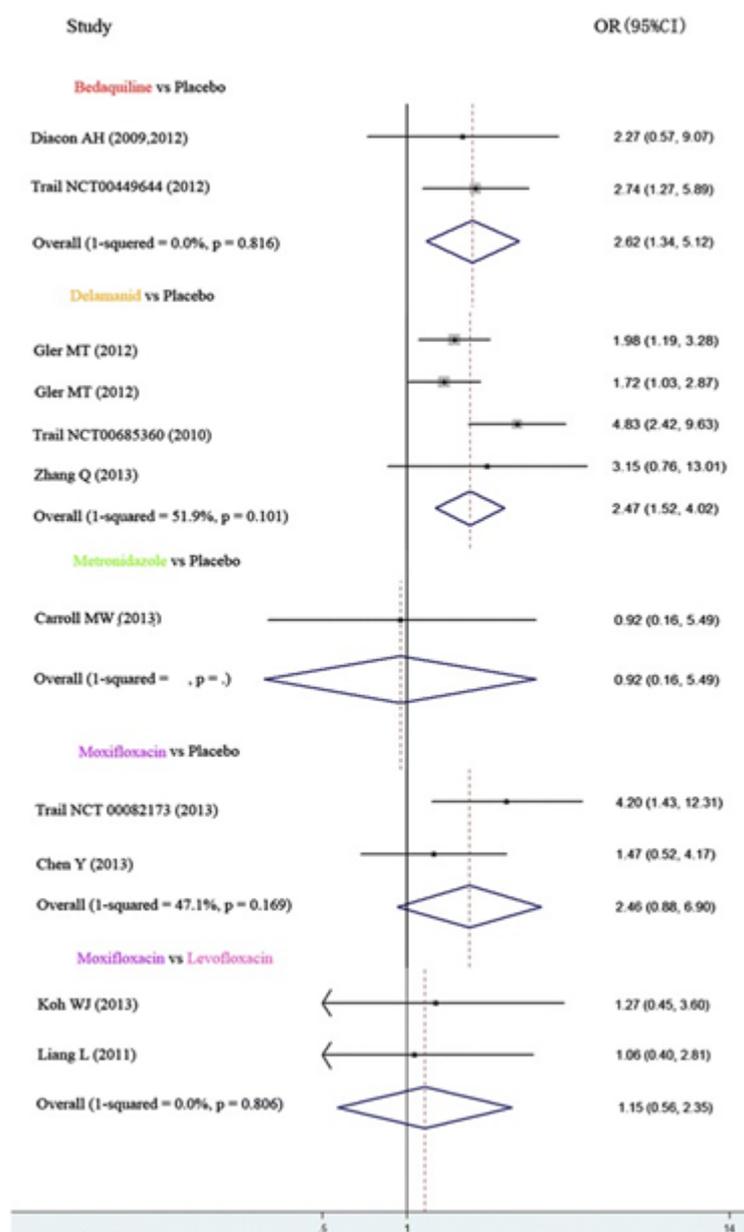


Figura 7. Meta-análise em pares dos ensaios clínicos elegíveis dos medicamentos antituberculose para a reversão da cultura do escarro. **Fonte:** Wang e col. (2015) (18).

Bedaquilina					
1,09 (0,30, 3,52)	Delamanida				
1,21 (0,19, 6,61)	1,13 (0,24, 5,72)	Levofloxacino			
2,96 (0,28, 31,50)	2,69 (0,31, 26,80)	2,43 (0,21, 33,87)	Metronidazol		
1,06 (0,24, 4,31)	1,01 (0,30, 3,26)	0,89 (0,32, 3,60)	0,37 (0,03, 3,60)	Moxifloxacino	
2,69 (1,02, 7,43)	2,45 (1,36, 4,89)	2,24 (0,54, 9,70)	0,93 (0,11, 7,71)	2,47 (1,01, 7,31)	Placebo

Figura 8. Meta-análise em rede dos ensaios clínicos elegíveis dos medicamentos antituberculose para a reversão da cultura do escarro.
Fonte: Wang e col. (2015) (18).

7.6.2 Conversão da cultura do escarro independente do tempo

Os resultados de 120 semanas, do principal ensaio clínico com BDQ, demonstram uma maior proporção de conversão de cultura entre os pacientes tratados com BDQ em comparação ao grupo placebo (41 de 66 pacientes [62%] e 29 de 66 pacientes [44%], respectivamente, $p = 0,04$). Nas análises de subgrupos até 120 semanas, ocorreu a conversão da cultura do escarro em mais pacientes no grupo BDQ do que no grupo placebo entre aqueles que tiveram isolados resistentes apenas à isoniazida e à rifampicina (27 de 39 pacientes [69%] e 20 de 46 pacientes [43%], respectivamente) e entre aqueles que tiveram isolados multidroga-resistentes (nove de 15 pacientes [60%] e cinco de 12 pacientes [42%], respectivamente). Além disso, houve mais conversões culturais no grupo BDQ do que no grupo placebo entre pacientes com isolados suscetíveis à pirazinamida (13 de 18 pacientes [72%] e 14 de 26 pacientes [54%], respectivamente) e entre aqueles com isolados resistentes à pirazinamida (23 de 38 pacientes [61%] e 11 de 33 pacientes [33%], respectivamente).

Foram incluídos seis estudos com 1715 pacientes com TB-RR, TB-MDR e XDR-TB na meta-análise para pacientes ainda com casos de cultura positiva de escarro no final do seguimento (19, 23–25, 27, 29). Os resultados não foram estatisticamente significantes no modelo de efeitos randomizados ($RR = 0,37$; IC95% 0,03 a 2,54; $I^2 = 99\%$, $p = 0,23$) (Figura



9). No entanto, para o modelo de efeitos fixos foram observados resultados estatisticamente significantes favorecendo o grupo de tratamento com BDQ em comparação ao tratamento sem BDQ, ou seja, menos pacientes com cultura de escarro positivo ao final do tratamento (RR = 0,28; IC95% 0,24 a 0,33; $I^2 = 99\%$, $p < 0,00001$) (APÊNDICE).

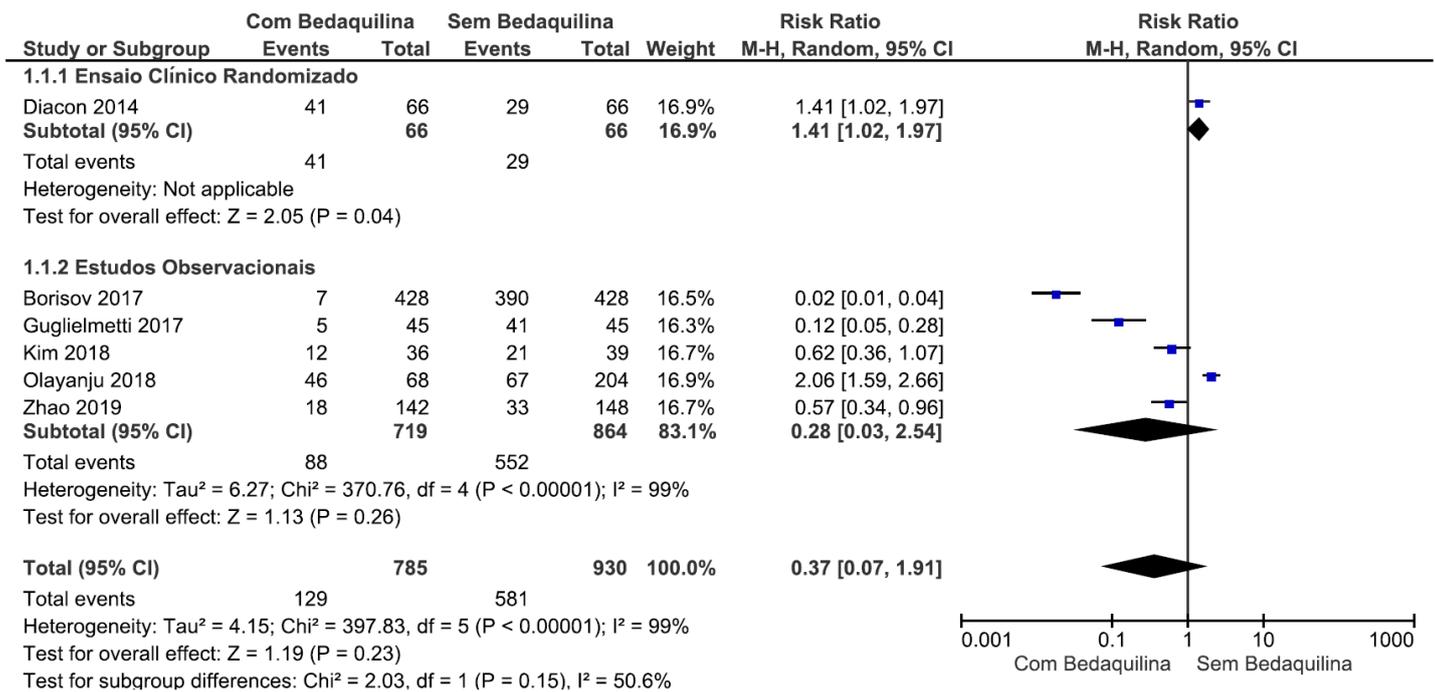


Figura 9. Meta-análise de efeitos randomizados para conversão da cultura do escarro em pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes tratados com bedaquilina em comparação aos pacientes sem bedaquilina controle.

7.6.3 Sucesso no tratamento, tratamento completo ou cura

A meta-análise em pares não mostrou resultados estatisticamente significantes para as comparações entre BDQ, delamanida, levofloxacino, metronidazol, moxifloxacino versus placebo. A estimativa pontual foi de um OR = 1,37 (ICr95% 0,71, 2,65) (18) (Figura 10). Não foram encontrados resultados estatisticamente significantes na NMA (18) (Figura 11).

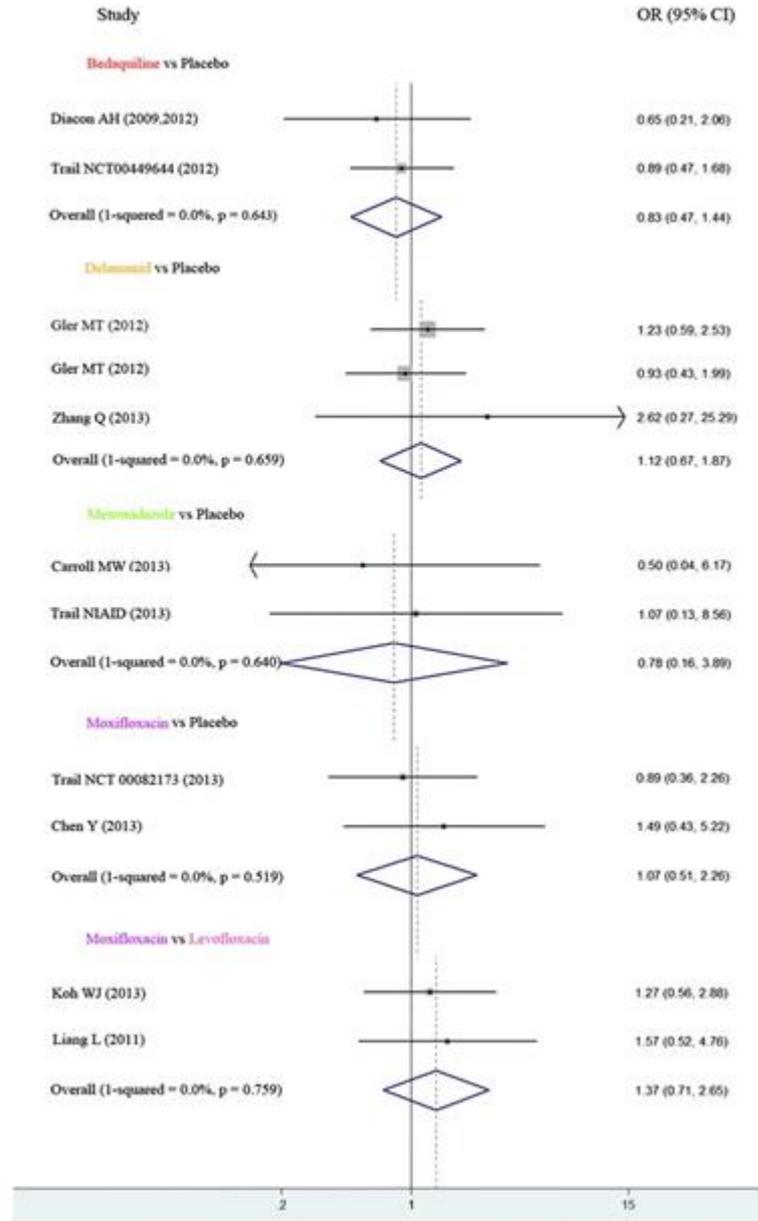


Figura 10. Meta-análise em pares dos ensaios clínicos elegíveis dos medicamentos antituberculose para o sucesso do tratamento.

Fonte: Wang e col. (2015) (18).

Bedaquilina	0,92 (0,27, 3,25)	0,82 (0,14, 4,76)	0,35 (0,03, 3,95)	0,96 (0,22, 3,99)	0,37 (0,13, 1,04)
	Delamanida	0,89 (0,17, 4,37)	0,39 (0,04, 3,43)	1,05 (0,28, 3,48)	0,41 (0,20, 0,73)
		Levofloxacino	0,43 (0,03, 5,65)	1,17 (0,41, 3,29)	0,46 (0,11, 1,89)
			Metronidazol	2,66 (0,27, 30,36)	1,04 (0,13, 9,27)
				Moxifloxacino	0,39 (0,14, 1,09)
					Placebo

Figura 11. Meta-análise em rede dos ensaios clínicos elegíveis dos medicamentos antituberculose para o sucesso do tratamento.
Fonte: Wang e col. (2015) (18).

Foram incluídos quatro estudos com 20547 pacientes com TB-RR, TB-MDR e XDR-TB na meta-análise do sucesso com tratamento (22,23,28,29). Os resultados não foram estatisticamente significantes no modelo de efeitos randomizados (RR = 1,53; IC95% 0,78 a 2,99; $I^2 = 97\%$, $p = 0,21$ (Figura 12). No entanto, para modelo de efeitos fixos foram observados resultados estatisticamente significantes favorecendo o grupo de tratamento com BDQ em comparação ao tratamento sem BDQ, ou seja, mais pacientes obtiveram sucesso no tratamento (RR = 1,21; IC95% 1,16 a 1,32; $I^2 = 96\%$, $p < 0,00001$) (APÊNDICE).

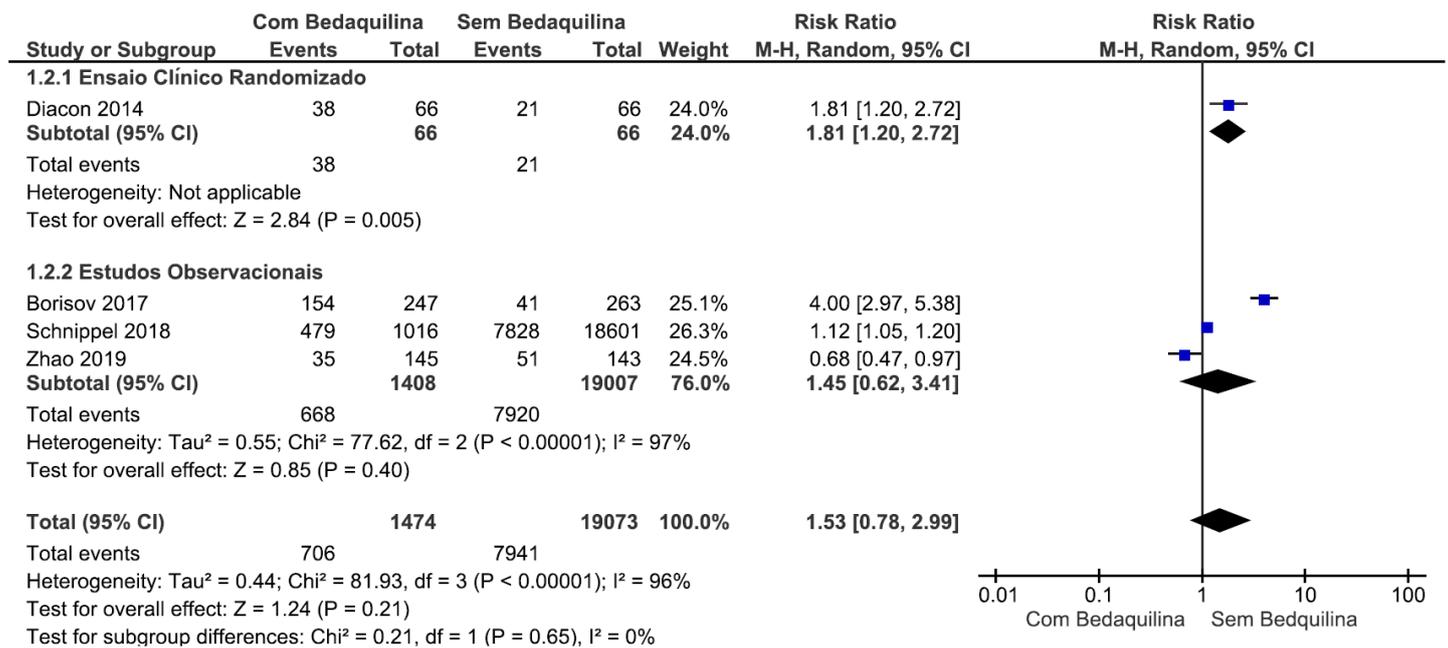
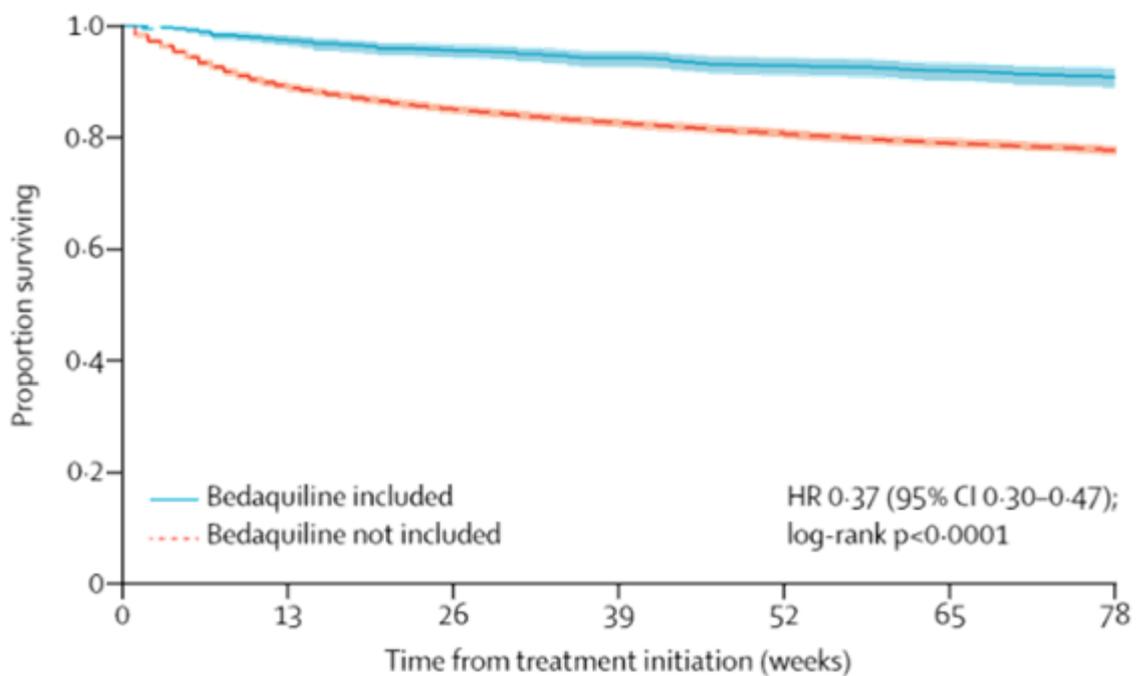


Figura 12. Meta-análise de efeitos aleatórios no sucesso do tratamento em pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes tratados com bedaquilina em comparação aos pacientes sem bedaquilina (controle).

Em um estudo foi realizada uma análise qualitativa, pois não foi realizada uma meta-análise. No estudo de Ndjeka e col. (2018) que avaliou 87 pacientes com XDR-TB, tratados com BDQ, cerca de 70 (80,5%) indivíduos tiveram um resultado bem-sucedido ao final do seguimento (26).

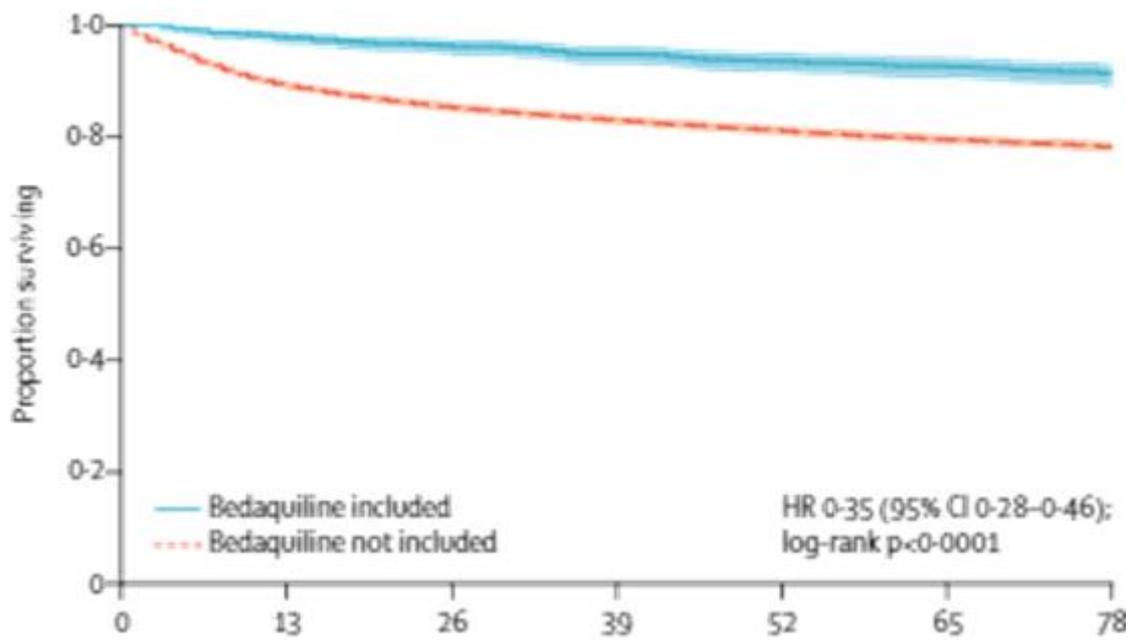
7.6.4 Sobrevida

Para pacientes com XDR-TB a sobrevida mediana foi de 96 semanas (85 a 106) para os que receberam BDQ e 64 semanas (18 a 96) para aqueles que não receberam BDQ. Na semana 68, a mortalidade de pacientes com MDR-TB, RR-MDR e XDR-TB, tratados com BDQ, foi aproximadamente um terço daquela em pacientes não tratados com BDQ (HR = 0,37 [IC95% 0,30-0,47], $p < 0,0001$) (Figura 12). A sobrevida foi analisada por tipo de resistência (MDR-TB e RR-TB ou XDR-TB; Figura 14 e Figura 15, respectivamente). Os achados foram estatisticamente significantes e favoreceram o tratamento com BDQ para os pacientes com RR-TB/MDR-TB e XDR-TB em comparação aos não tratados com BDQ (HR = 0,35 [IC95%0,28-0,46] $p < 0,0001$ e HR = 0,26 [0,18-0,38] $p < 0,0001$, respectivamente) (28).



Legenda: HR = hazard ratio.

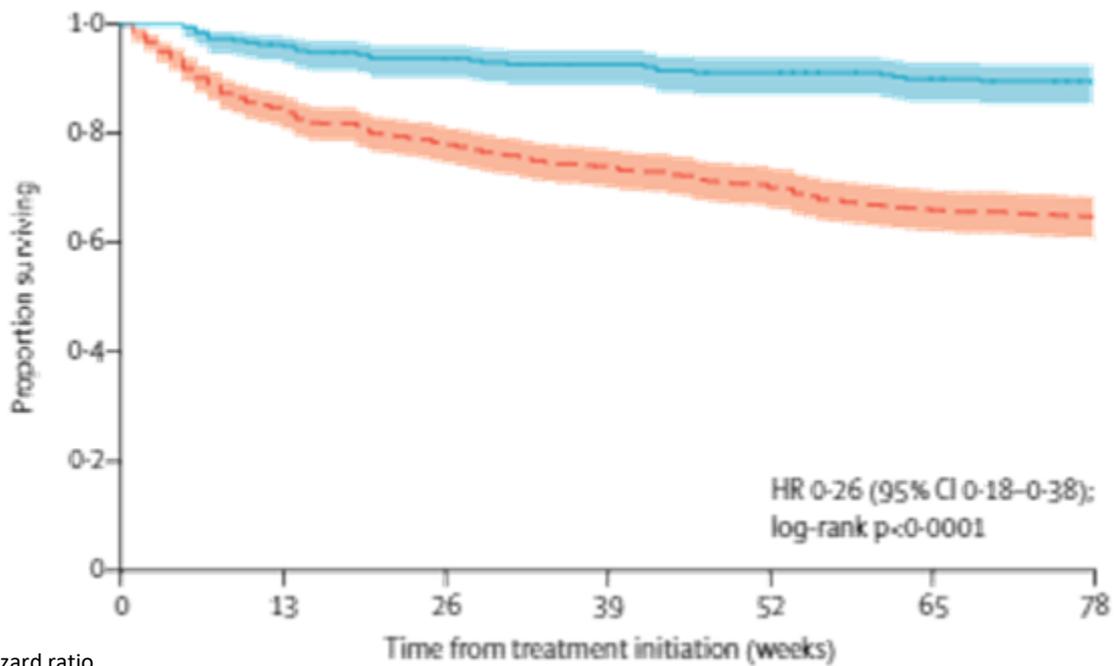
Figura 13. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do tratamento com bedaquilina em comparação ao tratamento sem bedaquilina para todos os pacientes para tuberculose multirresistente, resistente à rifampicina e extensivamente resistente a medicamentos. A área sombreada indica o IC95%.
Fonte: Schnippel e col. (2018) (28).



Legenda: HR = hazard ratio.

Figura 14. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do tratamento com bedaquilina em comparação ao tratamento sem bedaquilina para tuberculose multirresistente ou resistente à rifamicina. A área sombreada indica IC95%.

Fonte: Schnippel e col. (2018) (28).



Legenda: HR = hazard ratio.

Figura 15. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier do tratamento com bedaquilina em comparação ao tratamento sem bedaquilina para tuberculose extensivamente resistente a medicamentos, por regime incluindo bedaquilina. A área sombreada indica IC95%.

Fonte: Schnippel e col. (2018) (28).

7.6.5 Segurança

7.6.6.1 Eventos adversos mais comuns

A maioria dos EA registrados foram leves ou moderados e semelhantes aos que ocorrem recebendo ao tratamento de segunda linha de medicamentos antituberculose. Os eventos mais comumente relatados foram náusea (26,1% no grupo BDQ e 4% no grupo placebo), deficiência auditiva bilateral (13,0 e 20,8%, respectivamente), infecção viral (0 e 20,8%, respectivamente), dor nas extremidades (17,4 e 12,5%, respectivamente), acne (8,7 e 17%, respectivamente) e dor no peito (4,3 e 16,7%, respectivamente). Exceto pela náusea ($p = 0,04$), mais comum no grupo BDQ, a incidência dos EA não foi estatisticamente significativa (19).

Foram avaliados 413 casos: 31,5% apresentaram náusea, 23,3% com neuropatia periférica, 23,3% ototoxicidade, vômito 21,2%, anemia 20,9% e artralgia 20,4%. Cerca de 8% dos pacientes morreram. O tratamento com BDQ foi interrompido em 11,9% dos casos. Dos 49 casos relatados de interrupção, 5,8% foi devido aos EA diretamente relacionados ao tratamento com BDQ, 19,4% com EA provavelmente relacionados à BDQ e 36,2% tiveram o tratamento reiniciado com a BDQ (23).

Cerca de oito pacientes, dos 87 avaliados no estudo com diagnóstico de XDR-TB, morreram (9,2%), também foram relatadas cinco perdas de seguimento (5,7%) e quatro falhas no tratamento (4,6%). Já para a população total do estudo, pré XDR-TB e XDR-TB, foram relatados um total de 603 EA para 171 dos 200 pacientes (85,5%). Os EA foram avaliados como leves ou moderados ($n = 507$ EA, 84,1%) (26). Dos 87 EA relatados como graves (morte, risco de vida, hospitalização, incapacidade significativa, anomalia congênitas clinicamente significativa). Os EA graves mais comuns foram anemia ($n = 12$ de 87; 13,6%), neuropatia periférica ($n = 9$ de 87; 10,2%) e perda na audição ou ototoxicidade ($n = 7$ de 87; 8,0%) (26).

Cerca de 486 EA foram relatados por 143 (70,1%) indivíduos, dos 204 pacientes avaliados, no grupo sem o tratamento com BDQ. Ao menos 78 (38,2%), dos 204 pacientes avaliados, tiveram pelo menos um medicamento retirado devido a EA (escore ≥ 3) (27).

7.6.6.2 Mortalidade

No geral, dez de 79 pacientes (13%) no grupo da BDQ e dois de 81 pacientes (2%) no grupo do placebo morreram ($p = 0,02$). No grupo BDQ, ocorreram mortes durante o tratamento com o medicamento em estudo em um paciente e após a semana 24 do estudo em nove pacientes (uma destas mortes ocorreram após a semana 120 do estudo). Em seis pacientes, as mortes foram atribuídas à TB (cinco pacientes no grupo da BDQ e um no grupo placebo). Não houve diferença na duração do acompanhamento entre os dois grupos de estudo. Nenhuma morte foi considerada relacionada ao tratamento com BDQ (22).

Foram incluídos três estudos com 20107 pacientes com RR-TB, TB-MDR e XDR-TB na meta-análise para morte (22, 28,29). Os resultados não foram estatisticamente significantes no modelo de efeitos randomizados (RR = 1,10; IC95% 0,37 a 3,25 $I^2 = 84\%$, $p = 0,86$) (

Figura 16). No entanto, para o modelo de efeitos fixos foram observados resultados estatisticamente significantes favorecendo o grupo de tratamento com BDQ em comparação ao tratamento sem BDQ, pois foram observadas um menor número de mortes (RR = 0,52; IC95% 0,44 a 0,62; $I^2 = 100\%$, $p < 0,00001$) (APÊNDICE).

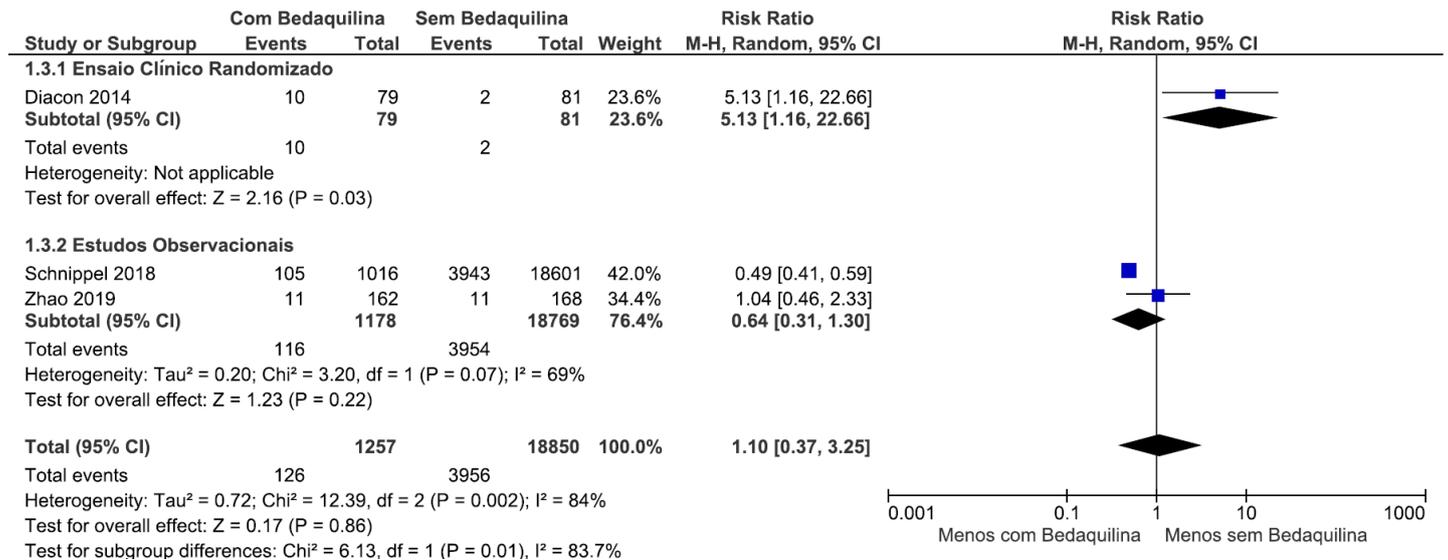


Figura 16. Meta-análise de efeitos randomizados para avaliação da morte em pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes tratados com bedaquilina em comparação aos pacientes sem bedaquilina (controle).

7.6.6.3 Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma

O intervalo QT corresponde à representação da atividade elétrica dos ventrículos cardíacos. É medido a partir do início do complexo QRS até o final da onda T em um eletrocardiograma, sendo que os valores ≤ 44 segundos são considerados normais. Não houve associação entre as mortes e as concentrações plasmáticas da BDQ ou mudanças no ECG (QTcF) (22). Dos 39 pacientes avaliados, a taxa de descontinuação do tratamento com a BDQ, devido às alterações no ECG (QTcF), foi de apenas um paciente. Vale salientar, que mesmo após a normalização do ECG, o tratamento não foi reiniciado (25). Dos 87 EA avaliados com graves, cerca de 19 (3,2%) foram atribuídos ao tratamento com BDQ (dez pacientes apresentaram 15 EA relacionados ao prolongamento das ondas Q e T no ECG) (26).

7.6.6.4 Descontinuação no tratamento

Cerca de 226 EA foram relatados por 65 (95,6%) indivíduos no grupo de tratamento com BDQ. Mais pacientes deste grupo, 40/68 (58,8%), tiveram pelo menos um medicamento descontinuado ($p = 0,005$) (27). Nenhum dos pacientes interrompeu o tratamento com BDQ, embora 7/68 (10,3%) tiveram um intervalo QT prolongado no eletrocardiograma (450-470 ms). Destes sete pacientes, um (14,3%) foi perdido no seguimento e outro morreu (14,3%) (27).

7.7 Limitações

A RS com NMA conduzida por Wang e col. (2015) (18), recuperada na estratégia de busca, foi considerada com confiabilidade moderada pelo AMSTAR 2. No entanto, a ferramenta não é adequada para avaliar RS com NMA. Assim, existem limitações importantes na interpretação da análise.

Do ponto de vista dos resultados, os intervalos de credibilidade foram amplos e ultrapassaram a linha de não efeito para os dois desfechos avaliados (sucesso no tratamento e reversão na cultura do escarro). Nesse sentido, sugere-se que a BDQ e os demais comparadores (delamanida, metronidazol, moxifloxacino e levofloxacino) não possuem diferenças estatisticamente significante entre si. Na metodologia estatística os autores não deixam de forma clara a modelagem escolhida para relatar os resultados da meta-análise. De todo modo, o relato pelos dois modelos, fixos e aleatórios, é muito importante, pois os pressupostos matemáticos são diferentes e podem fornecer resultados distintos dependendo da modelagem escolhida. Os autores Rice e col. (2018) (44) argumentam que os resultados devem ser relatados pelas duas modelagens, fixos e aleatórios/randomizados, nos resultados da meta-análise em pares ou NMA (inferência frequentista e bayesiana). Assim, existem inconsistências nos resultados demonstrados na RS. Por fim, não existe evidência suficiente para afirmar que os medicamentos antituberculose, comparados na análise tenham alguma eficácia superior entre si.

O estudo TMC207 foi considerado como alto risco de viés, pela ferramenta RoB 2.0, pois alguns desfechos não foram planejados (inclusive a análise de subgrupo relatada acima). Além disso, todos os desfechos foram realizados pela análise por protocolo (excetuando-se o EA para morte que foi realizado por ITT) (19,22).

Do ponto de vista dos resultados, a BDQ mostrou-se mais eficaz que o placebo para a conversão da cultura do escarro. Entretanto, no estudo de extensão, foi observado um maior número de mortes no grupo BDQ em comparação ao grupo tratado com placebo ($p = 0,02$). Além da proporção de mortes, o grupo tratado com BDQ experimentou um maior número de episódios de náusea em comparação ao grupo tratado com placebo ($p = 0,04$) (19,22).

Os estudos observacionais conduzidos Borisov (2017), Guglielmetti (2017), Kim (2018), Ndjeka (2018) e Olayanju (2018) (23–27) foram classificados como de baixa qualidade metodológica pela NOS, pois não pontuaram no domínio comparabilidade (classificação *Healthcare Research and Quality*). No entanto, Schnippel (2018) (28) e Zhao (2019) (29) foram considerados de boa qualidade, pois além de atingirem uma pontuação alta na NOS.

Do ponto de vista dos resultados, o estudo conduzido por Schnippel (2018) (28), apresentou achados sobre a sobrevida, por curvas Kaplan-Meier, dos pacientes tratados com BDQ em comparação aos não tratados com BDQ. Os resultados foram estatisticamente significantes e favoreceram aos pacientes com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB tratados com BDQ em comparação ao grupo de tratamento sem BDQ.

Para o desfecho sucesso no tratamento, tratamento completo ou cura, os resultados da meta-análise não foram estatisticamente significantes ($p = 0,40$). No entanto, os resultados foram estatisticamente significantes no modelo de efeito fixos da meta-análise e favoreceram o tratamento com BDQ. Vale salientar, que as populações dos estudos (RR-TB, MDR-TB e XDR-TB) e os tratamentos meta-analisados são bastante heterogêneos e que modelos por efeitos aleatórios são melhores ajustados nestes casos.

Em relação ao desfecho conversão da cultura do escarro, os resultados da meta-análise não foram estatisticamente significante e demonstram intervalos de confiança amplos no modelo de efeitos aleatórios (0,39 a 32,73). Porém, os resultados foram estatisticamente significantes no modelo de efeitos fixos da meta-análise e favoreceram o tratamento com BDQ. Do mesmo modo, ressaltamos, que as populações dos estudos (RR-TB, MDR-TB e XDR-TB) e os tratamentos meta-analisados são bastante heterogêneos e que modelos por efeitos aleatórios são melhores ajustados nestes casos.

O mesmo aconteceu com o desfecho morte. Os resultados da meta-análise não foram estatisticamente significante e demonstram intervalos de confiança amplos no modelo de efeitos aleatórios. No entanto, para o modelo de efeitos fixos foram observados resultados estatisticamente significantes com um menor número de mortes no grupo BDQ.

Para a síntese qualitativa foram observadas alterações no eletrocardiograma (QTcF) e um número aumentado dos episódios de náusea.

7.8 Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos seguintes desfechos: conversão da cultura do escarro até 24 semanas; conversão da cultura de escarro acima de 24 semanas; conversão da cultura do escarro independente do tempo de seguimento; sucesso no tratamento, tratamento completo ou cura independente do tempo de seguimento; sobrevida e segurança (EA). Os EA eram bastante heterogêneos entre os estudos, assim optou-se pela aplicação do GRADE apenas nos relatos de mortalidade (Quadro 7).



Conitec



Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE.

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tratamento com bedaquilina	Tratamento sem bedaquilina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Conversão da cultura do escarro até 24 semanas												
5	Ensaio clínico randomizados	Não grave ^a	Não grave ^b	Muito grave ^c	Muito grave ^d	Viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. ^e	A meta-análise em pares não mostrou resultados estatisticamente significantes para as comparações entre bedaquilina, delamanida, levofloxacino, metronidazol, moxifloxacino versus placebo. A estimativa pontual foi de um OR = 1,37 (IC95% 0,71, 2,65). Não foram encontrados resultados estatisticamente significantes na meta-análise em rede				⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Conversão da cultura do escarro independente do tempo de seguimento												
6	Estudo observacional	Muito grave ^g	Grave ^h	Grave ⁱ	Muito grave ^j	Viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. ^k	129/785 (16.4%)	581/930 (62.5%)	RR 3.80 (3.22 para 4.48)	1.000 mais por 1.000 (de 1.000 mais para 1.000 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Sucesso no tratamento, tratamento completo ou cura independente do tempo de seguimento												
4	Estudo observacional	Muito grave ^g	Muito grave ^h	Grave ⁱ	Muito grave ^j	Viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. ^k	706/1474 (47.9%)	7941/19073 (41.6%)	RR 0.86 (0.82 para 0.91)	58 menos por 1.000 (de 75 menos para 37 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
Sobrevida												
1	Estudo observacional	grave ^l	grave ^m	grave ⁱ	não grave ^f	Viés de publicação altamente suspeito associação muito forte	Para pacientes com tuberculose extensivamente resistente a medicamentos a sobrevida mediana foi de 96 semanas (85 a 106) para os que receberam bedaquilina e 64 semanas (18 a 96) para aqueles que não receberam bedaquilina. Na semana 68, a mortalidade de pacientes com				⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

						todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^l	tuberculose multirresistente, resistente à rifampicina e extensivamente resistente a medicamentos, tratados com bedaquilina, foi aproximadamente um terço daquela em pacientes não tratados com bedaquilina (p <0,0001).					
Mortes												
3	Estudo observacional	Grave ^l	Muito grave ^h	Grave ⁱ	Muito grave ^j	Viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. ^l	126/1257 (10.0%)	3956/18850 (21.0%)	RR 2.09 (1.77 para 2.47)	229 mais por 1.000 (de 162 mais para 309 mais)	⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Sucesso no tratamento, tratamento completo ou cura independente do tempo de seguimento (seguimento: média 24 semanas)												
5	Ensaio clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	muito grave ^c	muito grave ^d	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. ^e	A meta-análise em pares não mostrou resultados estatisticamente significantes para as comparações entre bedaquilina, delamanida, levofloxacino, metronidazol, moxifloxacino versus placebo. A estimativa pontual foi de 1,37 (ICR95% 0,71, 2,65).			⊕⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE	

IC: Intervalo de Confiança; **RR:** Risk ratio.

Legenda: **a.** O risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemáticas, avaliados pelo Rob 1.0, foi baixo; **b.** Os estudos incluídos na meta-análise apresentaram a mesma direção no efeito; **c.** Foi realizada uma meta-análise em rede com diferentes tipos de populações; **d.** As magnitudes do intervalo de credibilidade foram amplas. Ou seja, a variação dos possíveis valores verdadeiros é grande, a ponto de comprometer a relevância clínica dos achados; **e.** Os resultados foram analisados por meta-análise em rede, ou seja, são comparação indiretas; **f.** Os intervalos de confiança foram estreitos; **g.** A maioria dos estudos não controlaram o domínio de comparabilidade entre as coortes; **h.** Existe heterogeneidade substancial entre os estudos e a direção do efeito dos estudos é distinta; **i.** As populações avaliadas foram bastante heterogêneas, pois não fica claro o número exato de resistente à rifampicina, multirresistente e extensivamente resistente a medicamentos; **j.** O intervalo de confiança foi amplo e apresenta uma grande imprecisão nos achados; **k.** As magnitudes de efeito foram heterogêneas; **l.** Os estudos foram considerados de boa qualidade, pois além de atingir a pontuação máxima na escala Newcastle-Ottawa, pois os estudos contemplavam o domínio de comparabilidade; **m.** Todas análises de Kaplan-Meier apontam para o mesmo resultado.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

8.1 Apresentação do modelo econômico

O modelo foi conduzido conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde na perspectiva do SUS e do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (45,46). O modelo foi criado para avaliar a custo-efetividade de estratégias do tratamento com a BDQ em comparação ao tratamento padrão no SUS para as pessoas vivendo com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB (Quadro 8).

Quadro 8. Características do modelo de análise de markov.

Antecedentes e objetivos	A tuberculose (TB) é uma doença que pode ser causada por sete espécies do gênero do complexo <i>Mycobacterium</i> sendo a mais importante, do ponto de vista de saúde pública, a <i>M. tuberculosis</i> . Globalmente cerca de 10 milhões de pessoas tiveram TB no ano de 2018. No Brasil, em 2018, foram diagnosticados 72.788 novos casos de TB, o que representa uma incidência de 34,8 casos por 100 mil habitantes. A TB pode ser classificada como pulmonar e extrapulmonar, sendo a primeira forma mais prevalente. Além disso, a TB pode ser classificada conforme a resistência à medicamentos em: RR-TB, MDR-TB e XDR-TB. Nesse sentido, alguns pacientes, vivendo com TB, evoluem para uma multirresistência aos tratamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Conseqüentemente, é necessário avaliar a custo-efetividade de novos tratamentos, como a Bedaquilina (BDQ), para indivíduos com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.
População-alvo	Pessoas vivendo com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB com idade ≥ 18 e ≤ 65 anos.
Perspectiva de análise	SUS
Comparadores	BDQ associado ao tratamento do SUS Tratamento disponível no SUS
Horizonte temporal	18 meses de seguimento
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Cura
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de markov
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

8.2 População alvo

O estudo incluiu pessoas vivendo com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB com idade ≥ 18 e ≤ 65 anos.

8.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

8.4 Horizonte

Considerados os esquemas de tratamentos do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (1), foi adotado um horizonte de 18 meses com ciclo mensais.

8.5 Taxa de desconto

Considerando a taxa de desconto preconizada na diretriz brasileira de avaliação econômica (45), foi aplicada uma taxa de desconto de 5% nos custos e na efetividade.

8.6 Comparadores

Quadro 9. Tratamentos comparados no modelo.

TIPOS DE TUBERCULOSE	ESQUEMAS DE TRATAMENTOS*
Tuberculose resistentes à rifampicina	8 Cm ₃ E Z Lfx Trd / 10 E Lfx Trd Versus 2 BDQ ₇ + 4 BDQ ₃ E Z Lfx Trd / 10 E Lfx Trd
Tuberculose multirresistente	2 S ₅ E Lfx Z Trd - 4 S ₃ E Lfx Z Trd/ 12 E Lfx Trd Versus 2 BDQ ₇ + E Lfx Z Trd – 4 BDQ ₃ + E Lfx Z Trd/ 12 E Lfx Trd
Tuberculose extensivamente resistente	2 Am ₅ E Lfx Z Trd – 4 Am ₃ E Lfx Z Trd / 12 E Lfx Trd Versus 2 BDQ ₇ + E Lfx Z Trd + 4 BDQ ₃ + E Lfx Z Trd / 12 E Lfx Trd

Legenda: Am – Amicacina; BDQ – Bedaquilina; Cm – Capreomicina; E – Etambutol; Lfx – Levofloxacino; R – Rifampicina; S – Estreptomicina; Trd – Terizidona; Z – Pirazinamida.

*O primeiro número indica o tempo de tratamento (em meses), o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, consideram-se sete dias na semana

8.7 Desfechos em saúde

Os resultados dos custos foram expressos em unidade monetária (BRL, R\$) e a efetividade foi a quantidade de pessoas curadas de TB.

8.8 Estimativas de custos

Os custos dos procedimentos para tratamento da tuberculose foram oriundos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS disponível no Software SIGTAP. Foram usados os procedimentos de diagnósticos do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (1) (Quadro 9).

Os custos do tratamento diretamente observado foram considerados como as visitas dos agentes comunitários de saúde (piso salarial de R\$ 1.400,00) (47).

Quadro 10. Estimativas de custos dos exames para o acompanhamento do tratamento da tuberculose.

Custo dos exames do tratamento padrão do SUS				
Procedimento	Custo	Número do procedimento	Mensal	Fonte
Tratamento Diretamente Observado (TDO)*	R\$ 7,95	-	R\$ 159,09	Pressuposto do modelo
Baciloscopia direta p/ BAAR tuberculos (diagnóstica)	R\$ 4,20	02.02.08.004-8	R\$ 4,20	MS 2019
Consulta médica em atenção especializada	R\$ 3,14	03.01.01.016-1	R\$ 3,14	MS 2019
Baciloscopia de escarro	R\$ 4,20	02.02.08.004-8	R\$ 4,20	MS 2019
Cultura de bacterias para identificação	R\$ 5,62	02.02.08.008-0	R\$ 5,62	MS 2019
Radiografia do tórax (PA)	R\$ 6,88	02.04.03.017-0	6,88	MS 2019
Custo dos exames do tratamento com BDQ				
Tratamento Diretamente Observado (TDO)*	R\$ 7,95	-	R\$ 159,09	Pressuposto do modelo
Baciloscopia direta p/ BAAR tuberculos (diagnóstica)	R\$ 4,20	02.02.08.004-8	R\$ 4,20	MS 2019
Consulta médica em atenção especializada	R\$ 3,14	03.01.01.016-1	R\$ 3,14	MS 2019
Baciloscopia de escarro	R\$ 4,20	02.02.08.004-8	R\$ 4,20	MS 2019
Cultura de bacterias para identificação	R\$ 5,62	02.02.08.008-0	R\$ 5,62	MS 2019

Antibiograma p/ micobacterias	R\$ 13,33	02.02.08.003-0	R\$ 13,33	MS 2019
Radiografia do tórax (PA)	R\$ 6,88	02.04.03.017-0	R\$ 6,88	MS 2019
Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00	03.01.01.007-2	R\$ 10,00	MS 2019

Os custos dos medicamentos foram obtidos pelo banco de Preços em Saúde (BPS) e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais das compras do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) (48); porém, quando os custos do DLOG não estavam disponíveis, foram usadas as médias ponderadas dos custos de compras federais. Além disso, foi usado o catálogo do GDF (15) para medicamentos não aprovados pela Anvisa. A conversão de USD para BRL considerou os últimos seis meses de flutuação cambial com uma média de \cong R\$4,23 para cada US\$ 1,00 (20/09/2019 - 20/03/2020). Para os cálculos de dose e custos foram usados os dados posológicos dos medicamentos para adultos ≥ 18 anos com 56 a 70 kg (1) (Quadro 11). Os custos de cada fase do tratamento variam, fase de ataque e manutenção, assim cada ciclo possui um custo diferente (Quadro 12).

Quadro 11. Custos dos medicamentos usados nos tratamentos com bedaquilina e no tratamento SUS.

Custo unitário RR-TB- SUS (8Cm3EZLfxTrd/10ELfxTrd)-Tratamento de ataque							
SIGLA	APRESENTAÇÃO	CUSTO UNITÁRIO	MÍNIMO	MÁXIMO	CUSTO SEMANAL	DATA DE AQUISIÇÃO	FONTE
CM	Capreomicina 1g (INJ)	R\$ 13,020	R\$ 14,000	R\$ 18,270	R\$ 39,060	09/07/1905	OPAS/SVS
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 2,94	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacino 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Z	Pirazinamida 500mg (CMP)**	R\$ 0,081	R\$ 0,076	R\$ 0,000	R\$ 1,709	01/01/2020	GDF
Custo unitário RR-TB- SUS (8Cm3EZLfxTrd/10ELfxTrd)-Tratamento de manutenção							
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 0,42	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacino 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Custo unitário MDR-TB-SUS (2S5ELfxZTrd - 4S3ELfxZTrd/12ELfxTrd)-Tratamento de ataque							
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 2,94	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacino 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
S	Estreptomicina 1g (INJ)*	R\$ 22,44	R\$ 17,14	R\$ 22,88	R\$ 112,19	01/01/2020	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Z	Pirazinamida 500mg (CMP)**	R\$ 0,081	R\$ 0,076	R\$ 0,099	R\$ 1,709	01/01/2020	GDF
Custo unitário MDR-TB-SUS (8Cm3EZLfxTrd/10ELfxTrd)-Tratamento de manutenção							
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,42	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacino 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Custo unitário XDR-TB-SUS (2Am5ELfxZTrd – 4Am3ELfxZTrd/12ELfxTrd)-Tratamento de ataque							
AM_3	Amicacina 250mg/ml (INJ)*	R\$ 1,83	R\$ 0,84	R\$ 4,77	R\$ 5,49	-	SIAG
AM_5	Amicacina 250mg/ml (INJ)*	R\$ 1,83	R\$ 0,84	R\$ 4,77	R\$ 9,15	-	SIAG
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 0,42	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacino 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Z	Pirazinamida 500mg (CMP)**	R\$ 0,081	R\$ 0,076	R\$ 0,099	R\$ 1,709	01/01/2020	GDF

Custo unitário XDR-TB-SUS (2Am5ELfxZTrd - 4Am3ELfxZTrd/12ELfxTrd)-Tratamento de manutenção							
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,140	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 2,94	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacin 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Custo unitário RR-TB-SUS (6BDQ7 + 2BDQ3EZLfxTrd/10ELfxTrd)-Tratamento de ataque							
BDQ_1_2	Bedaquilina 100mg (CMP)	R\$ 9,012	R\$ 8,464	R\$ 10,944	R\$ 252,329	01/01/2020	GDF
BDQ_3_24	Bedaquilina 100mg (CMP)	R\$ 9,012	R\$ 8,464	R\$ 10,944	R\$ 54,071	01/01/2020	GDF
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 2,94	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacin 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Custo unitário RR-TB-SUS (6BDQ7 + BDQ3EZLfxTrd/10ELfxTrd)-Tratamento de manutenção							
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 0,42	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacin 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Custo unitário MDR-TB-SUS (6BDQ7 + 2BDQ3ELfxZTrd - 4S3ELfxZTrd/12ELfxTrd)-Tratamento de ataque							
BDQ_1_2	Bedaquilina 100mg (CMP)	R\$ 9,011762918	R\$ 8,463829787	10,94404255	252,3293617	01/01/2020	GDF
BDQ_3_24	Bedaquilina 100mg (CMP)	9,011762918	8,463829787	10,94404255	54,07057751	02/01/2020	GDF
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 2,94	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacin 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Z	Pirazinamida 500mg (CMP)**	R\$ 0,081	R\$ 0,076	R\$ 0,099	R\$ 1,709	01/01/2020	GDF
Custo unitário MDR-TB-SUS (6BDQ7 + 2BDQ3 ELfxZTrd - 4S3ELfxZTrd/12ELfxTrd)-Tratamento de manutenção							
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 0,42	01/01/2020	GDF
LFX	Levofloxacin 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Custo unitário XDR-TB-SUS (6BDQ7 + 2BDQ3 + ELfxZTrd /12ELfxTrd)-Tratamento de ataque							
BDQ_1_2	Bedaquilina 100mg (CMP)	9,011762918	8,463829787	10,94404255	252,3293617	01/01/2020	GDF
BDQ_3_24	Bedaquilina 100mg (CMP)	9,011762918	8,463829787	10,94404255	54,07057751	02/01/2020	GDF
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 0,42	01/01/2020	GDF
LFX	Lovefloxacin 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG

TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG
Z	Pirazinamida 500mg (CMP)**	R\$ 0,081	R\$ 0,076	R\$ 0,099	R\$ 1,709	01/01/2020	GDF
Custo unitário XDR-TB-SUS (6BDQ7 + 2BDQ3 + ELfxZTrd / 12ELfxTrd)-Tratamento de manutenção							
E	Etambutol 400mg (CMP)**	R\$ 0,14	R\$ 0,13	R\$ 0,17	R\$ 0,42	01/01/2020	GDF
LFX	Lovefloxacino 500mg (CMP)	R\$ 0,520	R\$ 0,480	R\$ 26,250	R\$ 7,280	09/04/2019	SIAG
TRD	Terizidona 250mg (CAP)***	R\$ 4,94	R\$ 4,74	R\$ 5,14	R\$ 103,74	02/08/2019	SIAG

Quadro 12. Custo por ciclo de tratamento.

BDQ-RR-TB		SUS-RR-TB		BDQ-MDR-TB		SUS-MDR-TB		BDQ-XDR-TB		SUS-XDR-TB	
Ciclos	Custos (R\$)	Ciclos	Custos (R\$)	Ciclos	Custos	Ciclos	Custos	Ciclos	Custos	Ciclos	Custos
1	1287,07	1	815,36	1	1280,24	1	1101,04	1	1277,00	1	685,66
2	890,56	2	815,36	2	883,72	2	1101,04	2	880,49	2	685,66
3	893,32	3	808,48	3	883,68	3	1100,99	3	871,93	3	664,14
4	893,32	4	808,48	4	883,68	4	1100,99	4	871,93	4	664,14
5	890,56	5	815,36	5	890,56	5	1107,87	5	878,81	5	671,02
6	890,56	6	815,36	6	890,56	6	1107,87	6	878,81	6	671,02
7	462,66	7	808,48	7	650,48	7	635,34	7	660,56	7	645,41
8	462,66	8	808,48	8	650,48	8	635,34	8	660,56	8	645,41
9	657,36	9	642,21	9	657,36	9	642,22	9	667,44	9	652,29
10	657,36	10	642,21	10	657,36	10	642,22	10	667,44	10	652,29
11	650,48	11	635,33	11	650,48	11	635,34	11	660,56	11	645,41
12	650,48	12	635,33	12	650,48	12	635,34	12	660,56	12	645,41
13	651,74	13	636,59	13	651,74	13	636,60	13	661,82	13	646,67
14	651,74	14	636,59	14	651,74	14	636,60	14	661,82	14	646,67
15	650,48	15	635,33	15	650,48	15	635,34	15	660,56	15	645,41
16	650,48	16	635,33	16	650,48	16	635,34	16	660,56	16	645,41



17	657,36	17	642,21	17	657,36	17	642,22	17	667,44	17	652,29
18	657,36	18	642,21	18	657,36	18	642,22	18	667,44	18	652,29

8.9 Efetividade

Os dados de efetividade e segurança foram extraídos do banco de dados de dispensação de medicamentos Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) (49). O SITETB destina-se à notificação e ao acompanhamento dos casos de TB que têm indicação de tratamentos especiais, quer pela ocorrência de reações adversas, toxicidade ou certas comorbidades que impossibilitem o uso do Esquema Básico, quer por resistências. Além da gestão de casos, o SITETB se propõe a realizar a gestão de medicamentos, possibilitando a realização de dispensação, solicitação, recebimento, transferências e controle de estoque. Vale salientar, que os dados compreenderam um período de 2013 a 2019.

O arquivo cedido pela SVS, em formato proprietário software Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA), foi convertido para formato livre CSV, tabulado com vírgulas, e processado no software estatístico projeto R v.3.6.3 e o R Studio v.1.2.5033 com os pacotes: lubridate, RPostgreSQL, psych, texclena e stringr. Cada linha do arquivo original correspondeu a um tratamento, podendo o mesmo usuário SUS deter mais de um registro (linha) no conjunto de dados.

Procedeu-se com a criação de atributos para determinar o enquadramento do registro nos critérios de inclusão e exclusão. Foram determinados os atributos i) registro validado pela equipe de coleta; ii) idade entre 18 e 65 anos com base no início do tratamento; iii) tipo de paciente ("apos abandono", "caso novo", "falencia ao primeiro tratamento", "falencia ao retratamento", "mudanca de esquema", "mudanca do padrao de resistencia" e "recidiva"); iv) esquema do tratamento atual (individualizado); v) forma clínica (apenas pulmonar); vi) não gestante; e vii) situação de encerramento ("em tratamento", "mudanca de diagnostico", "mudanca de esquema", "transferido para outro pais", "transferindo para outra unidade", "outras").

Os tratamentos individualizados foram disponibilizados pela SVS apenas com uma marcação (assinalados com "X"), isto é, sem a data do tratamento e o regime posológico. Deste modo, os tratamentos concatenados para definir-se a combinação qualitativamente. Foram definidos como padrão de resistência atual os grupos i) "multiresistência" ii) "resistente a rifampicina" e iii) "resistencia extensiva". Os grupos de tratamento foram definidos conforme o fluxo de resistência inicial e atual. As agregações para geração do arquivo utilizado para as análises foram realizadas no Sistema Gerenciador de Banco de Dados PostgreSQL 11.7 (Ubuntu 11.7-0ubuntu0.19.10.1) de modo que cada registro (linha) correspondeu a apenas um usuário SUS. Além disso, para os dados faltantes foram usados os dados dos ECR Diacon e col. (2014) (22) e Diacon e col. (2009) (19).



8.10 Modelo

Foi construído um modelo de Markov para comparar os custos, benefícios e relação custo-efetividade de seis regimes de tratamento diferentes para o tratamento de uma coorte hipotética de pessoas vivendo com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB. Os pacientes iniciaram o modelo com uma probabilidade de ser diagnosticado com RR-TB, MDR-TB ou XDR-TB. Em cada tipo de TB, os pacientes poderiam: progredir na resistência, abandonar, curar ou morrer (Figura 17 e

Figura 18). A conversão das probabilidades em taxas mensais seguiu o método exponencial proposto por Briggs (2006). Maiores detalhes podem ser consultados no Quadro 13.

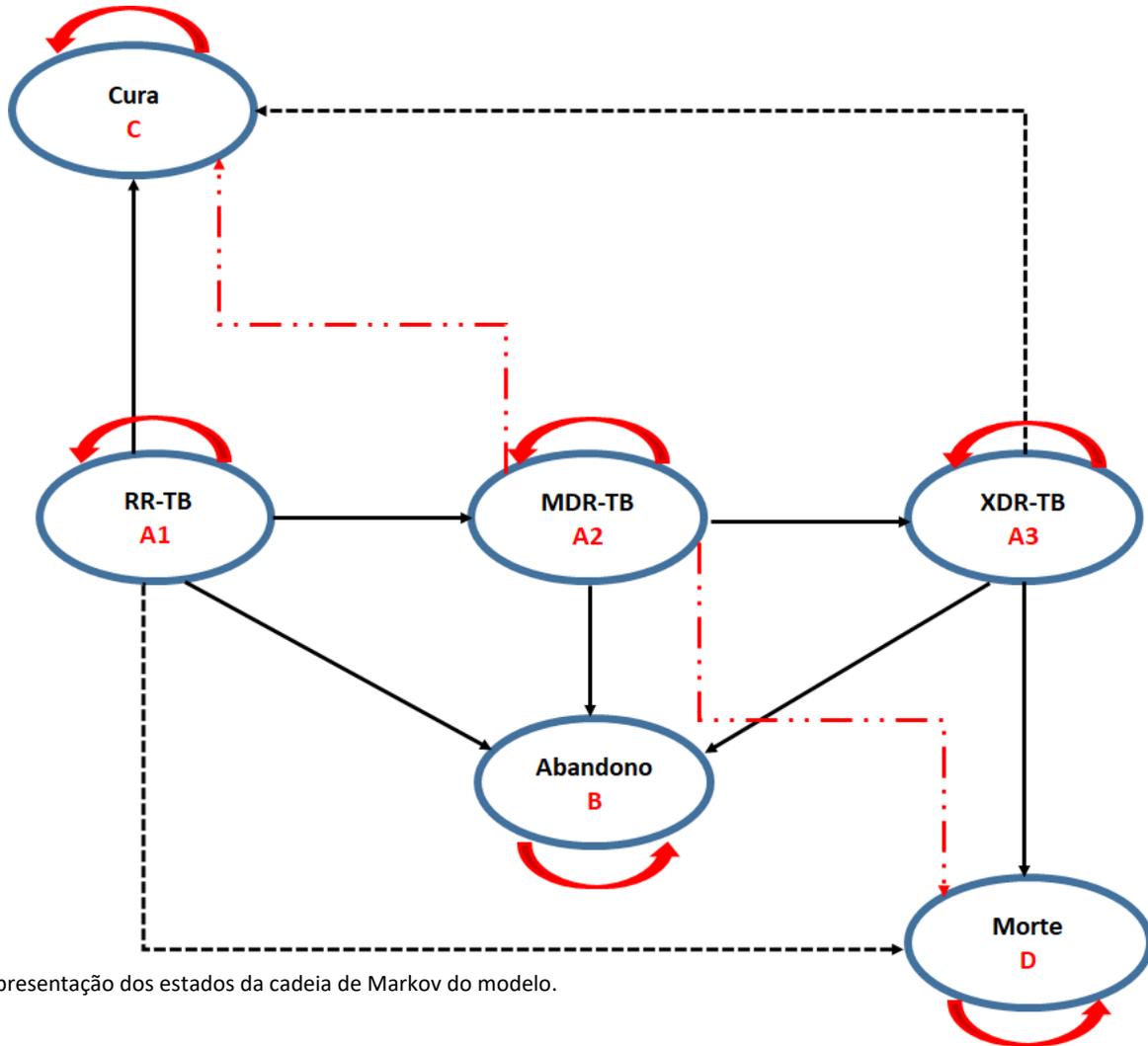


Figura 17. Representação dos estados da cadeia de Markov do modelo.

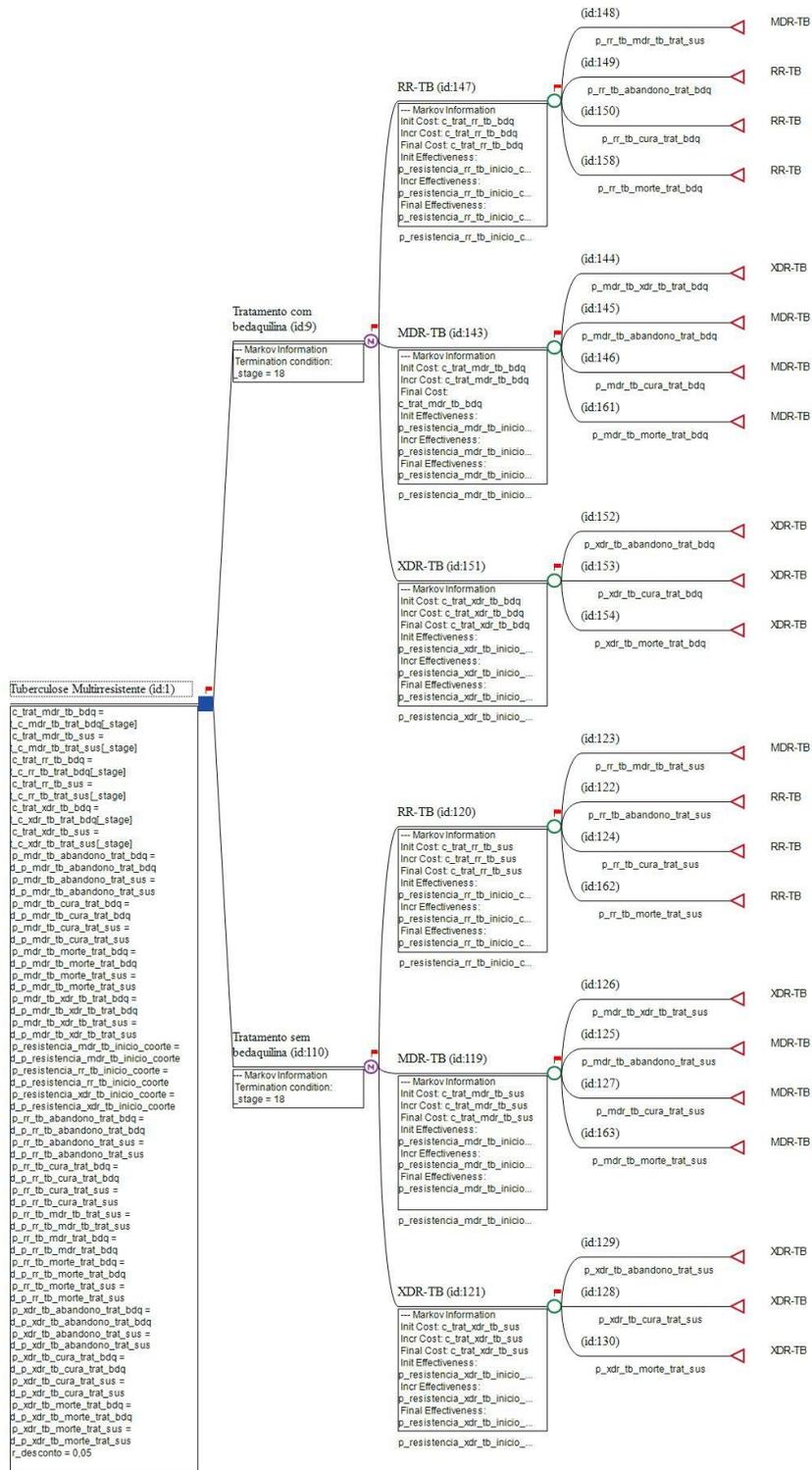


Figura 18. Modelo de markov.

Quadro 13. Variáveis utilizadas no modelo econômico.

Nome da variável	Descrição	Premissas	Mínimo -Máximo	Distribuição	Fontes
c_trat_mdr_tb_bdq	Custo do tratamento do com BDQ de ataque e manutenção em pacientes com MDR-TB	t_c_mdr_tb_trat_bdq[_stage]*	R\$ 564,51 – R\$ 940,85	Uniforme	BPS/SIASG/SVS/OPAS/GDF
c_trat_mdr_tb_sus	Custo do tratamento do SUS habitual de ataque e manutenção em pacientes com MDR-TB	t_c_mdr_tb_trat_sus[_stage]*	R\$ 594,74 – R\$ 991,24	Uniforme	BPS/SIASG/SVS/OPAS/GDF
c_trat_rr_tb_bdq	Custo do tratamento do com BDQ de ataque e manutenção em pacientes com RR-TB	t_c_rr_tb_trat_bdq[_stage]*	R\$ 550,23 – R\$ 917,06	Uniforme	BPS/SIASG/SVS/OPAS/GDF
c_trat_rr_tb_sus	Custo do tratamento do SUS habitual de ataque e manutenção em pacientes com RR-TB	t_c_rr_tb_trat_sus[_stage]*	R\$ 536,61 – R\$ 894,36	Uniforme	BPS/SIASG/SVS/OPAS/GDF
c_trat_xdr_tb_bdq	Custo do tratamento do com BDQ de ataque e manutenção em pacientes com XDR-TB	t_c_xdr_tb_trat_bdq[_stage]*	R\$ 567,32 – R\$ 945,54	Uniforme	BPS/SIASG/SVS/OPAS/GDF
c_trat_xdr_tb_sus	Custo do tratamento do SUS habitual de ataque e manutenção em pacientes com XDR-TB	t_c_xdr_tb_trat_sus[_stage]*	R\$ 492,35 – R\$ 820,59	Uniforme	BPS/SIASG/SVS/OPAS/GDF
p_mdr_tb_abandono_trat_bdq	Probabilidade de transição de MDR-TB ir para abandono com o tratamento da BDQ em um mês	0,02	0,015 – 0,025	Beta	SITETB
p_mdr_tb_abandono_trat_sus	Probabilidade de transição de MDR-TB ir para abandono com o tratamento do SUS em um mês	0,14	0,1025 – 0,1775	Beta	SITETB
p_mdr_tb_cura_trat_bdq	Probabilidade de MDR-TB ir para a cura com o tratamento da BDQ em um mês	0,12	0,09 – 0,15	Beta	SITETB
p_mdr_tb_cura_trat_sus	Probabilidade de MDR-TB ir para a cura com o tratamento do SUS em um mês	0,36	0,27 – 0,45	Beta	SITETB
p_mdr_tb_morte_trat_bdq	Probabilidade de transição de MDR-TB ir para a morte com o tratamento da BDQ em um mês	0,07	0,0525 – 0,0875	Beta	SITETB

p_mdr_tb_morte_trat_sus	Probabilidade de transição de MDR-TB ir para a morte com o tratamento do SUS em um mês	0,04	0,030 – 0,050	Beta	SITETB
p_mdr_tb_xdr_tb_trat_bdq	Probabilidade de transição de MDR-TB ir para XDR-TB com o tratamento da BDQ em um mês	0,79	0,5925 – 0,9875	Beta	SITETB
p_mdr_tb_xdr_tb_trat_sus	Probabilidade de transição de MDR-TB ir para XDR-TB com o tratamento do SUS em um mês	0,46	0,345 – 0,575	Beta	SITETB
p_resistencia_mdr_tb_inicio_coorte	Probabilidade do indivíduo ter o diagnóstico de MDR-TB no início da coorte	0,56	0,42 – 0,70	Beta	SITETB
p_resistencia_rr_tb_inicio_coorte	Probabilidade do indivíduo ter o diagnóstico de RR-TB no início da coorte	0,43	0,3225 – 0,5375	Beta	SITETB
p_resistencia_xdr_tb_inicio_coorte	Probabilidade do indivíduo ter o diagnóstico de XDR-TB no início da coorte	0,01	0,0075 – 0,0125	Beta	SITETB
p_rr_tb_abandono_trat_bdq	Probabilidade de transição de RR-TB ir para MDR-TB com o tratamento da BDQ em um mês	0,15	0,1125 – 0,1875	Beta	SITETB
p_rr_tb_abandono_trat_sus	Probabilidade de transição de RR-TB ir para abandono com o tratamento do SUS em um mês	0,30	0,225 – 0,375	Beta	SITETB
p_rr_tb_cura_trat_bdq	Probabilidade de transição RR-TB ir para a cura com o tratamento do BDQ em um mês	0,40	0,03 – 0,05	Beta	SITETB
p_rr_tb_cura_trat_sus	Probabilidade de transição RR-TB ir para a cura com o tratamento do SUS em um mês	0,20	0,15 – 0,25	Beta	SITETB
p_rr_tb_mdr_tb_trat_sus	Probabilidade de transição de RR-TB ir para MDR-TB com o tratamento do SUS em um mês	0,40	0,30- 0,50	Beta	SITETB
p_rr_tb_mdr_trat_bdq	Probabilidade de transição de RR-TB ir para MDR-TB com o tratamento da BDQ em um mês	0,40	0,30- 0,50	Beta	SITETB
p_rr_tb_morte_trat_bdq	Probabilidade de transição de RR-TB ir para a morte com o tratamento da BDQ em um mês	0,05	0,0375 – 0,0625	Beta	Diacon e col. (2014)
p_rr_tb_morte_trat_sus	Probabilidade de transição de RR-TB ir para a morte com o tratamento do SUS em um mês	0,10	0,075 – 0,125	Beta	SITETB

p_xdr_tb_abandono_trat_bdq	Probabilidade de transição de XDR-TB ir para abandono com o tratamento da BDQ em um mês	0,64	0,48 – 0,80	Beta	SITETB
p_xdr_tb_abandono_trat_sus	Probabilidade de transição de XDR-TB ir para abandono com o tratamento do SUS em um mês	0,10	0,15 – 0,25	Beta	SITETB
p_xdr_tb_cura_trat_bdq	Probabilidade de transição de XDR-TB ir para a cura com o tratamento da BDQ em um mês	0,31	0,2325 – 0,3875	Beta	SITETB
p_xdr_tb_cura_trat_sus	Probabilidade de transição de XDR-TB ir para a cura com o tratamento do SUS em um mês	0,1	0,075 – 0,125	Beta	SITETB
p_xdr_tb_morte_trat_bdq	Probabilidade de transição de XDR-TB ir para a morte com o tratamento da BDQ em um mês	0,05	0,0375 – 0,0625	Beta	Diacon e col. (2014)
p_xdr_tb_morte_trat_sus	Probabilidade de transição de XDR-TB ir para a morte com o tratamento do SUS em um mês	0,7	0,525 – 0,875	Beta	SITETB
r_desconto	Considera a taxa anual de desconto adotada no Brasil	0,05	0,0375 – 0,0625	Beta	SITETB

*Consultar o Quadro 12.

8.11 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análise de sensibilidade determinística (tornado) e probabilística (método de Monte Carlo [MMC]) para avaliar as incertezas relacionada à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Os IC95% das probabilidades extraídas do SITETB, Quadro 13., foram obtidas pelo aplicativo web OpenEpi Versão 3.01 (Disponível em: https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm). Os custos do modelo foram variados com valores mínimos e máximos de -25% e +25% de forma arbitrária. A análise e o modelo foram construídos no *Software TreeAge Pro 2020, R1, Williamstown, MA (50)*.

8.12 Resultados

A RCEI, adotando a perspectiva com desconto de 5%, do tratamento com BDQ comparado ao tratamento do SUS sem BDQ foi de R\$ 2.853,83 por paciente curado. Assim, os tratamentos do SUS para RR-TB, MDR-TB e XDR-TB dominaram os tratamentos com BDQ, ou seja, pela análise da Tabela 2, observa-se que o tratamento com BDQ mostrou-se mais custoso e menos efetivo; portanto é uma estratégia **DOMINADA**, para qual não se mostra a RCEI.

Tabela 2. Custo-efetividade dos tratamentos padrão do SUS em comparação ao tratamento com Bedaquilina para pessoas com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.

Tratamento	Custo esperado total	Custo incremental	Efetividade esperada total	Efetividade incremental
Tratamento sem bedaquilina	R\$ 12.212		1,77	
Tratamento com bedaquilina	R\$ 13.564	R\$ 1.352	1,29	-0,47

Conforme demonstrado no Gráfico de Tornado, Figura 19, as variáveis com maior impacto sobre os resultados do caso base foram: a probabilidade de abandono de pessoas vivendo com XDR-TB no tratamento com BDQ, a probabilidade de morte de pessoas vivendo com XDR-TB no tratamento com BDQ, a probabilidade de cura de pessoas vivendo com XDR-TB no tratamento com BDQ e probabilidade de abandono de pessoas vivendo com XDR-TB no tratamento do SUS. Considerando as variações possíveis, o modelo apresentou uma amplitude alta da RCEI de -R\$ 1.478.908,05 a R\$ 30.871,17.

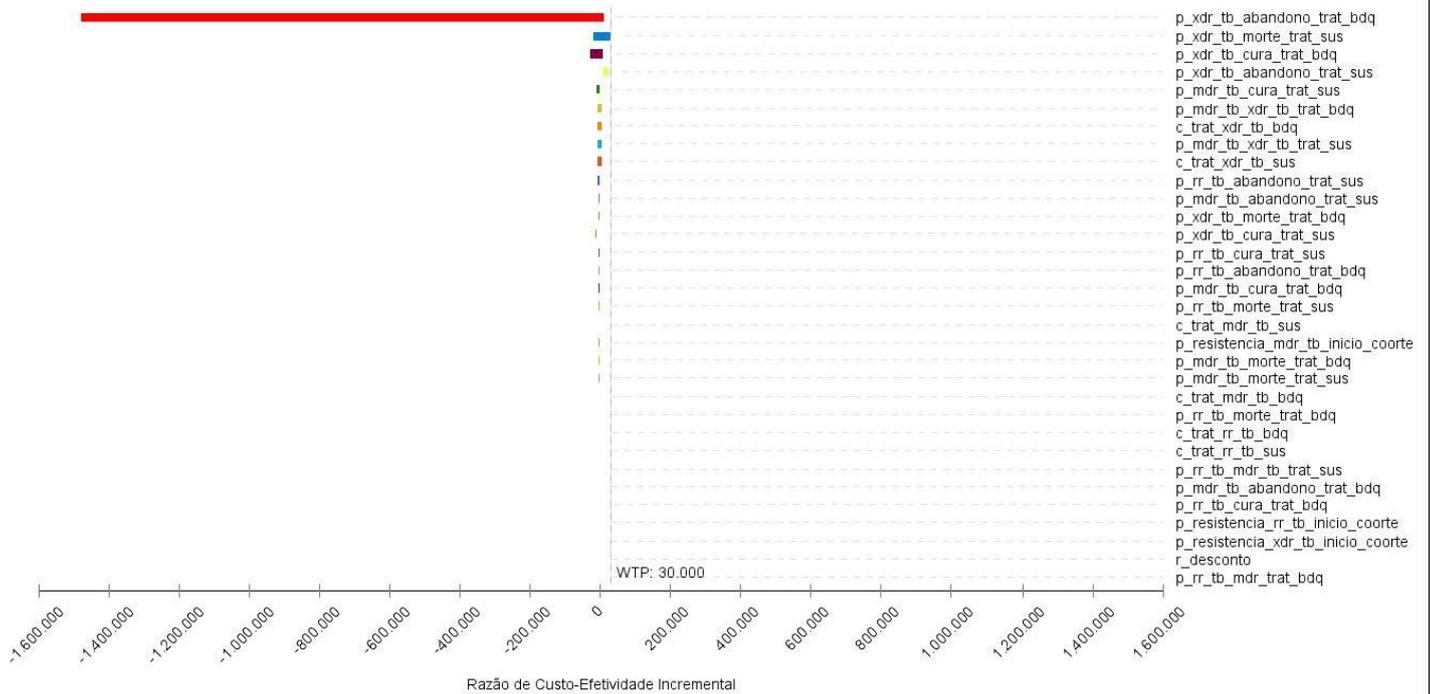


Figura 19. Diagrama de tornado entre o tratamento com bedaquilina versus tratamento sem bedaquilina.

Após conduzidas 1.000 simulações pelo MMC, apenas 48% dos cenários se concentram abaixo da referência de R\$ 30.000,00¹(Figura 20). Nesta situação, constata-se que na maioria das faixas de disposição a pagar, a probabilidade de que a tecnologia seja custo-efetiva é baixa (

Figura 21).

¹ De acordo com propostas metodológicas recentes de limiares de custo-efetividade, o Brasil e não deveria considerar como custo-efetivas intervenções que ultrapassem o valor de 1 PIB per capita. Fonte: Soares et al. Cad. Saúde Pública 2017; 33(4): e00040717

Scatterplot

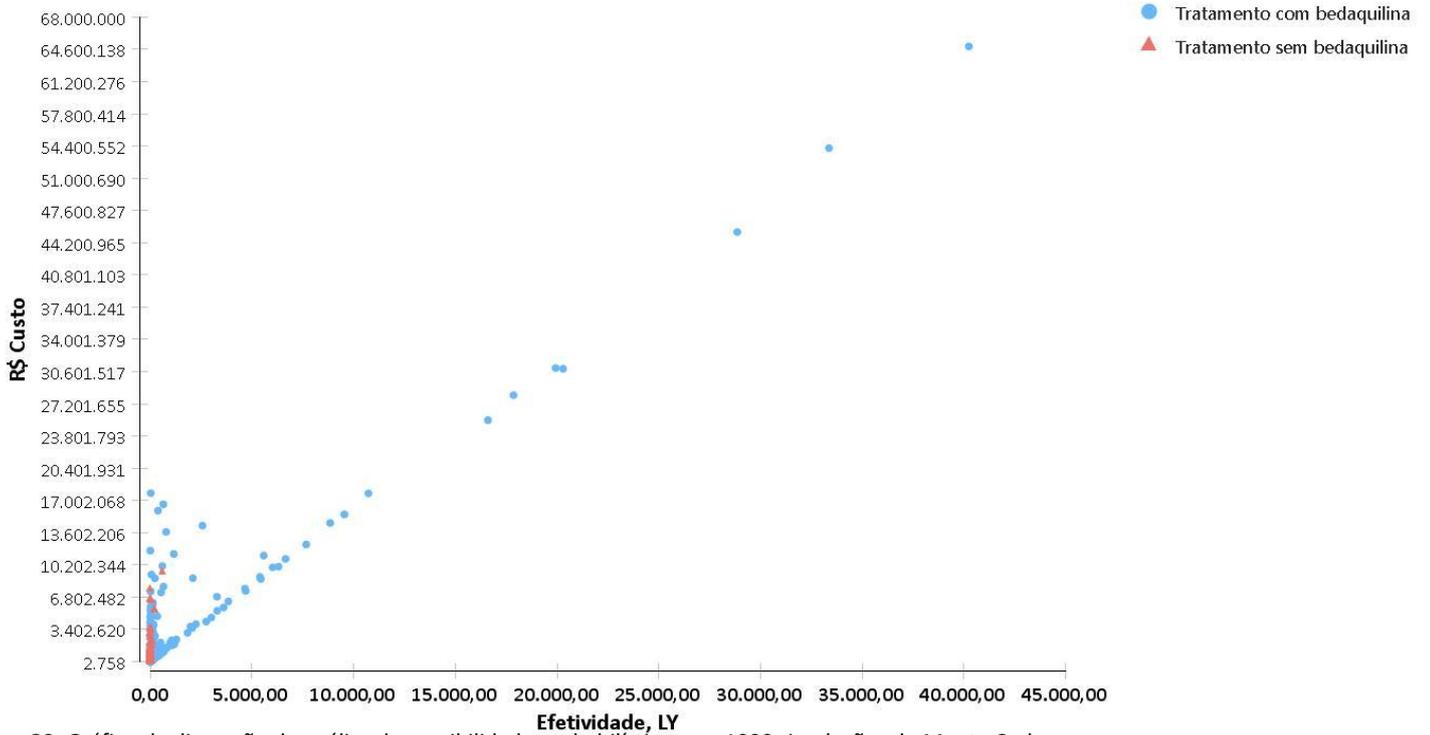


Figura 20. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo.

Curva de Aceitabilidade

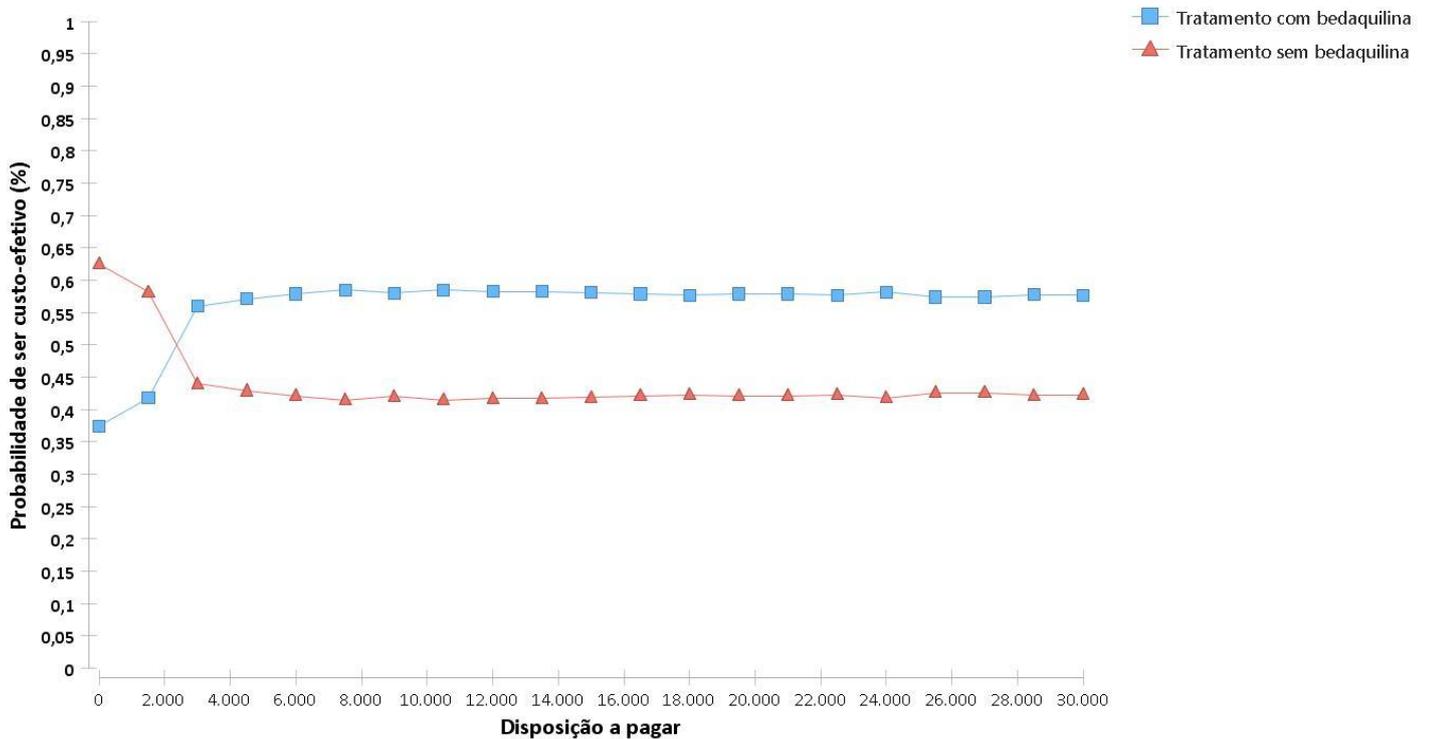


Figura 21. Gráfico da curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após 1000 simulações de Monte Carlo.

8.13 Limitações e pressupostos

O modelo apresenta algumas limitações, p.e.: devido ao grande número de tratamentos assumimos que os tratamentos do SUS, mais usados, nos pacientes com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB seriam os padrões para todos; cerca de 25 pacientes estavam sendo tratados com BDQ, assim assumimos, como pressuposto, que a probabilidade das pessoas vivendo RR-TB, MDR-TB e XDR-TR, ou seja, existem limitações nessas estimativas; muitos dados da base SITETB estavam faltando, assim podemos ter subestimado a análise (p.e. nos pacientes tratados com BDQ); o SITETB é uma base administrativa e não foi projetada para a realização de estudos; nossos dados se limitam apenas ao cenário de tratamento de 18 meses. Nesse sentido, não existem incertezas para cenários mais longo (p.e. 10 anos).

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

9.1 Apresentação do modelo e método

O desenho da análise seguiu premissas da diretriz metodológica de análise do impacto orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (51). Foi realizada análise, na perspectiva do SUS, para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do esquema terapêutico BDQ associado ao tratamento do SUS, durante 18 meses, comparado aos esquemas padrões disponíveis, para o tratamento de pessoas com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB. O modelo foi construído no software Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA). O modelo será estático.

9.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2020 a 2024), conforme diretriz de AIO (51).

9.3 Custo do tratamento

Conforme discutido anteriormente, no tópico modelo econômico, os custos com os exames foram extraídos do SIGTAP e os custos com os medicamentos foram extraídos do BPS/SIASG/SVS/OPAS/GDF. Os tratamentos estão disponíveis no Quadro 9. Os custos são variáveis pelas fases do tratamento, ataque e de manutenção, e um maior detalhamento pode ser observado no Quadro 12.

9.4 População

Os dados da população elegível foram extraídos do banco de dados do SITETB. Um maior detalhamento pode ser consultado no tópico modelo econômico. Abaixo serão apresentados o número de pessoas vivendo com RR-TB, MDR-TB e XDR-Tb entre os anos de 2013 e 2019 (Figura 22). Além disso, foi realizada uma projeção para os próximos cinco anos (Figura 23, Figura 24e Figura 25).

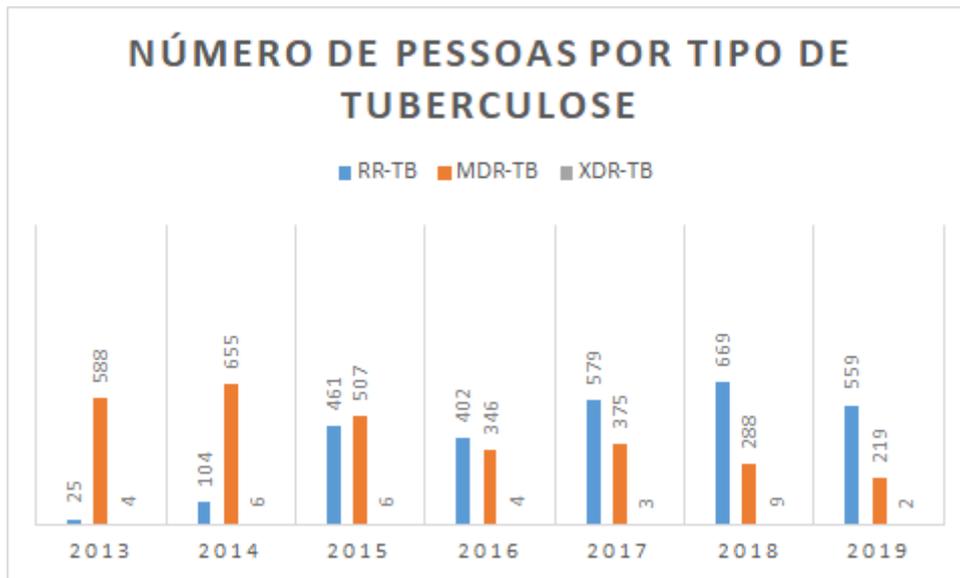


Figura 22. Números de indivíduos com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB (2013-2019).

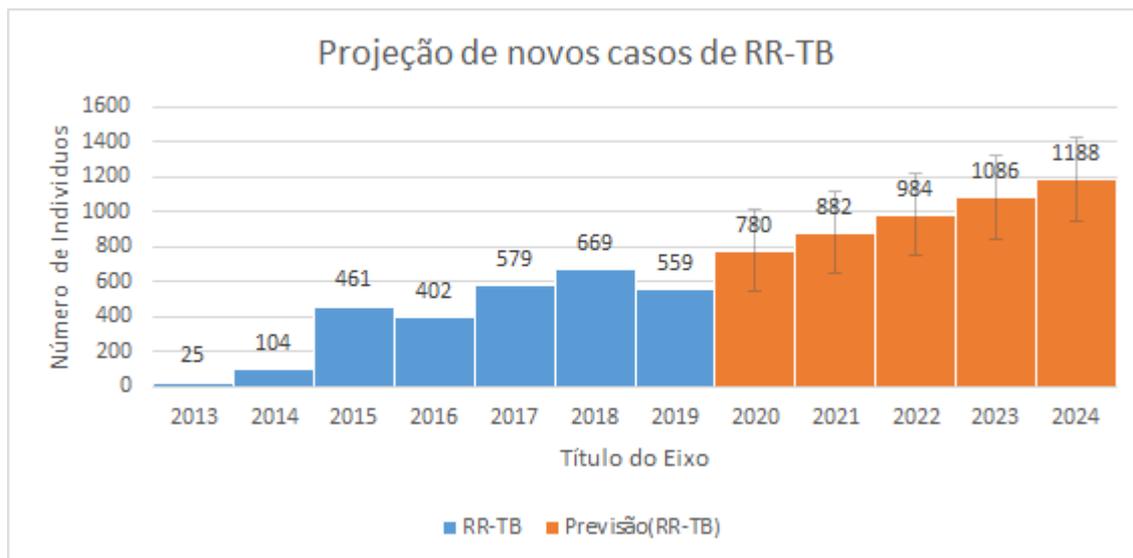


Figura 23. Projeção de indivíduos com RR-TB para os próximos cinco anos.

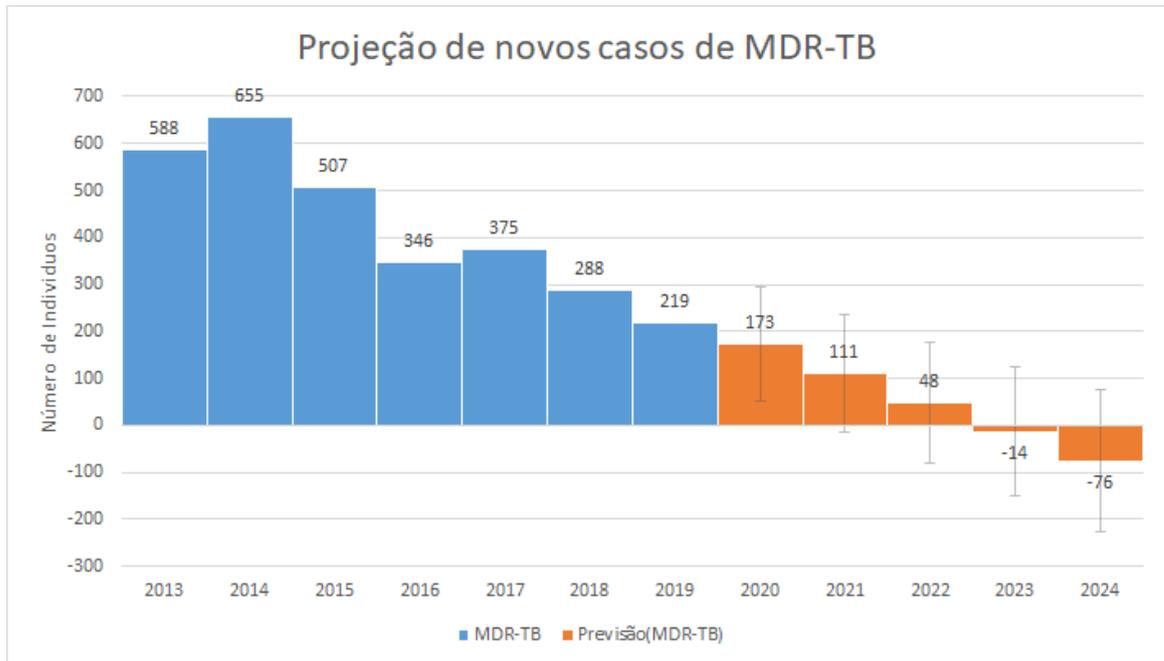


Figura 24. Projeção de indivíduos com MDR-TB para os próximos cinco anos.

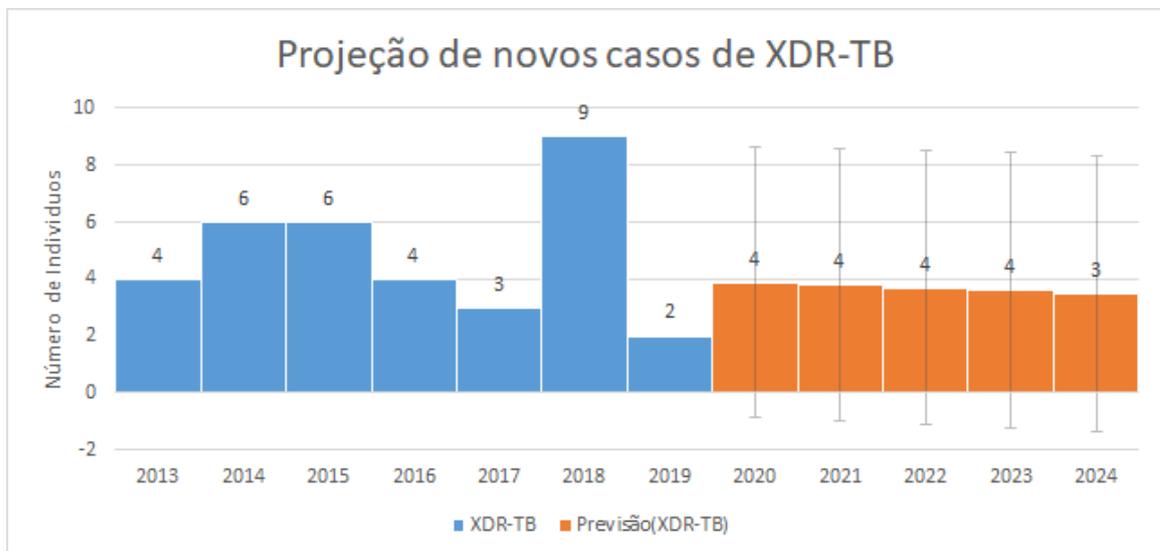


Figura 25. Projeção de indivíduos com XDR-TB para os próximos cinco anos.

9.5 Resultados

A tabela 3 apresenta as estimativas da população elegível e AIO considerando o custo de tratamento sem BDQ durante cinco anos com taxa de difusão de 100% como ocorre atualmente no SUS (Cenário base). Para RR-TR no primeiro seriam gastos R\$ 7 milhões e no quinto ano cerca de 38 milhões, para MDR-TB no primeiro ano seriam gastos

R\$ 1 milhão e cerca de R\$ 5 milhões no final do quinto ano, por fim no XDR-TB no primeiro ano seria gasto R\$ 37 mil e no quinto ano R\$ 188 mil ao final do quinto ano (Tabela 3).

Tabela 3. Análise de impacto orçamentário dos tratamentos sem BDQ para o tratamento da RR-TB, MDR-TB e XDR-TB (Cenário Base).

PERÍODO PROJETADO	TRATAMENTO RR-TB	TRATAMENTO MDR-TB	TRATAMENTO XDR-TB
2020	R\$ 7.057.496,72	R\$ 1.802.098,81	R\$ 37.842,74
2021	R\$ 6.750.126,63	R\$ 845.792,97	R\$ 37.301,97
2022	R\$ 7.531.678,26	R\$ 986.836,51	R\$ 37.493,57
2023	R\$ 8.313.229,88	R\$ 1.053.502,47	R\$ 37.687,93
2024	R\$ 9.094.781,51	R\$ 1.149.863,65	R\$ 37.885,06
Total	R\$ 38.747.313,01	R\$ 5.838.094,40	R\$ 188.211,28

Com o objetivo de estimar o impacto orçamentário incremental com a introdução da BDQ, foram criados dois cenários adotando o custo de tratamento do esquema com BDQ que utiliza o preço sem variação, com taxa de difusão de 100%, no Quadro 14 e outro cenário com o custo de tratamento fazendo uma variação da taxa inicial de difusão da BDQ de 30%, com incrementos anuais de 10% até atingir 70% de difusão no quinto ano de incorporação. Em contrapartida, nos mesmos cenários e de forma simultânea há uma redução gradativa da taxa de difusão do tratamento sem BDQ de 30% no primeiro ano com reduções anuais de 10% até atingir 30% no ano 2024 (Quadro 15).

A tabela 14 abaixo apresenta as estimativas de impacto orçamentário total da introdução da BDQ sem taxas de difusão. Na mesma tabela é apresentado também o impacto orçamentário incremental quando comparado aos respectivos valores anuais do cenário base com tratamento de todos os pacientes estimados. Para os pacientes com RR-TB, o impacto incremental nos anos seria de R\$ 936 mil ao final do quinto ano, para MDR-TB teria uma economia de -R\$44 mil no quinto ano e para XDR-TB seria R\$ 188 mil.

Com as variações das taxas de difusão no mercado, a incorporação da BDQ para pacientes com RR-TB geraria uma economia de -R\$ 1 milhão ao final do quinto ano, já para MDR-TB o SUS teria um gasto de R\$ 110 mil no quinto ano e para XDR-TB um custo adicional de R\$ 4 mil.

Quadro 14. Impacto orçamentário total e incremental do esquema sem BDQ e com BDQ para o tratamento de pacientes com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.

Ano	Tratamento com BDQ em RR-TB	Tratamento sem BDQ em RR-TB	Custo Incremental	Tratamento com BDQ em MDR-TB	Tratamento sem BDQ em MDR-TB	Custo Incremental	Tratamento com BDQ em XDR-TB	Tratamento sem BDQ em XDR-TB	Custo Incremental
2020	R\$ 7.241.467,06	R\$ 7.057.496,72	R\$ 183.970,34	R\$ 1.661.244,61	R\$ 1.802.098,81	-R\$ 140.854,20	R\$ 45.996,90	R\$ 37.842,74	R\$ 8.154,16
2021	R\$ 6.910.455,06	R\$6.750.126,63	R\$ 160.328,43	R\$ 865.882,17	R\$ 845.792,97	R\$ 20.089,20	R \$38.174,19	R\$ 37.301,97	R\$ 872,22
2022	R\$ 7.710.570,04	R\$ 7.531.678,26	R\$ 178.891,78	R\$ 1.010.275,77	R\$ 986.836,51	R\$ 23.439,26	R\$ 38.370,26	R\$ 37.493,57	R\$ 876,70
2023	R\$ 8.510.685,01	R\$ 8.313.229,88	R\$ 197.455,12	R\$ 1.078.525,17	R\$1.053.502,47	R\$ 25.022,70	R\$ 38.569,17	R\$ 37.687,93	R\$ 881,24
2024	R\$ 9.310.799,98	R\$ 9.094.781,51	R\$ 216.018,47	R\$ 1.177.175,11	R\$1.149.863,65	R\$ 27.311,46	R\$ 38.770,91	R\$ 37.885,06	R\$ 885,85
Total	R\$ 39.683.977,15	R\$ 38.747.313,01	R\$ 936.664,14	R\$ 5.793.102,82	R\$5.838.094,40	-R\$ 44.991,58	R\$ 199.881,45	R\$ 188.211,28	R\$ 11.670,17

Quadro 15. Impacto orçamentário total e incremental do esquema sem BDQ e com BDQ para o tratamento de pacientes com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB com variação da taxa de difusão.

Ano	Taxa de difusão	Tratamento com BDQ em RR-TB	Tratamento sem BDQ em RR-TB	Custo Incremental	Tratamento com BDQ em MDR-TB	Tratamento sem BDQ em MDR-TB	Custo Incremental	Tratamento com BDQ em XDR-TB	Tratamento sem BDQ em XDR-TB	Custo Incremental
2020	30%	R\$2.172.440,12	R\$ 4.940.247,71	-R\$2.767.807,59	R\$498.373,38	R\$1.261.469,17	-R\$763.095,79	R\$13.799,07	R\$26.489,92	-R\$12.690,85
2021	40%	R\$2.764.182,03	R\$4.050.075,98	R\$1.285.893,96	R\$346.352,87	R\$507.475,78	-R\$161.122,91	R\$15.269,68	R\$22.381,18	-R\$7.111,51
2022	50%	R\$3.855.285,02	R\$3.765.839,13	R\$ 89.445,89	R\$505.137,88	R\$394.734,60	R\$110.403,28	R\$19.185,13	R\$18.746,78	R\$438,35
2023	60%	R\$5.106.411,00	R\$3.325.291,95	R\$1.781.119,05	R\$647.115,10	R\$316.050,74	R\$331.064,36	R\$23.141,50	R\$15.075,17	R\$8.066,33
2024	70%	R\$6.517.559,99	R\$2.728.434,45	R\$3.789.125,53	R\$824.022,58	R\$229.972,73	R\$594.049,85	R\$27.139,64	R\$11.365,52	R\$15.774,12
Total		R\$20.415.878,15	R\$18.809.889,22	-R\$1.605.988,93	R\$2.821.001,81	R\$ 2.709.703,02	R\$111.298,79	R\$98.535,02	R\$94.058,58	R\$4.476,45

9.6 Limitações e pressupostos

O modelo realizado possui algumas limitações, tais como: não foram realizadas análises determinísticas e probabilísticas, pois apenas foram feitos cenários alternativos ao case base; o modelo foi estático; só foram analisados os tratamentos mais usados da base SITETB; a base SITETB é uma base administrativa e os resultados podem estar subestimados; para XDR-TB usamos os maiores valores das projeções, pois existia um cenário sem casos novo, assim existem incertezas na quantidade de novos pacientes vivendo com XDR-TB; pode haver incertezas nos custos, pois o modelo não contempla as variações cambiais do dólar americano nos últimos meses (apenas a média da variação foi usada); a posologia, conforme o peso, não foi variada em cenários alternativos.

10. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Foram realizadas buscas, nas principais agências de ATS internacionais, sobre as recomendações a respeito do tratamento de TB com BDQ, as quais estão descritas abaixo.

- ***National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE)***

Não foram encontrados resultados na pesquisa conduzida no NICE (17).

- ***Scottish Medicines Consortium (SMC)***

Não foram encontrados resultados na pesquisa conduzida no SMC (18).

- ***All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)***

A BDQ foi recomendada, no ano de 2015, como uma opção de tratamento no *National Health Service* do País de Gales, para pacientes adultos com TB-MDR com resistência ou tolerabilidade aos tratamentos anteriores administrados (19).

- ***Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)***

A BDQ foi recomendada, no ano de 2018, pela INFARMED para pacientes adultos como parte do tratamento para MDR-TB com resistência ou tolerabilidade aos tratamentos anteriores administrados (20).

- ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)***

A CADTH não avaliou o medicamento ainda, porém foi publicada uma resposta rápida para avaliar estudos sobre a eficácia clínica das intervenções usadas para tratar ou gerenciar pacientes com TB, bem como diretrizes baseadas em evidências. Nove revisões sistemáticas (oito com meta-análise) e quatro diretrizes baseadas em evidências foram identificadas em relação ao tratamento ou manejo de indivíduos com TB. Não foram identificadas avaliações relevantes de ATS (21).

- **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)**

Não foram encontrados resultados na pesquisa conduzida no PBAC (22).

- **Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)**

A BDQ foi recomendada, no ano de 2016, pela PHARMAC para o tratamento de pacientes com XDR-TB. A TB-XDR seja rara na Nova Zelândia, porém existem evidências do aumento dos casos no país. Além disso, na consulta pública realizada pelo PHARMAC, considerou-se o uso da BDQ para pacientes com MDR-TB para os casos de intolerância ou resistência aos tratamentos anteriores administrados (23).

10.1 Outras recomendações

- **World Health Organization (WHO)**

A WHO recomenda o uso da BDQ em pacientes com MDR-TB/RR-TB em regimes de tratamento mais longos. Além disso, a BDQ deve ser incluída em esquemas mais longos em pacientes com TB-MDR ≥ 18 anos (recomendação forte, certeza moderada nas estimativas de efeito). A BDQ também pode ser incluída em regimes mais longos de MDR-TB para pacientes com idades entre seis e 17 anos, porém a certeza é muito baixa (12).

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração do monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), foram realizadas estratégias de busca estruturadas nas plataformas *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da RR-TB, MDR-TB e XDR-TB. Utilizaram-se os termos: “*tuberculosis, Rifampicin-resistant*”, “*tuberculosis Rifampicin-resistant*”, “*RR tuberculosis*”, “*RR-TB*”, “*tuberculosis, multidrug-resistant*”, “*multi-drug resistant tuberculosis*”, “*MDR-TB*”, “*multidrug-resistant TB*”, “*MDR tuberculosis*”, “*tuberculosis, extremely drug resistant*”, “*extensively drug resistant tuberculosis*” e “*XDR-TB*”.

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

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

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se cinco tecnologias para compor o esquema terapêutico do tratamento da tuberculose (Quadro 16).

Quadro 16. Medicamentos em fase 3 ou 4 de pesquisa clínica para tratamento da RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.

CANAMICINA
A canamicina é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos. Atualmente, a autorização de comercialização foi cancelada pelas agências EMA e FDA. Não possui registro na Anvisa. Já no ClinicalTrials.gov, são quatro ensaios clínicos cadastrados ativos, fase 3, que incluíram a canamicina no esquema de tratamento da TB-MDR e TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2020.
CICLOSERINA
A cicloserina é um antibiótico sintetizado a partir da <i>Streptomyces orchidaceus</i> , registrado no FDA desde 1964 para tratamento da hanseníase. Atualmente, está sendo estudado para tratamento da TB-MDR e TB-XDR. Para esta indicação clínica, não possui registro nas agências reguladoras pesquisadas para elaboração desta seção. No ClinicalTrials.gov existe um ensaio clínico cadastrado ativo, fase 4, que incluiu a cicloserina no esquema de tratamento da TB-MDR e TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2021.
SUTEZOLIDA
A sutezilida é um antibiótico oxazolidinona, derivado da linezolida, que está em fase de teste para o tratamento da TB-XDR. Atualmente não possui registro, para tratamento da TB-MDR e TB-XDR, em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas. No ClinicalTrials.gov existe um ensaio clínico cadastrado ativo, fase 4, que incluiu a cicloserina no esquema de tratamento da TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2021.
PRETOMANIDE
O pretomanide é um antimicrobiano da classe dos nitroimidazólicos. Registrado no FDA em agosto de 2019 para tratamento da TB-MDR e TB-XDR. Nas agências EMA e Anvisa, até a presente data, não possui registro. No ClinicalTrials.gov existe um ensaio clínico de fase 3 concluído, sete de fase 3 ativos e um de fase 4 recrutando, que incluíram o pretomanide no esquema de tratamento da TB-MDR e TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2021.
PROTIONAMIDA
A protionamida é uma tioamida derivada do ácido isonicotínico, análoga propílica da etionamida. Atualmente não possui registro, para tratamento da TB-MDR e TB-XDR, em nenhuma das agências reguladoras pesquisadas. No ClinicalTrials.gov existem três ensaios clínicos cadastrados ativos, fase 3, que incluíram a protionamida no esquema de tratamento da TB-MDR e TB-XDR, com previsão de conclusão a partir de dezembro de 2021.

Fontes: www.anvisa.gov.br (24); www.clinicaltrials.gov (25); Cortellis™ (26); www.ema.europa.eu (27); www.fda.gov (28); www.who.int .
Atualizado em: 27/12/2019.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; TB-MDR – tuberculose multidroga resistente; TB-XDR – tuberculose extensivamente resistente.

Ressalta-se que todos os medicamentos detectados no MHT foram citados no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (1) e no manual de tratamento da tuberculose drogarresistente da OMS (12), exceto o pretomanida.

12. IMPLEMENTAÇÃO

Devido aos eventos adversos relatados no ensaio clínico, principalmente as alterações as ondas QT no eletrocardiograma, os pacientes podem ter problemas cardíacos. No sentido de reduzir o risco de problemas cardíacos e possíveis óbitos, todos os pacientes tratados com BDQ devem receber acompanhamento médico, preferencialmente por um cardiologista, e ter acesso aos exames necessários para o controle dos possíveis acometimentos cardíacos. Nesse sentido, recomenda-se a criação de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tuberculose, para estabelecer os critérios para o tratamento preconizado; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento, com verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS e a critérios de descontinuação do tratamento.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário apontam para incertezas quanto ao incremento dos recursos necessários para a incorporação da nova tecnologia no SUS.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento para TB, independente da fase da doença, é realizado com antimicrobianos que interferem no sistema enzimático do BK ou que bloqueiam a síntese de algum metabólito essencial para o crescimento da *M. tuberculosis*. Segundo a RENAME (11) e as recomendações de tratamento do manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil (1), o SUS, disponibiliza os seguintes fármacos para o tratamento da TB: levofloxacino, moxifloxacino, amicacina, capreomicina, etionamida, terizidona, linezolida, clofazimina, pirazinamida, etambutol, isoniazida, paraminossalicílico e rifampicina. Os esquemas terapêuticos da TB compreendem duas etapas: a intensiva (ou de ataque), e a de manutenção.

O tratamento atual para RR-TB deve ser realizado com oito meses com capreomicina três vezes na semana associado a levofloxacino, terizidona, etambutol e pirazinamida (8 Cm₃ Lfx Trd E Z) seguido de dez meses de tratamento com levofloxacino associado terizidona e etambutol uma vez na semana (10 Lfx Trd E¹). Na MDR-TB, o tratamento é guiado pela resistência aos tratamentos anteriores. Para a resistência aos tratamentos de rifampicina associado a isoniazida e etambutol o tratamento deve ser feito com oito meses com capreomicina três vezes na semana associado a levofloxacino, terizidona, etionamida e pirazinamida (8 Cm₃ Lfx Trd Et Z) seguido de dez meses de tratamento com levofloxacino associado terizidona e etionamida uma vez na semana (10 Lfx Trd Et¹). Para o tratamento de TB-XDR com falha aos tratamentos com o esquema de 8 Cm₃ Lfx Trd E Z mais 10 Lfx Trd E ou com o esquema de 8 Cm₃ Lfx Trd Et Z mais 10 Lfx Trd Et deve-se tratar com oito meses de amicacina três vezes na semana associado a moxifloxacino, linezolida, clofazimina, ácido paraminossalicílico e isoniazida em altas doses, seguido de quatro meses de moxifloxacino, linezolida, clofazimina, ácido paraminossalicílico e isoniazida em altas doses e por fim seis meses de moxifloxacino, linezolida, clofazimina, ácido paraminossalicílico e isoniazida em altas doses uma vez na semana (8 Am₃ Mfx Lzd Cfz PAS H^h/4 Mfx Lzd Clz PAS H^h/6 Mfx Lzd Cfz PAS H^{h1}).

A revisão sistemática com NMA conduzida por Wang e col. (2015) (18), recuperada na revisão sistematizada, sugere que a BDQ e os demais comparadores (delamanida, metronidazol, moxifloxacino e levofloxacino) não possuem diferenças entre si, porém com limitações metodológicas importantes: I) confiabilidade moderada pelo AMSTAR 2; II) os intervalos de credibilidade foram amplos e ultrapassaram a linha de não efeito para os dois desfechos avaliados: sucesso no tratamento e reversão na cultura do escarro; os autores não informaram qual modelagem escolhida para relatar os resultados da NMA (se foi realizada por efeitos fixos ou aleatório) o que deixa dúvidas em relação aos pressupostos matemáticos utilizados, uma vez que os resultados podem ser distintos a depender da modelagem escolhida.

O ECR, TMC207, foi considerado com alto risco de viés, pela ferramenta RoB 2.0, pois alguns desfechos não foram planejados realizada no estudo de extensão. Além disso, todos os desfechos foram realizados pela análise por protocolo (excetuando-se o EA para morte que foi realizado pela ITT). No ECR, a BDQ associada ao tratamento padrão mostrou-se mais eficaz do que o grupo placebo associado ao tratamento padrão para a conversão da cultura do escarro. Em relação à segurança, foram observadas um maior número de mortes e episódios de náusea nos pacientes tratados com BDQ associada ao tratamento padrão em comparação ao tratamento com o placebo associado ao tratamento padrão.

Foram recuperadas sete coortes na revisão sistematizada. Do ponto de vista dos resultados, o estudo conduzido por Schnippel e col. (2018) apresentou achados sobre a sobrevida estaticamente significativa favorecendo aos pacientes tratados com BDQ. Os resultados não foram estatisticamente significantes para os modelos de efeitos aleatórios para os pacientes tratados com BDQ em comparação ao grupo de tratamento sem BDQ para os desfechos: sucesso no tratamento, tratamento completo, cura, conversão da cultura do escarro e morte. No entanto, os desfechos foram estatisticamente significantes e favoreceram o tratamento com a BDQ, inclusive com um menor números de mortes, em comparação ao tratamento sem BDQ na meta-análise de efeitos fixos. Vale salientar, que foram realizadas análises de subgrupos com o ECR, TMC207, que avaliou eficácia e segurança da BDQ associado ao tratamento padrão em comparação ao grupo com placebo associado ao tratamento padrão em até 120 semanas para os desfechos de conversão da cultura do escarro, cura e segurança (mortalidade), porém não mudaram a direção dos resultados nas duas modelagem da meta-análise.

Na análise custo-efetividade realizada, utilizando-se como desfecho paciente curado, os tratamentos com BDQ comparados aos tratamentos do SUS sem BDQ foram dominados. Além disso, na análise determinística, o modelo apresentou uma amplitude alta da RCEI de (-R\$ 1.478.908,05 a R\$ 30.871,17). Em relação a análise probabilística, apenas 48% dos cenários se concentram abaixo da referência de R\$ 30.000,0, assim a probabilidade da BDQ ser seja custo-efetiva é baixa.

A AIO, para os pacientes com RR-TB, variou entre R\$ 936 mil no caso base a uma economia de -R\$ 1 milhão no cenário alternativo ao final do quinto ano, para MDR-TB variou entre uma economia de -R\$44 mil no caso base a um custo de R\$ 110 mil ao final do quinto ano no cenário alternativo e para XDR-TB variou entre um custo adicional de R\$ 188 mil no caso base a um custo adicional de R\$ 4 mil ao final do quinto ano no cenário alternativo.

As experiências internacionais demonstram que três agências de ATS se posicionaram de maneira favorável a incorporação da BDQ, são elas: AWMSG para MDR-TB, INFARMED para MDR-TB e Nova Zelândia para MDR-TB e XDR-TB. A agência canadense, CADTH, publicou uma revisão rápida que elenca nove revisões sistemáticas e quatro diretrizes que

tratam sobre o tema TB, mas ainda não foi realizada uma recomendação. As agências PBAC, SMC e NICE também não avaliaram a BDQ para TB.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 87ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 03 e 04 de junho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da bedaquilina para pacientes com tuberculose resistente à rifampicina (RR-TB), tuberculose multirresistente (MDR-TB) e tuberculose extensivamente resistente a medicamentos (XDR-TB), condicionada ao monitoramento e apresentação dos dados de vida real, efetividade e segurança, da utilização da bedaquilina pela população brasileira e conforme critérios estabelecidos em protocolo do Ministério da Saúde.

Para tomar a decisão a Conitec considerou os seguintes aspectos: I) A complexidade na montagem de esquemas de tratamento com quatro (ou cinco) medicamentos inéditos para tuberculose, pois após resposta inadequada é preciso substituir todos os fármacos do esquema; II) Os pacientes que possuem resposta inadequada ao tratamento com Isoniazida e Rifampicina não têm outros medicamentos tão eficazes para outras etapas do tratamento; III) A questão sanitária para a população, pelo risco de disseminação da tuberculose pelos pacientes com resistência, tendo a bedaquilina potencial para negatização da cultura mais rapidamente e menor transmissão da doença; IV) Seria mais uma opção de medicamento oral no grupo A, além de levofloxacino ou moxifloxacino; V) Após resposta inadequadas aos tratamentos disponíveis, atualmente no SUS, os pacientes apresentam limitação em medicamentos efetivos disponíveis, pela resistência cruzada entre as classes medicamentosas e as limitações terapêuticas; VI) Os medicamentos injetáveis possuem baixa adesão, bem como um grande número de eventos adversos graves, irreversíveis e resposta inadequada, pois o tratamento é longo; VII) Possibilidade de tratamentos totalmente orais, sem a necessidade de uso de injetáveis, favorecendo a adesão ao tratamento, principalmente em populações consideradas mais vulneráveis, como população em situação de rua ou privadas de liberdade; VIII) O impacto orçamentário não demonstrou um grande aporte de recursos, pois são poucos pacientes que seriam elegíveis ao tratamento da bedaquilina; IX) Em alguns cenários a bedaquilina demonstrou economia de recursos.

12. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Biblioteca Virtual de Saúde. 2019 [citado 17 de outubro de 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
2. Chai Q, Zhang Y, Liu CH. : An Adaptable Pathogen Associated With Multiple Human Diseases. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 15 de maio de 2018;8:158. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2018.00158>
3. CDC. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know, Sixth Edition [Internet]. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). 2013 [citado 18 de outubro de 2019]. Disponível em: https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf
4. Shiloh MU. Mechanisms of mycobacterial transmission: how does Mycobacterium tuberculosis enter and escape from the human host. *Future Microbiol* [Internet]. dezembro de 2016;11:1503–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2016-0185>
5. Zuñiga J, Torres-García D, Santos-Mendoza T, Rodriguez-Reyna TS, Granados J, Yunis EJ. Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 17 de maio de 2012;2012:193923. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/193923>
6. OMS. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. Organização Mundial em Saúde (OMS). 2019 [citado 21 de outubro de 2019]. Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
7. MS. Boletim Epidemiológico 09 - Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) | Ministério da Saúde (MS). 2019 [citado 21 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>
8. MS. Casos de Tuberculose - Desde 2001 - Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) [Internet]. Informações de Saúde (TABNET) - Ministério da Saúde (MS). 2019 [citado 22 de outubro de 2019]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=31009407&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tuberc>
9. BRASIL. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). 2019 [citado 22 de setembro de 2019]. Disponível em: <http://www.sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada>
10. Olaru ID, von Groote-Bidlingmaier F, Heyckendorf J, Yew WW, Lange C, Chang KC. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective. *Eur Respir J* [Internet]. abril de 2015;45(4):1119–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00162314>
11. MS. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) [Internet]. Ministério da Saúde (MS). 2018 [citado 11 de janeiro de 2019]. Disponível em:

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>

12. WHO. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. World Health Organization (WHO). 2019 [citado 11 de janeiro de 2019]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>
13. ANVISA. SIRTURO® (bedaquilina) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Consultas medicamentos. 2019 [citado 9 de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351066970201775/?substancia=25413>
14. Singh P, Kumari R, Lal R. Bedaquiline: Fallible Hope Against Drug Resistant Tuberculosis. *Indian J Microbiol* [Internet]. dezembro de 2017;57(4):371–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12088-017-0674-0>
15. GDF. January 2020 Medicines Catalog [Internet]. Stop TB Partnership | Global Drug Facility (GDF). 2020 [citado 3 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <http://stoptb.org/gdf/>
16. BC. Banco Central do Brasil - Cotações e boletins [Internet]. Banco Central do Brasil (BC). 2020 [citado 3 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
18. Wang H, Zhang X, Bai Y, Duan Z, Lin Y, Wang G, et al. Comparative efficacy and acceptability of five anti-tubercular drugs in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a network meta-analysis. *J Clin Bioinforma* [Internet]. 28 de abril de 2015;5:5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13336-015-0020-x>
19. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 4 de junho de 2009;360(23):2397–405. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808427>
20. ClinicalTrials. TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB) [Internet]. ClinicalTrials. 2007 [citado 11 de junho de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449644>
21. ClinicalTrials. To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB [Internet]. ClinicalTrials. 2009 [citado 11 de junho de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910871>
22. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* [Internet]. 21 de agosto de 2014;371(8):723–32. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
23. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D’Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J* [Internet]. maio de 2017;49(5). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
24. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, et al. Long-term outcome and

safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* [Internet]. março de 2017;49(3). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01799-2016>

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

26. Ndjeka N, Schnippel K, Master I, Meintjes G, Maartens G, Romero R, et al. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen. *Eur Respir J* [Internet]. dezembro de 2018;52(6). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01528-2018>

27. Olayanju O, Limberis J, Esmail A, Oelofse S, Gina P, Pietersen E, et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *Eur Respir J* [Internet]. maio de 2018;51(5). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00544-2018>

28. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. setembro de 2018;6(9):699–706. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018302352>

29. Zhao Y, Fox T, Manning K, Stewart A, Tiffin N, Khomo N, et al. Improved Treatment Outcomes With Bedaquiline When Substituted for Second-line Injectable Agents in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 24 de abril de 2019;68(9):1522–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy727>

30. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 7 de junho de 2012;366(23):2151–60. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112433>

31. Clinicaltrials. A Placebo-controlled, Phase 2 Trial to Evaluate OPC 67683 in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB) [Internet]. Clinicaltrials. 2015 [citado 11 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685360?term=A+Placebo-controlled%2C+Phase+2+Trial+to+Evaluate+OPC+67683+in+Patients+With+Pulmonary+Sputum+Culture-positive%2C+Multidrug-resistant+Tuberculosis&draw=2&rank=1>

32. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V Jr, Ticona E, Segura P, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. março de 2019;7(3):249–59. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018304260>

33. Clinicaltrials. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis [Internet]. Clinicaltrials. 2019 [citado 11 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670?term=delamanid&recrs=e&draw=2&rank=1>

34. Clinicaltrials. Metronidazole for Pulmonary Tuberculosis (South Korea) [Internet]. Clinicaltrials. 2019 [citado 6 de outubro de 2013]. Disponível em:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00425113?term=Metronidazole+for+pulmonary+tuberculosis+%28South+Korea%29&draw=2&rank=1>

35. Carroll MW, Jeon D, Mountz JM, Lee JD, Jeong YJ, Zia N, et al. Efficacy and safety of metronidazole for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. agosto de 2013;57(8):3903–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00753-13>
36. Conde MB, Efron A, Loredó C, De Souza GRM, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* [Internet]. abril de 2009;373(9670):1183–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609603330>
37. Clinicaltrials. Moxifloxacin As Part of a Multi-Drug Regimen For Tuberculosis [Internet]. Clinicaltrials. 2019 [citado 9 de janeiro de 2008]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00082173>
38. Koh W-J, Lee SH, Kang YA, Lee C-H, Choi JC, Lee JH, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1o de outubro de 2013;188(7):858–64. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201303-0604OC>
39. Clinicaltrials. Comparison of the Effect Between Levofloxacin and Moxifloxacin Among MDR-TB Patients [Internet]. Clinicaltrials. 2019 [citado 10 de janeiro de 2012]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01055145>
40. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [Internet]. *BMJ*. 2017. p. j4008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>
41. 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* [Internet]. 28 de agosto de 2019;366:l4898. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>
42. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital Research Institute. 2019 [citado 22 de novembro de 2019]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
43. Hartling L, Hamm M, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, et al. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536612>
44. Rice K, Higgins JPT, Lumley T. A re-evaluation of fixed effect(s) meta-analysis [Internet]. Vol. 181, *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*. 2018. p. 205–27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/rssa.12275>
45. Ministério da Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica 2a edição [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). 2014 [citado 3 de setembro de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf
46. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation

47. MS. PORTARIA No 3.270, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2019. Fixa o valor do incentivo de custeio referente à implantação de Agentes Comunitários de Saúde (ACS) [Internet]. Ministério da Saúde. 2019 [citado 30 de março de 2020].

Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-3.270-de-11-de-dezembro-de-2019-232941903>

48. BPS. Relatório Público (medicamentos, materiais médico-hospitalares e gases medicinais) [Internet]. Banco de Preços em Saúde (BPS). 2020 [citado 30 de março de 2020]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>

49. MS. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) [Internet]. SITETB. 2020 [citado 30 de março de 2020]. Disponível em: <http://sitetb.saude.gov.br/index.html>

50. TreeAge Software, LLC. TreeAge Pro 2019, R1. Software TreeAge, Williamstown, MA [Internet]. TreeAge Software, LLC. 2020 [citado 24 de março de 2020]. Disponível em: <http://www.treeage.com>

51. MS. Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Ministério da Saúde. 2014 [citado 31 de março de 2020]. Disponível em: https://www.google.com/search?q=diretriz+impacto+or%C3%A7amentario&rlz=1C1CHBD_pt-PTBR892BR892&oq=diretriz+de+impac&aqs=chrome.1.69i57j0j69i64l3.7154j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8

52. NICE. Bedaquiline [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2019 [citado 13 de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/search?q=Bedaquiline>

53. SMC. Bedaquiline [Internet]. Scottish Medicines Consortium (SMC). 2019 [citado 13 de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=sirturo&from=&>

54. AWMSG. Bedaquiline (Sirturo®) Reference No. 1334 [Internet]. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). 2018 [citado 13 de dezembro de 2019]. Disponível em: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1334>

55. INFARMED. Relatório de Avaliação Prévia do Medicamento para uso Humano em Meio Hospitalar [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). 2018 [citado 13 de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Sirturo+%28Bedaquilina%29+2018/51aa1fc1-c017-4c6e-945b-359994729764?version=1.0>

56. CADTH. Interventions for the Treatment or Management of Tuberculosis: Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2019 [citado 13 de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RA1045%20TB%20Treatment%20Final.pdf>

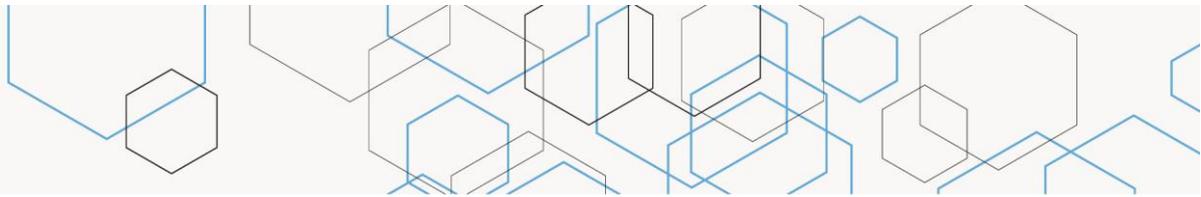
57. PBAC. Bedaquiline [Internet]. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). 2019 [citado 13 de dezembro de 2019]. Disponível em: <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=Bedaquiline&collection=health&profile=pbs&Submit=>

58. PHARMAC. Decision to list bedaquiline (Sirturo) and siltuximab (Sylvant) for rare disorders [Internet]. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). 2016 [citado 13 de dezembro de 2019]. Disponível em:



<https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-05-12-bedaquiline-siltuximab-rare-disorders/>

59. ANVISA. Consulta a Medicamentos e Hemoderivados [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2020 [citado 2 de janeiro de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>
60. Clinicaltrials. Clinicaltrials [Internet]. Clinicaltrials. 2020 [citado 2 de janeiro de 2020]. Disponível em: www.clinicaltrials.gov
61. Cortellis. Cortellis - Clarivate Analytics [Internet]. Cortellis. 2020 [citado 2 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
62. EMA. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2020 [citado 2 de janeiro de 2020]. Disponível em: www.ema.europa.eu
63. FDA. Food and Drug Administration [Internet]. Food and Drug Administration (FDA). 2020 [citado 2 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>

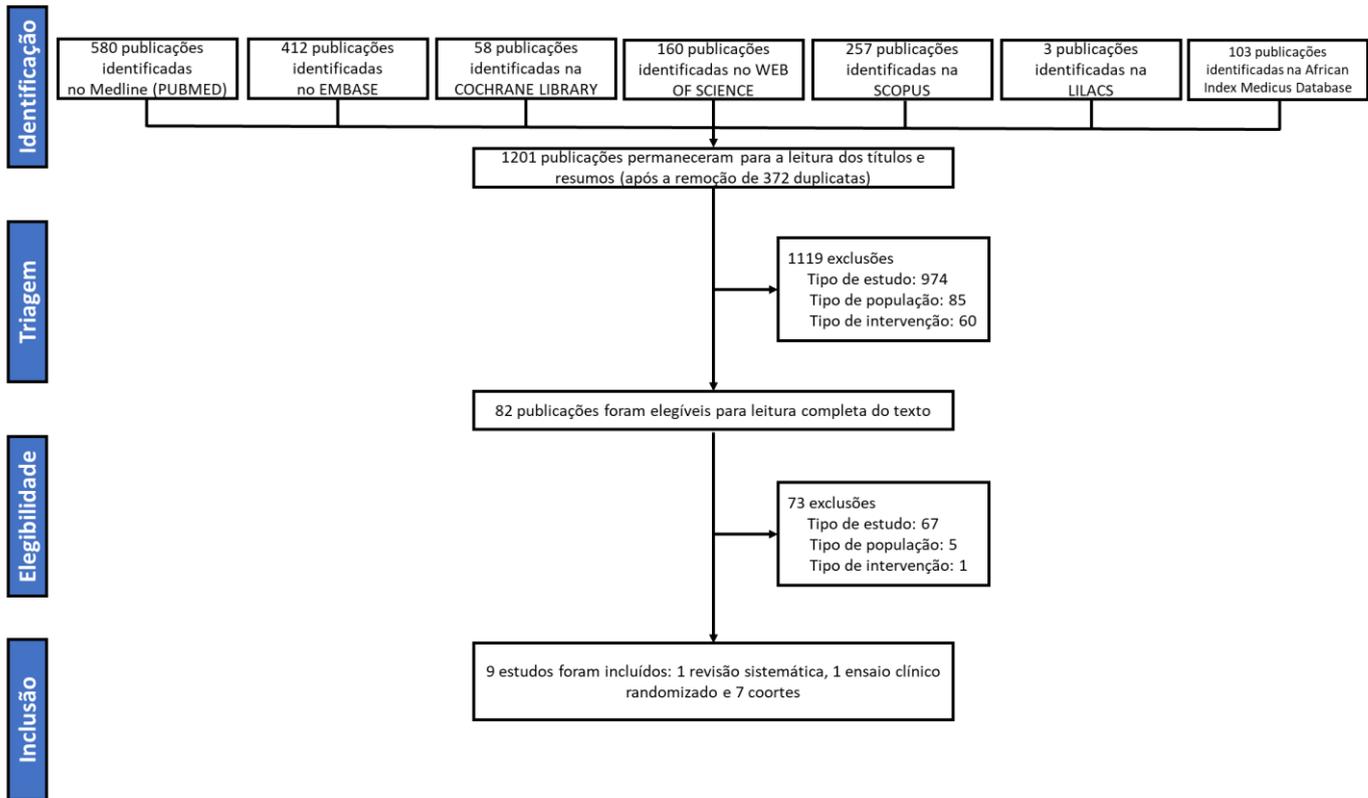


APÊNDICE

1. Plataformas de buscas e estratégias utilizadas pela SE da Conitec.

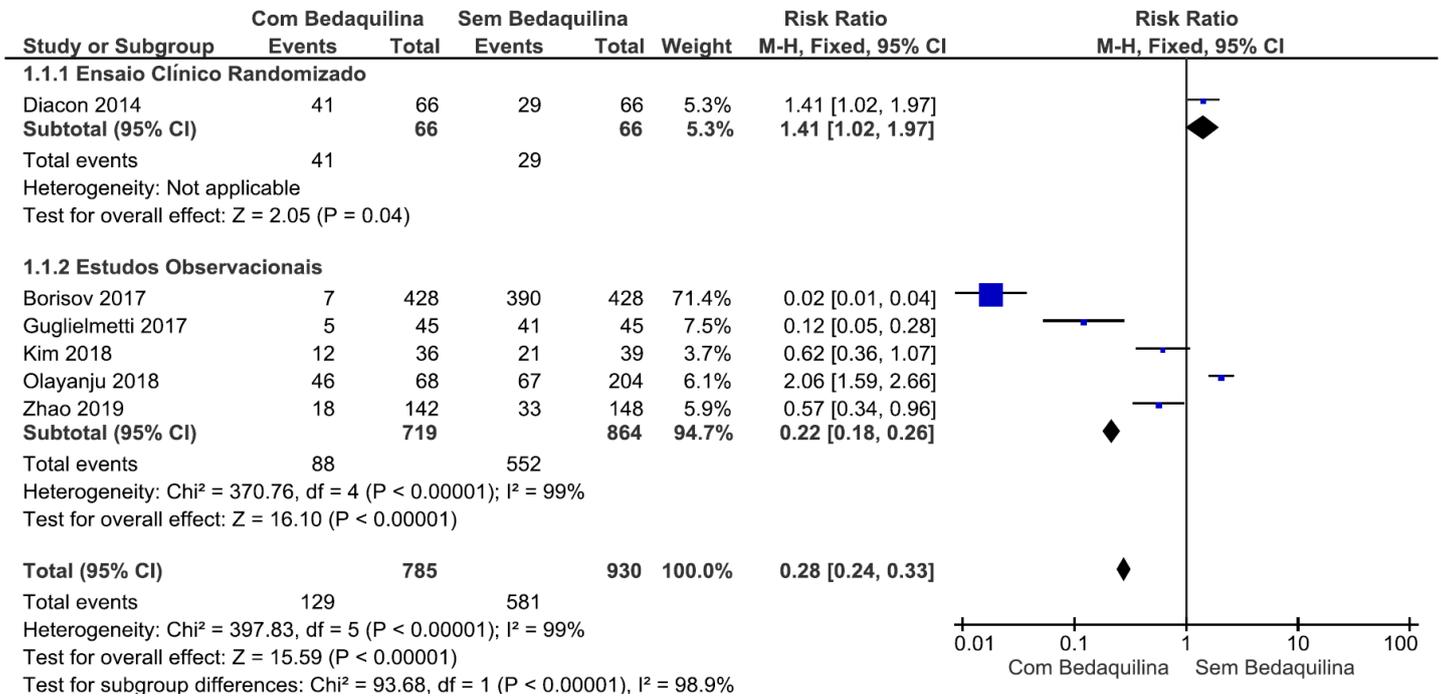
Plataformas de Busca	Estratégia de Busca Agosto de 2019	Resultados
Pubmed (MEDLINE)	((("Tuberculosis"[Mesh]) OR (Tuberculosis OR Tuberculoses OR Koch's Disease OR Koch Disease OR Kochs Disease OR Mycobacterium tuberculosis Infection OR Infection, Mycobacterium tuberculosis OR Infections, Mycobacterium tuberculosis OR Mycobacterium tuberculosis Infections))) AND (("Bedaquiline" [Supplementary Concept]) OR (Bedaquiline OR 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-dimethylamino-2-(3-fluorophenyl)-1-phenyl-butan-2-ol OR bedaquiline fumarate OR R207910 OR TMC207 OR AIDS222088 OR AIDS-222089 OR Sirturo)))	580
EMBASE	#1 ('tuberculosis'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis infection' OR 'active tuberculosis' OR 'chronic tuberculosis' OR 'minimal tuberculosis' OR 'minimum tuberculosis' OR 'tuberculosis' OR 'tuberculosis, cardiovascular' OR 'tuberculosis, endocrine' OR 'tuberculous infection' OR 'tuberculous lesion') #2 ('bedaquiline'/exp OR '1 (6 bromo 2 methoxy 3 quinoliny) 4 dimethylamino 2 (1 naphthyl) 1 phenyl 2 butanol' OR '1 (6 bromo 2 methoxyquinolin 3 yl) 4 (dimethylamino) 2 (naphthalen 1 yl) 1 phenylbutan 2 ol' OR '6 bromo alpha [2 (dimethylamino) ethyl] 2 methoxy alpha (1 naphthalenyl) beta phenyl 3 quinolineethanol' OR '6 bromo alpha [2 (dimethylamino) ethyl] 2 methoxy alpha (1 naphthyl) beta phenyl 3 quinolineethanol' OR 'bedaquiline' OR 'bedaquiline fumarate' OR 'r 207910' OR 'r 403323' OR 'r207910' OR 'r403323' OR 'sirturo' OR 'tmc 207' OR 'tmc207') #3 #1 AND #2 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	412
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Tuberculosis] explode all trees #2 (Tuberculosis) #3 (Tuberculoses) #4 (Mycobacterium tuberculosis Infections) #5 (Infections, Mycobacterium tuberculosis) #6 (Koch's Disease) #7 (Kochs Disease) #8 (Mycobacterium tuberculosis Infection) #9 (Infection, Mycobacterium tuberculosis) #10 (Koch Disease) #11 {OR #1-#10} #12 (Bedaquiline) #13 (Bedaquiline fumarate) #14 (Sirturo) #15 {OR #12-#14} #16 #11 and #15	58
WEB OF SCIENCE	# 1 TI=(Tuberculoses) # 2 TI=(Koch Disease) # 3 TI=(Mycobacterium tuberculosis Infection) # 4 #1 OR #2 OR #3 # 5 TI=(Bedaquiline) # 6 TI=(Bedaquiline fumarate) # 7 TI=(Sirturo) # 8 #5 OR #6 OR #7 # 9 #8 AND #4	160
SCOPUS	#1 ((TITLE-ABS-KEY (tuberculoses) OR TITLE-ABS-KEY (koch AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (mycobacterium AND tuberculosis AND infection))) #2 ((TITLE-ABS-KEY (bedaquiline) OR TITLE-ABS-KEY (bedaquiline AND fumarate) OR TITLE-ABS-KEY (sirturo))) #3 #1 AND #2	257
African Index Medicus Database	Titre Expression booléenne (Tuberculosis) Or Titre Expression booléenne (Tuberculoses)	103
LILACS	(((((((TUBERCULOSES) or "INFECTION, MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS") or "INFECTIONS, MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS") or "KOCH DISEASE") or "MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION") or "TUBERCULOSES") or "TUBERCULOSE") or "INFECCAO POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS") or "TB" [Palavras] and (("BEDAQUILINE") or "BEDAQUILINA" or "Sirturo") [Palavras]	3
Total		1573

2. Fluxograma da seleção de estudos incluídos no relatório.

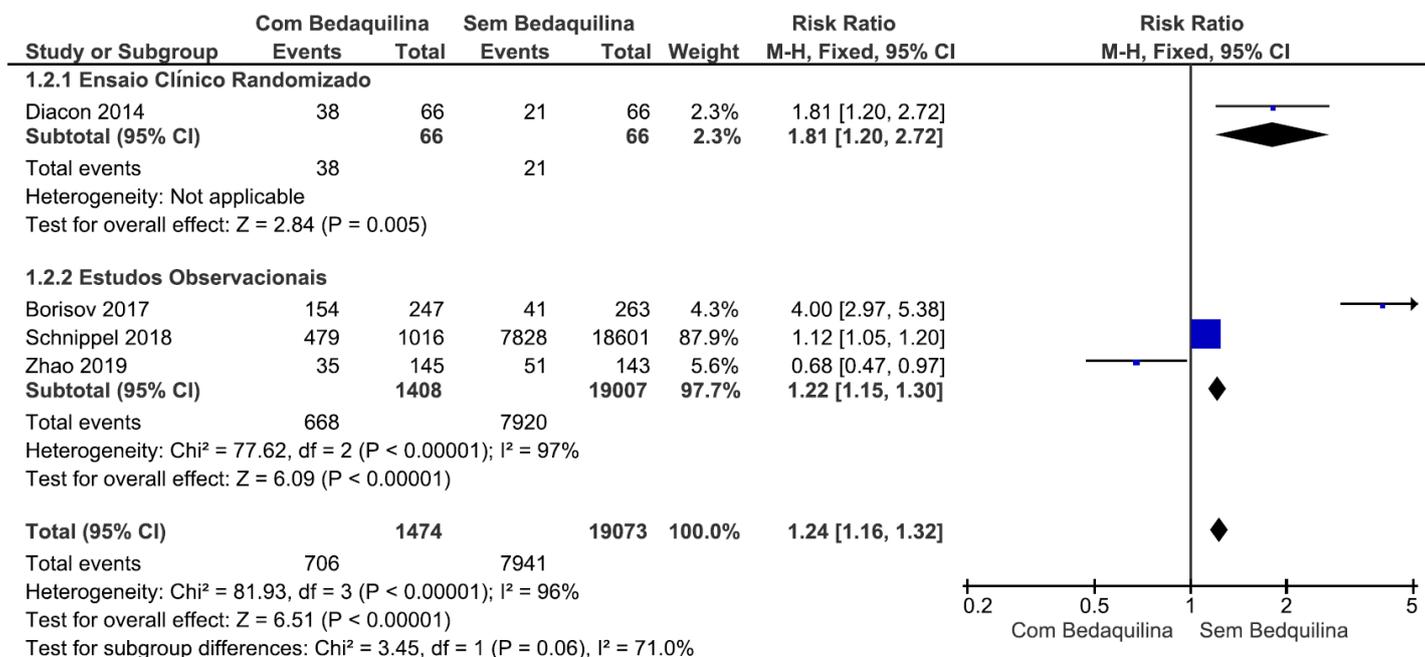


3. Meta-análise de efeitos fixos.

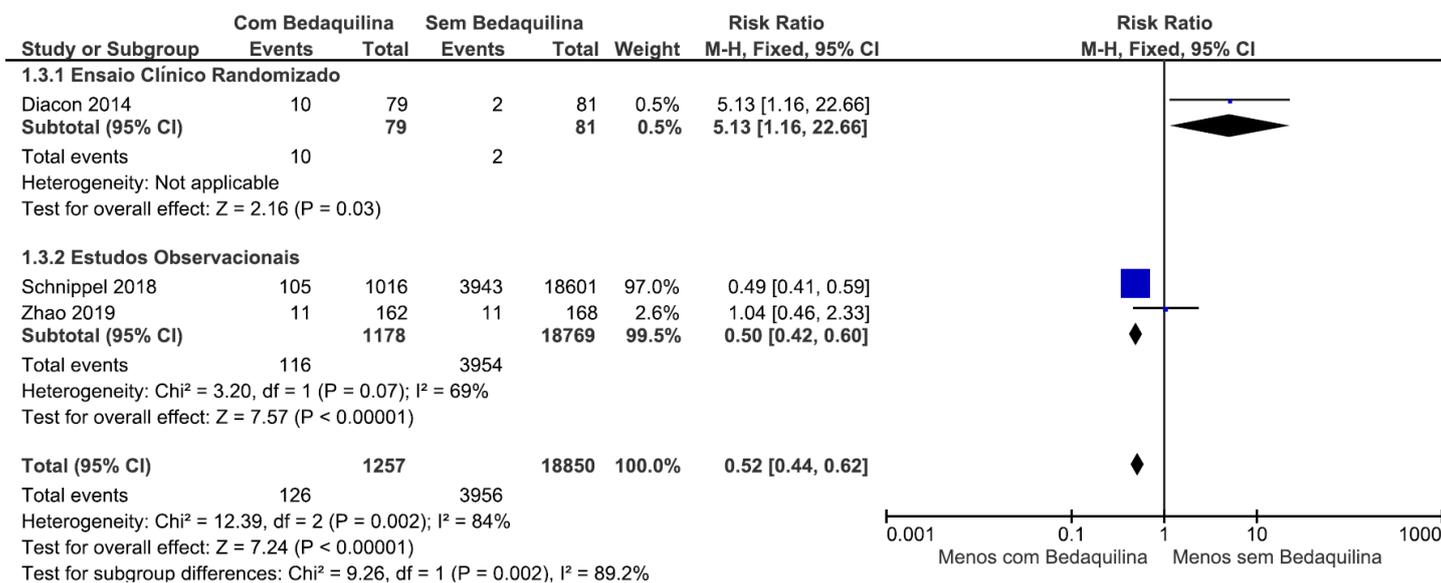
3.1 Meta-análise de efeitos fixos para avaliação da conversão da cultura do escarro em pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes tratados com bedaquilina em comparação aos pacientes sem bedaquilina (controle).



3.2 Meta-análise de efeitos fixos para avaliação do sucesso em pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes tratados com bedaquilina em comparação aos pacientes sem bedaquilina (controle).



3.3 Meta-análise de efeitos fixos para avaliação da morte em pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes ou extensivamente resistentes tratados com bedaquilina em comparação aos pacientes sem bedaquilina (controle).



4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos no Relatório, segundo Escala de *Newcastle-Ottawa* para estudos de coorte.

ESTUDOS	SELEÇÃO				COMPARABILIDADE	DESFECHO			Total (8★)
	Representatividade do grupo exposto na coorte (★)	Representatividade do grupo não exposto na coorte (★)	Determinação da exposição ou intervenção (★)	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo (★)	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise (★★)	Avaliação do desfecho (★)	Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho (★)	Adequação do acompanhamento (★)	
Borisov (2017)	★	★	★	★	-	-	★	★	6★ Baixa qualidade
Guglielmetti (2017)	★	-	★	★	-	-	★	★	5★ Baixa qualidade
Kim (2018)	★	★	★	★	-	-	★	★	6★ Baixa qualidade
Ndjeka (2018)	★	★	★	★	-	★	★	★	7★ Baixa qualidade
Olayanju (2018)	★	★	★	★	-	-	★	★	6★ Baixa qualidade
Schnippel (2018)	★	★	★	★	★	★	★	★	8★ Alta qualidade
Zhao (2019)	★	★	★	★	★	-	★	★	7★ Alta qualidade

Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de resultado;

Qualidade razoável: 2 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de resultado;

Baixa qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio de seleção OU 0 estrelas no domínio de comparabilidade OU 0 ou 1 estrelas no domínio de resultado.

5. Resumo do julgamento pelo Risk of Bias 2.0.

ESTUDO	DESFECHO	RESULTADOS	OBJETIVO DA ANÁLISE	PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO	DESVIOS DAS INTENÇÕES PRETENDIDAS	DADOS AUSENTES DOS DESFECHOS	MENSURAÇÃO DO DESFECHO	SELEÇÃO DO RESULTADO REPORTADO	VIÉS GERAL
TMC207-TIDP13-C208	Conversão da cultura ao longo de 24 semanas, independente do status de cultura do escarro na descontinuação	81%	Avaliação por protocolo	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés	Baixo Risco Viés	Alto Risco de Viés	Baixo Risco Viés	Alto Risco de Viés
TMC207-TIDP13-C208	Conversão da cultura ao longo de 24 semanas, de acordo com o status de cultura na descontinuação	90%	Avaliação por protocolo	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés	Baixo Risco Viés	Alto Risco de Viés	Alto Risco de Viés	Alto Risco de Viés
TMC207-TIDP13-C208	Proporção de pacientes que alcançaram o sucesso do tratamento alcançado em 104 semanas	52%	Avaliação por protocolo	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés	Baixo Risco Viés	Alto Risco de Viés	Baixo Risco Viés	Alto Risco de Viés
TMC207-TIDP13-C208	Proporção de indivíduos que falharam em 104 semanas	47%	Avaliação por protocolo	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés	Alto Risco de Viés	Alto Risco de Viés	Baixo Risco Viés	Alto Risco de Viés
TMC207-TIDP13-C208	Conversão da cultura do escarro em pacientes resistentes apenas à isoniazida e à rifampicina na linha de base	69%	Avaliação por protocolo	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés	Alto Risco de Viés	Alto Risco de Viés	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés
TMC207-TIDP13-C208	Conversão da cultura do escarro em pacientes suscetíveis à pirazinamida na linha base	72%	Avaliação por protocolo	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés	Alto Risco de Viés	Alto Risco de Viés	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés
TMC207-TIDP13-C208	Proporção de eventos graves (morte)	13%	Intenção de tratar	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés	Baixo Risco Viés	Baixo Risco Viés	Algumas preocupações	Alto Risco de Viés

