

Doses Fixas Pediátricas RHZ
(Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg
+ Pirazinamida 150 mg) e RH
(Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg)
comprimidos dispersíveis para
tratamento da tuberculose em
crianças menores de 10 anos

Nº 474
09/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS
EM SAÚDE DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

Doses Fixas Pediátricas RHZ (Rifampicina
75 mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida
150 mg) e RH(Rifampicina 75 mg +
Isoniazida 50 mg) comprimidos
dispersíveis para tratamento da
tuberculose em crianças menores de 10
anos



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://Conitec.gov.br/>

E-mail: Conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório Técnico

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

Elaboração de Estudos

Edison Vieira de Melo Junior

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

Thais Conceição Borges

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Revisão Técnica

Clementina Corah Lucas Prado

Isis Polianna Silva Ferreira

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos

Clementina Corah Lucas Prado



ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Preço unitário dos medicamentos.....	20
Tabela 2 Impacto orçamentário estimativa da população e da incidência	22
Tabela 3 Impacto orçamentário (em reais).....	22
Tabela 4 impacto orçamentário taxa de câmbio -10%	23
Tabela 5 impacto orçamentário taxa de câmbio +10% (em reais).....	23
Tabela 6 Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário técnico científico.....	27
Tabela 7 Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 36 de acordo com a origem.	30
Tabela 8 Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário de experiência ou opinião.....	30

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 Medicamentos disponibilizados no SUS e apresentação.....	11
Quadro 2 Esquemas de tratamento	14
Quadro 3 Apresentação e preço	15
Quadro 4 Estratégia de buscas.....	17
Quadro 5 Custo minimização.....	21
Quadro 6 Incidência por faixa de etária	22



SUMÁRIO

1. CONTEXTO	3
2. APRESENTAÇÃO	5
3. RESUMO EXECUTIVO	6
4. CONDIÇÃO CLÍNICA	8
4.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	8
4.2. TUBERCULOSE EM CRIANÇAS	9
4.3. TRATAMENTO RECOMENDADO	10
5. A TECNOLOGIA	12
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	16
6.1. BUSCA NA LITERATURA	16
6.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA	18
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	20
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	22
8.1. POPULAÇÃO	22
8.2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	22
9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	24
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	24
11. IMPLEMENTAÇÃO	25
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	26
14. CONSULTA PÚBLICA	26
14.1. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	27
14.2. AVALIAÇÃO GERAL DA RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	28
14.3. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	29
14.4. OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	32
14.5. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	33
15. RECOMENDAÇÃO FINAL	33
16. DECISÃO	34
17. REFERÊNCIAS	35



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

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

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

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

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário doses fixas pediátricas RHZ (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida 150 mg) e RH (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg) comprimidos dispersíveis para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg comprimidos dispersíveis.

Indicação: Tuberculose em crianças menores de 10 anos.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Contexto: A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch. Estima-se que em 2015 cerca de 10,4 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose (TB) dos quais 10% correspondem a tuberculose em crianças.

Pergunta: O uso do esquema terapêutico dose fixa combinada de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg seguida de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com tuberculose menores de 10 anos de idade quando comparado às formulações individualizadas de rifampicina 20 mg/ml (2%), rifampicina + isoniazida 150 mg + 75 mg, Isoniazida 100 mg, Pirazinamida 30 mg/ml (3%) ?

Evidências científicas: Não foram encontrados estudos em pacientes pediátricos comparando a dose fixa combinada, em sua forma dispersível, com a dose padrão individualizada. Uma revisão sistemática não detectou diferença significativa entre as estratégias farmacológicas em relação à falha de tratamento (RR 1,28, IC95% 0,82 a 2,00), morte (RR 0,96, IC 95% 0,56 a 1,66), eventos adversos (RR 1,45 IC 95% 0,90 a 2,33) e eventos que levassem a descontinuação do tratamento (RR 0,56 IC 95% 0,56 a 1,66).

Avaliação econômica: Assumindo-se que as duas estratégias de tratamento são similares, uma análise de custo-minimização foi realizada. A dose fixa combinada dispersível apresentou um custo de R\$ 18,06 reais a menos por tratamento em relação a dose individualizada.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto em cinco anos da substituição do tratamento individualizado pela dose fixa combinada poderá resultar em uma economia de R\$ 118.239,62. Cenários alternativos com a variação da taxa de câmbio em $\pm 10\%$ podem variar em uma economia de recursos na ordem de R\$ 68.420,88 a 166.936,09 em cinco anos.

Experiência Internacional: Há um consenso nas diretrizes internacionais sobre o tratamento da tuberculose infantil. Não há recomendações específicas relacionadas à forma farmacêutica dispersível exceto pela OMS que recomenda formulações em dose fixa como parte das estratégias de combate a tuberculose.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: As pesquisas apontaram não haver medicamentos em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da tuberculose pediátrica.

Recomendação preliminar: A CONITEC, em sua 78ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de junho de 2019, recomendou a incorporação da dose fixa combinada de Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg comprimidos dispersíveis. Considerou que o medicamento já vem sendo utilizado no tratamento da tuberculose pediátrica com sucesso e a nova forma farmacêutica em dose fixa combinada na forma dispersível, por sua melhor aceitabilidade, permitiria a melhor adesão ao tratamento e consequentemente aumento das taxas de curas da doença na população pediátrica.

Consulta pública: Foram recebidas 31 contribuições técnico-científicas e 48 contribuições de experiência ou opinião, a maioria em concordância com as recomendações da Conitec.



Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS da dose fixas pediátricas RHZ (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida 150 mg) e RH (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg) comprimidos dispersíveis para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 463/2019.

Decisão: Incorporar as doses fixas pediátricas RHZ (rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg) e RH (rifampicina 75mg + isoniazida 50mg) comprimido dispersíveis para tratamento de turbeculose em crianças menores de 10 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 43, publicada no Diário Oficial da União nº 174, seção 1, página 190, em 09 de setembro de 2019.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A tuberculose (TB), antiga enfermidade descrita como tísica, foi responsável, no século XIX, pela morte de centenas de milhares de pessoas em todo o mundo. A partir da metade do século XX, houve acentuada redução da incidência e da mortalidade relacionadas à TB, sobretudo pela melhoria das condições de vida das populações(1)

A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Em saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch (BK). O *M. tuberculosis* é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio, com parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e arabinogalactano), o que lhe confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos. Em alguns locais, o *M. bovis* pode ter especial relevância como agente etiológico da TB e apresenta-se de forma idêntica ao *M. tuberculosis*, com maior frequência da forma ganglionar e outras extrapulmonares(1).

O *M. tuberculosis* é transmitido por via aérea, de uma pessoa com TB pulmonar ou laríngea, que elimina bacilos no ambiente (caso fonte), a outra pessoa, por exalação de aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro. O termo “bacilífero” refere-se a pessoas com TB pulmonar ou laríngea que tem baciloscopia positiva no escarro. Esses casos têm maior capacidade de transmissão, entretanto pessoas com outros exames bacteriológicos como cultura e/ou Teste Rápido Molecular da Tuberculose (TRM-TB) positivos também podem transmitir(1).

Em todo o mundo, a tuberculose é uma das 10 principais causas de morte relacionadas a um único agente infeccioso. Em 2017, a tuberculose causou cerca de 1,3 milhões de mortes entre pessoas HIV-negativas e houve um adicional de 300.000 mortes por tuberculose entre pessoas HIV-positivas. Globalmente, a melhor estimativa é que 10,0 milhões de pessoas desenvolveram a TB em 2017: 5,8 milhões de homens, 3,2 milhões de mulheres e 1,0 milhão de crianças. Houve casos em todos os países e grupos etários, mas, em geral, 90% eram adultos (com idade ≥ 15 anos), 9% eram pessoas vivendo com HIV (72% na África).



4.2. Tuberculose em crianças

A tuberculose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil em todo o mundo. Crianças pequenas têm maior probabilidade de desenvolver formas graves de tuberculose (disseminada e meningite) devido à resposta imunológica imatura. A estimativa da carga global de TB em crianças é um desafio, especialmente devido a dificuldades em reconhecer e confirmar a doença. Além disso, a falta de definição de caso padrão e a ocorrência de doença extrapulmonar complicam ainda mais a obtenção de estatísticas precisas sobre TB pediátrica (2).

Em 2015, foram estimados 10,4 milhões de novos casos de tuberculose (incidentes) em todo o mundo, dos quais um milhão (10%) estavam entre as crianças. Destes casos, a forma pulmonar e a extrapulmonar são responsáveis por 60% a 80% e 20 a 30%, respectivamente, do total de casos crianças.

A maior carga de casos de TB em pacientes pediátricos é na África subsaariana e no sudeste da Ásia. Entre as crianças com tuberculose, 210.000 morreram em 2015 devido a complicações da doença. Bebês e crianças pequenas têm um alto risco de doença disseminada e meningite; conseqüentemente, esse grupo etário apresenta o maior risco de mortalidade por TB. (2)

A expressão clínica da doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* é muito diferente em bebês, crianças e adolescentes do que é em adultos (1, 2). A tuberculose pulmonar em adultos é causada por uma reativação de organismos que foram alojados nos ápices dos pulmões durante a disseminação hematogênica no momento da infecção. A tuberculose infantil é geralmente uma complicação dos eventos fisiopatológicos em torno da infecção inicial. O intervalo entre infecção e doença é frequentemente longa (anos a décadas) em adultos, mas muitas vezes é apenas semanas a meses em crianças pequenas. Como resultado das diferenças básicas na fisiopatologia da tuberculose entre adultos e crianças, a abordagem para diagnóstico, tratamento e prevenção de infecção e doença em crianças é diferenciada(4)

A tuberculose (TB) em crianças continua sendo uma doença com alta morbidade e mortalidade, muitas das quais são evitáveis tanto pela terapia preventiva após exposição a casos infecciosos de TB como diagnóstico e tratamento imediato e eficaz. De acordo com diferentes estimativas, a incidência infantil de tuberculose varia entre 550.000 e 1 milhão de casos por ano no mundo. (3).

A decisão de iniciar o tratamento em uma criança com suspeita de tuberculose, especialmente em crianças menores de 5 anos, é um desafio. A confirmação do diagnóstico de TB pela identificação do agente infeccioso pode ser difícil, uma vez que a confirmação microbiológica ocorre apenas em 15 a 50% dos casos pediátricos, no entanto, falha no tratamento, recidiva e desenvolvimento de resistência secundária são menos comuns entre as crianças quando os regimes de tratamento padrão são iniciados(2) .

Em 2010, a Organização Mundial da Saúde revisou as recomendações para o tratamento da tuberculose (TB) em crianças. A principal revisão foi aumentar as doses de isoniazida, rifampicina e pirazinamida de acordo com o peso corporal em crianças. As recomendações para



dosagens mais elevadas baseiam-se em evidências consistentes de estudos farmacocinéticos e estudos observacionais relatando que as doses mais altas não seriam associadas ao aumento do risco de toxicidade em crianças. No entanto, os programas nacionais de tuberculose enfrentaram desafios imprevistos na implementação das recomendações revisadas (5–7).

4.3. Tratamento recomendado

O tratamento da tuberculose em crianças é um desafio. A falta de formulações pediátricas, a toxicidade dos medicamentos e a adesão ao tratamento são algumas das preocupações no tratamento de uma criança com tuberculose. A co-infecção com tuberculose e a tuberculose multirresistente complica ainda mais o tratamento e está associada a taxas mais altas de falha no tratamento e mortalidade(2).

Em 2010, a OMS revisou as diretrizes para tratamento de tuberculose em crianças. Recomendações anteriores foram extrapolados de dados de adultos, e estudos farmacocinéticos mais recentes em crianças demonstraram níveis mais baixos de concentração sérica em crianças quando dosagem de mg / kg usada em populações adultas. Além disso, estudos farmacocinéticos utilizando os regimes posológicos aumentados recomendado nas diretrizes revisadas da OMS demonstrou níveis sanguíneos mais altos de drogas antituberculose obtido utilizando doses prévias sem aumento da toxicidade(4,6,7)

Ensaio clínico de drogas antituberculose em crianças são difíceis de realizar, principalmente por causa da dificuldade na obtenção de culturas positivas no diagnóstico ou recaída e a necessidade de monitoramento a longo prazo . As recomendações para o tratamento de crianças com tuberculose foram extrapoladas historicamente de ensaios clínicos de adultos com tuberculose pulmonar(4)

O esquema de tratamento com o uso da rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) vem sendo utilizado desde a década de 70. Face a evidências de resistência a isoniazida, o programa nacional de controle da tuberculose introduziu o etambutol como fármaco na fase intensiva de tratamento do esquema básico para adultos cuja apresentação passou a ser em comprimidos de doses fixas combinadas(8).

Levando-se em consideração o comportamento metabólico e a localização do bacilo, o esquema terapêutico, para ser mais efetivo, deve atender a três grandes objetivos: ter atividade bactericida precoce; ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes; e ter atividade esterilizante. O esquema de tratamento da tuberculose é padronizado, deve ser realizado de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde e compreende duas fases: a intensiva (ou de ataque), e a de manutenção. A fase intensiva tem os objetivos de reduzir rapidamente a população bacilar e a eliminar bacilos com resistência natural a algum medicamento. A fase de



manutenção tem por objetivo eliminar os bacilos latentes ou persistentes e a redução da possibilidade de recidiva da doença.

No Brasil, o tratamento da TB é ofertado exclusivamente no Sistema Único de Saúde (SUS). O esquema básico para o tratamento de crianças (< de 10 anos de idade) é composto por três fármacos na fase intensiva (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), e dois na fase de manutenção (rifampicina e isoniazida), com apresentações farmacológicas individualizadas (comprimidos e/ou suspensão) conforme quadro 1.

QUADRO 1 Medicamentos disponibilizados no sus e apresentação

Medicamento	Concentração/ Composição	Forma farmacêutica/ Descrição
Rifampicina	20 mg/ml (2%)	Suspensão oral
Rifampicina + isoniazida	150 mg + 75 mg	Comprimido
Isoniazida	100 mg	Comprimido
Pirazinamida	30 mg/ml (3%)	Suspensão oral

Todos os medicamentos possuem registro no Brasil, porém há que se ressaltar:

- Pirazinamida suspensão oral – vem ocorrendo descontinuidade na produção por laboratórios oficiais há pelo menos 2 anos. O último registro de compra pelo governo federal, porém não há informação de desabastecimento do medicamento;
- Isoniazida – A única apresentação disponível, em comprimido, dificulta a administração para crianças. O medicamento precisa ser macerado, o que causa incertezas em relação à dose administrada e problemas em relação à adesão (devido ao sabor desagradável).
- Rifampicina – há as apresentações em solução oral e comprimido

A adesão adequada ao regime do tratamento farmacológico é fundamental para o sucesso do tratamento das doenças transmissíveis e não transmissíveis; neste sentido, doses fixas e embalagem unitária são intervenções relacionadas à terapia que são



projetadas para simplificar a prescrição e o regime posológico e, assim, potencialmente reduzir o risco de não adesão ao tratamento (9,10).

No contexto do tratamento tuberculose em crianças, a dose fixa combinada é recomendada pela OMS com vistas a garantir a simplificação da prescrição e limitar o risco de tuberculose resistente a medicamentos decorrente de seleção inadequada e monoterapia sem incremento do perfil de reações adversas (11,12). Porém, tal apresentação não é fabricada no país e nem possui registro na ANVISA, o qual não é de interesse da empresa fabricante devido a pequena população estimada (aproximadamente 1400 crianças ao ano). Portanto, a medicação deverá ser importada por organismo internacional, iniciativa em uso para tratamento de outras doenças negligenciadas no Brasil e em outros países^a.

5. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e combinação de rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg.

A **rifampicina** inibe a atividade da RNA polimerase DNA dependente em organismos sensíveis a Mycobacterium tuberculosis. Especificamente, ela interage com a RNA polimerase bacteriana, mas não inibe a enzima de mamíferos. A administração oral de rifampicina produz um pico de concentração plasmática em cerca de 2 a 4 horas. A meia-vida da rifampicina varia entre 1,5 a 5 horas e é aumentada na presença de disfunção hepática, que pode ser reduzida em pacientes que receberam isoniazida simultaneamente e que são inativadores lentos deste fármaco. Até 30% de uma dose de rifampicina é excretada na urina e menos da metade do mesmo pode ser antibiótico inalterado. A rifampicina é contraindicada em pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer uma das rifampicinas(13).

^a § 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.



A **isoniazida** inibe a biossíntese dos ácidos micólicos, que são os principais componentes da parede celular da *Mycobacterium tuberculosis*. Ela exerce ação bactericida contra a *M. tuberculosis* em concentrações de 0,05-2,0 mg/L. Outras micobactérias são geralmente resistentes, embora algumas cepas de *M. kansasii* sejam sensíveis. O pico das concentrações plasmáticas de 3 a 5 mcg/mL se desenvolve 1 a 2 horas após a ingestão oral de doses normais. De 75 a 95% de uma dose de isoniazida é excretada na urina dentro de 24 horas como metabólitos. A meia-vida do fármaco pode ser prolongada na presença de insuficiência hepática. lesão hepática anterior associada à isoniazida; reações adversas graves à isoniazida, como febre, calafrios e artrite; doença hepática aguda de qualquer etiologia, histórico de reação de hipersensibilidade à isoniazida, incluindo hepatite medicamentosa(13).

O exato mecanismo de ação pelo qual a **pirazinamida** inibe o crescimento da *Mycobacterium tuberculosis* é desconhecido. A pirazinamida é tuberculostática em pH ácido e mostra-se eficaz contra microrganismos intracelulares em macrófagos. Sua atividade contra *M. tuberculosis* é altamente dependente do pH. É quase inativa em pH neutro; em pH 5,5 o MIC é 16-32 mg/L. Outras micobactérias são resistentes. Sua ação, que depende da conversão intracelular para ácido pirazinóico é bactericida para *M. tuberculosis*, mas evidentemente não para outras micobactérias. A pirazinamida é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e atinge o pico das concentrações plasmáticas dentro de 2 horas. As concentrações plasmáticas geralmente variam de 30 a 50 mcg/mL, com doses de 20 a 25 mg/kg. É amplamente distribuída nos tecidos e fluidos corporais, incluindo o fígado, os pulmões e o líquido cefalorraquidiano. Está associado em aproximadamente 10% a proteínas plasmáticas. A meia-vida plasmática da pirazinamida é de 9 a 10 horas em pacientes com função renal e função hepática normais. A meia vida do fármaco pode ser prolongada em pacientes com disfunções renal ou hepática. Dentro de 24 horas, cerca de 70% de uma dose oral de pirazinamida é excretada pela urina, principalmente por filtração glomerular. Cerca de 4% a 14% da dose é excretada como fármaco inalterado; o restante é excretado como metabólitos. a pirazinamida é contraindicada em pacientes que são conhecidos por serem hipersensíveis à pirazinamida. Os pacientes devem ter um valor basal de ácido úrico sérico e determinações de função hepática. Os pacientes com doença hepática pré-existente ou aqueles pacientes com risco aumentado de hepatites relacionado ao uso de drogas (ex: alcoólatras) devem ser acompanhados de perto(13).

Os fármacos já fazem parte dos esquemas de tratamento preconizados pelo Ministério da Saúde desde 1979 e estão constante da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) (8) e



a forma dispersível foi considerada pela OMS intercambiável com os respectivos medicamentos de referência(14).

Nome comercial: NA

Fabricante: Macleods Pharmaceuticals Limited

Demandante: CGPNCT/SVS

Data da solicitação: 23/11/2018

Indicação aprovada na Anvisa: A forma dispersível não possui registro na Anvisa. A aquisição será feita por organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas conforme os requisitos do art. 8º, § 5º, da Lei nº 9.782/1999. A indicação constante na OMS é para o tratamento de tuberculose causada por *Mycobacterium tuberculosis* sensível ao medicamento, em crianças com peso entre 4 kg e 24 kg. .

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento da tuberculose pediátrica

Posologia e Forma de Administração:

O tratamento da TB é realizado em duas fases: uma fase intensiva, com duração de dois meses, que consiste na tomada dos medicamentos rifampicina, isoniazida e pirazinamida, e uma fase de manutenção, com duração de quatro meses, na qual são tomados apenas os medicamentos rifampicina e isoniazida.

QUADRO 2 Esquemas de tratamento

Idade	Peso médio (kg) ^{b,c}	Fase do tratamento	Medicamento	Quantidade medicamento/di ^{a d}	Quantidade medicamento por fase/tratamento
> 1 ano	7,6	Intensiva	DFC pediátrica (RHZ)	1 cp	60
		Manutenção	DFC pediátrica (RH)	1 cp	120
1 a 4 anos	12,9	Intensiva	DFC pediátrica (RHZ)	3 cp	180

b Média estimada a partir das curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (DE ONIS, 2006)

c Estimativa a partir do peso médio de cada faixa etária

d Dose próxima disponível



		Manutenção	DFC pediátrica (RH)	3 cp	360
5 a 9 anos	23,9	Intensiva	DFC pediátrica (RHZ)	4 cp	240
		Manutenção	DFC pediátrica (RH)	4 cp	480

Legenda: DFC- Dose fixa combinada; RZH (combinação Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida); RH (combinação Rifampicina+Isoniazida)

O medicamento deve ser dissolvido em água e ter todo o conteúdo ingerido. A solução deve ser utilizada em até 10 minutos(15,16).

Preço proposto para incorporação:

O medicamento não possui registro no Brasil e deve ser adquirido via organismo internacional de acordo como § 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.

QUADRO 3 Apresentação e preço(17)

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação ^e	preço unitário (US\$)	Preço unitário R\$
RH Blister 84 comprimidos dispersíveis	US\$ 2.87	US\$ 0.0342	R\$ 0,13
RHZ Blister 84 comprimidos dispersíveis	US\$ 3.60	US\$ 0.0428	R\$ 0,17

^eGlobal Drug Facility - APRIL 2019 MEDICINES CATALOG (acessar em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>)



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da dose combinada fixa de Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg) e Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg , para se em pacientes menores de 10 anos de idade apresentando tuberculose, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

P: Pacientes menores de 10 anos de idade apresentando tuberculose

I: Dose fixa combinada de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg seguida de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg.

C: Rifampicina 20 mg/ml (2%), Rifampicina + isoniazida 150 mg + 75 mg, Isoniazida 100 mg, Pirazinamida 30 mg/ml (3%)

O: Cura, tratamento completo (cura sem comprovação laboratorial), hepatotoxicidade, óbito, adesão

Pergunta: O uso do Dose fixa combinada de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg seguida de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg.é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Pacientes menores de 10 anos de idade apresentando tuberculose quando comparado ao(s) Rifampicina 20 mg/ml (2%), Rifampicina + isoniazida 150 mg + 75 mg, Isoniazida 100 mg, Pirazinamida 30 mg/ml (3%).

6.1. Busca na literatura

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas no Medline; LILACS e EMBASE. A busca foi realizada na data de 03/05/2019. A estratégias de busca e o número de artigos recuperados estão descritos a seguir:



QUADRO 4 ESTRATÉGIA DE BUSCAS

Base	Estratégia de busca	Nº de artigos encontrados
Medline	((((((("Rifampin"[Mesh]) OR Rifampin) OR rifampicin)) AND ((("Isoniazid"[Mesh]) OR Isoniazid)) AND ((("Pyrazinamide"[Mesh]) OR Pyrazinamide))) AND (((((((("Tuberculosis"[Mesh]) OR Tuberculosis) OR "Mycobacterium tuberculosis"[Mesh]) OR "Mycobacterium tuberculosis") OR "Koch's Disease") OR "Kochs Disease") OR "Mycobacterium tuberculosis Infection") OR "Mycobacterium tuberculosis Infections") OR "Tuberculoses") OR "TB")) AND (((((((("Pediatrics"[Mesh]) OR Pediatrics) OR paediatric) OR "Child"[Mesh]) OR Child) OR children) OR "Adolescent"[Mesh]) OR Adolescent)	697
Lilacs	tw:(tuberculosis AND treatment AND children) AND (instance:"regional") AND (db>("LILACS") AND type_of_study("systematic_reviews" OR "clinical_trials" OR "cohort" OR "case_control" OR "guideline" OR "evidence_synthesis" OR "overview"))	43
Embase'	'child'/exp AND ('tuberculosis'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis infection' OR 'active tuberculosis' OR 'chronic tuberculosis' OR 'minimal tuberculosis' OR 'minimum tuberculosis' OR 'tuberculosis' OR 'tuberculosis, cardiovascular' OR 'tuberculosis, endocrine' OR 'tuberculous infection' OR 'tuberculous lesion') AND 'rifampicin'/exp AND 'isoniazid'/exp AND 'pyrazinamide'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim	73

Após a exclusão de duplicatas e posterior exclusão das referências que não respondiam à pergunta PICO, duas revisões sistemáticas com metanálise foram selecionadas.



6.2. Evidência Clínica

A combinação Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida vem sendo utilizada desde os anos 70 para o tratamento da tuberculose(1).

A evidência clínica quanto ao uso da DFC é escassa. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (Gallardo, 2016) comparou combinações em dose fixas versus formulações simples para o tratamento da tuberculose pulmonar(18).

A revisão incluiu 13 ensaios clínicos randomizados, publicados entre 1987 e 2015, que incluíram 5824 participantes com diagnóstico recente de TB pulmonar em países com alta prevalência da doença e com idade a partir dos 15 anos.

A revisão não detectou diferença significativa entre as estratégias farmacologias em relação a falha de tratamento (RR 1,28, IC95% 0,82 a 2,00), morte (RR 0,96, IC 95% 0,56 a 1,66), eventos adversos (RR 1,45 IC 95% 0,90 a 2,33) e eventos que levassem a descontinuação do tratamento (RR 0,56 IC 95% 0,56 a 1,66) concluindo que a combinação em dose fixa e a formulações simples provavelmente tem um efeito similar.

Há importantes limitações neste estudo. Além da população ter sido a de pacientes acima de 15 anos de idade, apenas 3 dos estudos incluídos descreveram a participação de pacientes portadores de HIV, assim, a extrapolação dos resultados para a população pediátrica deve ser vista com cautela.

Uma revisão sistemática de cinco ensaios clínicos randomizados e com 3502 pacientes da África, Ásia e América Latina não demonstrou diferenças significativas entre a terapia combinada de dose fixa e a terapia de doses individualizadas em termos de conversão de cultura após 2 a 6 meses de tratamento. Também não demonstrou diferenças na incidência global de efeitos adversos, mas demonstrou na metanálise, uma chance 1,65 vezes maior de efeitos gastrintestinais do tratamento com medicamentos isolados (19).

Os dados do SINAN(2017) relatam uma porcentagem de cura dos casos novos de TB de 71,4% para a população geral(20). Para a população com idade menor de 10 anos, a taxa calculada de cura de casos novos com confirmação laboratorial foi de 77%,76,5 e 66,1% para os anos de 2015, 2016 e 2017 respectivamente(21)^f.

^f Dados atualizados em 01/2019, sujeitos a revisão.



Não foram encontrados estudos que avaliassem diretamente a dose fixa na forma de comprimidos dispersíveis e as formulações hoje disponíveis para o tratamento da tuberculose pediátrica, desta forma não é possível determinar sua superioridade, embora elas sejam consideradas intercambiáveis(15,16).



7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A análise das evidências científicas em relação ao uso da dose fixa combinada na população não demonstrou diferenças entre as formas farmacêuticas em relação aos principais desfechos. Desta forma, optou-se por uma análise de custo-minimização(AMC)(22,23).

Para a definição do custo, foi utilizada a taxa de câmbio de R\$ 3,90 equivalente a taxa média de câmbio para o mês de abril de 2019(24). A dose média do medicamento foi calculada considerando-se o peso médio ponderado pela proporção de pacientes em cada faixa etária(21). Os custos referentes as doses individualizadas foram obtidas de dados de últimas compras realizadas pelo Ministério da Saúde no Banco de Preços em Saúde.

TABELA 1 PREÇO UNITÁRIO DOS MEDICAMENTOS

Descrição item	Unidade de fornecimento	Custo unitário da última aquisição	Custos por unidade/dose
Isoniazida, 100 mg	Comprimido	R\$ 0,07	R\$ 0,065
Pirazinamida, 30 mg/ml, suspensão oral	Frasco (150 ml)	R\$ 2,53	R\$ 0,017
Rifampicina, 20 mg/ml, suspensão oral	Frasco (50 ml)	R\$ 1,40	R\$ 0,028
RH	comprimidos dispersíveis	NA	R\$ 0,162
RHZ	comprimidos dispersíveis	NA	R\$ 0,203

A AMC é um tipo de análise econômica onde se pressupõe que os desfechos são equivalentes. Assim, apenas os custos das intervenções são comparados. Embora de utilidade limitada, a AMC se mostra vantajosa quanto a avaliação de tecnologias que apresentem bioequivalência. O resultado do custo-minimização está relatado no quadro 5.



QUADRO 5 CUSTO MINIMIZAÇÃO

Medicamento	Fase do tratamento	Quantidade medicamento/dia	Quantidade medicamento por fase/tratamento	Custo/fase	Custo do tratamento
RHZ/RH apresentação dispersível	Intensiva	3 cp RHZ	180	R\$ 23,99	R\$ 84,04
	Manutenção	3 cp RH	360	R\$ 60,05	
Rifampicina 20 mg/mL	Intensiva	12 mL	720	R\$ 20,16	R\$ 102,10
Isoniazida 100 mg		2 cp	120	R\$ 7,80	
Pirazinamida 30 mg/mL		18 mL	1080	R\$ 18,22	
Rifampicina 20 mg/mL	Manutenção	12 mL	1440	R\$ 40,32	
Isoniazida 100 mg		2 cp	240	R\$ 15,60	

A substituição da forma individualizada pela apresentação dispersível da dose fixa combinada para o tratamento de tuberculose em crianças com idade menor que 10 anos seria responsável por uma economia estimada em R\$ 18,06 reais por tratamento.

O custo-minimização tem a utilização limitada. A premissa principal para sua utilização é que haja equivalência nos desfechos relacionados as terapias comparadas. No entanto, apenas há evidência indireta para utilização da dose fixa em crianças abaixo de 10.

Foi utilizada como premissa para o cálculo dos custos associados ao tratamento, a média ponderada das estimativas de peso, tendo-se como base os dados referentes a pacientes diagnosticados com TB no ano de 2017 segundo o SINAN e extrapolados conformes as curvas de crescimento adotadas pela OMS. Há uma grande incerteza associada ao dado, uma vez que não há dados robustos sobre o peso médio destes pacientes para a realidade brasileira.

O medicamento é adquirido por importação e tem o preço cotado em dólares americanos. A flutuação do câmbio pode levar a uma importante incerteza quanto a manutenção da economia aferida na análise. Embora seja possível a ocorrência da elevação da taxa de câmbio, apenas a um valor a partir de R\$ 4,74 por dólar (+21%) haveria uma inversão quanto a vantagem em termos de custo por tratamento da forma individualizada frente a dose fixa.



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1. População

A incidência foi calculada a partir do registro de novos casos do SINAN(2017) e tendo como base a estimativa para a população brasileira nas faixas etárias de <1 ano, 1 a 4 anos e entre 5 e 9 anos para o ano de 2017, conforme descrito no quadro 6.

QUADRO 6 INCIDENCIA POR FAIXA DE ETÁRIA

Ano/Faixa etária	<1 ano	0 a 4 anos	5 a 9 anos
2017	11,28	4,62	3,12

A incidência foi utilizada para estimar o número de novos casos para anos de 2020 a 2024. As estimativas estão na tabela 2.

TABELA 2 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMATIVA DA POPULACAO E DA INCIDENCIA

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
População <1 ano	2.942.121	2.921.370	2.897.539	2.871.011	2.843.515
População 0 a 4 anos	11.788.190	11.781.911	11.777.984	11.698.044	11.608.840
População 5 a 9 anos	14.650.311	14.689.394	14.695.773	14.762.671	14.773.628
Novos casos <1 ano	332	329	327	324	321
Novos Casos 0 a 4 anos	545	544	544	541	536
Novos casos 5 a 9 anos	458	459	459	461	462

8.2. Impacto orçamentário

O impacto orçamentário da substituição da dose fixa combinada pela dose fixa na apresentação dispersível foi realizada para um horizonte de 5 anos (2020-2024).

TABELA 3 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (EM REAIS)

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Cenário padrão	122.307,97	122.314,48	122.185,91	121.964,34	121.481,83	610.254,53
Cenário com DFC	98.337,78	98.605,76	98.648,72	98.303,66	98.118,99	492.014,91
Impacto incremental	-23.970,19	-23.708,72	-23.537,19	-23.660,68	-23.362,84	-118.239,621



Para o cálculo do impacto orçamentário apenas foram considerados os custos de aquisição do medicamento. A dose média foi calculada por faixa etária e estimada a partir das curvas de crescimento adotadas pela Organização Mundial de Saúde(25).

No cenário base, considerando dólar a R\$ 3,897, foram estimados um impacto de R\$ 610.254,53 com a DFC padrão e de R\$ 492.014,91 com a DFC dispersível. A substituição geraria um impacto orçamentário negativo de R\$ 118.239,62 em 5 anos.

Como se trata de um medicamento a ser adquirido via organismos internacionais e com o preço cotado em dólares americanos, foram elaborados dois cenários prevendo a variação do dólar em 10%.

Com uma redução em 10% do valor base da taxa de cambio (\$ 1.00 = R\$ 3,51) o impacto orçamentário calculado foi de R\$ 166.936,09 em 5 anos.

TABELA 4 Impacto orçamentário taxa de câmbio -10%

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Impacto com DFC padrão	122.307,97	122.314,48	122.185,91	121.964,34	121.481,83	610.254,53
Impacto com DFC dispersível	88.604,94	88.846,40	88.885,10	88.574,20	88.407,81	443.318,44
Impacto incremental	-33.703,03	-33.468,09	-33.300,80	-33.390,14	-33.074,03	-166.936,09

Um segundo cenário, que variou em mais 10% a taxa de cambio (\$ 1.00 = R\$ 4,29) resultou em um impacto de R\$ negativo de R\$ 68.420,88 em 5 anos.

TABELA 5 Impacto orçamentário taxa de câmbio +10% (em reais)

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Impacto com DFC padrão	122.307,97	122.314,48	122.185,91	121.964,34	121.481,83	610.254,53
Impacto com DFC dispersível	108.294,93	108.590,04	108.637,35	108.257,35	108.053,99	541.833,65
Impacto incremental	-14.013,04	-13.724,44	-13.548,56	-13.706,99	-13.427,85	-68.420,88



9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A combinação rifampicina + isoniazida + pirazinamida vem sendo usada como primeira linha no tratamento da tuberculose há décadas. A estratégia de utilização da dose fixa destes medicamentos é recomendada com sucesso pela OMS para o tratamento da tuberculose em adultos e em crianças. A dose fixa na forma dispersível é recomendada para o tratamento de tuberculose pediátrica e é considerada um avanço importante neste sentido.

Há um consenso nas diretrizes internacionais que o tratamento da tuberculose infantil deve ter uma fase intensiva com 3 ou 4 medicamentos, em geral com o esquema Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida (com adição do etambutol em casos de pacientes com HIV/AIDS) que tem como objetivo eliminar a maior parte dos bacilos presentes no paciente e uma fase de continuação (manutenção), onde se procura erradicar os bacilos quiescentes (26). Não há recomendações específicas relacionados a forma farmacêutica dispersível exceto pela OMS que recomenda formulações em dose fixa como parte das estratégias de combate a tuberculose.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da tuberculose pediátrica. Utilizou-se o termo “Pulmonary Tuberculosis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório. No entanto, as pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da tuberculose pediátrica.



11. IMPLEMENTAÇÃO

Caso a formulação em dose fixa dispersível dos medicamentos Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg) e Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg para tratamento a tuberculose em crianças seja incorporado ao SUS, este será disponibilizado pelo Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. A aquisição será feita por organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas conforme os requisitos do art. 8º, § 5º, da Lei nº 9.782/1999. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com tuberculose terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dose fixa Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg vem sendo utilizada com sucesso no tratamento da tuberculose pediátrica há várias décadas sendo a taxa de cura, calculadas a partir de registros oficiais a principal evidência de efetividade do medicamento.

Em relação a utilização da dose fixa combinada, a evidência demonstra que não há diferenças em relação aos desfechos de mortalidade e cura quando comparado a dose individualizada do medicamento. Estes estudos não se referem a forma combinada dispersível e nem incluem a população de interesse sendo, portanto, uma evidência indireta. No entanto, a dose fixa combinada dispersível mostrou bioequivalência a forma individualizada.

É importante ressaltar que a presente demanda se refere apenas a substituição da dose individualizada para a uma formulação em dose fixa combinada dispersível, sem haver modificação no esquema farmacológico já recomendado. Embora as evidências sejam frágeis, espera-se um ganho na adesão ao tratamento, uma vez que a dose fixa tem um melhor regime posológico, conseqüentemente, espera-se desfecho melhores em termos de taxa de cura, redução do abandono, etc.



Considerando que as duas formas tem eficácia equivalente, os custos do medicamento quando comparados, gerariam uma economia de R\$ 18,06 reais por tratamento.

O impacto orçamentário, tomando-se como base o câmbio a R\$ 3,51 por dólares americanos foi calculado em R\$ - 118.239,62 Tendo-se a taxa de câmbio como parâmetro mais suscetível a grandes variações, esta economia poderia ser de R\$ -166.936,09 a R\$ - 68.420,88 em 5 anos.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 78ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de junho de 2019, recomendou a incorporação da dose fixa combinada de Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg comprimidos dispersíveis. Considerou que além do possível custo menor por tratamento, os fármacos que compõe a tecnologia demandada têm sido utilizados com sucesso no tratamento da tuberculose pediátrica há décadas. A nova apresentação, em dose fixa combinada na forma dispersível, tem potencial de ser mais aceitável pela população pediátrica o que permite considerá-la uma estratégia efetiva para aumentar a adesão ao tratamento e consequentemente as taxas de curas da doença na população pediátrica.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 36 foi realizada entre os dias 27 de junho de 2019 e 16 de julho de 2019. Foram recebidas 79 contribuições, sendo 31 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 48 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas:

- a) Leitura de todas as contribuições;



- b) Identificação e categorização das ideias centrais e
- c) Discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições encontra-se disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

14.1. Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 31 contribuições de cunho técnico-científico. Dessas, uma contribuição foi excluída por duplicidade. Dentre as contribuições, 97% concordaram totalmente com o a recomendação preliminar e apenas uma concordou parcialmente. Do total de contribuições técnico científicas, 10 apresentaram informações nos campos destinados às contribuições e as demais apenas registraram opinião acerca da recomendação preliminar.

Perfil dos participantes

As contribuições foram realizadas em sua maioria por profissionais de saúde (90%) seguidos por duas contribuições de pessoa jurídica(7%) e uma contribuição de interessado no tema(3%). As informações sobre as características demográficas estão descritas na tabela abaixo

TABELA 6 Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário técnico científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	89
Feminino	
Masculino	11
Cor ou Etnia	
Amarelo	4
Branco	79
Indígena	0
Pardo	18
Preto	0
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0
18 a 24 anos	0



25 a 39 anos	29
40 a 59 anos	61
60 anos ou mais	11
Regiões brasileiras	
Norte	7
Nordeste	7
Sul	27
Sudeste	60
Centro-oeste	0

Evidência Clínica

A análise da consulta pública teve sete contribuições alusivas às evidências clínicas sobre a tuberculose pediátrica sendo que apenas três apresentaram argumentação técnico-científica. Duas citaram estudo de aceitabilidade do medicamento com resultados satisfatórios realizado pela TB Alliance. Outra contribuição ressaltou a dificuldade em relação a administração da isoniazida corroborando a necessidade da dose fixa combinada.

Avaliação Econômica

Foram submetidas duas contribuições sobre a Avaliação Econômica, no entanto, essas foram limitadas a comentários gerais sem relação com a análise.

Análise de Impacto Orçamentário

Duas contribuições trataram da avaliação da análise de impacto orçamentário. Ambas ressaltavam os ganhos advindos da incorporação dos medicamentos em termos de maiores taxas de adesão, cura, interrupção da transmissão, mortalidade e morbidade que trariam redução de gastos.

14.2. Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Houve 30 contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC. Todas foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec. As concordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente avaliadas e ressaltam



principalmente a melhoria na adesão ao tratamento por parte das crianças e seus cuidadores. As contribuições podem ser representadas pelas seguintes contribuições:

“O tratamento da tuberculose em crianças, como é realizado atualmente no Brasil, não é fácil de ser administrado pelos cuidadores. Somente dois dos fármacos, a rifampicina e a pirazinamida, estão disponíveis em apresentação líquida, sendo cada fármaco em preparações separadas. Os demais só existem sob a forma de comprimidos, o que obriga a macerá-los, misturar com algum líquido para que possam ser deglutidos pelas crianças doentes. Esta realidade traz grandes barreiras ao êxito do tratamento, levando muitas vezes à administração incorreta de doses e também afetando a boa adesão do paciente ao tratamento. A incorporação de comprimidos dispersíveis nas doses propostas pela CONITEC na Consulta Pública Nº 36 de 24/06/2019 vem trazer significativo avanço no campo da tuberculose na infância. As doses dos fármacos contidas nos comprimidos dispersíveis são as recomendadas pela Organização Mundial da Saúde e já são empregados em outros países. Portanto, o benefício desta recomendação vai ao encontro da melhora na adesão ao tratamento das crianças com tuberculose.”

“O uso de comprimidos diluídos é um grande empecilho ao correto tratamento das crianças, desde o entendimento dos pais para a diluição até a incerteza da correta biodisponibilidade no momento da diluição. Apenas a rifampicina é facilmente disponibilizada em solução sendo necessário orientar os pais a diluir os comprimidos diariamente, grande parte da população tem dificuldades de entendimento para que isto seja feito com certeza de forma adequada. O uso de doses fixas combinadas e solúveis em água com certeza é uma forma de garantir uma melhor adesão além de garantir uma melhor biodisponibilidade e mais certeza de administração da dose correta. ”

14.3. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 48 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação. Uma contribuição foi excluída por se tratar de duplicação.



Perfil dos participantes

As contribuições sobre experiência e opinião foram submetidas majoritariamente por profissionais de saúde, mulheres e pessoas de cor branca. O perfil dos participantes quanto a origem das contribuições e as características demográficas estão descritos nas tabelas 7 e 8.

TABELA 7 Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 36 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1
Profissional de saúde	42
Interessado no tema	5
Pessoa jurídica	0

TABELA 8 Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	83
Masculino	17
Cor ou Etnia	
Amarelo	4
Branco	71
Indígena	0
Pardo	23
Preto	2
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0
18 a 24 anos	0
25 a 39 anos	42
40 a 59 anos	50
60 anos ou mais	8
Regiões brasileiras	
Norte	0



Nordeste	10
Sul	58
Sudeste	27
Centro-oeste	4

Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 42 contribuições sobre experiências profissionais sobre a tecnologia em avaliação. Apenas uma discordou da recomendação inicial da CONITEC, sem, no entanto, apresentar razões. Houve uma contribuição concordando parcialmente e 40 contribuições concordaram totalmente com a recomendação preliminar. As manifestações favoráveis se basearam nos argumentos transcritos abaixo:

Adequabilidade da dose:

“O tratamento da tuberculose na infância apresenta um desafio, uma vez que nem todas as crianças conseguem engolir comprimidos, muitas não tem peso suficiente para utilizar as dosagens de adultos, não são todas as secretarias de saúde que fornecem medicação manipulada em xarope e a diluição de comprimidos pode não fornecer dose adequada de medicação para as crianças, contribuindo para o desenvolvimento de resistência bacteriana e falha de tratamento.”

Inexistência de formulações adequadas

“Existem apenas duas formulações pediátricas que compõem atualmente o tratamento de crianças com Tuberculose, que são Pirazinamida 30 mg/mL suspensão oral e Rifampicina 20 mg/mL, e ambas apresentam problemas na produção: a produção do medicamento Pirazinamida 30 mg/mL suspensão oral está temporariamente suspensa pelo único laboratório produtor no Brasil, que é o Laboratório Farmacêutico da Marinha – LFM. Com isso, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose emitiu uma Nota técnica sugerindo aos centros de saúde que realizem a manipulação do comprimido de Pirazinamida 500mg de forma a obter a suspensão extemporânea de pirazinamida para o tratamento das crianças.”

Problemas na adesão



“... outro fator importante a ser considerado é que o sabor da pirazinamida 500mg ao ser macerada para obter a suspensão extemporânea é muito desagradável, ainda mais se tratando de uma formulação para administração às crianças. Essa característica faz com que muitas crianças não consigam engolir o medicamento na dose correta, prejudicando assim o tratamento da Tuberculose.”

Otimização do processo aquisitivo e de armazenagem

“(...) a aquisição de apenas um medicamento contendo múltiplos princípios ativos otimiza o processo aquisitivo, tendo em vista que será feito um único contrato, com apenas um fornecedor, otimizando ainda o processo de fiscalização dos contratos; A armazenagem no almoxarifado de apenas uma apresentação otimiza os espaços.”

Existência de Recomendações e estratégias para a Assistência Farmacêutica em populações pediátricas.

“(...) O GT de pediatria, aponta as seguintes estratégias:

estratégia 12: Encaminhar lista de medicamentos recomendados pelo GT de Assistência Farmacêutica em Pediatria para conhecimento e priorização das análises das próximas edições da RENAME;

estratégia 14 (priorizar medicamentos incluídos na lista de necessidades elaborada pelo GT de Assistência Farmacêutica em pediatria): Incluir a busca de alternativas terapêuticas para condições pediátricas, com foco em doenças negligenciadas, como prioridade do trabalho de monitoramento tecnológico (MHT), no âmbito do Ministério da Saúde”.

14.4. Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

Foram submetidas 48 opiniões sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 5 contrárias e 43 a favor. No geral, as recomendações favoráveis citaram à aceitabilidade do medicamento pelos pacientes com uma esperada melhoria da adesão que poderia levar



melhores resultados em relação à população pediátrica. As contribuições desfavoráveis não apresentaram comentários sobre nenhum aspecto.

14.5. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que as argumentações estavam em acordo com a recomendação preliminar, não havendo motivos para alterar a recomendação inicial.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS da dose fixas pediátricas RHZ (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida 150 mg) e RH (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg) comprimidos dispersíveis para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 463/2019.



16. DECISÃO

PORTARIA Nº 43, DE 06 DE SETEMBRO DE 2019

Torna pública a decisão de, : Incorporar as doses fixas pediátricas RHZ (rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg) e RH (rifampicina 75mg + isoniazida 50mg) comprimido dispersíveis para tratamento de tuberculose em crianças menores de 10 anos no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Fica incorporado o brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e mediante negociação de preço, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

DENIZAR VIANNA ARAUJO



17. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2ª edição. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2018.
2. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonology*. abril de 2018;24(2):106–14.
3. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Donald PR. Antituberculosis drugs in children. *Clin Pharmacol Ther*. setembro de 2015;98(3):252–65.
4. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. *Microbiol Spectr*. abril de 2017;5(2).
5. Graham SM, Grzemska M, Gie RP. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first-line treatment of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. dezembro de 2015;19 Suppl 1:3–8.
6. WHO | Treatment of tuberculosis in children. [Internet]. WHO. [citado 31 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/tb-children-rapidadvice/en/>
7. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2015.
8. 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. 1ª edição. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2011. (A. NORMAS E MANUAIS TÉCNICOS).
9. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ*. dezembro de 2004;82(12):935–9.
10. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. agosto de 2007;120(8):713–9.
11. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 2001;79(1):61–8.
12. Svensson EM, Yngman G, Denti P, McIlleron H, Kjellsson MC, Karlsson MO. Evidence-Based Design of Fixed-Dose Combinations: Principles and Application to Pediatric Anti-Tuberculosis Therapy. *Clin Pharmacokinet*. maio de 2018;57(5):591–9.
13. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FARMANGUINHOS. BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDERIFAMPICINA+ISONIAZIDA+PIRAZINAMIDA+ETAMBUTOL [Internet]. 2016 [citado 4 de abril de 2019]. Disponível em: http://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/06/Farmanguinhos-rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol_-Bula_-Profissional-.pdf
14. World Health Organization(WHO). WHO Public Assessment Reports [Internet]. 2018 [citado 4 de abril de 2019]. Disponível em: <https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/TB309part6v1.pdf>
15. TB302 | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [citado 30 de maio de 2019]. Disponível em: <https://extranet.who.int/prequal/WHOPAR/tb302>
16. TB309 | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [citado 30 de maio de 2019]. Disponível em: <https://extranet.who.int/prequal/WHOPAR/tb309>
17. Stop TB Partnership | Global Drug Facility Catalog [Internet]. [citado 30 de maio de 2019]. Disponível em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>



18. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 de maio de 2016;(5):1–142.
19. Lima GC, Silva EV, Magalhães P de O, Naves JS. Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Microbiol.* junho de 2017;48(2):198–207.
20. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico nº 09: Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. 2019.
21. Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net [Internet]. [citado 20 de maio de 2019]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=31009407&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tuberc>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência ,Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
23. RASCATI, Karen L. Introdução a farmacoconomia. Porto Alegre: Artmed; 2010.
24. Brasil. Banco Central do Brasil. Indicadores econômicos consolidados [Internet]. [citado 30 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estatisticas/indicadoresconsolidados>
25. Weltgesundheitsorganisation, Onis M de, Weltgesundheitsorganisation, organizadores. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age ; methods and development. Geneva: WHO Press; 2006. 312 p.
26. Berti E, Galli L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis.* 2014;14(Suppl 1):S3.