



Brasília, DF | Agosto de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, UNIVERSIDADE DE SOROCABA -

NATS/UNISO

Mariana Del Grossi Moura

Jéssica Cumpian Silva

Cristiane de Cassia Bergamaschi

Marcus Tolentino Silva

Silvio Barberato-Filho

Luciane Cruz Lopes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Adriana Prates

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

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

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Lista de tabelas

Tabela 1. Impacto orçamentário incremental (economia) da incorporação da pretomanida comparado ao tratamento sem a pretomanida, para tuberculose resistente a medicamentos no SUS.	20
---	----

Lista de quadros

Quadro 1. Classificação dos medicamentos para tratamento da TB RR, TB MDR e TB XDR, conforme esquema atual.	13
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	14
Quadro 3. Preço da tecnologia.	15
Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada.	16
Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE).....	18
Quadro 6. Custos de tratamento por paciente dos regimes com e sem pretomanida no SUS.....	19
Quadro 7. Medicamentos potenciais para compor o esquema de tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente a medicamentos.....	22

Sumário

1.	<i>APRESENTAÇÃO</i>	9
2.	<i>CONFLITOS DE INTERESSE</i>	9
3.	<i>RESUMO EXECUTIVO</i>	10
4.	<i>INTRODUÇÃO</i>	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
	4.2 Tratamento recomendado	12
	4.3 Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde	13
5.	<i>FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA</i>	14
6.	<i>PREÇO PROPOSTO</i>	15
7.	<i>EVIDÊNCIAS CLÍNICAS</i>	16
	7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia.....	16
	7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	17
	7.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	17
8.	<i>EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS</i>	19
	8.1 Avaliação econômica	19
	8.2 Análise de impacto orçamentário.....	19
9.	<i>RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS</i>	20
10.	<i>MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO</i>	21
11.	<i>CONSIDERAÇÕES FINAIS</i>	23
12.	<i>PERSPECTIVA DO PACIENTE</i>	24
13.	<i>RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC</i>	24
14.	<i>REFERÊNCIAS</i>	25
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	27
1.	<i>APRESENTAÇÃO</i>	28
2.	<i>DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE</i>	28
3.	<i>RESUMO EXECUTIVO</i>	29
4.	<i>CONTEXTO</i>	30
	Objetivo do parecer	30

Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	30
5. PERGUNTA DE PESQUISA	30
População.....	31
Intervenção	33
Comparador.....	34
Desfechos	34
Tipos de estudo.....	34
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS	34
Termos de busca e bases de dados	34
Seleção de estudos.....	35
Caracterização dos estudos incluídos	36
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	37
Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados.....	37
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	38
9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA.....	42
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
11. REFERÊNCIAS.....	45
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	47
1. APRESENTAÇÃO.....	48
2. CONFLITOS DE INTERESSE	48
3. INTRODUÇÃO	49
4. MÉTODOS.....	50
População-alvo	50
Perspectiva	50
Comparadores	50
Horizonte temporal.....	51
Taxa de desconto	51
Desfechos de saúde.....	51
Estimativa de recursos e custos	51

Eficácia	55
Pressupostos	55
Modelo econômico	55
Análise de sensibilidade	55
5. RESULTADOS	55
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
7. REFERÊNCIAS.....	57
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	58
1. APRESENTAÇÃO.....	59
2. CONFLITOS DE INTERESSE	59
3. INTRODUÇÃO	60
4. MÉTODOS.....	60
Perspectiva	60
Horizonte temporal.....	60
Preço proposto para incorporação.....	60
Custos de tratamento.....	61
População.....	63
Market share	65
Cenários alternativos	65
5. RESULTADOS	65
6. LIMITAÇÕES.....	67
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
8. REFERÊNCIAS.....	68

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação da pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente à medicamentos, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (NATS-Uniso), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da pretomanida, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pretomanida

Indicação: Tuberculose resistente a medicamentos [resistente à rifampicina (TB RR), multirresistente (TB MDR) e pré-extensivamente resistente a medicamentos (TB pré-XDR)].

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS).

Introdução: A tuberculose (TB) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas a um único agente infeccioso. Estima-se que um quarto da população mundial, o equivalente a cerca de 2 bilhões de pessoas, esteja infectada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. No Brasil, é considerada como um grave problema de saúde pública, afetando anualmente cerca de 80 mil pessoas. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), estima-se que 770 novos casos de TB resistente a medicamentos de primeira linha foram diagnosticados em 2022. O tratamento para formas resistentes de TB mais longo é (18 a 20 meses), e requer medicamentos que são mais caros e que causam mais eventos adversos. Esquemas com pretomanida são recomendados como uma das opções terapêuticas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), sendo capaz de reduzir o tempo de tratamento para 6 a 9 meses e reduzir expressivamente os custos do tratamento. Salienta-se, entretanto, que a pretomanida não possui fabricação nacional e não tem registro sanitário no Brasil. Assim, a sua aquisição poderá ser realizada por intermédio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), em conformidade com a lei nº 14.313, de 21 de março de 2022 que sanciona a aquisição medicamento e produto recomendados pela Conitec e adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública do Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas, nos termos do § 5º do art. 8º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.

Pergunta: Pretomanida é eficaz, segura e custo-efetiva como parte do regime de base otimizado, no tratamento de pacientes com tuberculose resistente a medicamentos, quando comparada ao regime de base otimizado sem pretomanida?

Evidências clínicas: Das 57 referências identificadas nas bases Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library e LILACS, um único Ensaio Clínico Randomizado (ECR), aberto, fase 2-3, multicêntrico, contribuiu para a síntese de evidências deste relatório, que demonstrou não-inferioridade do tratamento proposto com pretomanida [Bedaquilina, pretomanida e linezolida (BPAL) e bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino (BPALM)] em comparação ao esquema padrão utilizado pelo SUS (sem pretomanida), para desfechos desfavoráveis combinados (morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência de TB) e de segurança. A qualidade da evidência foi classificada como moderada a alta, segundo o GRADE.

Avaliação econômica: A partir das evidências clínicas, considerou-se a não inferioridade do esquema terapêutico contendo pretomanida para realizar uma análise de custo-minimização, utilizando uma árvore de decisão simples. Dessa forma, comparou-se o regime de base otimizado com pretomanida com o regime sem pretomanida, para o tratamento completo de pacientes com TB RR, TB MDR ou TB Pré-XDR. Foi adotada a perspectiva do SUS e considerou-se apenas custos como desfecho. Ao final, a análise estimou que essa substituição resultaria em uma economia anual por paciente de R\$ 17.463,00 em média. Especificamente para TB RR e TB MDR (BPALM) seria uma economia de R\$ 19.328,40 e de R\$ 15.597,60 para TB pré-XDR (BPAL).

Análise de impacto orçamentário: Considerando-se a perspectiva do SUS e uma demanda aferida, foi adotado um market-share de 85% no primeiro ano (2023) que chegou a 100% a partir do quarto ano (2026) para avaliar a incorporação da pretomanida no SUS. No cenário principal, no qual se considerou a média de pacientes com TB resistente a medicamentos, verificou-se uma economia estimada de R\$ 13.631.563,50 no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 90.687.911,54 no acumulado de cinco anos (2023 a 2027), com a incorporação da pretomanida no SUS. Essa economia variou de R\$ 13,6 milhões a R\$ 16 milhões no primeiro ano (2023) e de R\$ 89,4 milhões a R\$ 95,8 milhões no acumulado de cinco anos (2023 a 2027), a depender do parâmetro explorado (estimativa da população ou *market-share* máximo) nos cenários alternativos. No entanto, estes resultados podem mudar de acordo com a variação cambial do dólar.

Recomendações internacionais: A pretomanida apresenta-se como opção recomendada pelo CDC e pela OMS como uma das opções terapêuticas para o tratamento de TB resistente a medicamentos, sendo capaz de reduzir o tempo de tratamento para 6 a 9 meses e desempenhar melhor custo-efetividade.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias potenciais para compor os esquemas de tratamento de pacientes com tuberculose multi-resistentes a medicamentos. São eles: canamicina e sutezolida, inibidores da síntese protéica ribossomal; cicloserina, um inibidor da GABA transaminase; protionamida, um inibidor da síntese de peptídeos. Nenhum deles possui aprovação no FDA, EMA e Anvisa.

Considerações finais: O uso da pretomanida, como parte de um regime de base otimizado, possui eficácia e segurança não-inferiores ao regime de base otimizado sem pretomanida. Além disso, o regime com pretomanida demonstrou potencial economia para o SUS na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário. Além disso, a OMS recomenda seu uso em pacientes com TB resistente, quando já não é possível compor um esquema terapêutico adequado com os medicamentos anteriormente disponíveis, como ocorre no Brasil.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública de número 24/2023, entre 13 e 23/07/2023, objetivando a inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente referente ao tema. Uma pessoa se inscreveu. No entanto, indicou não ter disponibilidade para participar da reunião da Conitec, na data prevista para a discussão do item.

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 121ª Reunião Ordinária, no dia 03 de agosto de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da pretomanida para o tratamento de pacientes com tuberculose resistente a medicamentos. Para essa recomendação, o Comitê considerou que os regimes terapêuticos com pretomanida estiveram relacionados a: I) evidências de não-inferioridade em relação aos regimes sem pretomanida; II) menor tempo de tratamento; III) potencialmente menos eventos adversos; IV) possibilidade de tratamentos totalmente orais, sem a necessidade de uso de injetáveis; V) maior adesão ao tratamento, evitando o abandono por parte do paciente; VI) potencial economia para o SUS na adoção de regimes terapêuticos com pretomanida.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A tuberculose (TB) é uma doença bacteriana infecciosa causada pelo também conhecido, bacilo de Koch. A transmissão ocorre por via respiratória, por meio da dispersão de aerossóis contendo partículas infectantes, geradas pela tosse, fala ou espirro de uma pessoa com TB ativa sem tratamento, seguida da inalação de aerossóis por um indivíduo suscetível. A TB afeta prioritariamente os pulmões (forma pulmonar), embora possa acometer outros órgãos e/ou sistemas (1).

Considerada a segunda principal causa de morbidade e mortalidade relacionada à um único agente infeccioso, estima-se que, no mundo, cerca de 10,6 milhões de pessoas adoeceram por TB em 2021. No Brasil, representa um problema de saúde pública no Brasil, afetando em 2022, cerca de 80 mil pessoas com desfecho de mais de 5.500 óbitos (2).

O relatório mais recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em 2020, um total de 10 milhões de novos casos de TB, 1.400.000 mortes decorrentes da doença e 465.000 casos de TB resistente à medicamentos de primeira escolha (3).

O tratamento da TB resistente a medicamentos é um dos maiores desafios para o controle da doença no mundo e pode ser classificada de acordo com o perfil de resistência em quatro categorias: TB resistente à rifampicina (TB-RR): resistente à rifampicina identificada por meio de teste rápido molecular (ainda sem outras resistências conhecidas); TB multirresistente (TB-MDR): resistente à pelo menos rifampicina e isoniazida; TB Pré-extensivamente resistente (TB-Pré-XDR – nova classificação): resistente a rifampicina, isoniazida e uma fluoroquinolona; e TB extensivamente resistente (TB-XDR – nova classificação): resistente a rifampicina, isoniazida, pelo menos uma fluoroquinolona, bedaquilina e/ou linezolida (4).

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento recomendado para TB é predominantemente farmacológico. Atualmente no SUS, em primeira linha, preconiza-se um esquema de seis meses de quatro medicamentos: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida por dois meses seguidos de rifampicina e isoniazida durante 4 meses. No entanto, a OMS reportou em seu último relatório, que a taxa mundial de insucesso com o tratamento está em torno de 15% (1). No Brasil, o tratamento da TB com o esquema básico apresentou taxa de insucesso de 31,6% em 2020 e estima-se que 848 casos de tuberculose resistente a medicamentos de primeira linha foram diagnosticados em 2021 (5).

A rifampicina é o principal medicamento para o tratamento da TB e quando identificada a resistência a esse fármaco, são utilizados em combinação, agentes de segunda linha (6), conforme padrão de resistência (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação dos medicamentos para tratamento da TB RR, TB MDR e TB XDR, conforme esquema atual.

Padrão de Resistência	Composição do Esquema Atual
TB RR	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd
TB MDR (R+H)	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd
TB MDR (R+H+Lfx) opção A	6 Bdq Cfz Lzd Trd/12 Cfz Lzd Trd
TB MDR (R+H+Lfx) opção B (doença avançada)	6 Bdq Cfz Lzd Trd Am ₃ /12 Cfz Lzd Trd
TB XDR com falência do esquema 8 Cm/Am₃ Lfx Trd E Z / 10 Lfx Trd E	6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS
TB XDR com falência do esquema 8 Cm/Am₃ Lfx Trd Et Z / 10 Lfx Trd Et	6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS
TB XDR com falência do esquema 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzr Trd	6 Dlm Am ₃ Mfx Cfz Et/ 2 Am ₃ Mfx Cfz Et/10 Mfx Cfz Et

TB: Tuberculose; RR: resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, sem outras resistências conhecidas); MDR: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida; XDR: resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina; Bdq: bedaquilina; Lfx: levofloxacino; Lzd: linezolida; Trd: terizidona; Cfz: clofazimina; Am: amicacina; Cm: capreomicina; Mfx: moxifloxacino; PAS: ácido paraminossalicílico; E: etambutol; Z: pirazinamida; Et: etionamida; Dlm: delamanida.

4.3 Justificativa da demanda e considerações da área técnica do Ministério da Saúde

A solicitação de avaliação da pretomanida, como parte do regime de base otimizado, em comparação ao regime sem pretomanida, para o tratamento de pacientes com TB resistente a medicamentos, partiu da SVSA/MS, por meio da Nota Técnica Nº 11/2022-CGDR/.DCCI/SVS/MS. Além disso, a SVSA pontua os seguintes possíveis benefícios gerados com a incorporação da pretomanida:

- A pretomanida se tornaria uma opção terapêutica para o tratamento de TB-RR, TB-MDR e TB- Pré-XDR;
- Comodidade posológica, maior adesão e possivelmente desfechos clínicos mais favoráveis, já que o tratamento se tornaria completamente oral, sem necessidade de medicamentos injetáveis, como ocorre atualmente;
- Potencial redução de custos por tratamento em aproximadamente 76 e 77% para a TB RR/TB MDR e TB Pré-XDR, respectivamente;
- Possível redução em dois terços do tempo de tratamento das formas de TB resistentes a medicamentos; aumento da adesão ao tratamento; da taxa de cura e maior segurança pela menor exposição a medicamentos;
- Alinhamento do Brasil com as recomendações da OMS e CDC, que atualmente recomendam a utilização do esquema com a pretomanida deve ser o esquema inicial de tratamento para pessoas diagnosticadas com TB-RR, MDR e pré-XDR.

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

Salienta-se também que a pretomanida não possui fabricação nacional e não tem registro sanitário no Brasil. Assim, a aquisição deste medicamento poderá ser realizada por intermédio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), em conformidade com a lei Nº 14.313, de 21 de março de 2022 que sanciona a aquisição medicamento e produto recomendados pela Conitec e adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública do Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas, nos termos do § 5º do art. 8º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A pretomanida (PA-824) faz parte de uma classe de compostos conhecidos como nitroimidazo-oxazinas, com atividade antituberculose e um mecanismo de ação único (7). É um agente antimicobacteriano que inibe a biossíntese do ácido micólico da parede celular através de um mecanismo molecular ainda desconhecido, e assim, bloqueia a produção da parede celular micobacteriana; e em condições anaeróbicas, desencadeia a produção de substâncias tóxicas para as bactérias, sendo altamente correlacionada com a morte de *Mycobacterium tuberculosis* (8).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pretomanida
Nome comercial	Dovprela®
Apresentação	Comprimidos de 200 mg (embalagem com 56 comprimidos)
Detentor do registro	Não possui registo sanitário no Brasil
Fabricante	Mylan/Viatris – Índia
Indicação aprovada na Anvisa	Não possui registro sanitário no Brasil. União Europeia é indicado em associação com bedaquilina e linezolida, em adultos, para o tratamento da tuberculose (TB) pulmonar extensivamente resistente a medicamentos (XDR) ou multirresistente (MDR) intolerante ao tratamento ou não responsiva a medicamentos (MDR)
Indicação proposta	Adultos com tuberculose resistente a medicamentos (tuberculose resistente à rifampicina, multirresistente e pré-extensivamente resistente a medicamentos)
Posologia e Forma de Administração	Administração via oral, na dose de 200 mg, uma vez ao dia, durante 6 meses ou mais, se necessário.

Fonte: European Medicines Agency (EMA) (9).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa, a outros nitroimidazóis ou a qualquer um dos seus excipientes.

Cuidados e Precauções: Orienta-se que a pretomanida só seja utilizada em um regime combinado, conforme recomendado pela OMS. É necessária atenção quanto ao uso em caso de função hepática ou renal reduzida, uso de álcool regularmente, presença de distúrbios do ritmo cardíaco ou insuficiência cardíaca, hipotireoidismo, níveis sanguíneos reduzidos de cálcio, magnésio ou potássio.

Eventos adversos: Os efeitos secundários mais frequentes associados ao uso da pretomanida (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são náuseas, vômitos e análises ao sangue que mostram níveis elevados de enzimas hepáticas (um sinal de estresse hepático).

Em 2019, a pretomanida foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em combinação com bedaquilina e linezolida, como parte de esquemas de tratamento: BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida) ou BPaLM (bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino) (10). Recebeu em 31 de julho de 2020, uma autorização condicional de introdução no mercado válida em toda a União Europeia (11).

6. PREÇO PROPOSTO

A pretomanida não possui fabricação nacional e não tem registro sanitário no Brasil, dessa forma, também não possui preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (12). A aquisição deste medicamento poderá ser realizada por intermédio da OPAS, sendo assim, utilizou-se o preço apresentado no catálogo de produtos do *Global Drug Facility* (GDF) - *Stop TB*, de junho de 2023 (13). A conversão do dólar americano para o real foi feita com base na taxa do câmbio média, dos 60 dias úteis anteriores à data de busca dos preços (01/06/2023), resultando em uma cotação de cotação 1 USD = R\$ 4,99.

Quadro 3. Preço da tecnologia.

Apresentação	Preço Internacional (<i>Global Drug Facility</i>)	Preço praticado em compras públicas
Pretomanida Comprimidos de 200 mg (embalagem com 56 comprimidos)	R\$ 6,49 (US\$ 1,30) ¹ por comprimido	Não possui compras nacionais

¹ Câmbio do dólar (US\$ 1): R\$ 4,99.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A partir da busca nas bases Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library e LILACS, buscou-se por evidências científicas sobre a eficácia/efetividade e segurança do regime terapêutico com pretomanida, considerando a seguinte pergunta de pesquisa: Pretomanida é eficaz e segura como parte do regime de base otimizado, no tratamento de pacientes com tuberculose resistente a medicamentos, quando comparada ao regime de base otimizado sem pretomanida?

Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada.

População	Pacientes com tuberculose resistente a medicamentos
Intervenção (tecnologia)	Regime de base otimizado com pretomanida
Comparador	Regime de base otimizado sem pretomanida
Desfechos (Outcomes)	Maior relevância: desfechos desfavoráveis (morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência); eventos adversos graves ou de grau ≥ 3 . Menor relevância: taxa de conversão de cultura confirmada após a randomização, tempo médio para conversão de cultura.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

Os resultados foram coletados do estudo de Nyang'wa e colaboradores (2022) (14), tendo em vista que essa foi a única publicação que possuiu grupo comparador. Trata-se de um ECR aberto, fase 2 e 3, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de três esquemas orais otimizados de tratamento contendo pretomanida: BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida), BPaLM (BPaL mais moxifloxacina) e BPaLC (BPaL mais clofazimina) em comparação com o tratamento padrão, sem pretomanida, aceito localmente (pelo menos dois medicamentos do grupo A), para o tratamento da TB resistente à rifampicina. No estágio 2 do estudo, um teste de 24 semanas com o regime BPaLM foi administrado em comparação com um regime de tratamento padrão de 9 a 20 meses.

O desfecho primário foi um estado desfavorável (uma combinação de morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência de TB), 72 semanas após a randomização. Os desfechos de eficácia (desfechos desfavoráveis combinados) e segurança (eventos adversos graves ou de grau ≥ 3) foram classificados como críticos devido a sua relevância clínica. Entretanto, trata-se de um estudo de não-inferioridade em que não há tamanho de amostra suficiente para apontar superioridade do esquema envolvendo pretomanida.

7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

No único ECR incluído (14), o uso de regimes otimizados com pretomanida foram não-inferiores quando comparados ao tratamento com regime otimizado sem pretomanida na avaliação de desfechos desfavoráveis combinados (morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência) em 72 semanas

de acompanhamento, na análise por intenção de tratar [Bedaquilina, pretomanida e linezolida (BPaL): Risco Relativo (RR)=0,15 Intervalo de Confiança (IC) 95%= 0,06 a 0,39; Bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino (BPaLM): RR=0,44 IC95%= 0,28 a 0,71; Bedaquilina, pretomanida, linezolida e clofazimina (BPaLC): RR=0,52 IC95%= 0,34 a 0,80]. Os resultados foram semelhantes para a análise por intenção de tratar modificada (BPaL: RR=0,48 IC95%= 0,29 a 0,81), BPaLM: RR=0,23 IC95%= 0,11 a 0,49); BPaLC: RR=0,39 IC95%= 0,22 a 0,68) (Anexo 1).

Na avaliação do regime de base otimizado com pretomanida, em comparação com o regime sem pretomanida, os desfechos de conversão da cultura em negativa e tempo médio para conversão da cultura também foram efeitos desejáveis descritos na literatura, porém não foram adequados para uma análise estatística.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Para os desfechos de segurança, observou-se que os esquemas com pretomanida tiveram menor incidência de EA graves em comparação ao esquema sem pretomanida (BPaL: RR=0,37 IC95%= 0,23 a 0,60; BPaLM: RR=0,33 IC95%= 0,20 a 0,55; BPaLC: RR=0,54 IC95%= 0,37 a 0,80). Essas evidências foram avaliadas e discutidas detalhadamente no parecer técnico-científico citado (Anexo 1).

7.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Quadro 5). A avaliação completa está disponível no Anexo 1.

Na avaliação da qualidade da evidência, proveniente do ECR incluído (14), foram classificados como críticos os desfechos de eficácia (desfechos desfavoráveis combinados) e segurança (eventos adversos graves ou de grau ≥ 3), sendo a qualidade das evidências classificadas como moderada e alta, respectivamente. Desta forma, o verdadeiro efeito provavelmente se aproxima da estimativa do efeito, mas há possibilidade de ser substancialmente diferentes para os desfechos combinados de eficácia.

Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE).

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Desfechos desfavoráveis combinados* (BPAL vs sem pretomanida)	143 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
Desfechos desfavoráveis combinados* (BPALM vs sem pretomanida)	145 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
Desfechos desfavoráveis combinados* (BPALC vs sem pretomanida)	145 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos graves ou grau ≥3** (BPAL vs sem pretomanida)	142 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves ou grau ≥3** (BPALM vs sem pretomanida)	145 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves ou grau ≥3** (BPALC vs sem pretomanida)	145 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta

*Morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento e recorrência. Morte: por todas as causas. falha do tratamento: duas culturas positivas consecutivas; descontinuação do tratamento: decisão do investigador de descontinuar tratamento devido à necessidade de modificar significativamente o regime experimental por qualquer motivo; perda de seguimento: paciente que não concluiu o tratamento, faltou à consulta às 72 semanas ou não pode ser localizado até o final do período de acompanhamento esperado (108 semanas); recorrência: paciente que completou o tratamento e que posteriormente foi diagnosticado e requer novo tratamento; ***Quando há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total. Os principais eventos adversos graves relatados foram: desordens hepáticas, prolongamento do intervalo QT, lesão renal aguda e anemia.

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As evidências disponíveis indicam que os regimes com pretomanida são não inferiores quando comparados ao esquema sem pretomanida. A não inferioridade indica que o regime com pretomanida é comparável em eficácia e segurança ao esquema sem pretomanida, ou seja, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Essa constatação é relevante clinicamente, pois significa que o uso da pretomanida como parte do regime de tratamento para a tuberculose resistente a medicamentos pode ser uma opção viável.

O desfecho primário, que foi desfechos desfavoráveis (combinação de morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência da TB), é crucial para determinar a eficácia global do tratamento. Ao avaliar esse desfecho, os pesquisadores puderam determinar se o regime com pretomanida era comparável ou não ao regime sem pretomanida em termos de sucesso do tratamento.

Além disso, os eventos adversos graves ou de grau ≥3 foram considerados para avaliar a segurança dos regimes de tratamento, embora a segurança não tenha sido uma preocupação real nessa comparação, existem algumas considerações importantes como o fato de o regime com pretomanida ser composto por menos medicamentos em comparação com o regime sem pretomanida, o que pode colaborar com a menor incidência de eventos adversos graves.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Considerando a não-inferioridade observada nas evidências clínicas, foi realizada uma análise de custo-minimização, utilizando uma árvore de decisão simples, do regime de base otimizado com pretomanida (BPaLM e BPaL) em comparação ao regime sem pretomanida, para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos (TB RR, TB MDR e TB pré-XDR) na perspectiva do SUS.

O Quadro 6 apresenta o comparativo de custos dos pacientes entre os regimes com (BPaLM e BPaL) ou sem pretomanida, no tratamento completo de 6 e 18 meses, respectivamente.

Quadro 6. Custos de tratamento por paciente dos regimes com e sem pretomanida no SUS.

Tipo de resistência	Custo do esquema sem pretomanida	Custo do esquema com pretomanida	Diferença de custo (economia)
TB RR	R\$ 25.300,88	R\$ 5.972,48 (BPaLM)	-R\$ 19.328,40
TB MDR			
TB Pré-XDR	R\$ 21.599,54 ¹	R\$ 6.001,94 (BPaL)	-R\$ 15.597,60

TB: Tuberculose; RR: resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, sem outras resistências conhecidas); MDR: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida; XDR: resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina; Cm: capreomicina; Am: amicacina; ; Lfx: levofloxacino; Trd: terizidona; E: etambutol; Z: pirazinamida; Et: etionamida; Bdq: bedaquilina; Lzd: linezolida.

¹ Média dos custos de tratamento para TB MDR (R+H+Lfx) Opção A (R\$ 26.136,26), TB MDR (R+H+Lfx) Opção B (doença avançada) (R\$ 26.908,46), TB XDR com falência ao esquema 8 Cm/Am3 Lfx Trd E Z / 10 Lfx Trd E (R\$ 22.347,02), TB XDR com falência ao esquema 8 Cm/Am3 Lfx Trd Et Z / 10 Lfx Trd Et (R\$ 22.347,02) e TB XDR com falência ao esquema 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzr Trd (R\$ 10.258,92).

Assim, a análise estimou que essa substituição resultaria em uma economia média anual por paciente de R\$ 17.463,00. Especificamente para TB RR e TB MDR (BPaLM) seria uma economia de R\$ 19.328,40 e de R\$ 15.597,60 para TB pré-XDR (BPaL). A análise completa está disponível no Anexo 2.

8.2 Análise de impacto orçamentário

Considerando a demanda aferida dos casos de TB resistente a medicamentos no Brasil, a partir do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), e adotando a perspectiva do SUS, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) para avaliar a incorporação da pretomanida no SUS. Com base na recente incorporação da bedaquilina, definiu-se um *market-share* de 85% no primeiro ano (2023), chegando a 100% no quarto ano (2026) e se mantendo no quinto ano (2027). Nos três cenários alternativos, se variou a população estimada e o *market-share* (100% desde o primeiro ano), a fim de se explorar incertezas quanto à análise.

Abaixo, na Tabela 1, são apresentados os resultados da AIO em que se avaliou a incorporação da pretomanida no SUS.

Tabela 1. Impacto orçamentário incremental (economia) da incorporação da pretomanida comparado ao tratamento sem a pretomanida, para tuberculose resistente a medicamentos no SUS.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário sem pretomanida	Taxa de difusão para pretomanida	Impacto orçamentário com pretomanida	Impacto orçamentário incremental
2023	833	R\$ 21.012.710,19	85%	R\$ 4.975.576,66	-R\$ 13.631.563,50
2024	911	R\$ 22.978.776,14	90%	R\$ 5.441.489,02	-R\$ 15.783.558,41
2025	992	R\$ 25.020.744,74	95%	R\$ 5.925.318,82	-R\$ 18.140.654,62
2026	1076	R\$ 27.138.615,97	100%	R\$ 6.427.066,06	-R\$ 20.711.549,91
2027	1165	R\$ 29.379.290,26	100%	R\$ 6.958.705,16	-R\$ 22.420.585,10
Total em 5 anos	-	R\$ 125.530.137,30	-	R\$ 29.728.155,72	-R\$ 90.687.911,54

No cenário principal, no qual se considerou a média de pacientes com TB resistente a medicamentos, verificou-se uma economia estimada de R\$ 13.631.563,50 no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 90.687.911,54 no acumulado de cinco anos (2023 a 2027), com a incorporação da pretomanida no SUS.

Nos três cenários alternativos, em que se variou a população estimada e o *market-share* (100% desde o primeiro ano), estimou-se uma economia com o regime terapêutico contendo pretomanida que variou de R\$ 13,6 milhões a R\$ 16 milhões no primeiro ano (2023) e de R\$ 89,4 milhões a R\$ 95,8 milhões no acumulado de cinco anos (2023 a 2027). No entanto, estes resultados de impacto orçamentário podem mudar de acordo com a variação cambial do dólar.

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Em busca realizada em 22 de março de 2023, não foram identificadas publicações nas agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) sobre recomendações acerca do uso da pretomanida para o tratamento da TB resistente a medicamentos. Entretanto, os regimes com pretomanida foram recomendados pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* (15), que orienta o uso de pretomanida 200 mg por dia durante 26 semanas no tratamento de adultos com TB multirresistente (resistente a isoniazida e rifampicina) ou com tratamento TB MDR intolerante/não responsiva,

quando administrado em combinação com bedaquilina e linezolida como regime BPAL; e pela *UK Health Security Agency* (UKHSA) (16) como uma das opções terapêuticas para o tratamento de TB resistente a medicamentos, associada somente com bedaquilina e linezolida (BPAL) ou bedaquilina, linezolida e moxifloxacino (BPALM), podendo reduzir o tempo de tratamento para 6-9 meses. Além disso, esquemas com pretomanida são recomendados como uma das opções terapêuticas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o tratamento de TB resistente a medicamentos.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov(17) e Cortellis™ (18), a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com tuberculose multi-resistentes a medicamentos.

A busca foi realizada no dia 11 de julho 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Tuberculosis, Multidrug-Resistant | Phase 3, 4

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Mycobacterium tuberculosis infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("Multidrug-Resistant")

Foram considerados estudos clínicos intervencionais de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada, sem restrição de data de conclusão dos estudos. As tecnologias foram verificadas quanto ao registro para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (10), European Medicines Agency (EMA) (20) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) (21), sem restrição de data de registro. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas quatro tecnologias potenciais para compor esquemas de tratamento de pacientes com tuberculose multi-resistentes a medicamentos.

Quadro 7. Medicamentos potenciais para compor o esquema de tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente a medicamentos.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação pleiteada
Canamicina	Inibidor da síntese protéica ribossomal	Oral	Fase 3 ^a Fase 4 ^b	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Cicloserina	Inibidor da GABA transaminase	Oral	Fase 4 ^{a, b, c}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Sutezolida	Inibidor da síntese protéica ribossomal	Oral	Fase 2/3 ^d Fase 4 ^b	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Protionamida	Inibidor da síntese de peptídeos	Oral	Fase 3 ^a Fase 4 ^{a, b, c}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em julho de 2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Ativo, não recrutando

^b Recrutando

^c Completo

^d Ainda não recrutando

A canamicina é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, isolado de *Streptomyces kanamyceticus*. Foram localizados um estudo de fase 3 e um de fase 4, que incluíram a canamicina no esquema de tratamento da tuberculose multirresistente, com previsão de conclusão em abril/2023 e março/2023, respectivamente, ainda sem resultados disponíveis.

A cicloserina é um antibiótico sintetizado a partir da *Streptomyces orchidaceus*. Foram localizados 4 estudos de fase 4 para tuberculose multirresistente, um finalizado em junho de 2022, dois estudos com previsão de conclusão em 2023 (março e novembro) e um estudo, em 2025. Ainda não há resultados disponíveis.

A sutezolida é um antibiótico oxazolidinona, derivado da linezolida, que possui estudos para tuberculose multirresistente em andamento, um estudo de fase 2/3, com previsão de conclusão em 2025, e um estudo de fase 4, em março de 2023, porém ainda não há resultados disponíveis.

A protionamida é uma tionamida derivada do ácido isonicotínico, análoga propílica da etionamida. Foram localizados 3 estudos de fase 4, dois concluídos (junho/2022 e março/2023) e um com previsão de conclusão em novembro/2023, um de fase 3, concluído em abril/2023. Não há resultados disponíveis.

Cabe ressaltar que os medicamentos identificados no horizonte já foram citados Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2019) (22) e nas Diretrizes da OMS sobre o Tratamento da Tuberculose Resistente a Medicamentos (2020) (23).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento para TB resistente a medicamentos (TB-RR, TB-MDR ou TB pré-XDR) no âmbito do SUS é realizado segundo as recomendações do Ministério da Saúde, com duração de 18 a 20 meses e com a disponibilização de esquemas conforme a resistência, incluindo os fármacos: bedaquilina, levofloxacino, linezolida, terizidona, clofazimina, moxifloxacino, amicacina, capreomicina, moxifloxacino, ácido paraminossalicílico, etambutol, pirazinamida, etionamida e delamanida (22).

O regime atual recomendado pela OMS e CDC como uma das opções terapêuticas para o tratamento de TB resistente a medicamentos inclui um novo medicamento, a pretomanida, associada somente com bedaquilina e linezolida (BPaL) ou bedaquilina, linezolida e moxifloxacino (BPaLM), podendo reduzir o tempo de tratamento para 6-9 meses. A partir do único ECR identificado pelas buscas nas bases de dados, os esquemas com pretomanida são não-inferiores quando comparados ao esquema sem pretomanida para os desfechos desfavoráveis (uma combinação de morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência de TB) e desfechos de segurança (eventos adversos graves ou de grau ≥ 3).

Na avaliação econômica, por meio da análise de custo-minimização em que se considerou a não-inferioridade dos regimes terapêuticos, estimou-se que a substituição dos esquemas atuais sem pretomanida pelos esquemas com pretomanida (BPaL e BPaLM) resultaria em uma economia média anual por paciente de R\$ 17.463,00, sendo de R\$ 19.328,40 para TB RR e TB MDR (BPaLM) e de R\$ 15.597,60 para TB pré-XDR (BPaL).

Considerando-se a perspectiva do SUS e uma demanda aferida na análise de impacto orçamentário, foi adotado um *market-share* de 85% no primeiro ano (2023) que chegou a 100% a partir do quarto ano (2026) para avaliar a incorporação da pretomanida no SUS. No cenário principal, no qual se considerou a média de pacientes com TB resistente a medicamentos, verificou-se uma economia estimada de R\$ 13.631.563,50 no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 90.687.911,54 no acumulado de cinco anos (2023 a 2027), com a incorporação da pretomanida no SUS. Essa economia variou de R\$ 13,6 milhões a R\$ 16 milhões no primeiro ano (2023) e de R\$ 89,4 milhões a R\$ 95,8 milhões no acumulado de cinco anos (2023 a 2027), a depender do parâmetro explorado (estimativa da população ou *market-share* máximo) nos cenários alternativos. No entanto, estes resultados podem mudar de acordo com a variação cambial do dólar.

Visto que a OMS e o CDC recomendam seu uso como uma das opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com TB-RR, TB-MDR e TB pré-XDR, no Brasil, há perspectiva de boa aceitabilidade da tecnologia pelas partes interessadas, visto que o regime de tratamento pode ser mais curto, não-inferior e menos custoso ao sistema de saúde. Assim também, não foram identificadas importantes barreiras na implementação da pretomanida, tendo em vista que o diagnóstico da TB resistente a medicamentos já ocorre por meio de teste de sensibilidade antimicrobiano para verificação de resistência aos fármacos e o tratamento já é bem consolidado no Brasil.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública de número 24/2023, entre 13 e 23/07/2023, objetivando a inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente referente ao tema. Uma pessoa se inscreveu. No entanto, indicou não ter disponibilidade para participar da reunião da Conitec, na data prevista para a discussão do item.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 121ª Reunião Ordinária, no dia 03 de agosto de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da pretomanida para o tratamento de pacientes com tuberculose resistente a medicamentos.

Para essa recomendação, o Comitê considerou que os regimes terapêuticos com pretomanida estiveram relacionados a: I) evidências de não-inferioridade em relação aos regimes sem pretomanida; II) menor tempo de tratamento; III) potencialmente menos eventos adversos; IV) possibilidade de tratamentos totalmente orais, sem a necessidade de uso de injetáveis; V) maior adesão ao tratamento, evitando o abandono por parte do paciente; VI) potencial economia para o SUS na adoção de regimes terapêuticos com pretomanida.

14. REFERÊNCIAS

1. Penna G. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2011. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. [Internet]. [acesso em 24 jul 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/situacao-epidemiologica/apresentacao-dos-dados-epidemiologicos-da-tuberculose-no-brasil/view>
3. Organization W. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization Geneva; 2020. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>.
4. Organization WH. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 2020. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>.
5. Viana PVdS, Rocha Jld, Redner P, Salva GAL, Paiva NS, Fraga AC, et al. Boletim Epidemiológico Tuberculose Drogarresistente: março 2022. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br>.
6. Organization WH. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: World Health Organization; 2019. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>.
7. Stover CK, Warrenner P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. 2000;405(6789):962-6.
8. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HI, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science*. 2008;322(5906):1392-5.
9. European Medicines Agency. Dovprela: European Public Assessment Reports - Product Information [Internet]. [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela-pretomanid-fgk>.
10. Deb U, Biswas S. Pretomanid: The latest USFDA-approved anti-tuberculosis drug. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2021;68(2):287-91.
11. Control CfD, Prevention. Provisional CDC guidance for the use of pretomanid as part of a regimen [bedaquiline, pretomanid, and linezolid (BPAL)] to treat drug-resistant tuberculosis disease. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2022. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tb>.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. [acesso em 16 jul 2023]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
13. Stop TB Partnership | Global Drug Facility (GDF) - GDF Product Catalog [Internet]. Stop TB Partnership. [acesso em 27 Mar 2020]. Disponível em: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp.

14. Nyang'wa B, Kazounis E, Motta I, Dodd M, Fielding K, Berry C, editors. TB-PRACTECAL results: 24 week all-oral regimens for rifampicin resistant tuberculosis. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2022.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Pretomanid [internet]. [acesso em 18 de jul 2023]. Disponível em: <https://search.cdc.gov/search/?query=pretomanid>.
16. UK Health Security Agency (UKHSA). Pretomanid [internet]. [acesso em 18 de jul 2023]. Disponível em: <https://www.gov.uk/search/all?keywords=pretomanid&order=relevance>.
17. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [acesso em julho de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
18. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. [acesso em julho de 2023]. Disponível em: www.cortellis.com.
19. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [acesso em julho de 2023]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
20. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. [acesso em julho de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
21. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. [acesso em julho de 2023]. Disponível em: www.fda.gov.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2019, 2ª edição. [acesso em 18 de jul 2023]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf.
23. World Health Organization (WHO). Operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: 2020.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos

Fevereiro de 2023

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). O presente Parecer Técnico-Científico foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (NATS-Uniso), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da pretomanida para a indicação proposta, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Pretomanida é eficaz e segura, como parte do regime de base otimizado, no tratamento de pacientes com tuberculose resistente a medicamentos, quando comparada ao regime de base otimizado sem pretomanida?

População-alvo: Pacientes com tuberculose resistente a medicamentos.

Tecnologia: Regime de base otimizado com pretomanida.

Comparador: Regime de base otimizado sem pretomanida.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed), Embase e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram identificadas 57 publicações. Após a retirada das duplicatas, 44 estudos foram triados por título e resumo. Destes, sete estudos foram selecionados para leitura de texto completo e apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) preencheu os critérios de elegibilidade e foi selecionado. O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of bias* (RoB) 2.0 e a qualidade da evidência foi verificada com base no sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Síntese das evidências: No único ECR incluído, o uso de regimes otimizados com pretomanida foram não-inferiores quando comparados ao tratamento com regime otimizado sem pretomanida na avaliação de desfechos desfavoráveis combinados (morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência) em 72 semanas de acompanhamento, na análise por intenção de tratar [Bedaquilina, pretomanida e linezolida (BPaL): Risco Relativo (RR)=0,15 Intervalo de Confiança (IC) 95%= 0,06 a 0,39; Bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino (BPaLM): RR=0,44 IC95%= 0,28 a 0,71; Bedaquilina, pretomanida, linezolida e clofazimina (BPaLC): RR=0,52 IC95%= 0,34 a 0,80]. Os resultados foram semelhantes para a análise por intenção de tratar modificada (BPaL: RR=0,48 IC95%= 0,29 a 0,81), BPaLM: RR=0,23 IC95%= 0,11 a 0,49); BPaLC: RR=0,39 IC95%= 0,22 a 0,68). Para os desfechos de segurança, observou-se que os esquemas com pretomanida tiveram menor incidência de EA graves em comparação ao esquema sem pretomanida (BPaL: RR=0,37 IC95%= 0,23 a 0,60; BPaLM: RR=0,33 IC95%= 0,20 a 0,55; BPaLC: RR=0,54 IC95%= 0,37 a 0,80). Entretanto, trata-se de um estudo de não-inferioridade em que não há tamanho de amostra suficiente para apontar superioridade do esquema envolvendo pretomanida.

Qualidade da evidência (GRADE):

Desfechos desfavoráveis combinados () Alta (**x**) Moderada () Baixa () Muito baixa

Eventos adversos graves ou de grau ≥ 3 (**x**) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

4. CONTEXTO

Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento pretomanida, para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Entre três e seis por cento das pessoas com tuberculose (TB) no mundo estão infectadas com cepas resistentes aos medicamentos de primeira linha. No Brasil, o índice de insucesso no tratamento com os esquemas atuais está próximo a 50% e é baseado em antibióticos mais complexos com regimes de longa duração, com mais efeitos adversos, o que favorece o abandono ao tratamento.

A incorporação da pretomanida no Sistema Único de Saúde (SUS) surge como uma alternativa para aumentar os índices de cura da TB resistente a medicamentos além de proporcionar economia estimada de aproximadamente 75% aos cofres públicos.

Visto que uso de pretomanida para tratamento de formas resistentes da TB é recomendado pela Organização Mundial da Saúde e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano, foi solicitada a elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio da Nota Técnica Nº 11/2022-CGDR/DCCI/SVS/MS, constante no processo 25000.156630/2022-82.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta: Pretomanida é eficaz e segura, como parte do regime de base otimizado, no tratamento de pacientes com tuberculose resistente a medicamentos, quando comparada ao regime de base otimizado sem pretomanida?

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada.

População	Pacientes com tuberculose resistente a medicamentos
Intervenção (tecnologia)	Regime de base otimizado com pretomanida
Comparador	Regime de base otimizado sem pretomanida
Desfechos (Outcomes)	Maior relevância: desfechos desfavoráveis (morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência); eventos adversos graves ou de grau ≥ 3 . Menor relevância: taxa de conversão de cultura confirmada após a randomização, tempo médio para conversão de cultura.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

Esclarece-se que o regime de base otimizado é o esquema terapêutico composto pelos medicamentos disponíveis localmente para o tratamento da tuberculose (TB) (Quadro 1), a depender do perfil de resistência medicamentosa individual dos pacientes. Por isso, em relação à intervenção, a análise focou na pretomanida, considerando que o regime de base otimizado pode ser semelhante entre o grupo intervenção e o grupo comparador.

População

A TB é a uma das principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas à um único agente infeccioso. Estima-se que um quarto da população mundial, o equivalente a cerca de 2 bilhões de pessoas, esteja infectada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo 90% adultos e a maioria homens (1).

Trata-se de uma doença bacteriana infecciosa causada pelo também conhecido, bacilo de Koch. A transmissão ocorre por via respiratória, por meio da dispersão de aerossóis contendo partículas infectantes, geradas pela tosse, fala ou espirro de uma pessoa com TB ativa sem tratamento, seguida da inalação de aerossóis por um indivíduo suscetível. A TB afeta prioritariamente os pulmões (forma pulmonar), embora possa acometer outros órgãos e/ou sistemas (2).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, o número de pessoas que morreram de TB aumentou, menos pessoas foram diagnosticadas e o tratamento ou fornecimento de medidas preventivas foi reduzido em comparação com 2019, devido às interrupções dos serviços de saúde ocasionadas pela pandemia de Coronavírus (Covid-19) (3). A TB continua como um grave problema de saúde pública no Brasil, afetando anualmente cerca de 80 mil pessoas (2).

A meta mundial de redução do número absoluto de mortes em 95% e do número absoluto de novos casos em 90%, proposta até 2035 para a TB ainda está distante (4). No Brasil, a Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas (CGDR), do Ministério da Saúde, publicou, em 2021, recomendações para o período de 2021-2025 que visam diminuir a incidência de TB para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e menos de 230 óbitos, até 2035 (5).

O relatório mais recente da OMS estimou, em 2020, um total de 10 milhões de novos casos de TB, 1.400.000 mortes decorrentes da doença e 465.000 casos de TB resistente à medicamentos de primeira escolha (3).

O tratamento da TB resistente a medicamentos é um dos maiores desafios para o controle da doença no mundo, especialmente a que envolve resistência à rifampicina, isolada ou combinada a outros fármacos, pois se trata do medicamento mais ativo contra o bacilo (6).

A TB resistente a medicamentos pode ser classificada de acordo com o perfil de resistência em quatro categorias: TB resistente (TB-RR): resistente à rifampicina identificada por meio de teste rápido molecular (ainda sem outras resistências conhecidas); TB multirresistente (TB-MDR): resistente à pelo menos rifampicina e isoniazida; TB Pré-extensivamente resistente à medicamentos (TB-Pré-XDR): resistente a rifampicina, isoniazida e uma fluoroquinolona; e TB extensivamente resistente a medicamentos (TB-XDR): (nova classificação), resistente a rifampicina, isoniazida, pelo menos uma fluoroquinolona, bedaquilina e/ou linezolida (7).

O tratamento para TB é predominantemente farmacológico. Atualmente no SUS, em primeira linha, preconiza-se um esquema de seis meses de quatro medicamentos: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. No entanto, a OMS reportou em seu último relatório, que a taxa mundial de insucesso com o tratamento está em torno de 15% (1). No Brasil, o tratamento da TB com o esquema básico apresentou taxa de insucesso de 31,6% em 2020 e estima-se que 848 casos de tuberculose resistente a medicamentos de primeira linha foram diagnosticados em 2021 (8).

A rifampicina é o principal medicamento para o tratamento da TB. Quando identificada a resistência a esse fármaco, são utilizados agentes de segunda linha, agrupados de acordo com a ordem de eficácia e segurança (Quadro 2) (9). O tratamento é baseado na combinação de três agentes do Grupo A e pelo menos um do Grupo B. Se apenas um ou dois agentes do Grupo A forem usados, ambos os agentes do Grupo B devem ser incluídos e, se o esquema não puder ser composto apenas com agentes dos Grupos A e B, os agentes do Grupo C são adicionados de forma complementar (9).

Quadro 2. Classificação dos medicamentos para tratamento da TB resistente a medicamentos.

Grupo	Medicamentos
A Usar os 3 medicamentos	Levofloxacino ou moxifloxacino Bedaquilina Linezolida
B Usar um ou ambos	Clofazimina Terizidona
C Usar para completar o regime de tratamento quando os medicamentos dos Grupos A e B não estão disponíveis ou não podem ser usados	Etambutol Delamanida Pirazinamida Imipenem-cilastatina ou Meropenem Amicacina ou Estreptomicina Etionamida Ácido Paraminossalicílico

Fonte: adaptado de OMS, 2019 (9)

O tratamento para pessoas diagnosticadas com TB resistente a medicamentos é mais longo (18 a 20 meses), requer medicamentos que são mais caros e que causam mais eventos adversos, sendo que 45% destes, são classificados como moderados e graves (10). Além disso, no Brasil, o índice de insucesso no tratamento da TB resistente foi 47,2% em 2020 (8), representado por altas taxas de abandono (11).

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a pretomanida, a ser utilizada como parte do regime de base otimizado. A pretomanida ou PA-824 faz parte de uma classe de compostos conhecidos como nitroimidazo-oxazinas, com atividade antituberculose e um mecanismo de ação único (12). É um agente antimicobacteriano que inibe a biossíntese do ácido micólico da parede celular através de um mecanismo molecular ainda desconhecido, e assim, bloqueia a produção da parede celular micobacteriana; e em condições anaeróbicas, desencadeia a produção de substâncias tóxicas para as bactérias, sendo altamente correlacionada com a morte de *Mycobacterium tuberculosis* (13).

A pretomanida apresentou atividade *in vitro* potente contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente e atividade *in vivo* promissora em modelos de infecção animal, com potencial para o tratamento da TB pulmonar (12, 14).

Um estudo clínico (15), desenvolvido em 2010, foi conduzido durante 14 dias em pacientes com baciloscopia positiva de escarro com tuberculose pulmonar usando doses de pretomanida de 200 mg, 600 mg, 1.000 mg e 1.200 mg/kg de peso corporal. Os resultados mostraram que a pretomanida foi bem tolerada nas faixas de doses avaliadas, mas apesar do aumento exposição com doses crescentes, a atividade bactericida foi equivalente para todas as quatro doses testadas (16). Tendo em vista a falta de dose-resposta da pretomanida, doses menores (50, 100, 150 e 200 mg) foram selecionados para testes de eficácia e segurança em pacientes com TB sensíveis a medicamentos e, todas as doses foram seguras e bem toleradas, sem eventos adversos limitantes ou clinicamente importantes.

O medicamento pretomanida é produzido pela empresa Mylan/Viatris - Índia, sob o nome comercial Dovprela®, na apresentação de comprimido de 200 mg. Atualmente, a pretomanida não possui registro no órgão regulador brasileiro (Anvisa) e não é comercializada no Brasil, contudo, se enquadra no § 5º, do art. 8º da Lei 9782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 e pode ser adquirida via organismo internacional. Segundo a bula registrada na *European Medicines Agency* (EMA), agência reguladora europeia, pretomanida é indicada para utilização em combinação com a bedaquilina e linezolida, em adultos com tuberculose multirresistentes (MDR), extensivamente resistentes a medicamentos (XDR) e formas intolerantes ao tratamento (17). A administração de pretomanida deve ser feita via oral, na dose de 200 mg, uma vez ao dia, durante 6 meses ou mais, se necessário. O medicamento é contraindicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa, a outros nitroimidazóis ou a qualquer um dos excipientes presentes (celulose microcristalina, glicolato de amido de sódio).

A pretomanida apresenta-se como opção recomendada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* e pela OMS como uma das opções terapêuticas para o tratamento de TB resistente a medicamentos, sendo capaz de reduzir o tempo de tratamento para 6 a 9 meses (18, 19) e desempenhar melhor custo-efetividade (19). Em 2019, foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de adultos com TB resistente a medicamentos ou intolerante ao tratamento, em combinação com bedaquilina e linezolida, como parte de esquemas de tratamento: BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida) ou BPaLM (bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino) (18).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Comparador

O comparador avaliado neste PTC é o regime de base otimizado sem pretomanida. Fluoroquinolonas (levofloxacino ou moxifloxacino), bedaquilina e linezolida foram considerados eficazes e fortemente recomendados para inclusão em todos os regimes de tratamento, salvo contra-indicação. Clofazimina e terizidona são recomendados condicionalmente como agentes de segunda escolha. De forma a complementar, quando medicamentos de primeira e segunda escolha não podem ser usados, etambutol, delamanida, pirazinamida, imipenem-cilastatina ou meropenem, amicacina ou estreptomicina, etionamida e ácido paraminossalicílico podem compor o esquema (9).

Desfechos

Maior relevância: desfechos desfavoráveis combinados (morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento e recorrência); eventos adversos graves ou de grau ≥ 3 (quando há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total).

Menor relevância: taxa de conversão de cultura confirmada após a randomização, tempo médio para conversão de cultura.

Tipos de estudo

Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados (ECR).

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em dezembro de 2023. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O Quadro 3 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((Multidrug-Resistant Tuberculosis) OR (Multidrug Resistant Tuberculosis) OR (MDR Tuberculosis) OR (Multi-Drug Resistant Tuberculosis) OR (Multi Drug Resistant Tuberculosis) OR (Drug-Resistant Tuberculosis)) AND ((Pretomanid) OR (PA 824) OR (PA824 cpd) OR (PA-824)) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) OR (meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab])) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp]))	14
EMBASE	#1. 'multidrug resistant tuberculosis'/exp #2. 'pretomanid'/exp #3. 'randomized controlled trial'/exp #4. 'systematic review'/exp #5 - #3 OR #4 #6. #1 AND #2 AND #5 NOT [medline]/lim	7
The Cochrane Library	((Multidrug-Resistant Tuberculosis) OR (Multidrug Resistant Tuberculosis) OR (MDR Tuberculosis) OR (Multi-Drug Resistant Tuberculosis) OR (Multi Drug Resistant Tuberculosis) OR (Drug-Resistant Tuberculosis)) AND ((Pretomanid) OR (PA 824) OR (PA824 cpd) OR (PA-824))	33
LILACS	((Multidrug-Resistant Tuberculosis) OR (Multidrug Resistant Tuberculosis) OR (MDR Tuberculosis) OR (Multi-Drug Resistant Tuberculosis) OR (Multi Drug Resistant Tuberculosis) OR (Drug-Resistant Tuberculosis)) AND ((Pretomanid) OR (PA 824) OR (PA824 cpd) OR (PA-824))) AND (db:("LILACS"))	3
Total		57

Fonte: Elaboração própria.

Seleção de estudos

Critérios de inclusão: foram consideradas elegíveis publicações dos tipos revisão sistemática e ensaio clínico randomizado (ECR), sem restrição de data de publicação e linguagem, que avaliaram a utilização de pretomanida, em um regime de base otimizado, no tratamento de pacientes adultos com TB resistente a medicamentos.

Critérios de exclusão: não foram considerados na seleção, estudos pré-clínicos, revisões narrativas, estudos observacionais sem grupo comparador, estudos transversais, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações. Assim também, foram excluídas publicações que incluíram participantes com TB sensível a medicamentos.

A Figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

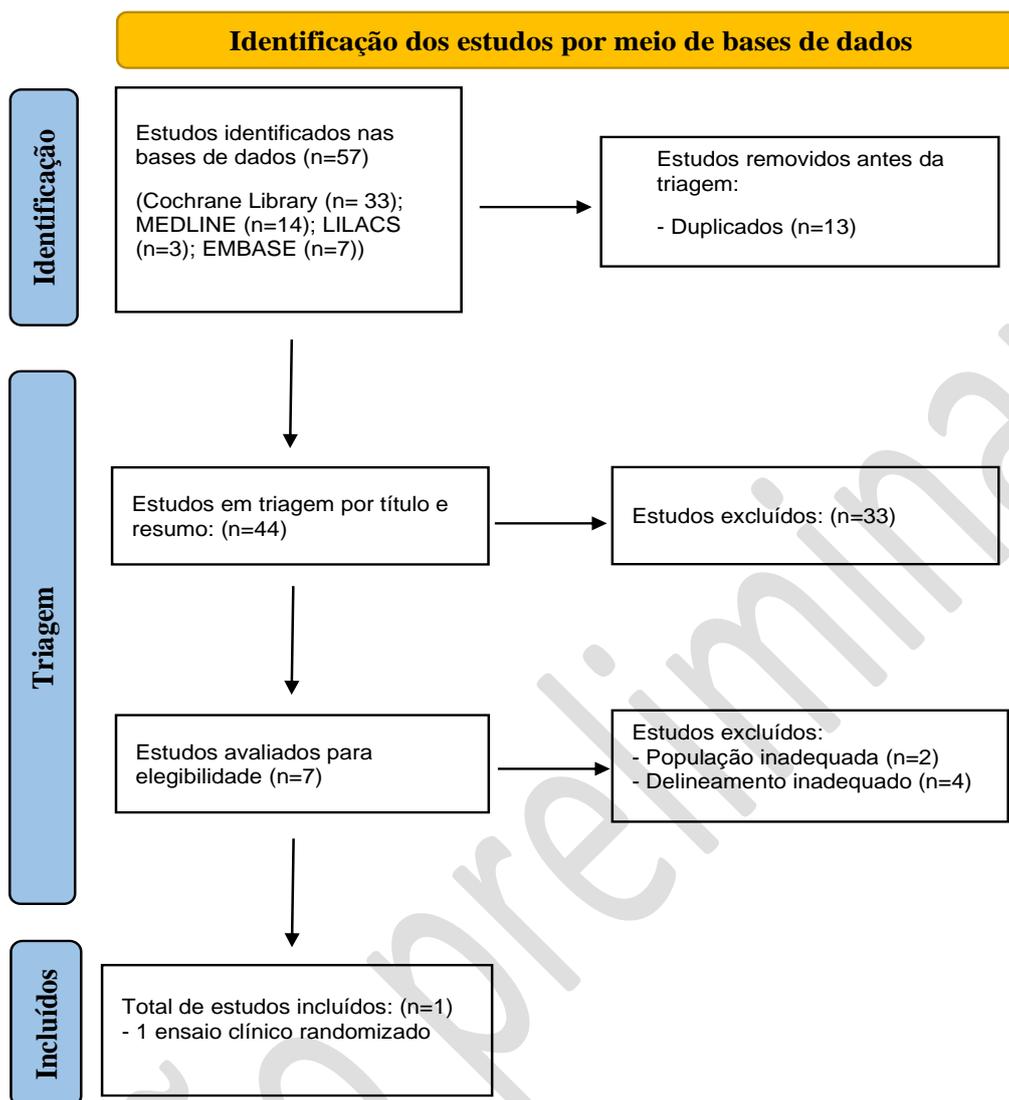


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos (Prisma 2020) (20).

Caracterização dos estudos incluídos

Abaixo, no Quadro 4, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

Quadro 4. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	População (N)	Tecnologia avaliada versus comparador	Dosagem/frequência/duração
Nyang'wa et al., 2022 (21)	Ensaio clínico randomizado	Bielorrússia, África do Sul e Uzbequistão	Pacientes > 15 anos com TB resistente à rifampicina (552)	Regime de base otimizado com pretomanida versus regime de base otimizado sem pretomanida	200 mg/ 1 vez ao dia/ 24 semanas

Fonte: elaboração própria.

Os resultados foram coletados do estudo de Nyang'wa e colaboradores (2022) (21), tendo em vista que essa foi a única publicação que possuiu grupo comparador. Trata-se de um ECR aberto, fase 2–3, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de três esquemas orais otimizados de tratamento contendo pretomanida: BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida), BPaLM (BPaL mais moxifloxacina) e BPaLC (BPaL mais clofazimina) em comparação com o tratamento padrão, sem pretomanida, aceito localmente (pelo menos dois medicamentos do grupo A), para o tratamento da TB resistente à rifampicina.

Pacientes com 15 anos ou mais diagnosticados com TB resistência à rifampicina foram incluídos. No estágio 2 do estudo, um teste de 24 semanas com o regime BPaLM foi administrado em comparação com um regime de tratamento padrão de 9 a 20 meses. O desfecho primário foi um estado desfavorável (uma combinação de morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência de TB) 72 semanas após a randomização.

Na primeira etapa as porcentagens de pacientes com conversão de cultura em meio líquido em 8 semanas foram 77%, 67%, e 46% nos grupos BPaLM, BPaLC e BPaL, respectivamente; e 8%, 6% e 10% dos pacientes, respectivamente, descontinuaram o tratamento ou morreram. Desta forma, o regime BPaLM foi selecionado para análise na etapa 2 devido aos resultados mais favoráveis.

Os desfechos de eficácia (desfechos desfavoráveis combinados) e segurança (eventos adversos graves ou de grau ≥ 3) foram classificados como críticos devido a sua relevância clínica. Para os desfechos: desfechos desfavoráveis combinados (classificados como morte; falha no tratamento; descontinuação do tratamento; perda de acompanhamento; e recorrência); e eventos adversos graves ou grau ≥ 3 (quando há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total); calculamos o risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) das análises por intenção de tratar (ITT), intenção de tratar modificada (ITTm) e por protocolo para os 3 grupos de tratamento com pretomanida, comparados ao grupo sem pretomanida (Tabela 1, 2 e 3).

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Para a análise de risco de viés do ECR incluído foi utilizada a ferramenta *Risk of bias (RoB) 2.0* (22), que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Assim, considerou-se que o estudo de Nyang'wa e colaboradores (2022) (21) apresentou risco de viés baixo para a maioria dos desfechos avaliados, inclusive em suas análises combinadas. Os desfechos descontinuação, perda de seguimento e desfechos combinados, apresentaram risco de viés incerto para o domínio “mensuração de desfecho”. O estudo não relata que as análises dos desfechos foram conduzidas por equipes cegas em relação aos tratamentos, não sendo estas, uma interferência significativa para os demais desfechos avaliados (Quadro 5).

Quadro 5. Risco de viés do ensaio clínico incluído (RoB 2.0).

Estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Nyang'wa et al., 2022	Regime com Pretomanida	Regime sem pretomanida	Morte	+	+	+	+	+	+	
Nyang'wa et al., 2023	Regime com Pretomanida	Regime sem pretomanida	Falha no tratamento	+	+	+	+	+	+	+ baixo risco
Nyang'wa et al., 2024	Regime com Pretomanida	Regime sem pretomanida	Descontinuação	+	+	+	!	+	!	! algumas considerações
Nyang'wa et al., 2025	Regime com Pretomanida	Regime sem pretomanida	Perda de acompanhamento	+	+	+	!	+	!	- alto risco
Nyang'wa et al., 2026	Regime com Pretomanida	Regime sem pretomanida	Recorrência	+	+	+	+	+	+	
Nyang'wa et al., 2027	Regime com Pretomanida	Regime sem pretomanida	Desfecho combinado	+	+	+	!	+	!	
Nyang'wa et al., 2028	Regime com Pretomanida	Regime sem pretomanida	Eventos adversos	+	+	+	+	+	+	

D1 Processo de randomização
 D2 Desvio das intervenções pretendidas
 D3 Perda de dados do desfecho
 D4 Mensuração do desfecho
 D5 Seleção do resultado reportado

Fonte: elaboração própria.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

8.1 Desfechos desfavoráveis combinados

Observou-se, na análise por ITT, que os grupos BPaL (RR=0,15 IC95%= 0,06 a 0,39), BPaLM (RR=0,44 IC95%= 0,28 a 0,71) e BPaLC (RR=0,52 IC95%= 0,34 a 0,80) foram não-inferiores quando comparados ao grupo de tratamento sem pretomanida e apresentaram menos desfechos desfavoráveis combinados, em 72 semanas de acompanhamento. Os resultados foram semelhantes para a análise por ITTm [BPaL (RR=0,48 IC95%= 0,29 a 0,81), BPaLM (RR=0,23 IC95%= 0,11 a 0,49) e BPaLC (RR=0,39 IC95%= 0,22 a 0,68)].

Dois pacientes do grupo sem pretomanida evoluíram a óbito; 48% do grupo de tratamento sem pretomanida, 21% do grupo BPaLM, 19% do grupo BPaLC e 26% do grupo BPaL deixaram o estudo precocemente devido à não adesão, eventos adversos, por não atenderam aos critérios de elegibilidade, por retiraram o termo de consentimento ou outro motivo. Houve falha no tratamento em um paciente do grupo BPaLC e recorrência da doença nos grupos BPaLC (1%) e BPaL (4%) (Quadro 6,7 e 8).

Quadro 6. Apresentação dos resultados de eficácia do ensaio clínico randomizado incluído: resultados dos desfechos desfavoráveis dentro de 72 semanas na análise por intenção de tratar (iTT).

Desfechos desfavoráveis	Regime sem pretomanida (n=73)	BPaLM (n=72)	BPaLC (n=72)	BPaL (n=70)
Morte n. (%)	2 (3)	0	1 (1)	0
Falha no tratamento n. (%)	0	0	1 (1)	0
Descontinuação n. (%)	35 (48)	15 (21)	14 (19)	18 (26)
Problemas de adesão n./n. total (%)	3/35 (9)	0	2/14 (14)	2/18 (11)
Eventos adversos n./n. total (%)	17/35 (49)	5/15 (33)	4/14 (29)	5/18 (28)
Falha nos critérios de inclusão n./n. total (%)	7/35 (20)	10/15 (67)	8/14 (57)	10/18 (6)
Retirou consentimento n./n. total (%)	6/35 (17)	0	0	1/18 (6)
Outro motivo n./n. total (%)	2/35 (6)	0	0	0
Perda de acompanhamento n. (%)	2 (3)	2 (3)	3 (4)	3 (4)
Recorrência n. (%)	0	0	1 (1)	3 (4)
Desfecho desfavorável combinado n. (%)	39 (53)	17 (24)	20 (28)	24 (34)
DR (IC 95%)	-	-30 (-46; -14)	-26 (-41; -10)	-19 (-36; -2)
RR (IC 95%)	-	0,44 (0,28; 0,71)	0,52 (0,34; 0,80)	0,15 (0,06; 0,39)

Fonte: elaboração própria. Legenda: BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida); BPaLM (bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino); BPaLC (bedaquilina, pretomanida, linezolida e Clofazimina); ITT: intenção de tratar; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança 95%; DR: diferença de risco do desfecho combinado. *Morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento e recorrência. Morte: por todas as causas. falha do tratamento: duas culturas positivas consecutivas; descontinuação do tratamento: decisão do investigador de descontinuar tratamento devido à necessidade de modificar significativamente o regime experimental por qualquer motivo; perda de seguimento: paciente que não concluiu o tratamento, faltou à consulta às 72 semanas ou não pode ser localizado até o final do período de acompanhamento esperado (108 semanas); recorrência: paciente que completou o tratamento e que posteriormente foi diagnosticado e requer novo tratamento.

Quadro 7. Apresentação dos resultados de eficácia do ensaio clínico randomizado incluído: resultados dos desfechos desfavoráveis dentro de 72 semanas na análise por intenção de tratar modificada (iTTm).

Desfechos desfavoráveis	Regime sem pretomanida (n=66)	BPaLM (n=62)	BPaLC (n=64)	BPaL (n=60)
Morte n. (%)	2 (3)	0	1 (2)	0
Falha no tratamento n. (%)	0	0	1 (2)	0
Descontinuação n. (%)	28 (42)	5 (8)	6 (9)	8 (13)
Problemas de adesão n./n. total (%)	3/28 (11)	0	2/6 (33)	2/8 (25)
Eventos adversos n./n. total (%)	17/28 (61)	5/5 (100)	4/6 (67)	5/8 (62)
Falha nos critérios de inclusão n./n. total (%)	0	0	0	1/8 (12)
Retirou consentimento n./n. total (%)	6/28 (21)	0	0	0
Outro motivo n./n. total (%)	2/28 (7)	0	0	0
Perda de acompanhamento n. (%)	2 (3)	2 (3)	3 (5)	3 (5)
Recorrência n. (%)	0	0	1 (2)	3 (5)
Desfecho desfavorável combinado n. (%)	32 (48)	7 (11)	12 (19)	14 (23)
DR (IC 95%)	-	-37 (-53; -22)	-30 (-45; -14)	-25 (-41; -9)
RR (IC 95%)	-	0,23 (0,11; 0,49)	0,39 (0,22; 0,68)	0,48 (0,29; 0,81)

Fonte: elaboração própria. Legenda: BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida); BPaLM (bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino); BPaLC (bedaquilina, pretomanida, linezolida e Clofazimina); ITTm: intenção de tratar modificada; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança 95%; DR: diferença de risco do desfecho combinado. *Morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento e recorrência. Morte: por todas as causas. falha do tratamento: duas culturas positivas consecutivas; descontinuação do tratamento: decisão do investigador de descontinuar tratamento devido à necessidade de modificar significativamente o regime experimental por qualquer motivo; perda de seguimento: paciente que não concluiu o tratamento, faltou à consulta às 72 semanas ou não pode ser localizado até o final do período de acompanhamento esperado (108 semanas); recorrência: paciente que completou o tratamento e que posteriormente foi diagnosticado e requer novo tratamento.

Quadro 8. Apresentação dos resultados de eficácia do ensaio clínico randomizado incluído: resultados dos desfechos desfavoráveis dentro de 72 semanas na análise por protocolo.

Desfechos desfavoráveis	Regime sem pretomanida (n=33)	BPaLM (n=57)	BPaLC (n=58)	BPaL (n=52)
Morte n. (%)	2 (6)	0	1 (2)	0
Falha no tratamento n. (%)	0	0	1 (2)	0
Descontinuação n. (%)	-	-	-	-
Problemas de adesão n./n. total (%)	-	-	-	-
Eventos adversos n./n. total (%)	-	-	-	-
Falha nos critérios de inclusão n./n. total (%)	-	-	-	-
Retirou consentimento n./n. total (%)	-	-	-	-
Outro motivo n./n. total (%)	-	-	-	-
Perda de acompanhamento n. (%)	2 (3)	2 (6)	3 (5)	3 (6)
Recorrência	0	0	1 (2)	3 (6)
Desfecho desfavorável combinado n. (%)	4 (12)	2 (4)	6 (10)	6 (12)
DR (IC 95%)	-	-9 (-22; 4)	-2 (-15; 12)	-1 (-15; 14)
RR (IC 95%)		0,29 (0,06; 1,50)	-2 (-15; 12)	0,95 (0,29; 3,12)

Fonte: elaboração própria. Legenda: BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida); BPaLM (bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino); BPaLC (bedaquilina, pretomanida, linezolida e Clofazimina); RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança 95%; DR: diferença de risco do desfecho combinado. *Morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento e recorrência. Morte: por todas as causas. falha do tratamento: duas culturas positivas consecutivas; descontinuação do tratamento: decisão do investigador de descontinuar tratamento devido à necessidade de modificar significativamente o regime experimental por qualquer motivo; perda de seguimento: paciente que não concluiu o tratamento, faltou à consulta às 72 semanas ou não pode ser localizado até o final do período de acompanhamento esperado (108 semanas); recorrência: paciente que completou o tratamento e que posteriormente foi diagnosticado e requer novo tratamento.

8.2 Conversão de cultura

A conversão da cultura foi definida como tendo pelo menos um resultado positivo de cultura micobacteriana em meio líquido, seguido por pelo menos duas culturas de escarro negativas consecutivas, colhidas com pelo menos 2 semanas de intervalo, a qualquer momento, até 12 semanas após a randomização.

A porcentagem de pacientes com conversão de cultura confirmada em 12 semanas após a randomização, foi maior no grupo BPaLM (88%), quando comparado ao grupo sem pretomanida (79%) (ITTm: diferença de risco=9,8%; IC 95%= -0,5% a 20%; por protocolo: diferença de risco=12,3% IC 95%= -0,7% a 25,2%).

8.3 Tempo médio para conversão de cultura

Em uma análise de tempo até a conversão da cultura em negativa, entre pacientes randomizados por 108 semanas, a *Hazard ratio* foi de 1,59 (IC 95%= 1,18 a 2,14) na análise por ITT modificada e 1,67 (IC95%= 1,14 a 2,45) na população por protocolo.

8.4 Eventos adversos

O principal resultado de segurança foi a porcentagem de pacientes com pelo menos um evento adverso grave ou de grau ≥ 3 após a randomização e início do tratamento até o seu final.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Observou-se que os esquemas com pretomanida tiveram menor incidência de EA graves em comparação ao esquema sem pretomanida (BPAL: RR=0,37 IC95%= 0,23 a 0,60; BPaLM: RR=0,33 IC 95%= 0,20 a 0,55; BPaLC: RR=0,54 IC95%= 0,37 a 0,80). Entretanto, trata-se de um estudo de não-inferioridade em que não há tamanho de amostra suficiente para apontar superioridade do esquema envolvendo pretomanida (Quadro 9).

Na etapa 2, ao longo de 72 semanas de acompanhamento, eventos adversos foram identificados em 43 (59%) de 73 pacientes do grupo sem pretomanida (total de 69 eventos) e 14 (19%) de 72 pacientes no grupo BPaLM com total de 16 eventos (diferença de risco= -40 pontos percentuais; IC 96,6%= -55 a -24).

Os principais eventos adversos graves relatados e já descritos em bula (% dos grupos de tratamento sem pretomanida e BPaLM, respectivamente) foram: desordens hepáticas (11%, 4%), prolongamento do intervalo QT (14%, 1%), lesão renal aguda (1%, 1%) e anemia (8%, 3%). O prolongamento QT superior a 500ms levou à descontinuação precoce em 6 pacientes no grupo de tratamento sem pretomanida.

Quadro 9. Apresentação dos resultados de segurança do ensaio clínico randomizado: eventos adversos graves ou grau ≥ 3 dentro de 72 semanas.

Autor, ano	Tecnologia avaliada versus comparador	Pacientes com ≥ 1 evento (n/N)	RR (IC 95%)	DR (IC 95%)	Direção do efeito
Nyang'wa et al., 2022 (21)	BPaLM versus tratamento sem pretomanida	BPaLM: 14/72 Sem pretomanida: 43/73	0,33 (0,20; 0,55)	-40 (-55; -24)	Não inferior
	BPaLC versus tratamento sem pretomanida	BPaLC: 23/72 Sem pretomanida: 43/73	0,54 (0,37; 0,80)	-27 (-43; -11)	Não inferior
	BPAL versus tratamento sem pretomanida	BPAL: 15/69 Sem pretomanida: 43/73	0,37 (0,23; 0,60)	-37 (-52; -22)	Não inferior

Fonte: elaboração própria. Legenda: BPAL (bedaquilina, pretomanida e linezolida); BPaLM (bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino); BPaLC (bedaquilina, pretomanida, linezolida e Clofazimina); RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança 95%; DR: diferença de risco. *Quando há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total. Os principais eventos adversos graves relatados foram: desordens hepáticas, prolongamento do intervalo QT, lesão renal aguda e anemia.

8.5 Informações adicionais

Estudo observacional (23), sem grupo comparador, apresentou resultados de eficácia e segurança da combinação de BPAL para pacientes com TB-MDR e TB-XDR, que não responderam ao tratamento ou para os quais um esquema de segunda linha foi descontinuado por causa de efeitos adversos, por 26 semanas. Considerou-se que 92% dos pacientes do grupo de TB-MDR e 89% do grupo TB-XDR apresentaram desfechos favoráveis como resolução da doença clínica (cultura negativa) ou conclusão do tratamento sem desfecho desfavorável, em 6 meses após o fim da terapia. Em contrapartida, 7 pacientes evoluíram a óbito durante o estudo (1 do grupo TB-MDR e 6 do grupo TB-XDR), 1 paciente do grupo TB-XDR se retirou do estudo durante o tratamento, 2 pacientes apresentaram recaída clínica (1 do grupo TB MDR e 1 do grupo TB XDR) e em 1 houve perda de acompanhamento do grupo TB-MDR; sendo classificados como desfechos desfavoráveis.

Quanto a segurança, todos os pacientes tiveram pelo menos um evento adverso que ocorreu ou piorou durante o tratamento, 17% (n=19) tiveram eventos adversos graves, 57% (n=62) tiveram eventos adversos de grau ≥ 3 . Os dados foram semelhantes em frequência, independentemente de os pacientes serem HIV-positivos ou HIV-negativos (22).

9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (24). A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho e ensaio clínico conforme apresentado na Quadro 10. Para o cálculo do RR, foram utilizados os valores da análise por ITT para preservar a distribuição aleatória, dessa forma, os dados de todos os indivíduos que completaram o estudo contribuem para a avaliação do desfecho.

Na avaliação da qualidade da evidência, proveniente do estudo de Nyang'wa e colaboradores (2022) (21), foram classificados como críticos os desfechos de eficácia (desfechos desfavoráveis combinados) e segurança (eventos adversos graves ou de grau ≥ 3), sendo a qualidade das evidências classificadas como moderada e alta, respectivamente. Desta forma, o verdadeiro efeito provavelmente se aproxima da estimativa do efeito, mas há possibilidade de ser substancialmente diferentes para os desfechos combinados de eficácia.

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE (valores de análise por intenção de tratar).

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	intervenção	Comparação	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desfechos desfavoráveis combinados (BPAL vs sem pretomanida)												
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	24/70 (34.3%)	39/73 (53.4%)	RR 0.15 (0.06 para 0.39)	454 menos por 1.000 (de 502 menos para 326 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Desfechos desfavoráveis combinados (BPALM vs sem pretomanida)												
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	17/72 (23.6%)	39/73 (53.4%)	RR 0.44 (0.28 para 0.71)	299 menos por 1.000 (de 385 menos para 155 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Desfechos desfavoráveis combinados (BPALC vs sem pretomanida)												
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	20/72 (27.8%)	39/73 (53.4%)	RR 0.52 (0.34 para 0.80)	256 menos por 1.000 (de 353 menos para 107 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eventos adversos graves ou grau ≥3 (BPAL vs sem pretomanida)												
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	15/69 (21.7%)	43/73 (58.9%)	RR 0.37 (0.23 para 0.60)	371 menos por 1.000 (de 454 menos para 236 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos graves ou grau ≥3 (BPALM vs sem pretomanida)												
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	14/72 (19.4%)	43/73 (58.9%)	RR 0.33 (0.20 para 0.55)	395 menos por 1.000 (de 471 menos para 265 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos graves ou grau ≥3 (BPALC vs sem pretomanida)												
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	23/72 (31.9%)	43/73 (58.9%)	RR 0.54 (0.37 para 0.80)	271 menos por 1.000 (de 371 menos para 118 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo.

Explicações: ^a não cegamento dos avaliadores de desfecho foi viés para mensuração de desfechos combinados (descontinuação e perda de seguimento)

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que a TB resistente a medicamentos representa grave ameaça aos avanços no controle da doença no Brasil e no mundo. Uma das maiores barreiras é o regime de tratamento que requer terapia de longo prazo com uma combinação de vários medicamentos de segunda linha, que são menos eficazes, mais tóxicos que os medicamentos de primeira linha e mais custosos aos serviços de saúde.

O abandono do tratamento de TB resistente é um sério problema de saúde pública e os eventos adversos são comuns com os regimes existentes, levando a morbidades, internação hospitalar ou mesmo morte, bem como favorecendo a interrupção e falha do tratamento (1).

O regime atual recomendado pela OMS e *Centers for Disease Control and Prevention* como uma das opções terapêuticas para o tratamento de TB resistente a medicamentos inclui um novo medicamento, a pretomanida, associada com bedaquilina e linezolida (BPaL) ou bedaquilina, linezolida e moxifloxacino (BPaLM); considerada como promissor para o paciente e para o serviço de saúde (19).

Nos desfechos avaliados pelo único ECR (26), observou-se que o regime de base otimizado com pretomanida, mostrou resultados de eficácia e segurança que foram não-inferiores quando comparados ao tratamento sem pretomanida já utilizado. No entanto, não há tamanho de amostra suficiente para apontar superioridade entre as terapias.

No Brasil, há perspectiva de boa aceitabilidade da tecnologia pelas partes interessadas, visto que o regime de tratamento pode ser mais curto, mais bem aceito e menos custoso ao sistema de saúde. Não foram identificadas importantes barreiras na implementação, uma vez que o diagnóstico da TB resistente a medicamentos já ocorre por meio de teste de sensibilidade antimicrobiano para verificação de resistência aos fármacos e o tratamento já é bem consolidado no Brasil.

A análise mostrou que os regimes terapêuticos contendo pretomanida, podem ser mais uma alternativa terapêutica, dentre as já disponíveis no SUS, para o tratamento de pacientes com TB resistente à rifampicina.

11. REFERÊNCIAS

1. Organization WH. Global tuberculosis report 2021: supplementary material: World Health Organization; 2022. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>.
2. Penna G. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2011. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br>.
3. Organization W. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization Geneva; 2020. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>.
4. Organization WH. Implementing the end TB strategy: the essentials. World Health Organization; 2015. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública –estratégias para 2021-2025. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.
6. Ministerio da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/publicacoes/manual-de-recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose-no-brasil>.
7. Organization WH. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 2020. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>.
8. Viana PVdS, Rocha Jld, Redner P, Salva GAL, Paiva NS, Fraga AC, et al. Boletim Epidemiológico Tuberculose Drogarresistente: março 2022. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br>.
9. Organization WH. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: World Health Organization; 2019. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>.
10. Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D, et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(13):1201-13.
11. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udwadia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: an update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology*. 2018;23(7):656-73.
12. Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. 2000;405(6789):962-6.
13. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HI, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science*. 2008;322(5906):1392-5.
14. Nuermberger E, Tyagi S, Tasneen R, Williams KN, Almeida D, Rosenthal I, et al. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(4):1522-4.
15. Diacon AH, Dawson R, du Bois J, Narunsky K, Venter A, Donald PR, et al. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(6):3027-31.
16. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Maritz SJ, Venter A, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smear-positive tuberculosis patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(8):3402-7.
17. European Medicines Agency. Dovprela: European Public Assessment Reports - Product Information [Internet]. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela-pretomanid-fgk>.
18. Deb U, Biswas S. Pretomanid: The latest USFDA-approved anti-tuberculosis drug. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2021;68(2):287-91.
19. Control CfD, Prevention. Provisional CDC guidance for the use of pretomanid as part of a regimen [bedaquiline, pretomanid, and linezolid (BPaL)] to treat drug-resistant tuberculosis disease. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2022. [acesso em 05 fev 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tb>.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89.
21. Nyang'wa B, Kazounis E, Motta I, Dodd M, Fielding K, Berry C, editors. TB-PRACTECAL results: 24 week all-oral regimens for rifampicin resistant tuberculosis. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2022.

22. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*. 2019;366.
23. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):893-902.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.

Versão preliminar

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de custo-minimização

Pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos

Julho de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). A presente análise econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (NATS-Uniso), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-minimização, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-minimização de regimes de base otimizados com a pretomanida (BPaL: Bedaquilina, pretomanida, linezolida; BPaLM: Bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino) em comparação aos regimes de base otimizados sem pretomanida, disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), para pacientes com tuberculose resistente a medicamentos (conforme padrão de resistência). O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-minimização.

Antecedentes e objetivos	A tuberculose (TB) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas a um único agente infeccioso. Estima-se que um quarto da população mundial, o equivalente a cerca de 2 bilhões de pessoas, esteja infectada pelo bacilo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . No Brasil, é considerada como um grave problema de saúde pública, afetando anualmente cerca de 80 mil pessoas. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), estima-se que 770 novos casos de tuberculose resistente a medicamentos de primeira linha foram diagnosticados em 2022. O tratamento para TB resistente a medicamentos é mais longo (18 a 20 meses), requer medicamentos que são mais caros e que causam mais eventos adversos. Esquemas com pretomanida são recomendados como uma das opções terapêuticas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano, para tratamento de formas resistentes da TB, sendo capaz de reduzir o tempo de tratamento para 6 a 9 meses e reduzir expressivamente os custos do tratamento.
População-alvo	Pacientes com tuberculose resistente a medicamentos (TB RR, TB MDR e TB pré-XDR)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Regimes de base otimizados sem pretomanida atualmente disponíveis no SUS
Horizonte temporal	18 meses de seguimento
Taxa de desconto	Não aplicado
Medidas de efetividade	Não aplicado
Estimativa de custos	O preço da pretomanida foi extraído do catálogo do <i>Global Drug Facility</i> . O preço de aquisição dos medicamentos levofloxacino, terizidona, linezolida, amicacina e moxifloxacino foram obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS). O preço de aquisição dos medicamentos adquiridos via Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), bedaquilina e clofazimina, correspondem ao preço unitário, não sendo considerados os valores de taxa, frete e seguro.
Moeda	Real (R\$). A conversão do dólar americano para o real foi feita com base na taxa do câmbio média, dos 60 dias úteis anteriores à data de busca dos preços (01/06/2023), resultando em uma cotação de cotação 1 USD = R\$ 4,99
Modelo escolhido	Árvore de decisão simples
Análise de sensibilidade	

4. MÉTODOS

População-alvo

O estudo incluiu indivíduos adultos com tuberculose resistente a medicamentos [resistente à rifampicina (TB RR), multirresistente (TB MDR) e pré-extensivamente resistente a medicamentos (TB pré-XDR)].

Perspectiva

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

Comparadores

O regime de base otimizado sem pretomanida atualmente utilizado no SUS (Quadro 2), foi comparado ao regime de base otimizado com pretomanida (Quadro 3), conforme os padrões de resistência. O primeiro número de cada esquema indica o tempo de tratamento em meses e o segundo número (subscrito) indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, considera-se sete dias na semana.

Quadro 2. Classificação dos medicamentos para tratamento da TB RR, TB MDR e TB pré-XDR, conforme esquema atual.

Padrão de resistência	Composição do esquema atual
TB RR	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd
TB MDR (R+H)	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd
TB MDR (R+H+Lfx) opção A	6 Bdq Cfz Lzd Trd/12 Cfz Lzd Trd
TB MDR (R+H+Lfx) opção B (doença avançada)	6 Bdq Cfz Lzd Trd Am ₃ /12 Cfz Lzd Trd
TB XDR com falência do esquema 8 Cm/Am ₃ Lfx Trd E Z / 10 Lfx Trd E	6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS
TB XDR com falência do esquema 8 Cm/Am ₃ Lfx Trd Et Z / 10 Lfx Trd Et	6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS
TB XDR com falência do esquema 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzr Trd	6 Dlm Am ₃ Mfx Cfz Et/2 Am ₃ Mfx Cfz Et/10 Mfx Cfz Et

TB: Tuberculose; RR: resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, sem outras resistências conhecidas); MDR: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida; XDR: resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina; Bdq: bedaquilina; Lfx: levofloxacino; Lzd: linezolida; Trd: terizidona; Cfz: clofazimina; Am: amicacina; Cm: capreomicina; Mfx: moxifloxacino; PAS: ácido paraminossalicílico; E: etambutol; Z: pirazinamida; Et: etionamida; Dlm: delamanida.

Quadro 3. Classificação dos medicamentos para tratamento da TB-RR, TB-MDR e TB pré-XDR, conforme esquema proposto (BPaL e BPaLM).

Esquema conforme padrão de resistência	Composição do Esquema
BPaLM (TB RR e TB MDR)	2 Bdq Pa Lzd Mfx/14 Bdq3 Pa Lzd Mfx/8 Bdq3 Pa Lzd Mfx
BPaL (TB Pré-XDR)	8 Bdq Pa Lzd/18 Bdq Pa Lzd

BPaL: bedaquilina, pretomanida e linezolida; BPaLM: bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino; TB: tuberculose; Pré-XDR: resistência a rifampicina, isoniazida e uma fluoroquinolona; RR: resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, sem outras resistências conhecidas); MDR: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida; Bdq: bedaquilina; Pa: Pretomanida; Lzd: linezolida; Mfx: moxifloxacino.

Horizonte temporal

Considerados os esquemas de tratamentos do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (3), foi adotado um horizonte temporal de 18 meses.

Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto nesta análise.

Desfechos de saúde

A análise de custo-minimização trabalhou apenas com o custo como desfecho.

Estimativa de recursos e custos

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

Atualmente, a pretomanida não possui registro no órgão regulador brasileiro (Anvisa) e não é comercializada no Brasil, contudo, se enquadra no § 5º, do art. 8º da Lei 9782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 e pode ser adquirida via organismo internacional. Desse modo, utilizou-se o preço apresentado no catálogo de produtos do *Global Drug Facility (GDF) - Stop TB*, de junho de 2023 (4). Após conversão da moeda pela taxa do câmbio média divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores à data da pesquisa de preços (5), o preço unitário calculado da pretomanida, 200 mg, foi de R\$ 6,49 (USD 1.30/comprimido; cotação 1 USD = R\$4,99).

Os custos dos demais medicamentos incluídos na análise foram coletados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) (6), no qual se procurou por compras mais

recentes do Departamento de Logística em Saúde - DLOG, do Ministério da Saúde. Os preços de aquisição de bedaquilina e clofazimina foram adquiridos via Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). No caso do ácido paraminossalicílico (PAS), assim como a delamanida, não são feitas compras nacionais. Desse modo, também se buscou pelo preço do PAS no catálogo de produtos do *Global Drug Facility (GDF) - Stop TB*, de junho de 2023 (4) (Quadro 4).

Quadro 4. Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	Apresentação	Dose da apresentação (mg)	Custo unitário	Custo unitário mínimo	Custo unitário Máximo
Bedaquilina	Comprimido	100	R\$ 9,58	R\$ 8,56	R\$ 10,83
Levofloxacino	Comprimido	500	R\$ 0,56	R\$ 0,62	R\$ 0,62
Linezolida	Comprimido	600	R\$ 13,96	R\$ 20,00	R\$ 20,00
Terizidona	Comprimido	250	R\$ 9,32	R\$ 4,96	R\$ 10,50
Clofazimina	Comprimido	100	R\$ 2,65	-	R\$ 4,45
Amicacina	Ampola 4 mL	1000	R\$ 4,95	R\$ 6,12	R\$ 6,12
Moxifloxacino	Comprimido	400	R\$ 4,38	-	R\$ 4,76
Ácido paraminossalicílico (PAS)	Comprimido	4	R\$ 8,32	R\$ 4,45	R\$ 8,36
Delamanida	Comprimido	100	R\$ 13,48	R\$ 8,36	R\$ 14,46
Etionamida	Comprimido	250	R\$ 0,52	R\$ 0,48	R\$ 0,51
Pretomanida*	Comprimido	200	R\$ 6,49	R\$ 6,38	R\$ 6,62

* taxa do câmbio mínima (\$ 4,90) e máxima (\$ 5,09) divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores à data da pesquisa de preços (USD 1.30/comprimido)

O Quadro 5 apresenta os custos dos regimes de base otimizados sem pretomanida e com pretomanida, no tratamento SUS. Para os cálculos de dose foram usados os dados posológicos dos medicamentos para adultos ≥ 18 anos com 56 a 70 kg (3).

Quadro 5. Custo dos regimes de base otimizados sem pretomanida e com pretomanida, no tratamento SUS.

FÁRMACOS	CUSTO UNITÁRIO	DOSE (mg)*	DIAS SEMANA	UNIDADES DIÁRIAS	SEMANAS	CUSTO TOTAL SEMANAL	VALOR TOTAL TRATAMENTO	VALOR TOTAL TRATAMENTO
TB RR - 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 25.300,88
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Levofloxacino	R\$ 0,56	1000	7	2	26	R\$ 7,84	R\$ 203,84	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	26	R\$ 195,72	R\$ 5.088,72	
Levofloxacino	R\$ 0,56	1000	7	2	52	R\$ 7,84	R\$ 407,68	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	52	R\$ 195,72	R\$ 10.177,44	

TB MDR (R+H) - 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 25.300,88
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Levofloxacino	R\$ 0,56	1000	7	2	26	R\$ 7,84	R\$ 203,84	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	26	R\$ 195,72	R\$ 5.088,72	
Levofloxacino	R\$ 0,56	1000	7	2	52	R\$ 7,84	R\$ 407,68	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	52	R\$ 195,72	R\$ 10.177,44	
TB MDR (R+H+Lfx) Opção A - 6 Bdq Cfz Lzd Trd/12 Cfz Lzd Trd								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 26.136,26
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	26	R\$ 195,72	R\$ 5.088,72	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	52	R\$ 18,55	R\$ 964,60	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	52	R\$ 195,72	R\$ 10.177,44	
TB MDR (R+H+Lfx) Opção B (doença avançada) - 6 Bdq Cfz Lzd Trd Am3/12 Cfz Lzd Trd								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 26.908,46
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	26	R\$ 195,72	R\$ 5.088,72	
Amicacina	R\$ 4,95	1000	3	2	26	R\$ 29,70	R\$ 772,20	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	52	R\$ 18,55	R\$ 964,60	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	52	R\$ 195,72	R\$ 10.177,44	
TB XDR com falência ao 8 Cm/Am3 Lfx Trd E Z / 10 Lfx Trd E - 6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 22.347,02
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	26	R\$ 30,66	R\$ 797,16	
Ácido paraminossalicílico	R\$ 8,32	8	7	2	26	R\$ 116,48	R\$ 3.028,48	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	52	R\$ 18,55	R\$ 964,60	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	52	R\$ 30,66	R\$ 1.594,32	
Ácido paraminossalicílico	R\$ 8,32	8	7	2	52	R\$ 116,48	R\$ 6.056,96	

TB XDR com falência ao esquema 8 Cm/Am3 Lfx Trd Et Z / 10 Lfx Trd Et - 6 Bdq Cfx Lzd Mfx PAS/12 Cfx Lzd Mfx PAS							
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04
		Semanas 3 a 24: 200 mg 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	26	R\$ 30,66	R\$ 797,16
Ácido paraminossalicílico	R\$ 8,32	8	7	2	26	R\$ 116,48	R\$ 3.028,48
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	52	R\$ 18,55	R\$ 964,60
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	52	R\$ 30,66	R\$ 1.594,32
Ácido paraminossalicílico	R\$ 8,32	8	7	2	52	R\$ 116,48	R\$ 6.056,96
R\$ 22.347,02							
TB XDR com falência ao esquema 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzr Trd - 6 Dlm Am3 Mfx Cfx Et/ 2 Am3 Mfx Cfx Et/10 Mfx Cfx Et							
Delamanida	R\$ 13,48	200	7	2	24	R\$ 188,72	R\$ 4.529,28
Amicacina	R\$ 4,95	1000	3	2	26	R\$ 29,70	R\$ 772,20
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	26	R\$ 30,66	R\$ 797,16
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30
Etionamida	R\$ 0,52	750	7	3	26	R\$ 10,92	R\$ 283,92
Amicacina	R\$ 4,95	1000	3	2	9	R\$ 29,70	R\$ 267,30
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	9	R\$ 30,66	R\$ 275,94
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	9	R\$ 18,55	R\$ 166,95
Etionamida	R\$ 0,52	750	7	3	9	R\$ 10,92	R\$ 98,28
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	43	R\$ 30,66	R\$ 1.318,38
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	43	R\$ 18,55	R\$ 797,65
Etionamida	R\$ 0,52	750	7	3	43	R\$ 10,92	R\$ 469,56
R\$ 10.258,92							
BPAL (TB Pré-XDR) - 8Bdq Pa Lzd/18 Bdq Pa Lzd							
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semana 1 a 8: 200/dia	7	2	8	R\$ 134,12	R\$ 1.072,96
		Semana 9 a 26: 100/dia	7	1	18	R\$ 67,06	R\$ 1.207,08
Pretomanida	R\$ 6,49	200	7	1	26	R\$ 45,43	R\$ 1.181,18
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72
R\$ 6.001,94							
BPALM (TB RR e TB MDR) - 2Bdq Pa Lzd Mfx/14 Bdq3 Pa Lzd Mfx/Bdq3 Pa Lzd Mfx							
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semana 1 e 2: 400	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 536,48
		Semana 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48	R\$ 1.264,56
Pretomanida	R\$ 6,49	200	7	1	24	R\$ 45,43	R\$ 1090,32
Linezolida	R\$ 13,96	Semana 1 a 16: 600	7	1	16	R\$ 97,72	R\$ 1.563,52
		Semana 17 a 24: 300	7	1	8	R\$ 97,72	R\$ 781,76
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	24	R\$ 30,66	R\$ 735,84
R\$ 5.972,48							

TB: Tuberculose; RR: resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, sem outras resistências conhecidas); MDR: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida; Pré-XDR: resistência a rifampicina, isoniazida e uma fluoroquinolona; XDR: resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina; Bdq: bedaquilina; Lfx: levofloxacino; Lzd: linezolida; Trd: terizidona; Cfx: clofazimina; Cm: capreomicina; Am: amicacina; Mfx: moxifloxacino; PAS: ácido paraminossalicílico; E: etambutol; Dlm: delamanida; Z: pirazinamida; Et: etionamida; BPAL: bedaquilina, pretomanida e linezolida; BPALM: bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino; * dose para um adulto de 56 kg a 70 kg.

Eficácia

A partir das evidências apresentadas no Parecer Técnico-Científico (anexo 1), considerou-se que a eficácia e segurança dos regimes de base otimizados com e sem pretomanida são similares, ao ser demonstrada a não inferioridade entre eles (14). Por esses motivos foi conduzida uma análise de custo-minimização.

Pressupostos

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

- Assumiu-se que os pacientes elegíveis a utilizar a pretomanida teriam sua evolução clínica semelhante ao observado nos indivíduos com TB- RR, TB-MDR e TB-XDR tratados com o esquema atualmente ofertado no SUS;
- Assumiu-se que os pacientes concluíram seus tratamentos no período mínimo de 18 meses para os esquemas sem pretomanida e 6 meses para os esquemas com pretomanida.
- Eventos adversos aos tratamentos foram desconsiderados na análise assim como custos de acompanhamento.

Modelo econômico

Foi construída uma árvore de decisão simples, já que se entendeu não haver diferença na escolha entre ambos os esquemas, com ou sem pretomanida.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada a fim de avaliar as incertezas inerentes aos custos considerados na avaliação econômica e permitir a identificação das variáveis que mais influenciam na análise final de custo. Para isto, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada, na qual se variou os custos considerados dentro da avaliação econômica, sumarizando estas observações por meio de um diagrama de tornado. Os valores mínimos e máximos dos custos referentes aos medicamentos são apresentados na Tabela 1.

5. RESULTADOS

Os resultados da análise de custos dos esquemas terapêuticos são apresentados no Quadro 6.

Quadro 6. Custos de tratamento por paciente dos regimes com e sem pretomanida no SUS.

Tipo de resistência	Custo do esquema sem pretomanida	Custo do esquema com pretomanida	Diferença de custo (economia)
TB RR	R\$ 25.300,88	R\$ 5.972,48 (BPALM)	-R\$ 19.328,40
TB MDR			
TB Pré-XDR	R\$ 21.599,54 ¹	R\$ 6.001,94 (BPAL)	-R\$ 15.597,60

TB: Tuberculose; RR: resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, sem outras resistências conhecidas); MDR: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida; XDR: resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina; Cm: capreomicina; Am: amicacina; ; Lfx: levofloxacino; Trd: terizidona; E: etambutol; Z: pirazinamida; Et: etionamida; Bdq: bedaquilina; Lzd: linezolida.

¹ Média dos custos de tratamento para TB MDR (R+H+Lfx) Opção A (R\$ 26.136,26), TB MDR (R+H+Lfx) Opção B (doença avançada) (R\$ 26.908,46), TB XDR com falência ao esquema 8 Cm/Am3 Lfx Trd E Z / 10 Lfx Trd E (R\$ 22.347,02), TB XDR com falência ao esquema 8 Cm/Am3 Lfx Trd Et Z / 10 Lfx Trd Et (R\$ 22.347,02) e TB XDR com falência ao esquema 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzr Trd (R\$ 10.258,92).

De acordo com a análise realizada, a inclusão da pretomanida nos esquemas terapêuticos (BPAL e BPALM) resultaria em uma economia média anual de R\$ 17.463,00 por paciente. Especificamente para pacientes com TB RR e TB MDR tratados com o esquema BPALM, a economia seria de R\$ 19.328,40. Já para pacientes com TB pré-XDR tratados com o esquema BPAL, a economia seria de R\$ 15.597,60. Esses resultados indicam que a adoção dos regimes terapêuticos com pretomanida é economicamente mais vantajosa do que os regimes sem pretomanida, independentemente do tipo de resistência, quando adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento completo de pacientes com TB RR, TB MDR e TB pré-XDR ao longo de 6 meses.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da análise de custo-minimização, avaliando os esquemas terapêuticos, mostraram que a adoção do regime de base otimizado com pretomanida para o tratamento completo (6 meses) de pacientes com TB RR, TB MDR ou TB Pré-XDR é menos custoso do que o tratamento completo com regime de base otimizado sem pretomanida (18 meses), considerando a perspectiva do SUS.

Os esquemas contendo pretomanida resultariam em uma economia média anual por paciente de R\$ 17.463,00, com economias específicas de R\$ 19.328,40 para TB RR e TB MDR, e R\$ 15.597,60 para TB pré-XDR. Esses resultados indicam que incluir a pretomanida nos regimes terapêuticos é uma estratégia vantajosa do ponto de vista econômico. Essa abordagem oferece benefícios financeiros significativos para o SUS ao tratar pacientes com diferentes formas de tuberculose resistente. Sendo assim, a utilização da pretomanida nos regimes BPAL e BPALM se mostra como uma opção eficaz e economicamente viável para o tratamento completo dessas formas de tuberculose resistente a medicamentos, representando uma escolha favorável tanto em termos clínicos quanto financeiros.

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
2. 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 Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
4. Stop TB Partnership | Global Drug Facility (GDF) - GDF Product Catalog [Internet]. Stop TB Partnership. [acesso em 27 Mar 2023]. Disponível em: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp.
5. Brasil. Banco Central do Brasil [Internet]. [acesso em 18 Fev 2023]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. [acesso em 27 jul 2023]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/>.

Análise de Impacto Orçamentário

Pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos

Julho de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (SVSA/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (NATS-Uniso), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da pretomanida, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário incremental com a incorporação da pretomanida, comparado ao esquema terapêutico atualmente disponível, para o tratamento de tuberculose resistente a medicamentos no SUS.

4. MÉTODOS

A análise de impacto orçamentário foi realizada considerando a metodologia recomendada pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (1).

Perspectiva

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

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027), conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde (1).

Preço proposto para incorporação

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

Após conversão da moeda pela taxa do câmbio média divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores à data da pesquisa de preços (4), que ocorreu em 13 de junho de 2023, o preço unitário calculado da pretomanida, 200 mg (USD = 1,30/comprimido), foi de R\$ 6,49 (cotação 1 USD = R\$ 4,99), com base no catálogo da *Global Drug Facility* (3,4).

Esse medicamento será adquirido via OPAS, e os valores correspondem ao preço unitário, não sendo considerados os valores de taxas administrativas, frete e seguro ao quantitativo total adquirido. Adicionalmente, outros custos podem ser necessários, como custos de transporte e logística para aquisição via organismo internacional, os quais não foram considerados nesta análise.

Custos de tratamento

Os custos dos demais medicamentos incluídos na análise foram coletados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) (5), no qual se procurou por compras mais recentes do Departamento de Logística em Saúde - DLOG, do Ministério da Saúde. Os preços de aquisição de bedaquilina e clofazimina foram adquiridos via Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). No caso do ácido paraminossalicílico (PAS), assim como a delamanida, não são feitas compras nacionais. Desse modo, também se buscou pelo preço do PAS no catálogo de produtos do *Global Drug Facility (GDF) - Stop TB*, de junho de 2023 (6).

O Quadro 1 apresenta os custos dos regimes de base otimizados sem pretomanida e com pretomanida, no tratamento SUS. Para os cálculos de dose foram usados os dados posológicos dos medicamentos para adultos ≥ 18 anos com 56 a 70 kg (7).

Quadro 1. Custo dos regimes de base otimizados sem pretomanida e com pretomanida, no tratamento SUS.

FÁRMACOS	CUSTO UNITÁRIO	DOSE (mg)*	DIAS SEMANA	UNIDADES DIÁRIAS	SEMANAS	CUSTO TOTAL SEMANAL	VALOR TOTAL TRATAMENTO	VALOR TOTAL TRATAMENTO
TB RR - 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 25.300,88
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Levofloxacino	R\$ 0,56	1000	7	2	26	R\$ 7,84	R\$ 203,84	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	26	R\$ 195,72	R\$ 5.088,72	
Levofloxacino	R\$ 0,56	1000	7	2	52	R\$ 7,84	R\$ 407,68	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	52	R\$ 195,72	R\$ 10.177,44	
TB MDR (R+H) - 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 25.300,88
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Levofloxacino	R\$ 0,56	1000	7	2	26	R\$ 7,84	R\$ 203,84	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	26	R\$ 195,72	R\$ 5.088,72	

Levofloxacin	R\$ 0,56	1000	7	2	52	R\$ 7,84	R\$ 407,68	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	52	R\$ 195,72	R\$ 10.177,44	
TB MDR (R+H+Lfx) Opção A - 6 Bdq Cfz Lzd Trd/12 Cfz Lzd Trd								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 26.136,26
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	26	R\$ 195,72	R\$ 5.088,72	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	52	R\$ 18,55	R\$ 964,60	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	52	R\$ 195,72	R\$ 10.177,44	
TB MDR (R+H+Lfx) Opção B (doença avançada) - 6 Bdq Cfz Lzd Trd Am3/12 Cfz Lzd Trd								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 26.908,46
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	26	R\$ 195,72	R\$ 5.088,72	
Amicacina	R\$ 4,95	1000	3	2	26	R\$ 29,70	R\$ 772,20	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	52	R\$ 18,55	R\$ 964,60	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Terizidona	R\$ 9,32	750	7	3	52	R\$ 195,72	R\$ 10.177,44	
TB XDR com falência ao 8 Cm/Am3 Lfx Trd E Z / 10 Lfx Trd E - 6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 22.347,02
		Semanas 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Moxifloxacin	R\$ 4,38	400	7	1	26	R\$ 30,66	R\$ 797,16	
Ácido paminossalicílico	R\$ 8,32	8	7	2	26	R\$ 116,48	R\$ 3.028,48	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	52	R\$ 18,55	R\$ 964,60	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Moxifloxacin	R\$ 4,38	400	7	1	52	R\$ 30,66	R\$ 1.594,32	
Ácido paminossalicílico	R\$ 8,32	8	7	2	52	R\$ 116,48	R\$ 6.056,96	
TB XDR com falência ao esquema 8 Cm/Am3 Lfx Trd Et Z / 10 Lfx Trd Et - 6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semanas 1 a 2: 400/dia	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 1.801,04	R\$ 22.347,02
		Semanas 3 a 24: 200 mg 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48		
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
Moxifloxacin	R\$ 4,38	400	7	1	26	R\$ 30,66	R\$ 797,16	

Ácido paraminossalicílico	R\$ 8,32	8	7	2	26	R\$ 116,48	R\$ 3.028,48	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	52	R\$ 18,55	R\$ 964,60	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	52	R\$ 97,72	R\$ 5.081,44	
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	52	R\$ 30,66	R\$ 1.594,32	
Ácido paraminossalicílico	R\$ 8,32	8	7	2	52	R\$ 116,48	R\$ 6.056,96	
TB XDR com falência ao esquema 6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzr Trd - 6 Dlm Am3 Mfx Cfz Et/ 2 Am3 Mfx Cfz Et/10 Mfx Cfz Et								
Delamanida	R\$ 13,48	200	7	2	24	R\$ 188,72	R\$ 4.529,28	R\$ 10.258,92
Amicacina	R\$ 4,95	1000	3	2	26	R\$ 29,70	R\$ 772,20	
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	26	R\$ 30,66	R\$ 797,16	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	26	R\$ 18,55	R\$ 482,30	
Etionamida	R\$ 0,52	750	7	3	26	R\$ 10,92	R\$ 283,92	
Amicacina	R\$ 4,95	1000	3	2	9	R\$ 29,70	R\$ 267,30	
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	9	R\$ 30,66	R\$ 275,94	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	9	R\$ 18,55	R\$ 166,95	
Etionamida	R\$ 0,52	750	7	3	9	R\$ 10,92	R\$ 98,28	
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	43	R\$ 30,66	R\$ 1.318,38	
Clofazimina	R\$ 2,65	100	7	1	43	R\$ 18,55	R\$ 797,65	
Etionamida	R\$ 0,52	750	7	3	43	R\$ 10,92	R\$ 469,56	
BPAL (TB Pré-XDR) - 8Bdq Pa Lzd/18 Bdq Pa Lzd								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semana 1 a 8: 200/dia	7	2	8	R\$ 134,12	R\$ 1.072,96	R\$ 6.001,94
		Semana 9 a 26: 100/dia	7	1	18	R\$ 67,06	R\$ 1.207,08	
Pretomanida	R\$ 6,49	200	7	1	26	R\$ 45,43	R\$ 1.181,18	
Linezolida	R\$ 13,96	600	7	1	26	R\$ 97,72	R\$ 2.540,72	
BPALM (TB RR e TB MDR) - 2Bdq Pa Lzd Mfx/14 Bdq3 Pa Lzd Mfx/Bdq3 Pa Lzd Mfx								
Bedaquilina	R\$ 9,58	Semana 1 e 2: 400	7	4	2	R\$ 268,24	R\$ 536,48	R\$ 5.972,48
		Semana 3 a 24: 200 3x/semana	3	2	22	R\$ 57,48	R\$ 1.264,56	
Pretomanida	R\$ 6,49	200	7	1	24	R\$ 45,43	R\$ 1.090,32	
Linezolida	R\$ 13,96	Semana 1 a 16: 600	7	1	16	R\$ 97,72	R\$ 1.563,52	
		Semana 17 a 24: 300	7	1	8	R\$ 97,72	R\$ 781,76	
Moxifloxacino	R\$ 4,38	400	7	1	24	R\$ 30,66	R\$ 735,84	

TB: Tuberculose; RR: resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, sem outras resistências conhecidas); MDR: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida; Pré-XDR: resistência a rifampicina, isoniazida e uma fluoroquinolona; XDR: resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina; Bdq: bedaquilina; Lfx: levofloxacino; Lzd: linezolida; Trd: terizidona; Cfz: clofazimina; Cm: capreomicina; Am: amicacina; Mfx: moxifloxacino; PAS: ácido paraminossalicílico; E: etambutol; Dlm: delamanida; Z: pirazinamida; Et: etionamida; BPAL: bedaquilina, pretomanida e linezolida; BPALM: bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino; * dose para um adulto de 56 kg a 70 kg.

População

A população considerada para esta AIO foram pacientes diagnosticados com tuberculose RR (resistente à rifampicina pelo teste rápido molecular para tuberculose), MDR (Multirresistente; resistência à rifampicina e isoniazida) e Pré-XDR (Pré-extensivamente resistente; resistência à rifampicina, isoniazida e pelo menos uma fluoroquinolona).

Para estimar a população elegível ao regime terapêutico com pretomanida, adotou-se a demanda aferida, utilizando os dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), aos quais se teve acesso por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS) e por meio da nota técnica Nº 11/2022-CGDR/DCCI/SVS/MS e nota informativa Nº 9/2021-CGDR/DCCI/SVS/MS (Tabela 2).

A partir dos registros de tratamentos da tuberculose droga-resistente no Brasil, entre os anos de 2015 e 2023, projetou-se a quantidade de pacientes elegíveis entre os anos de 2023 a 2027, período definido como horizonte temporal desta análise. Para isso, a SVSA considerou: incremento no número de casos dos anos de 2023 a 2022 (MDR=2,5%, RR=8,9%, Pré-XDR=12%) (Tabela 1); regressão linear a partir do observado de 2020 a 2022 e estimado 2023 (Tabela 2); e média de ambas as estimativas populacionais (Tabela 3), sendo esta última considerada como cenário principal da análise e os demais cenários com população mínima e máxima, respectivamente.

Tabela 1. População mínima, considerando incremento do aumento de casos dos anos de 2023 a 2022.

Tipo de paciente	2023	2024	2025	2026	2027
TB RR	718	781	851	927	1009
TB MDR (R+H)	98	101	103	106	109
TB Pré-XDR	17	19	21	24	26
Total	833	901	975	1057	1144

Tabela 2. População máxima, considerando regressão linear a partir do observado de 2020 a 2022 e estimado 2023.

Tipo de paciente	2023	2024	2025	2026	2027
TB RR	718	807	893	980	1066
TB MDR (R+H)	98	94	94	94	93
TB Pré-XDR	17	19	21	23	26
Total	833	920	1008	1097	1185

Tabela 3. Estimativa média do número de novos casos notificados de TB entre os anos de 2023 a 2027.

Tipo de paciente	2023	2024	2025	2026	2027
TB RR	718	794	872	953	1038
TB MDR (R+H)	98	98	99	100	101
TB Pré-XDR	17	19	21	23	26
Total	833	911	992	1076	1165

Market share

O *market-share* foi definido a partir da informação, fornecida pela Nota Técnica Nº 11/2022-CGDR/.DCCI/SVS/MS, de que a bedaquilina teve alta difusão no SUS após incorporada em 2020. Relatou-se que cerca de 88% dos casos foram tratados com este medicamento no período de setembro de 2021 a setembro de 2022, correspondente ao primeiro ano de sua disponibilização no SUS.

Tendo em vista que o esquema proposto com pretomanida contém bedaquilina também, espera-se que a sua difusão no SUS seja semelhante àquela observada na incorporação da bedaquilina. Portanto, foi adotado um *market-share* de 85% no primeiro ano, que é gradual até chegar a 100% no quarto ano e se mantendo no quinto ano. Assim, estima-se uma substituição total a partir de 2026 (Tabela 4).

Tabela 4. Market-Share adotado para incorporação da pretomanida no SUS.

Esquema	2023	2024	2025	2026	2027
Sem pretomanida	15%	10%	5%	0%	0%
Com pretomanida	85%	90%	95%	100%	100%

Cenários alternativos

Foram adotados três cenários alternativos, a fim de se variar parâmetros que podem afetar os resultados da análise de maneira significativa, conforme descrição abaixo.

- **Cenário 1:** população mínima, estimada a partir do incremento no número de casos dos anos de 2023 a 2022 (MDR=2,5%, RR=8,9%, Pré-XDR=12%) (Tabela 2);
- **Cenário 2:** população máxima, obtida por meio de regressão linear a partir do observado de 2020 a 2022 e estimado 2023 (Tabela 3);
- **Cenário 3:** difusão máxima da pretomanida no SUS, em que se considerou o market-share de 100% desde o primeiro ano da AIO (2023), se mantendo até o quinto ano (2027).

5. RESULTADOS

O Quadro 2 abaixo apresenta as estimativas de impacto orçamentário incremental, considerando os custos dos tratamentos, atual e proposto.

Quadro 2. Impacto orçamentário incremental do tratamento atual sem pretomanida comparado com o tratamento proposto com pretomanida no SUS.

Esquema de tratamento atual para TB						
Tratamento	2023	2024	2025	2026	2027	TOTAL
TB RR	R\$ 18.166.031,84	R\$ 20.088.898,72	R\$ 22.062.367,36	R\$ 24.111.738,64	R\$ 26.262.313,44	R\$ 110.691.350,00
TB MDR	R\$ 2.479.486,24	R\$ 2.479.486,24	R\$ 2.504.787,12	R\$ 2.530.088,00	R\$ 2.555.388,88	R\$ 12.549.236,48
TB Pré-XDR	R\$ 367.192,11	R\$ 410.391,18	R\$ 453.590,26	R\$ 496.789,33	R\$ 561.587,94	R\$ 2.289.550,82
TOTAL	R\$ 21.012.710,19	R\$ 22.978.776,14	R\$ 25.020.744,74	R\$ 27.138.615,97	R\$ 29.379.290,26	R\$ 125.530.137,30
Esquema de tratamento proposto para TB						
Tratamento	2023	2024	2025	2026	2027	TOTAL
BPaLM (TB RR e TB MDR)	R\$ 4.873.543,68	R\$ 5.327.452,16	R\$ 5.799.278,08	R\$ 6.289.021,44	R\$ 6.802.654,72	R\$ 29.091.950,08
BPaL (TB Pré-XDR)	R\$ 102.032,98	R\$ 114.036,86	R\$ 126.040,74	R\$ 138.044,62	R\$ 156.050,44	R\$ 636.205,64
TOTAL	R\$ 4.975.576,66	R\$ 5.441.489,02	R\$ 5.925.318,82	R\$ 6.427.066,06	R\$ 6.958.705,16	R\$ 29.728.155,72
Impacto orçamentário incremental						
Tratamento	2023	2024	2025	2026	2027	TOTAL
BPaLM (TB RR e TB MDR)	-R\$ 13.406.178,24	-R\$ 15.516.839,52	-R\$ 17.829.482,58	-R\$ 20.352.805,20	-R\$ 22.015.047,60	-R\$ 89.120.353,14
BPaL (TB Pré-XDR)	-R\$ 225.385,26	-R\$ 266.718,89	-R\$ 311.172,04	-R\$ 358.744,71	-R\$ 405.537,50	-R\$ 1.567.558,40
TOTAL	-R\$ 13.631.563,50	-R\$ 15.783.558,41	-R\$ 18.140.654,62	-R\$ 20.711.549,91	-R\$ 22.420.585,10	-R\$ 90.687.911,54

Verifica-se que o impacto orçamentário com o tratamento atual (sem a pretomanida) seria de R\$ 21.012.710,19 no primeiro ano (2023), chegando a um total de R\$ 125.530.137,30 ao final dos cinco anos (2023-2027). Já o impacto orçamentário proposto com a inclusão da pretomanida no primeiro ano (2023) seria de R\$ 4.975.576,66 e, ao final dos cinco anos (2023-2027), um total de R\$ 29.728.155,72. Portanto, estima-se que o tratamento proposto com a pretomanida para tratamento da TB resistente no Brasil representaria uma economia de R\$ 13.631.563,50 no primeiro ano (2023), chegando à economia de R\$ 90.687.911,54 no acumulado de cinco anos (2023 a 2027).

Abaixo, no Quadro 3, seguem os resultados de impacto incremental (economia) nos cenários alternativos.

Quadro 3. Resultados de impacto incremental (economia) nos cenários alternativos.

Tratamento	2023 (R\$)	2024 (R\$)	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)	TOTAL (R\$)
Cenário 1: população mínima						
BPaLM (TB RR e TB MDR)	- 13.406.178,24	- 15.342.883,92	- 17.517.328,92	- 19.966.237,20	- 21.609.151,20	- 87.841.779,48
BPaL (TB Pré-XDR)	- 225.385,26	- 266.718,89	- 311.172,04	- 374.342,30	- 405.537,50	- 1.583.155,99
TOTAL	- 13.631.563,50	- 15.609.602,81	- 17.828.500,96	- 20.340.579,50	- 22.014.688,70	- 89.424.935,47

Cenário 2: população máxima						
BPaLM (TB RR e TB MDR)	- 13.406.178,24	- 15.673.399,56	- 18.123.274,26	- 20.758.701,60	- 22.401.615,60	- 90.363.169,26
BPaL (TB Pré-XDR)	- 225.385,26	- 266.718,89	- 311.172,04	- 358.744,71	- 405.537,50	- 1.567.558,40
TOTAL	- 13.631.563,50	- 15.940.118,45	- 18.434.446,30	- 21.117.446,31	- 22.807.153,10	- 91.930.727,66
Cenário 3: market-share de 100%						
BPaLM (TB RR e TB MDR)	- 15.771.974,40	- 17.240.932,80	- 18.767.876,40	- 20.352.805,20	- 22.015.047,60	- 94.148.636,40
BPaL (TB Pré-XDR)	- 265.159,13	- 296.354,32	- 327.549,52	- 358.744,71	- 405.537,50	- 1.653.345,18
TOTAL	- 16.037.133,53	- 17.537.287,12	- 19.095.425,92	- 20.711.549,91	- 22.420.585,10	- 95.801.981,58

Considerando os três cenários alternativos, a economia com o regime terapêutico contendo pretomanida variou de R\$ 13,6 milhões a R\$ 16 milhões no primeiro ano (2023) e de R\$ 89,4 milhões a R\$ 95,8 milhões no acumulado de cinco anos (2023 a 2027).

6. LIMITAÇÕES

É importante destacar que a compra do medicamento pretomanida só poderá ser realizada por aquisição internacional, devido à sua ausência no mercado brasileiro, portanto, a variação de seu custo está diretamente relacionada ao dólar americano. Assim, os reais custos do medicamento pretomanida ao longo dos próximos cinco anos avaliados (2023 a 2027) possivelmente apresentarão valores diferentes dos valores obtidos nesta AIO. Ainda se tratando de um medicamento a ser adquirido via importação, com uma possibilidade de dificuldades com fornecedores no primeiro momento, restam incertezas quanto à taxa de difusão da pretomanida caso seja incorporada.

Apesar de se considerar que 100% dos pacientes podem utilizá-la assim que o medicamento passar a ser preconizado no tratamento da TB resistente no SUS, dificuldades logísticas podem reduzir sua difusão no Brasil. Isto potencialmente reduziria a economia estimada durante esse período inicial. Adicionalmente, para considerar as possíveis incertezas quanto à população considerada na AIO, foram realizadas análises com diferentes cenários de incorporação da pretomanida.

Destaca-se que nas análises foram considerados os pacientes elegíveis e não elegíveis para tratamento da TB resistente, pois não foi possível a distinção dos pacientes não elegíveis no sistema de informações atual, portanto, foram mantidos todos os pacientes por conta da expectativa de aumento da detecção da TB resistente no Brasil. Assim, foi considerado que, dos pacientes elegíveis, 100% utilizarão o esquema da pretomanida, para benefício do encurtamento do tratamento proposto.

Outros custos com a aquisição do medicamento via organismo internacional, como custos de transporte e frete internacional, de importação e distribuição do medicamento no Brasil, não foram considerados na análise. Além disso, o cálculo da estimativa da população com TB resistente ao longo dos cinco anos pode apresentar um aumento considerável devido a utilização da média da população com TB para cálculo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No cenário principal, no qual se considerou a média de pacientes com TB resistente a medicamentos, verificou-se uma economia estimada de R\$ 13.631.563,50 no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 90.687.911,54 no acumulado de cinco anos (2023 a 2027), com a incorporação da pretomanida no SUS.

Nos três cenários alternativos, em que se variou a população estimada e o *market-share* (100% desde o primeiro ano), estimou-se uma economia com o regime terapêutico contendo pretomanida que variou de R\$ 13,6 milhões a R\$ 16 milhões no primeiro ano (2023) e de R\$ 89,4 milhões a R\$ 95,8 milhões no acumulado de cinco anos (2023 a 2027). No entanto, estes resultados de impacto orçamentário podem mudar de acordo com a variação cambial do dólar.

8. REFERÊNCIAS

1. da Saúde. M. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [acesso em Fev 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de preços de medicamentos - CMED [Internet]. [acesso em fev 2020] >BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>.
3. Listado de Precios Vigentes [Internet]. CENABAST. [acesso em fev 2020]. Disponível em: <https://www.cenabast.cl/precios-vigentes-en-contratos/>
4. [Office of Procurement, Acquisition, Logistics. VA.gov | Veterans Affairs \[Internet\]. \[acesso em fev 2020\]. Disponível em: https://www.va.gov/opal/nac/fss/pharmPrices.asp](https://www.va.gov/opal/nac/fss/pharmPrices.asp)
5. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. [acesso em Mar 2020]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/MPR - View Published Documents> [Internet]. [acesso em Fev 2020]. Disponível em: <http://www.mpr.gov.za/PublishedDocuments.aspx#DocCatId=104>
6. Facility GD. Catálogo de medicamentos 2020 - GDF [Internet]. [acesso em Fev 2020]. Disponível em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

GOVERNO FEDERAL



UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DISQUE SAÚDE **136**