

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB)

Nº 526

Junho/2020

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

MARCO LEGAL

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

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

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

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

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

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

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os

diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

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

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

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

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

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

1.	APRESENTAÇÃO	1
2.	CONFLITOS DE INTERESSES	1
3.	RESUMO EXECUTIVO	2
4.	INTRODUÇÃO.....	4
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	5
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	7
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	7
	7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	7
	7.1.1 Conclusão do tratamento.....	7
	7.1.2 Ativação da tuberculose.....	8
	7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	8
	7.2.1 Mortalidade.....	8
	7.2.2 Hepatotoxicidade	8
	7.2.3 Descontinuação por eventos adversos	9
	7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)	9
	7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	10
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	10
	8.1 Avaliação econômica	10
	8.2 Impacto orçamentário	11
9.	ACEITABILIDADE.....	12
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	13
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	13
12.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	13
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	14
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	14
15.	CONSULTA PÚBLICA	15
	15.1 Contribuições técnico-científicas	15
	15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	17
	15.3 Avaliação global das contribuições	19
16.	RECOMENDAÇÃO FINAL	19
17.	DECISÃO	20
18.	REFERÊNCIAS	21
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	22
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	47
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	58

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da rifapentina para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB) no SUS, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida durante três meses, para o tratamento da ILTB, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rifapentina associada à isoniazida (esquema 3HP).

Indicação: Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB).

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

Introdução: A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível que acomete prioritariamente os pulmões, e que é influenciada por fatores demográficos, sociais e econômicos. Na ILTB, os indivíduos podem permanecer sem desenvolver a doença ativa por longos períodos, podendo sofrer a ativação da TB durante a vida em situações de comprometimento do seu sistema imunológico. O tratamento da ILTB com isoniazida disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) é realizado com a ingestão diária e auto administrada de comprimidos durante longos períodos, dificultando a adesão e conclusão do tratamento. A associação de rifapentina com isoniazida por três meses, administrada semanalmente por terapia diretamente observada, conhecida como esquema 3HP, tem sido colocada como alternativa terapêutica aos tratamentos de longa duração com isoniazida por oferecer vantagens posológicas. O presente documento relata a avaliação do esquema 3HP em comparação ao tratamento com isoniazida disponível pelo SUS para tratamento da ILTB, atendendo a demanda da SVS/MS pela Nota Técnica Nº 14/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS.

Pergunta: O esquema terapêutico isoniazida + rifapentina, durante 3 meses (3HP), é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao esquema de isoniazida durante 9 meses (9H), para o tratamento de pessoas com Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB)?

Evidências clínicas: Foram recuperadas 7 publicações, sendo dois ensaios clínicos randomizados (ECR) e cinco estudos observacionais. Os estudos apontam para resultados estatisticamente significantes favorecendo o esquema 3HP em comparação ao esquema 9H para o desfecho de conclusão de tratamento (OR = 2,92; IC95% = 2,07 - 4,12; I² = 57%; p = 0,03). Para o desfecho de ativação da tuberculose os resultados dos estudos mostraram-se a favor do 3HP porém sem significância estatística (RR = 0,47; IC 95% = 0,2-1,12; p = 0,09). No desfecho de descontinuação por eventos adversos, os sintomas semelhantes aos da gripe foram a causa mais comum nos indivíduos que receberam 3HP, enquanto a hepatotoxicidade foi o evento adverso mais comum para o regime 9H. Os resultados dos estudos indicam taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante (Grau 3 e 4) em pacientes que receberam o regime de 3HP variando de 0% a 1,5%, enquanto as taxas em pacientes que recebem o regime das 9H são mais altas, variando de 1,2% a 5,3% (Anexo 1).

Avaliação econômica: O regime terapêutico 3HP foi um pouco menos custoso que o regime com 9H e teve melhor eficácia, sendo, portanto, mais custo-efetivo. Em comparação com a terapia 3HP, o 9H apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.661,93 por QALY, portanto, estima-se que a introdução da terapia com 3HP no Sistema Único de Saúde pode gerar uma economia de recursos financeiros por QALY (Anexo 2).

Análise de impacto orçamentário: Foi elaborado modelo de impacto orçamentário para estimar os gastos decorrentes da incorporação da 3HP no SUS em um horizonte temporal de cinco anos (2020 a 2024). No primeiro cenário, a incorporação do 3HP geraria um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 1 milhão em 2020 e R\$ 7,6 milhões acumulado em cinco anos em relação ao cenário base. No cenário com desconto global da rifapentina, a incorporação do 3HP geraria um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 40 mil em 2020 e R\$ 292 mil acumulado nos cinco anos (Anexo 3).

Recomendações internacionais: Não foram encontradas recomendações para a avaliação da 3HP no tratamento da ILTB por outras sete agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: A busca apontou não haver outros medicamentos em fase de desenvolvimento clínico (estudos clínicos de fase 3 ou 4) para o tratamento da tuberculose latente.

Considerações finais: Considerou-se que o uso de 3HP alcança uma maior taxa de conclusão no tratamento de indivíduos com ILTB e mostra-se uma alternativa segura quando comparada ao tratamento disponível no SUS. Além disso, a incorporação de 3HP indica ser viável, ao se mostrar custo-efetiva e com baixo impacto orçamentário incremental, e sem importantes limitações quanto à implementação e aceitabilidade.

Recomendação Preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 86ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de março de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida no esquema 3HP, para tratamento de indivíduos com infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB).

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 14/2020 ocorreu entre os dias 26/03/2020 e 14/04/2020. Foram recebidas 655 contribuições, sendo 20 de cunho técnico-científico e 635 de experiência ou opinião. Todas as contribuições de cunho técnico-científico concordaram com a recomendação preliminar da Conitec e, das contribuições de experiência e opinião, 99,7% (n = 633) concordaram e 0,3% (n = 2) não concordavam e não discordaram. Não houve nenhuma contribuição que discordou da recomendação inicial. Os temas mais citados nas contribuições em relação à incorporação foram a facilidade para a adesão, menor tempo de tratamento, posologia semanal e redução de eventos adversos. Após apreciação das contribuições na 87ª, o plenário da Conitec entendeu que houve grande concordância e nenhuma argumentação para alterar a recomendação preliminar.

Recomendação Final da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 87ª reunião ordinária, no dia 03 de junho de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde da rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida no esquema 3HP, para tratamento de indivíduos com infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 518/2020.

Decisão: incorporar a rifapentina + isoniazida para o tratamento da infecção latente pelo *Micobacterium tuberculosis* (ILTB), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 19, publicada no Diário Oficial da União nº 112, seção 1, página 143, em 15 de junho de 2020.

4. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo, acima até mesmo de HIV/AIDS. 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*, sendo a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch (BK), a espécie mais importante [\(1\)](#).

A *Mycobacterium tuberculosis* infecta principalmente pulmões (TB pulmonar), mas também pode afetar outros locais (TB extrapulmonar), e se espalha quando pessoas doentes expõem bactérias no ar, como pela fala, tosse ou espirro. Estima-se que um quarto da população mundial está infectada com *M. tuberculosis* e, portanto, corre o risco de desenvolver a doença [\(1\)](#).

O Brasil é considerado pela OMS como um dos 30 países de alta carga de TB prioritários para o controle da doença no mundo. Não há uma epidemia generalizada no país, mas a infecção por TB está concentrada em algumas populações, como as pessoas vivendo com HIV, em situação de rua, privadas de liberdade, indígenas e pessoas que vivem em aglomerados e em situação de pobreza [\(1,2\)](#).

Pessoas infectadas podem não desenvolver a doença de imediato. Nessas situações, os bacilos ficam encapsulados e com sua atividade metabólica diminuída dentro do pulmão, na condição chamada de infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB). Na ILTB, não há nenhuma evidência de TB ativa. As pessoas infectadas podem permanecer saudáveis por muitos anos, até mesmo décadas, sem transmitir o bacilo e com imunidade parcial à doença, podendo desenvolvê-la ao longo da vida em condições de comprometimento do sistema imunológico [\(1,3\)](#).

Aproximadamente 5% das pessoas adoecem logo após a infecção pois não conseguem impedir a multiplicação do *M. tuberculosis*. Outros 5% adoecem posteriormente por reativação da infecção inicial ou em consequência de uma nova infecção, sendo o maior risco concentrado nos primeiros dois anos após a infecção [\(2\)](#).

Os comprometimentos do sistema imunológico são os principais fatores que provocam o aumento do risco de ativação da TB em pacientes infectados, destacando-se a infecção pelo HIV, seguido de doenças ou tratamentos imunossupressores, e também fatores como idade (menor do que 2 anos ou maior do que 60 anos), diabetes *mellitus* ou desnutrição [\(2\)](#).

Devido à grande quantidade de pessoas infectadas, o tratamento da ILTB é uma alternativa para reduzir as ativações e transmissões de TB. No Brasil, são recomendados dois esquemas terapêuticos para o tratamento da ILTB: um com isoniazida e outro com rifampicina. Considerada a ampla experiência de utilização no país, a isoniazida é o esquema preferencial para tratamento da ILTB pelo SUS [\(2\)](#).

No ano de 2018, a OMS recomendou que, em países com alta incidência de tuberculose, a associação de rifapentina e isoniazida poderia ser oferecida como alternativa ao tratamento com isoniazida em monoterapia no

tratamento de adultos e crianças (2,3). A associação de rifapentina com isoniazida por três meses administrada semanalmente por terapia diretamente observada (TDO), conhecida como esquema 3HP, tem sido colocada como alternativa terapêutica aos tratamentos de longa duração com isoniazida por oferecer vantagens posológicas, principalmente mantendo a adesão do paciente até a conclusão do tratamento. Segundo a OMS, a disponibilidade de tratamentos mais curtos para pessoas com ILTB oferecem uma oportunidade para a ampliação do tratamento preventivo da TB, aumentando as taxas de conclusão do tratamento e, em consequência, reduzindo casos de TB ativa e transmissões (1,2).

A principal estratégia mundial para o controle da tuberculose foi proposta pela OMS, denominada Stop TB (1). No ano de 2017, alinhada à OMS, o Ministério da Saúde, através da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), lançou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, que se propõe a acabar com a TB como um problema de saúde pública no Brasil (3). Uma das estratégias para prevenção da TB no país foi a disponibilização no SUS de esquemas encurtados de tratamento da ILTB, no qual se enquadra a terapia com rifapentina, o 3HP.

A solicitação de avaliação do esquema 3HP em terapia diretamente observada em comparação ao tratamento disponível no SUS para ILTB partiu da SVS/MS. A Nota Técnica Nº 14/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS menciona como possíveis vantagens da incorporação da rifapentina os seguintes benefícios aos cuidados/serviços em saúde do SUS:

1. Comodidade posológica para as pessoas em tratamento da infecção latente da tuberculose, favorecendo a adesão à terapia (12 doses semanais em comparação a 270 doses diárias);
2. Garantia da administração da dose correta dos medicamentos, com a administração sob tratamento diretamente observado, contribuindo para a efetividade do tratamento;
3. Potencial redução de custos referentes ao armazenamento, distribuição dos medicamentos e redução do número de tratamento de pessoas com tuberculose ativa;
4. Otimização das atividades de assistência farmacêutica e dos demais serviços de saúde, em todos os níveis federativos;
5. Alinhamento do Brasil com as recomendações da OMS e potencial contribuição para o alcance da meta de eliminação da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Atualmente a rifapentina não possui registro na Anvisa. Contudo, se enquadra no § 5º, do art. 8º da Lei 9.782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais). As informações abaixo relatadas estão de acordo com a bula do medicamento registrada na *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, agência reguladora americana de medicamentos (1).

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rifapentina
Nome comercial	Priftin®
Apresentação	Comprimidos de 150mg em cartucho com três blisters de 8 comprimidos.
Detentor do registro	Sanofi Aventis
Fabricante	Sanofi SpA, Anagni, Itália
Indicação aprovada no FDA/EUA	Tratamento de infecção por tuberculose latente causada pelo <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> em combinação com isoniazida em pacientes de 2 anos de idade ou mais com alto risco de progressão.
Indicação proposta	Tratamento da infecção por tuberculose latente em combinação com isoniazida para adultos e crianças (≥ 2 anos de idade).
Posologia e Forma de Administração	A rifapentina deve ser utilizada em associação com isoniazida em doses semanais, por três meses, totalizando 12 doses semanais consecutivas que variam de acordo com o peso (conforme as indicações do Quadro 2 abaixo). Já a isoniazida deve ser utilizada na dose de 15mg/kg/dose, com dose máxima de 900 mg na dose única semanal.
Preços unitários propostos	USD 0,41 por comprimido segundo catálogo de produtos do Global Drug Facility. USD 0,21 por comprimido segundo comunicado de desconto global da rifapentina (ANEXO 3).

Fonte: Bula do medicamento Priftin® aprovada no US FDA.

Quadro 2 – Posologia Rifapentina, 150mg.

Peso do paciente	Rifapentina (dose semanal)	Número de Comprimidos
10,0 – 14,0 Kg	300 mg	2
14,1 – 25,0 Kg	450 mg	3
25,1 – 32,0 Kg	600 mg	4
32,1 – 49,9 Kg	750 mg	5
≥ 50,0 Kg	900 mg	6

Fonte: Bula do medicamento Priftin® aprovada no US FDA.

Patente: Não foram encontrados pedidos de patentes para a rifapentina isolada conforme busca realizada na base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 20 de fevereiro de 2020. Entretanto, foram encontrados dois pedidos de patente em análise, sendo o pedido número BR1120160015312 referente à associação de isoniazida + rifapentina em dose fixa na forma farmacêutica de comprimido revestido e pedido número BR1120160015592 referente à associação de isoniazida + rifapentina em dose fixa na forma farmacêutica de comprimido dispersível. Ambos os pedidos com data de depósito realizado em 22 de julho de 2014 sendo a Sanofi (França) como depositante.

Contraindicações: Hipersensibilidade conhecida a classe das rifamicinas.

Cuidados e Precauções: Hepatotoxicidade: monitorar por sintomas de danos ao fígado e descontinuar o tratamento em caso de ocorrência de sinais ou sintomas de danos ao fígado. Hipersensibilidade: descontinuar o tratamento com

rifapentina se sinais e sintomas de reação de hipersensibilidade ocorrer. Interações medicamentosas: pode interagir com drogas metabolizadas no citocromo P450. Porfiria: o uso da rifapentina deve ser evitado em pacientes com porfiria.

Eventos adversos: a reação adversa mais comum (1% ou mais) com o regime de infecção latente por tuberculose é a reação de hipersensibilidade. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em pacientes recebendo rifapentina. Os sinais e sintomas dessas reações podem incluir hipotensão, urticária, angioedema, broncoespasmo agudo, conjuntivite, trombocitopenia, neutropenia ou síndrome do tipo gripe (fraqueza, fadiga, dor muscular, náusea, vômito, dor de cabeça, febre, calafrios, dores, erupção cutânea, sudorese, tonturas, falta de ar, dor no peito, tosse, síncope e palpitações). Houve relatos de anafilaxia.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A OMS afirma que a TB é a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo e classifica o Brasil como um dos 30 países prioritários para o controle da doença em nível global (1). O tratamento da ILTB é uma alternativa para reduzir casos de ativação da TB e transmissões. No Brasil, o tratamento da ILTB com o medicamento isoniazida em monoterapia é a principal estratégia adotada pelo SUS.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente, por se tratarem de desfechos finais.

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Em casos de ILTB, os principais efeitos desejáveis do tratamento, utilizando-se a terapia combinada 3HP em comparação a terapia com isoniazida em monoterapia são a **cura, conclusão do tratamento** e a **não ativação da TB em pacientes com ILTB e redução da mortalidade por TB**. A metodologia utilizada para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no parecer técnico-científico anexado a este relatório.

7.1.1 Conclusão do tratamento

Os sete estudos recuperados pela busca estruturada apresentaram resultados para o desfecho de conclusão do tratamento, sendo dois ECR e cinco estudos observacionais. Todos apontam a superioridade do 3HP.

A metanálise realizada avaliando os sete estudos apresenta resultados estatisticamente significantes favorecendo o esquema 3HP em comparação ao esquema 9H. A metanálise incluiu 4.529 indivíduos no grupo

intervenção 3HP e 4.952 indivíduos no grupo comparador 9H, gerando um OR de 2,92 a favor do 3HP no modelo de efeitos randômicos, com significância estatística (IC95% = 2,07 - 4,12; $I^2 = 57\%$; $p = 0,03$).

Nas análises por subgrupos, por tipo de estudo, os resultados foram estatisticamente significantes e se mantiveram favoráveis ao tratamento com 3HP tanto na meta-análise dos ECR ($p = 0,0016$; OR = 2,06; IC95% = 1,86 - 2,29; $I^2 = 0\%$; $p = 0,43$), quanto na meta-análise dos estudos observacionais ($p < 0,0001$; OR = 3,68; IC95% = 2,61-5,19; $I^2 = 0\%$; $p = 0,67$).

7.1.2 Ativação da tuberculose

Apenas três estudos apresentaram resultados para o desfecho de ativação da tuberculose, sendo dois ECR e um estudo observacional. A metanálise dos resultados dos estudos mostrou superioridade do esquema 3HP em reduzir a ativação da TB quando comparado ao esquema padrão, porém sem significância estatística (RR = 0,47; IC 95% = 0,2-1,12; $p = 0,09$).

Embora os estudos demonstrem melhores resultados em relação à conclusão do tratamento, não foi demonstrada relação da utilização do medicamento com cura ou redução da mortalidade.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os principais efeitos indesejáveis da utilização da terapia combinada 3HP em comparação à terapia com isoniazida em monoterapia estão relacionados aos seus eventos adversos no tratamento de pacientes com ILTB. Evidências sobre mortalidade, hepatotoxicidade e descontinuação por eventos adversos (EA) foram avaliadas e discutidas detalhadamente no parecer técnico-científico (Anexo 1).

7.2.1 Mortalidade

Não houve mortalidade atribuída aos medicamentos em avaliação em nenhum dos estudos avaliados.

7.2.2 Hepatotoxicidade

Três estudos relataram resultados para o desfecho de hepatotoxicidade, sendo dois ECR e um estudo observacional. Foram priorizados os resultados para hepatotoxicidade clinicamente relevante (Grau 3 e Grau 4) uma vez que é o efeito indesejável mais preocupante do ponto de vista clínico relacionado ao uso dos medicamentos encontrado nos estudos.

O maior estudo avaliado (Sterling e colaboradores, 2018), mostra taxas menores e estatisticamente significativas para o desfecho de hepatotoxicidade clinicamente relevante no tratamento com 3HP. Porém, os resultados divergem entre os outros estudos avaliados.

Avaliando este desfecho com cautela, levando-se em consideração o uso de diferentes modelos de estudos, definições de hepatotoxicidade, tempo de acompanhamento, frequências de monitoramento da função hepática e diferentes populações de pacientes, os resultados indicam taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante (Grau 3 e 4) em pacientes que receberam o regime 3HP variando de 0% a 1,5%, enquanto as taxas em pacientes que recebem o regime das 9H são mais altas, variando de 1,2% a 5,3%.

O ECR de Sterling e colaboradores (2011) reportou 75 eventos no braço do 3HP e 12 eventos no braço 9H para hepatotoxicidade graus 3 e 4 (3HP=0,3%; 9H=2%; $p<0,001$).

No ECR de Sun e colaboradores (2018) dois pacientes no grupo 3HP e sete pacientes no grupo 9H tiveram hepatotoxicidade clinicamente relevante (grau 3 ou 4) (3HP=1,5%; 9H=5,3%; $p=0,103$).

No estudo observacional de Huang e colaboradores (2016) não foi reportado nenhum evento no braço da intervenção 3HP e foram reportados 7 eventos no braço comparador 9H (1,2%).

7.2.3 Descontinuação por eventos adversos

Cinco estudos relataram descontinuação por eventos adversos, sendo dois ECR e três estudos observacionais. Não foi possível metanalisar os resultados devido à grande heterogeneidade dos estudos.

O maior estudo avaliado (Sterling e colaboradores, 2018), mostra taxas maiores e estatisticamente significativas da descontinuação por EA no tratamento com 3HP. Porém, os resultados divergem entre os estudos e não é possível afirmar que uma ou outra terapia medicamentosa tem superioridade nesse desfecho. Em uma avaliação geral, os sintomas semelhantes aos da gripe, principalmente a febre ou hipersensibilidade, foram a causa mais comum de não conclusão do tratamento atribuída aos EAs nos indivíduos que receberam 3HP, enquanto a hepatotoxicidade foi o EA mais comum na não conclusão do regime 9H.

7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

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

Cada desfecho foi analisado em conjunto em relação aos diferentes desenhos de estudo (ECR e estudos observacionais). Tendo em vista que o número de eventos nos ECR é significativamente superior àqueles dos estudos

observacionais, e que estas coortes possuem limitações metodológicas inerentes ao desenho de estudo, considerou-se a evidência com maior peso na avaliação da qualidade em cada desfecho, ou seja, dos ECR.

Tabela 1: Qualidade das evidências (GRADE).

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Conclusão do tratamento	9.481 (2 ECRs e 5 observacionais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Ativação da tuberculose	8.685 (2 ECRs e 1 observacional)	⊕⊕○○ BAIXA
Descontinuação por Eventos Adversos	(2 ECRs 3 observacionais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Hepatotoxicidade	(2 ECRs e 1 observacional)	⊕⊕⊕○ MODERADA

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Nos efeitos desejáveis a terapia com rifapentina no esquema 3HP mostrou-se superior em todos os estudos no desfecho de conclusão de tratamento, com significância estatística. Também foi superior na redução da ativação da TB, porém sem significância estatística.

Nos efeitos indesejáveis nenhum medicamento teve mortalidade associada ao seu uso. 3HP provocou menos eventos de hepatotoxicidade clinicamente relevante, porém, mais casos de descontinuação por EA.

Consideradas as limitações metodológicas da comparação, o tratamento com 3HP mostrou-se superior ao tratamento com isoniazida em monoterapia na maioria dos desfechos. A maior descontinuação por EAs relacionada ao tratamento com 3HP foi relacionada principalmente à produção de sintomas semelhantes aos da gripe, principalmente a febre ou hipersensibilidade. Apesar desses EAs provocarem a não conclusão do tratamento, são considerados mais brandos e facilmente administráveis quando comparados aos eventos de hepatotoxicidade grave, relacionados majoritariamente ao tratamento com 9H.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

A análise de custo-efetividade mostra que o regime terapêutico 3HP foi um pouco menos custoso que o regime com 9H e teve melhor eficácia, sendo, portanto, mais custo-efetivo. A análise completa está disponível no Anexo 2.

Em comparação com a terapia 3HP, o 9H apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.661,93 por QALY. Portanto, estima-se que a introdução da terapia com 3HP no Sistema Único de Saúde pode gerar uma economia de recursos financeiros por QALY (ANEXO 2).

Na análise de sensibilidade determinística da comparação dos regimes terapêuticos, as variáveis que mais influenciaram o modelo foram os custos de internação e a medida de utilidade da TB ativa. No entanto, mesmo com a variação dessas variáveis, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) continua favorecendo a terapia com 3HP.

8.2 Impacto orçamentário

Considerando o cenário com o desconto global da rifapentina, que é perfeitamente factível, no qual o Brasil se enquadra como país elegível e sendo um dos cem países prioritários para o tratamento da tuberculose em razão da alta incidência, o impacto orçamentário incremental estimado do esquema terapêutico 3HP frente ao esquema 9H é de aproximadamente R\$ 292 mil de 2020 a 2024 (Tabela 2).

Tabela 2 - Impacto orçamentário total e incremental do esquema 3HP com desconto global da rifapentina para o tratamento de pacientes com ILTB.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário 9H (Cenário base)*	Taxa de difusão 3HP	Impacto Orçamentário Total 3HP**	Impacto Orçamentário Incremental 3HP **
2020	34.000	R\$ 2.368.195,20	50%	R\$ 2.408.087,40	R\$ 39.892,20
2021	34.251	R\$ 2.385.663,42	60%	R\$ 2.433.887,16	R\$ 48.223,74
2022	34.493	R\$ 2.402.560,76	70%	R\$ 2.459.220,29	R\$ 56.659,52
2023	34.727	R\$ 2.418.841,08	80%	R\$ 2.484.033,61	R\$ 65.192,53
2024	34.952	R\$ 2.434.500,31	100%	R\$ 2.516.518,53	R\$ 82.018,22
Total em 5 anos		R\$ 12.009.760,78		R\$ 12.301.746,99	R\$ 291.986,21

* Custo de tratamento com 9H por paciente = R\$ 69,95;

** Custo de tratamento com 3HP por paciente = R\$ 72,00 (desconto global).

O aporte de recursos orçamentários é considerado baixo para o tratamento preventivo de 34.000 pacientes no primeiro ano de incorporação da tecnologia e crescimento linear de acordo com o crescimento populacional do país ao longo dos cinco anos analisados. Esse cenário demonstra que o impacto orçamentário incremental se aproxima do impacto orçamentário da atual terapia disponível no SUS (cenário base), ou seja, quase não há necessidade de aporte de novos recursos públicos para a aquisição da rifapentina. Entretanto, há que se considerar as incertezas em relação à população elegível estimada para o tratamento preventivo, devido à recente implantação da estratégia de vigilância dos casos de tuberculose latente o que provoca baixa disponibilidade de dados completos no sistema de notificação de casos associado à subnotificação dos pacientes em tratamento para ILTB atualmente disponíveis no Brasil.

Adicionalmente, há limitações na análise de impacto orçamentário realizada em razão da falta de dados de outros custos diretos além do custo de aquisição do medicamento, como custos com acompanhamento médico, diagnóstico para tuberculose latente (prova tuberculínica), custos de retratamento, custos de tratamento dos efeitos

adversos caso haja e da terapia diretamente observada (TDO). Entretanto, estima-se que esses custos adicionais não possuam grande representatividade não sendo necessários grandes incrementos no orçamento quando comparado ao custo do tratamento estimado com 3HP.

De forma complementar, podem ocorrer variações do câmbio para a aquisição do medicamento em moeda estrangeira como por exemplo o aumento da cotação do dólar americano o que poderia subestimar o impacto orçamentário realizado. Quando se compara a taxa de câmbio utilizada na análise de (1 USD = R\$ 4,1366), com a taxa atual do dólar (1 USD = R\$ 4,4359), isso representa um aumento de aproximadamente 10% no preço unitário da rifapentina. Variando apenas esse parâmetro no modelo e mantendo as condições do cenário 3HP - Desconto Global, o incremento de 10% na taxa de câmbio, irá provocar um impacto orçamentário incremental de R\$ 850 mil, ou seja R\$ 558 mil de incremento total quando comparado ao inicialmente estimado de R\$ 292 mil acumulado nos cinco anos analisados.

9. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação do esquema 3HP em comparação ao tratamento disponível no SUS para ILTB partiu da SVS/MS, que demonstra interesse na disponibilização da tecnologia. A Nota Técnica Nº 14/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS menciona como possíveis benefícios da incorporação da rifapentina os seguintes itens:

- Comodidade posológica para as pessoas em tratamento da infecção latente da tuberculose, favorecendo a adesão à terapia (12 doses semanais em comparação a 270 doses diárias);
- Garantia da administração da dose correta dos medicamentos, com a administração sob tratamento diretamente observado, contribuindo para a efetividade do tratamento;
- Potencial redução de custos referentes ao armazenamento, distribuição dos medicamentos e redução do número de tratamento de pessoas com tuberculose ativa;
- Otimização das atividades de assistência farmacêutica e dos demais serviços de saúde, em todos os níveis federativos;
- Alinhamento do Brasil com as recomendações da OMS e potencial contribuição para o alcance da meta de eliminação da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil.

Pela perspectiva do paciente, as maiores taxas de conclusão do tratamento indicam que há uma maior aceitabilidade do tratamento com 3HP por TDO. Portanto, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

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

A principal diferença entre a intervenção avaliada e a tecnologia já disponível no SUS é a necessidade de TDO na terapia com 3HP, em que os indivíduos em tratamento necessitarão de atendimento individualizado para a tomada periódica da medicação. A TDO já é prática recomendada no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2019), que descreve o acompanhamento de pacientes em tratamento da TB ativa. Sendo assim, considera-se que a aplicação de TDO para indivíduos com ILTB em tratamento com 3HP não será um fator limitante de implementação.

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

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

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, com o intuito de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da tuberculose latente. Utilizaram-se os termos “*latent tuberculosis*”, “*tuberculosis infection*”, “*latent tb*” e “*inactive 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 os medicamentos fornecidos pelo SUS, bem como a tecnologia avaliada no relatório. No entanto, as pesquisas apontaram não haver outros medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da tuberculose latente.

12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações da isoniazida associada a rifapentina, durante 3 meses (3HP) para tratamento de pacientes com ILTB por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), tais como: *National Institute for*

Health and Care Excellence (NICE), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Contudo, não foram encontradas recomendações nessas agências de ATS para a pergunta de pesquisa objetivo deste relatório.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com 3HP apresenta uma taxa superior de conclusão de tratamento e não mostrou diferença estatisticamente significativa para o desfecho de ativação de TB, em comparação com a isoniazida em monoterapia, a terapia 9H.

As taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante em pacientes que receberam a terapia com 3HP variaram de 0% a 1,5%, enquanto as taxas em pacientes que recebem a terapia com 9H foram mais altas (1,2% a 5,3%).

Observou-se maior descontinuação por eventos adversos no tratamento com 3HP. Apesar disso, a maioria desses eventos foram sintomas semelhantes aos da gripe ou hipersensibilidade, que foram considerados nos estudos avaliados como eventos mais brandos e tratáveis. Já na terapia com 9H, o evento de hepatotoxicidade, considerado pelos estudos como de maior dificuldade de tratamento, foi a causa mais comum de descontinuação.

A análise de custo-efetividade mostrou que o regime terapêutico 3HP foi menos custoso que o regime com 9H e com maior eficácia, sendo, portanto, mais custo-efetivo. Em comparação com a terapia 3HP, o 9H apresentou uma RCEI de R\$ 1.661,93 por QALY. Portanto, estima-se que a introdução da terapia com 3HP no SUS pode gerar uma economia futura de recursos financeiros para o SUS.

O impacto orçamentário incremental da incorporação no SUS da rifapentina, para utilização com isoniazida (3HP), em um horizonte temporal de cinco anos (2020 a 2024) foi relativamente baixo. Estima-se um impacto incremental de R\$ 7,6 milhões em cinco anos e, de apenas R\$ 292 mil, se considerado o desconto global para a aquisição da rifapentina.

Por fim, pode-se concluir que o uso semanal de rifapentina e isoniazida por 3 meses (3HP) alcança uma maior taxa de conclusão no tratamento de indivíduos com ILTB e mostra-se uma alternativa segura quando comparada ao tratamento disponível no SUS. Além disso, a incorporação de 3HP indica ser viável, ao se mostrar custo-efetiva e com baixo impacto orçamentário incremental, e sem importantes limitações quanto à implementação e aceitabilidade.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 86ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de março de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no Sistema Único de Saúde da rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida no esquema 3HP, para tratamento de indivíduos com infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB).

15. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec, favorável à incorporação no SUS da rifapentina a ser utilizada em conjunto com isoniazida no esquema 3HP para tratamento de indivíduos com ILTB, foi disponibilizado para contribuições da sociedade por meio da Consulta Pública nº 14/2020 entre os dias 26/03/2020 e 14/04/2020. Foram recebidas 655 contribuições, sendo 20 de cunho técnico-científico e 635 de experiência ou opinião.

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) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, c) identificação das ideias centrais.

A seguir é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br/>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

O formulário para contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta. A segunda parte é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

Perfil dos participantes

Das 20 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, a maioria foi de pessoa física (90%), do sexo feminino (61%), com faixa etária entre 40 a 59 anos (61%), sendo 50% da região Sudeste e 78% que se declararam brancos. A maioria das contribuições técnico-científicas foram de profissionais da saúde e sociedades médicas (95%), seguida por pacientes (5%).

Temas centrais das contribuições

Todas as contribuições de cunho técnico-científico (n=20) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec.

Foram incluídos 3 documentos anexos a essas contribuições. O primeiro anexo é referente a uma revisão sistemática e metanálise que aponta perdas de seguimento nas etapas de diagnóstico e tratamento da cascata de atendimento à ILTB (4). Esse estudo não atende aos critérios de elegibilidade definidos no Parecer Técnico Científico (Anexo 1).

O segundo anexo é uma dissertação de mestrado sobre o impacto orçamentário do uso de 3HP no Brasil, em que se sugere a estimativa do impacto orçamentário incremental seja relacionada ao atual orçamento da assistência farmacêutica do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF), a fim de estimar a necessidade ou não de incremento ou realocação de recursos no SUS (5). Apesar de ser um ponto de vista pertinente, visto que há certa previsibilidade na alocação de responsabilidades de aquisição e distribuição do referido tratamento, salienta-se que não cabe à Conitec essa previsão de pactuação ou alocação de recursos, sendo esses assuntos discutidos em outras instâncias, posteriormente à eventual incorporação no SUS.

O terceiro anexo refere-se ao posicionamento da empresa Sanofi em relação à consulta pública (6) que, em suma, concorda totalmente com a recomendação e se coloca à disposição para trabalhar de forma conjunta em prol dos pacientes.

Os principais temas presentes nas contribuições foram referentes a:

- I - Facilidade para adesão ao tratamento com rifapentina;
- II - Menor tempo de tratamento;
- III - Tratamento custo-efetivo e com baixo impacto orçamentário;
- IV - Redução de eventos adversos.

Seguem abaixo alguns exemplos de contribuições recebidas:

“O tratamento da infecção latente por meio de 12 doses com a rifapentina com certeza resultará numa maior adesão ao tratamento, uma vez que com 9 meses de tratamento com frequência o paciente o abandonava.”

“A incorporação dessa combinação favorecerá o tratamento da infecção latente pela diminuição de tempo e eventos adversos.”

“Parabenizar o MS pela iniciativa de buscar incorporar medicamentos para doenças que estão fora do escopo das tecnologias de alto custo. O SUS, com este tipo de ATS, mostra que é preciso investir na geração de evidências para as chamadas “doenças negligenciadas”, que ainda tem grande impacto na população brasileira. O relatório está muito bem elaborado, deixando claro que se a tecnologia proposta for incorporada, será de uma importante inovação no programa de tuberculose, trazendo a redução no tempo de tratamento da ILTB, gerando um impacto positivo na adesão e conseqüentemente na cura desta condição.”

“Relatório objetivo é muito esclarecedor para incorporação deste tratamento para ILTB. A co tributo ao que gostaria de deixar é de quem trabalha diretamente com o manejo clínico de pacientes que serão muito beneficiados com este



esquema devido à menor quantidade de comprimidos e de tempo de tratamento. Sendo até factível de TDO, em casos de visitas domiciliares ou na UBS.”

“Parabens pela qualidade do relatório técnico, informações precisas e contundentes da aprovação do esquema 3RH para tratamento da TBIL. Já se foram 10 anos do primeiro estudo publicado no NEJM Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection - Sterling TR e cols, onde a maior parte dos pacientes incluídos foram do Brasil e já aquela época era claro o benefício de nosso esquema em relação à INH isolada. Melhora na prevenção de doença e também na adesão ao tratamento.”

“Impacto irrisório diante da importância fundamental para o controle da Tuberculose em nosso país como muito bem descrito no relatório.”

“O arsenal de tratamento para Tuberculose precisa ser ampliado, considero de extrema necessidade a incorporação do tratamento visto o Brasil é um dos 30 países de alta carga de TB segundo a OMS e considerando que a análise de custo-efetividade mostrou que o regime terapêutico 3HP foi menos custoso que o regime com 9H e com maior eficácia, sendo, portanto, mais custo-efetivo.”

Profissionais de saúde

“O tratamento da ILTB com a associação rifapentina e isoniazida pode melhorar a adesão dos pacientes pelo menor tempo de duração do mesmo.”

Sociedade médica

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Perfil dos participantes

Das 635 contribuições recebidas de experiência pessoal ou opinião, todas foram de pessoa física, sendo a maioria do sexo feminino (74%, n = 468), com idade entre de 40 a 59 anos (54%, n = 343), brancos (77%, n = 486), da região Sudeste (37%, n = 233). A maioria das contribuições foram de profissionais da saúde e sociedades médicas (89%, n = 562), seguida de interessados no tema (9%, n = 57).

Referente à recomendação preliminar da Conitec, 99,7% (n = 633) concordaram e 0,3% (n = 2) não concordaram e não discordaram. Não houve nenhuma contribuição que discordou da recomendação inicial.

Os principais temas presentes nas contribuições de experiência pessoal e opinião foram semelhantes às de cunho técnico-científico, sendo referentes a:

- I - Facilidade para adesão ao tratamento;
- II – Menor tempo de tratamento;
- III - Posologia semanal;
- IV - Redução de eventos adversos.

Seguem abaixo alguns exemplos de contribuições recebidas:

“A incorporação de um esquema encurtado para o tratamento da infecção latente por tuberculose será um enorme avanço para o controle da doença. Espera-se maior adesão ao tratamento e, conseqüentemente, melhores desfechos.”

“O tratamento da infecção latente realizado atualmente é longo e com muitas doses. A incorporação da rifapentina irá melhorar a adesão dos pacientes.”

“Proporcionará tratamento mais curto da ILTB, com doses semanais, com possível efeito positivo na adesão ao tratamento e prevenção da ativação da TB.”

“Facilidade na adesão por ser uma vez por semana. Facilidade no TDO principalmente na população de rua e população carcerária, onde há alto índice de infecção de TB e co-infecção com HIV.”

“Concordo, pois a adesão ao tratamento atual da ILTB é uma grande barreira para o termino do mesmo. O que gera um abandono grande e uma perda de proteção aos contatos muito grande perpetuando a cadeia de transmissão da tuberculose.”

“Concordo, melhorar a adesão (cai o tempo de tratamento de 180 a 270 doses para 12!).”

“TRATAMENTO DA ILTB É MUITO IMPORTANTE PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE EM TODO O MUNDO, ESPECIALMENTE NO BRASIL.A RIFAPENTINA ASSOCIADA À ISONIAZIDA ENCURTA O PERÍODO DE TRATAMENTO DA ILTB DE 6 PARA 3 MESES, FACILITANDO A ADESÃO DO PACIENTE E AUMENTANDO A PROPORÇÃO DE PESSOAS COM ILTB QUE COMPLETAM O TRATAMENTO.A INCORPORAÇÃO DA RIFAPENTINA AO ARSENAL TERAPÊUTICO PARA ILTB FOI EXITOSA EM MUITOS PAÍSES QUE A ADOTARAM - PORTANTO HÁ LARGA EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL SINALIZANDO A IMPORTÂNCIA DESSE FÁRMACO NA ESTRATÉGIA DE CONTROLE DA TUBERCULOSE.” (...) “ATUALMENTE, CONSIDERANDO AS IMENSAS VANTAGENS DO REGIME CONTENDO RIFAPENTINA, NÃO É MAIS JUSTIFICÁVEL COM PAÍS CONTINENTAL COMO O BRASIL UTILIZAR A ISONIAZIDA COMO TRATAMENTO ÚNICO PARA ILTB.”

“Ampliar as opções de drogas na prevenção da ILTB é contribuir diretamente para reduzir a incidência e a mortalidade por uma doença tratável”.

Profissionais da Saúde

“Tenho acompanhado a incorporação do Tratamento profilático 3HP em outros países bem como protocolos de pesquisas que avaliam a implementação deste tratamento na rotina dos serviços de saúde e os possíveis impactos positivos na adesão ao tratamento de ILTB., Positivo: Alguns estudos evidenciam impactos positivos na adesão ao tratamento profilático quando utilizasse a terapia 3HP. A redução no tempo de tratamento é uma questão fundamental neste cenário quando comparado com o tratamento incorporado atualmente pelo MS., Negativo: Apesar da redução no tempo de tratamento (06 meses para 03 meses) e da supressão de doses diárias de medicamentos, o paciente em terapia profilática 3HP deve ingerir uma quantidade expressiva de medicamentos de uma única vez. Este aspecto pode dificultar a adesão de pessoas que tem dificuldade com ingestão de medicamentos.”

Interessados no tema

15.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições obtidas na Consulta Pública, o plenário da Conitec entendeu que houve grande concordância e nenhuma argumentação para alterar a recomendação preliminar, que foi favorável à incorporação da rifapentina no Sistema Único de Saúde, a ser utilizada em conjunto com isoniazida no esquema 3HP, para tratamento de indivíduos com infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB).

16. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 87ª reunião ordinária, no dia 03 de junho de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde da rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida no esquema 3HP, para tratamento de indivíduos com infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB).

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 518/2020.

17. DECISÃO

PORTARIA Nº 19, DE 12 DE JUNHO DE 2020

Torna pública a decisão de incorporar a rifapentina + isoniazida para o tratamento da infecção latente pelo *Micobacterium tuberculosis* (ILTb), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.079493/2019-50, 0015270728.

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

Art. 1º Incorporar a rifapentina + isoniazida para o tratamento da infecção latente pelo *Micobacterium tuberculosis* (ILTb), 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 Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS

18. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. 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.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília: [Ministério da Saúde]; 2018.
4. ALSDURF H, HILL PC, MATTEELLI A, GETAHUN H, MENZIES D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269-1278.
5. SENA, R. R. Uso combinado de isoniazida e rifapentina no tratamento da tuberculose latente: um estudo de impacto orçamentário. 2016. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Vigilância em Saúde e Epidemiologia) - Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/55039/12210875_312367.pdf
6. SANOFI. Posicionamento sobre a consulta pública nº 14/2020 referente a recomendação de incorporação da rifapentina para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTb) no SUS, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS. São Paulo, 14 de abril de 2020. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/55039/12281798_312373.pdf

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Rifapentina + Isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB)

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da rifapentina para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida durante três meses, para o tratamento da ILTB, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O esquema terapêutico isoniazida + rifapentina, durante 3 meses (3HP), é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao esquema de isoniazida durante 9 meses (9H), para o tratamento de pessoas com Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTb)?

População-alvo: Pacientes com Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTb).

Tecnologia: Isoniazida + rifapentina, durante 3 meses (3HP).

Comparador: Isoniazida, durante 9 meses (9H).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PICO foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library, LILACS, Scopus e *Web of Science*. Foram encontradas 586 publicações e, ao final, foram incluídos sete estudos completos, sendo dois ensaios clínicos randomizados e cinco estudos observacionais de coorte.

Síntese das evidências: Os estudos apontam resultados estatisticamente significantes favorecendo o esquema 3HP em comparação ao esquema 9H para o desfecho de conclusão de tratamento (OR = 2,92; IC95% = 2,07 - 4,12; I² = 57%; p = 0,03). Para o desfecho de ativação da tuberculose os resultados dos estudos mostraram-se a favor do 3HP porém sem significância estatística (RR = 0,47; IC 95% = 0,2-1,12; p = 0,09). No desfecho de descontinuação por eventos adversos, os sintomas semelhantes aos da gripe foram a causa mais comum nos indivíduos que receberam 3HP, enquanto a hepatotoxicidade foi o EA mais comum para o regime 9H. Os resultados dos estudos indicam taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante (Grau 3 e 4) em pacientes que receberam o regime de 3HP variando de 0% a 1,5%, enquanto as taxas em pacientes que recebem o regime das 9H são mais altas, variando de 1,2% a 5,3%. Não houve mortalidade atribuída aos medicamentos em avaliação.

Qualidade da evidência (GRADE):

Conclusão do tratamento	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Ativação da tuberculose	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Hepatotoxicidade	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

4. CONTEXTO

A tuberculose (TB) é a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo, acima até mesmo de HIV/AIDS. É causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* que infecta principalmente os pulmões e se espalha quando pessoas doentes expelem bactérias no ar. Estima-se que um quarto da população mundial está infectada com *M. tuberculosis* e, portanto, corre o risco de desenvolver a doença [\(1\)](#).

Ao ser infectado pelo *M. tuberculosis*, o indivíduo pode não desenvolver a doença imediatamente. Nesse caso os bacilos ficam encapsulados e com sua atividade metabólica diminuída dentro do pulmão, na condição chamada de infecção latente por tuberculose (ILTB). Na ILTB, não há nenhuma evidência clínica, bacteriológica ou radiográfica de TB ativa, nem transmissão. As pessoas infectadas podem permanecer saudáveis por muitos anos, sem transmitir o bacilo, e com imunidade parcial à doença, podendo desenvolvê-la ao longo da vida [\(1,2\)](#).

Com a grande quantidade de pessoas infectadas pelo *M. tuberculosis*, o tratamento da ILTB é uma alternativa para reduzir as ativações e a transmissão da TB. No Brasil, são recomendados dois esquemas terapêuticos para o tratamento da ILTB: um com isoniazida e outro com rifampicina. Em 2018, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou que, em países com alta incidência de tuberculose, a associação de rifapentina e isoniazida pode ser oferecida semanalmente por três meses como alternativa ao tratamento com isoniazida em monoterapia no tratamento de adultos e crianças [\(2,3\)](#).

A associação de rifapentina com isoniazida por três meses administrada semanalmente, conhecida como esquema 3HP, tem sido colocada como alternativa terapêutica aos tratamentos de longa duração com isoniazida por oferecer vantagens posológicas, principalmente mantendo a adesão do paciente até a conclusão do tratamento. Segundo a OMS, a disponibilidade de tratamentos mais curtos para pessoas com ILTB oferece uma oportunidade para galvanizar os esforços na ampliação do tratamento preventivo da TB [\(1,3\)](#).

A principal estratégia mundial para o controle da tuberculose foi proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), denominada Stop TB [\(1\)](#). No ano de 2017, alinhada à OMS o Ministério da Saúde, através da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), lançou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, que se propõe a acabar com a TB como um problema de saúde pública no Brasil [\(2\)](#). Uma das estratégias para prevenção da TB no país apresentada no Plano Nacional é implantar esquemas encurtados de tratamento da ILTB com o objetivo de melhorar a adesão a essa estratégia, no qual se enquadra a avaliação da terapia com rifapentina, o 3HP.

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento rifapentina, quando utilizada em conjunto com isoniazida (3HP), comparado com isoniazida

utilizada em monoterapia (9H), para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio da Nota Técnica Nº 14/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS, constante no processo 25000.079493/2019-50.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

O esquema terapêutico rifapentina associada a isoniazida, durante 3 meses (3HP), é eficaz e seguro, quando comparado ao esquema de isoniazida durante 9 meses (9H), para o tratamento de pessoas com Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB)?

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

População	Indivíduos com tuberculose latente
Intervenção (tecnologia)	Rifapentina associada a isoniazida, durante 3 meses
Comparação	Isoniazida, durante 9 meses
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)

5.1 População

A população priorizada neste PTC são os indivíduos com ILTB.

A TB é considerada a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo. A OMS Estima que um quarto da população mundial está infectada com *M. tuberculosis* e, portanto, corre o risco de desenvolver a doença. O Brasil é um dos 22 países que concentram aproximadamente 80% da carga global desta doença. A transmissão ocorre quando pessoas infectadas e com a doença ativa expõem as bactérias no ar com espirros, por exemplo (1,3).

Indivíduos em contato direto com pessoas com TB ativa podem ser infectadas e não desenvolver a doença imediatamente, permanecendo saudáveis por muitos anos sem transmitir o bacilo, mas podendo desenvolvê-la ao longo da vida na doença conhecida como ILTB (1–3). Na ILTB, não há nenhuma evidência clínica, bacteriológica ou radiográfica de TB ativa, nem transmissão (1).

Estima-se que aproximadamente 5% das pessoas não conseguem impedir a multiplicação do *M. tuberculosis* e adoecem logo após a infecção. Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção inicialmente, adoecem posteriormente por reativação ou em consequência de exposição a uma nova fonte de infecção, sendo o maior risco concentrado nos primeiros dois anos após a infecção (3).

Fatores relacionados a comprometimentos sistema imunológico podem aumentar o risco de ativação, destacando-se a infecção pelo HIV. Outros fatores de risco são as doenças ou tratamentos imunossupressores, idade (menor do que 2 anos ou maior do que 60 anos), diabetes mellitus ou desnutrição (3).

Mesmo com grande parte da população mundial infectada com *M. tuberculosis*, não há a recomendação para a investigação de ILTB na população em geral. Segundo o Manual de Recomendação para Controle da Tuberculose da SVS/MS, a investigação da ILTB deve ser focada em populações que potencialmente se beneficiarão do tratamento preconizado para ILTB (3). As populações com indicação de investigação de ILTB no Brasil, segundo o Manual da SVS/MS, são:

- Contatos (nos últimos dois anos) adultos e crianças de TB pulmonar e laríngea;
- Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) com LT CD4+ \geq 350 cel/mm³;
- Pessoas em uso de inibidores de TNF alfa ou corticosteroides (equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês);
- Pessoas com alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB;
- Pré-transplante que irão fazer terapia imunossupressora;
- Pessoas com silicose;
- Neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas;
- Neoplasias em terapia imunossupressora;
- Insuficiência renal em diálise;
- Diabetes mellitus;
- Baixo peso (< 85% do peso ideal);
- Tabagistas (\geq 1 maço por dia);
- Calcificação em monoterapia (sem fibrose) na radiografia de tórax;
- Profissionais de saúde, pessoas que vivem ou trabalham no sistema prisional ou em instituições de longa permanência.

O diagnóstico utiliza os testes de prova tuberculínica (PT) ou ensaios de liberação do interferon-gama (*Interferon-Gamma Release Assays – IGRA*) em populações com indicação de investigação de ILTB e sem doença ativa (3).

5.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a terapia combinada de rifapentina associada a isoniazida durante 3 meses, também conhecida como esquema 3HP.

A rifapentina é uma ciclopentil rifamicina. Essas moléculas penetram a célula e se ligam à RNA polimerase DNA-dependente em cepas suscetíveis de *M. tuberculosis*, resultando na inibição da síntese do RNA bacteriano e, conseqüentemente, a morte celular. Após a administração, ela é hidrolisada em seu metabólito menos ativo, 25-desacetil rifapentina. A excreção de ambas, rifapentina e 25-desacetil rifapentina, ocorre principalmente pela via biliar (4).

O medicamento rifapentina é produzido pela empresa Sanofi-Aventis com o nome comercial Priftin® na apresentação de comprimido revestido de 150 mg. Atualmente não possui registro na Anvisa. Contudo, se enquadra no § 5º, do art. 8º da Lei 9782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais).

Segundo a bula registrada na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora americana de medicamentos, rifapentina é indicada para o tratamento da infecção latente por tuberculose, em adultos e crianças de dois anos ou mais, especialmente naqueles com alto risco de reativação da tuberculose, como pessoas em contato com doentes com tuberculose ativa; pacientes após recente conversão na prova tuberculínica; pessoas infectadas com HIV; e aqueles com fibrose pulmonar por radiografia (5).

Rifapentina deve ser administrada uma vez à semana, em combinação com isoniazida, durante 12 semanas consecutivas, sob tratamento diretamente observado (TDO). A dose deverá ser determinada com base no peso corpóreo do paciente, respeitando a dosagem máxima de 900 mg de rifapentina, uma vez por semana. Para adultos e crianças de 12 anos ou mais a dose é de 15mg/kg. Para crianças de 2 a 11 anos, a dose recomendada de rifapentina é 25 mg/kg. Rifapentina é administrada via oral, sendo preferível que seja administrada com refeições, o que melhora a biodisponibilidade do medicamento e pode reduzir a incidência de distúrbios gastrointestinais. É contraindicada a pacientes com histórico de hipersensibilidade às rifamicinas (5).

Os principais eventos adversos relatados em bula são hepatotoxicidade, hipersensibilidade, descoloração dos fluidos corporais, diarreia associada ao *Clostridium difficile* e porfíria (5).

5.3 Comparador

O comparador avaliado neste PTC é a isoniazida em monoterapia.

A isoniazida é um tratamento atualmente recomendado no SUS para o tratamento da ILTB. Foi avaliada pela Conitec em 2018 (Relatório de Recomendação nº 370), obteve a recomendação de favorável à incorporação (Registro de Deliberação nº 352/2018) e decisão de incorporação pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde pela Portaria nº 32, de 28 de agosto de 2018 publicada no Diário Oficial da União.

Atualmente, o Ministério da Saúde, por meio de laboratórios públicos, fornece isoniazida na apresentação de comprimidos de 100 mg ou 300 mg, optando-se pela apresentação de 300 mg para reduzir o quantitativo de comprimidos no tratamento da ILTB.

Considerada a ampla experiência de utilização no país, a isoniazida é o esquema preferencial para tratamento da ILTB pelo SUS. Contudo, outros regimes devem ser oferecidos para hepatopatas, pessoas acima de 50 anos de idade ou menores de 10 anos de idade (3).

A dose recomendada para adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade) é de 5 a 10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 300mg/dia. Para crianças (< 10 anos de idade) a dose recomendada é de 10 mg/Kg/dia de peso até dose máxima de 300mg/dia (3).

No regime de tratamento com isoniazida, o mais importante é o número de doses e não somente o tempo de tratamento. O Manual de Recomendação para Controle da Tuberculose da SVS/MS recomenda a utilização de 270 doses que poderão ser tomadas de 9 a 12 meses e que, em casos individuais após a avaliação da adesão, deve-se considerar a utilização de 180 doses que deverão ser tomadas entre 6 e 9 meses (3).

5.4 Desfechos

Maior relevância: cura, morte e ativação da tuberculose.

Menor relevância: conclusão do tratamento, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos (EA) graves e hepatotoxicidade.

5.5 Tipos de estudo

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

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em dezembro de 2019. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-americana

e do Caribe em Ciências da Saúde), Scopus e *Web of Science*. O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((("Latent Tuberculosis"[Mesh]) OR (Latent Tuberculosis OR Latent Tubercloses OR Tubercloses, Latent OR Tuberculosis, Latent OR Latent Tuberculosis Infection OR Infection, Latent Tuberculosis OR Infections, Latent Tuberculosis OR Latent Tuberculosis Infections OR Tuberculosis Infection, Latent OR Tuberculosis Infections, Latent))) AND (("Isoniazid"[Mesh]) OR (Isoniazid OR Isonicotinic Acid Hydrazide OR Hydrazide, Isonicotinic Acid OR Phthivazide OR Phthivazid OR Isonicotinic Acid Vanillylidenehydrazide OR Acid Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic OR Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic Acid OR Ftivazide OR Tubazide OR Isonex))) AND ("rifapentine" [Supplementary Concept]) OR (rifapentine OR 3-(((4-cyclopentyl-1-piperaziny)imino)methyl)rifamycin OR 3-(((4-cyclopentyl-1-piperaziny)imino)methyl)rifamycin SV OR DL 473-IT OR Rifapex OR Priftin OR DL 473 OR DL-4-73 OR MDL 473))	128
EMBASE	#1 'latent tuberculosis'/exp OR 'latent tuberculosis' #2 'isoniazid'/exp OR '4 pyridinecarbohydrazide' OR '4 pyridinecarboxylic acid hydrazide' OR 'inh' OR 'andrazide' OR 'antimic' OR 'antimicina' OR 'antimicine' OR 'antituberkulosum trogalen' OR 'apacizina (aminosalicylate)' OR 'armacide' OR 'armazide' OR 'atcotibin' OR 'atcotibine' OR 'azuren' OR 'bacillin' OR 'cedin' OR 'cedin aerosol' OR 'cemidon' OR 'chemiazid' OR 'chemidon' OR 'cin vis' OR 'cortinazine' OR 'cotinazin' OR 'cotinazine' OR 'cotinizin' OR 'cotinizine' OR 'curazid forte' OR 'defonin' OR 'dianicotyl' OR 'diazid' OR 'dibutin' OR 'diforin' OR 'dinacrin' OR 'ditubin' OR 'dow-isoniazid' OR 'ebidene' OR 'eralon' OR 'eralone' OR 'ertuban' OR 'europlex' OR 'eutizon' OR 'eutizone' OR 'evalon' OR 'fimalene' OR 'fimaline' OR 'fsr 3' OR 'fsr3' OR 'gink' OR 'hain' OR 'hiconyl' OR 'hidraciber' OR 'hidranzil' OR 'hidrasonil' OR 'hidrazida' OR 'hidrazida i.n.' OR 'hidrulte' OR 'hycozid' OR 'hycozide' OR 'hydrasonil' OR 'hydrazid' OR 'hydrazid polfa' OR 'hydrazide polfa' OR 'hydrazin' OR 'hyzyd' OR 'ido tebin' OR 'idrazil inh' OR 'in 73' OR 'inah' OR 'inh burgthal' OR 'inh intoxication' OR 'inh toxicity' OR 'inizid' OR 'inizide' OR 'iscotin' OR 'iscotine' OR 'isidrina' OR 'isidrine' OR 'ismazide' OR 'isobicina' OR 'isobicine' OR 'isocid' OR 'isocidene' OR 'isocotin' OR 'isocotine' OR 'isokin' OR 'isokin t' OR 'isolyn' OR 'isolyne' OR 'isomazide' OR 'isomerina' OR 'isonerit' OR 'isonex' OR 'isoniac' OR 'isoniacid' OR 'isoniazid' OR 'isoniazid atlantic' OR 'isoniazid excretion' OR 'isoniazid intoxication' OR 'isoniazid sensitivity' OR 'isoniazid toxicity' OR 'isoniazida n.t.' OR 'isoniazide' OR 'isoniazidine' OR 'isoniazidum' OR 'isoniazone' OR 'isonicazid' OR 'isonicazide' OR 'isonicid' OR 'isonicide' OR 'isonicotan' OR 'isonicotane' OR 'isonicotinic acid hydrazide' OR 'isonicotil' OR 'isonicotinic acid hydrazide' OR 'isonicotinic acid hydrazine' OR 'isonicotinic hydrazide' OR 'isonicotinohydrazide' OR 'isonicotinoylhydrazine' OR 'isonicotinylhydrazide' OR 'isonicotinylhydrazine' OR 'isonide' OR 'isonidrin' OR 'isonidrine' OR 'isonikazid' OR 'isonikazide' OR 'isonilex' OR 'isonilyd' OR 'isonin' OR 'isonindon' OR 'isonindone' OR 'isonine' OR 'isonirit' OR 'isonisin' OR 'isonisine' OR 'isoniton' OR 'isonitone' OR 'isonivit' OR 'isonizide' OR 'isopharmide' OR 'isotamine' OR 'isotebe' OR 'isotebebid' OR 'isotebevide' OR 'isothiavit' OR 'isotiny' OR 'isozid' OR 'isozide' OR 'isozin' OR 'isozine' OR 'isozone' OR 'isozyd' OR 'isozyde' OR 'izoniazid' OR 'l 1945' OR 'laniazid' OR 'medic aid isoniazid' OR 'micosan' OR 'micosane' OR 'milazide' OR 'mybasan' OR 'mybasane' OR 'neoteben' OR 'neotebene' OR 'neoxin' OR 'neoxine' OR 'neoxon' OR 'neoxone' OR 'neumandin' OR 'nevin' OR 'niadrin' OR 'nicatibine' OR 'nicazid' OR 'nicazide' OR 'nicetal' OR 'nicizina' OR 'nicodrin' OR 'niconyl' OR 'niscosiorin' OR 'nicotibin' OR 'nicotibina' OR 'nicotibine' OR 'nicotubin' OR 'nicotubine' OR 'nicozid' OR 'nicozide' OR 'nicozyd' OR 'nidaton' OR 'nidrazid' OR 'nidrazide' OR 'nikozid' OR 'nikozide' OR 'niosciorine' OR 'niplen' OR 'nitadon' OR 'niteban' OR 'nortibina' OR 'nortibine' OR 'nydrazid' OR 'nydrazide' OR 'nyscozid' OR 'nyscozide' OR 'pelazid' OR 'pelazide' OR 'percin' OR 'phthisen' OR 'pms isoniazid' OR 'puran' OR 'pycazide' OR 'pyreazid' OR 'pyreazide' OR 'pyricidin' OR 'pyricidine' OR 'pyridine 4 carbohydrazide' OR 'pyridine 4 carbonic acid hydrazide' OR 'pyridine 4 carboxyhydrazide' OR 'pyrizidin' OR 'pyrizidine' OR 'ramnanon' OR 'raumanon' OR 'retozide' OR 'rhymicid' OR 'rimicid' OR 'rimicide' OR 'rimifon' OR 'rimitsid' OR 'robisellin' OR 'robiselline' OR 'roxyfen miquel' OR 'rp 5015' OR 'ru ef tb' OR 'sanohydrazina' OR 'sanohydrazine' OR 'santerazid' OR 'santerazide' OR 'sauterazid' OR 'serum isoniazid' OR 'stanozide' OR 'supercidin' OR 't.b. razide' OR 'tb phlogin' OR 'tb phlogin hey!' OR 'tb vis' OR 'tebecid' OR 'tebecide' OR 'tebecin' OR 'tebecine' OR 'tebenic' OR	83

	<p>'tebesium' OR 'tebetracin' OR 'tebetracine' OR 'tebexin' OR 'tebexine' OR 'tebilon' OR 'tebilone' OR 'tebos' OR 'teebaconin' OR 'teebaconine' OR 'tekazin' OR 'tekazine' OR 'thiocevit' OR 'tibazide' OR 'tibemid' OR 'tibemide' OR 'tibiride' OR 'tibison' OR 'tibisone' OR 'tibitan' OR 'tibitane' OR 'tibivis' OR 'tibizide' OR 'tibusan' OR 'tibusane' OR 'tisin' OR 'tisiodrazida' OR 'tisiodrazide' OR 'tisiotrazida' OR 'tizide' OR 'tubazid' OR 'tubazide' OR 'tubeco' OR 'tubercid' OR 'tuberian' OR 'tuberiane' OR 'tubicon' OR 'tubicone' OR 'tubilysin' OR 'tubomel' OR 'tubonil' OR 'tubylisin' OR 'tubylisine' OR 'tyrid' OR 'tyvid' OR 'tyvide' OR 'unicozyde' OR 'valifol' OR 'vazadrine' OR 'vederon' OR 'vederone' OR 'vitazide' OR 'yuhan-zid' OR 'zinadon' OR 'zinadone' OR 'zonazide'</p> <p>#3 'rifapentine'/exp OR '3 [(4 cyclopentyl 1 piperaziny) aminomethyl] rifamycin sv' OR '3 [(4 cyclopentyl 1 piperaziny) iminomethyl] rifamycin sv' OR '3 [(4 cyclopentylpiperazin 1 yl) aminomethyl] rifamicin sv' OR '3 [n (4 cyclopentyl 1 piperaziny) formimidoyl] rifamycin' OR 'dl 473' OR 'dl473' OR 'mdl 473' OR 'mdl473' OR 'priftin' OR 'rifamycin, 3 [(4 cyclopentylpiperazin 1 yl) aminomethyl]' OR 'rifapentine'</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	
The Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Latent Tuberculosis] explode all trees</p> <p>#2 (Latent Tuberculosis)</p> <p>#3 (Latent Tuberculoses)</p> <p>#4 (Tuberculoses, Latent)</p> <p>#5 (Tuberculosis Infections, Latent)</p> <p>#6 (Latent Tuberculosis Infection)</p> <p>#7 (Latent Tuberculosis Infections)</p> <p>#8 (Tuberculosis, Latent)</p> <p>#9 (Infection, Latent Tuberculosis)</p> <p>#10 (Tuberculosis Infection, Latent)</p> <p>#11 (Infections, Latent Tuberculosis)</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Isoniazid] explode all trees</p> <p>#13 (Isoniazid)</p> <p>#14 (Phthivazid)</p> <p>#15 (Phthivazide)</p> <p>#16 (Acid Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic)</p> <p>#17 (Ftivazide)</p> <p>#18 (Isonicotinic Acid Vanillylidenehydrazide)</p> <p>#19 (Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic Acid)</p> <p>#20 (Tubazide)</p> <p>#21 (Isonex)</p> <p>#22 (Hydrazide, Isonicotinic Acid)</p> <p>#23 (Isonicotinic Acid Hydrazide)</p> <p>#24 (rifapentine)</p> <p>#25 (Rifapex)</p> <p>#26 (Priftin)</p> <p>#27 (DL 473)</p> <p>#28 (MDL 473)</p> <p>#29 {OR #1-#11}</p> <p>#30 {OR #12-#23}</p> <p>#31 {OR #24-#28}</p> <p>#32 {AND #29-#31}</p>	54
LILACS	Tuberculose Latente OR Tuberculosis Latente OR Latent Tuberculosis OR Infecção Tuberculosa Latente [Palavras] and Isoniazida OR Isoniazid OR Hidrazida do Ácido Isonicotínico [Palavras] and Rifapentin OR rifapentine [Palavras]	4
Scopus	<p>#1 (ALL ("Latent Tuberculosis") OR ALL ("Latent Tuberculoses") OR ALL ("Tuberculoses, Latent") OR ALL ("Tuberculosis, Latent") OR ALL ("Latent Tuberculosis Infection") OR ALL ("Infection, Latent Tuberculosis") OR ALL ("Infections, Latent Tuberculosis") OR ALL ("Latent Tuberculosis Infections") OR ALL ("Tuberculosis Infection, Latent") OR ALL ("Tuberculosis Infections, Latent"))</p> <p>#2 (ALL ("Isoniazid") OR ALL ("Isonicotinic Acid Hydrazide") OR ALL ("Hydrazide, Isonicotinic Acid") OR ALL ("Phthivazide") OR ALL ("Phthivazid") OR ALL ("Isonicotinic Acid Vanillylidenehydrazide") OR ALL ("Acid Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic") OR ALL ("Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic Acid") OR ALL ("Ftivazide") OR ALL ("Tubazide") OR ALL (</p>	194

	"Isonex")) #3 (ALL ("rifapentine") OR ALL ("Rifapex") OR ALL ("Priftin") OR ALL ("DL 473") OR ALL ("MDL 473")) #4 #1 AND #2 AND #3	
Web of Science	#1 ALL=("Latent Tuberculosis" OR "Latent Tuberculoses" OR "Tuberculoses, Latent" OR "Tuberculosis, Latent" OR "Latent Tuberculosis Infection" OR "Infection, Latent Tuberculosis" OR "Infections, Latent Tuberculosis" OR "Latent Tuberculosis Infections" OR "Tuberculosis Infection, Latent" OR "Tuberculosis Infections, Latent" #2 ALL=("Isoniazid" OR "Isonicotinic Acid Hydrazide" OR "Hydrazide, Isonicotinic Acid" OR "Phthivazide" OR "Phthivazid" OR "Isonicotinic Acid Vanillylidenehydrazide" OR "Acid Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic" OR "Vanillylidenehydrazide, Isonicotinic Acid" OR "Ftivazide" OR "Tubazide" OR "Isonex") #3 ALL=("rifapentine" OR "3-(((4-cyclopentyl-1-piperazinyl)imino)methyl)rifamycin" OR "3-(((4-cyclopentyl-1-piperazinyl)imino)methyl)rifamycin SV" OR "DL 473-IT" OR "Rifapex" OR "Priftin" OR "DL 473" OR "DL-4-73" OR "MDL 473") #4 #1 AND #2 AND #3	123
Total		586

6.2 Seleção de estudos

Crerios de incluão: Foram incluídas publicações de revisões sistemáticas, ECR e estudos observacionais (prospetivos ou retrospectivos), sem restrição de data de publicação ou linguagem, que compararam as tecnologias avaliadas em pacientes adultos e crianas, de dois anos ou mais, com Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB).

Crerios de exclusão: Foram excluídos os estudos envolvendo participantes não-humanos e estudos cujos comparador foi placebo, assim como revisões narrativas, estudos transversais, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações e também estudos com populações muito específicas como transplantados e imunossuprimidos.

Foram recuperadas 586 publicações nas bases de dados consultadas. Após a exclusão de 188 duplicatas, permaneceram 398 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, com a aplicação dos crerios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram 45 publicações para leitura completa (fase 3). As divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. Ao final, foram incluídos sete estudos completos, sendo dois ensaios clínicos randomizados e cinco estudos observacionais de coorte. Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores. Este processo foi realizado utilizando o *software* Rayyan®.

Na busca por evidências também foi encontrada a revisão sistemática (RS), com meta-análise, de Njie e colaboradores (2018) (6). Contudo, neste estudo, os resultados de isoniazida, rifampicina, rifampicina-isoniazida e rifampicina-pirazinamida foram agrupados como uma única comparação contra a intervenção 3HP, fazendo com que a pergunta PICO deste PTC não fosse atendida. Além disso, foi localizado um estudo primário posterior à publicação desta RS (ECR de Sun e colaboradores, 2018 (7)). Por esses motivos, a RS de Njie e colaboradores (2018) (6) foi excluída na

fase de elegibilidade e foram realizadas novas metanálises com os dados dos estudos selecionados pela pergunta PICO, para os desfechos de conclusão de tratamento e ativação de TB.

Também foi excluída a RS da Cochrane de Sharma e colaboradores (2013) (8) que faz a avaliação das rifamicinas comparadas à isoniazida para tratamento da ILTB. Neste estudo a comparação entre rifapentina associada à isoniazida administrada semanalmente por 3 meses comparada à isoniazida por 9 meses encontrou apenas 1 ECR de Sterling e colaboradores (2011) que foi incluído na busca estruturada do presente PTC e será avaliado em conjunto com os outros estudos.

Outra RS excluída na fase de elegibilidade foi o estudo de Pease e colaboradores (2018) (9), que avaliou os eventos adversos da terapia com 3HP em comparação com outros tratamentos para LTBI. Neste estudo os autores fizeram a sumarização da frequência de eventos adversos relatados em vários estudos que, em muitos casos, não têm os comparadores adequados à pergunta PICO deste PTC. Por esses motivos, os desfechos de eventos adversos foram extraídos e avaliados individualmente para os estudos selecionados pela pergunta PICO.

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

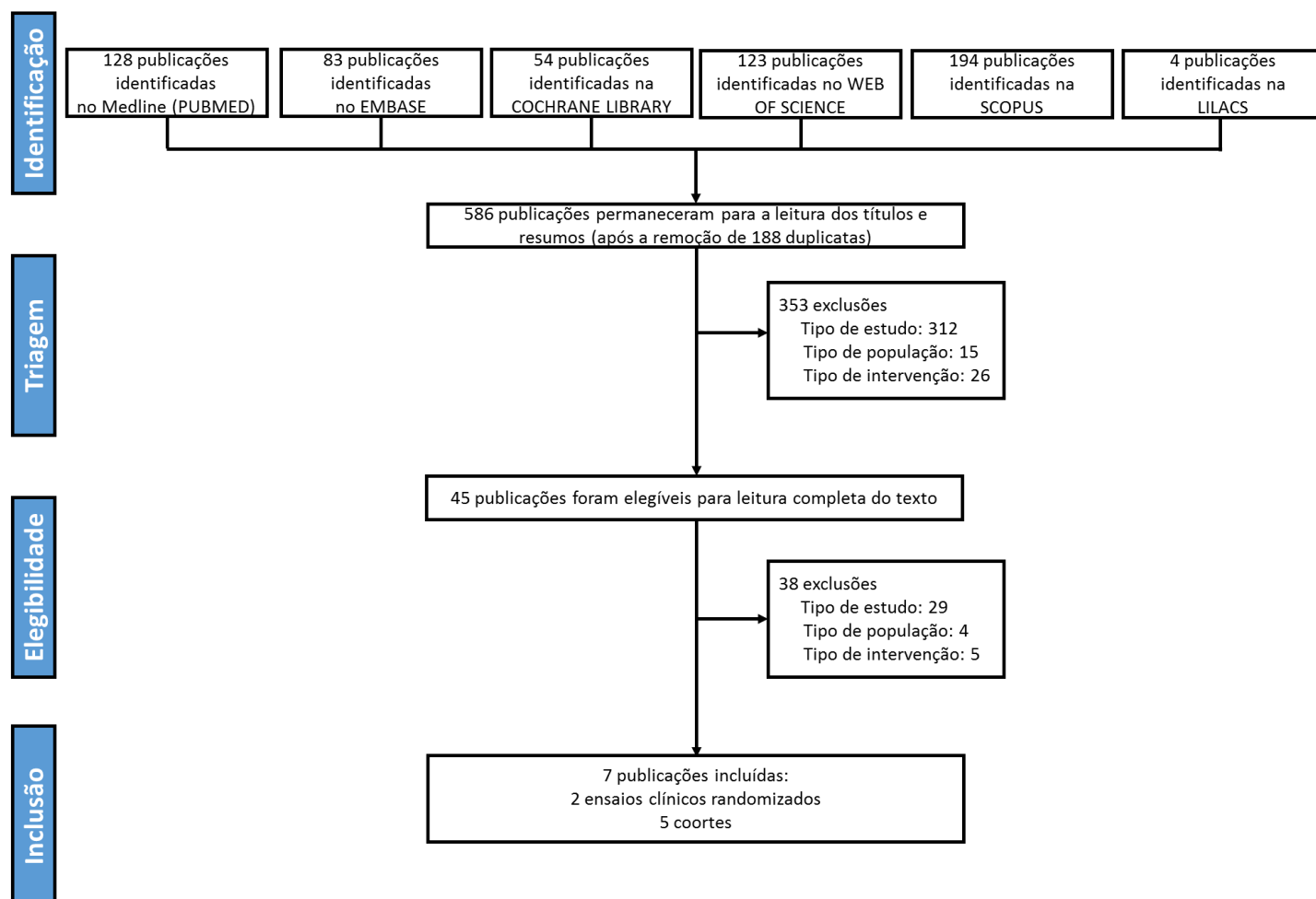


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no quadro 2, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

Quadro 2. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Sterling et al, 2011 (10) PREVENT TB ECR Prospectivo, aberto, de não inferioridade Multicêntrico (EUA, Canadá, Brasil e Espanha)	Indivíduos com alto risco de TB com teste tuberculínico reativo, sem TB ativa, incluindo crianças (≥ 2 anos) e pessoas infectadas pelo HIV. Acompanhamento de 33 meses.	TDO uma vez por semana com 3HP (n=3986) vs 9H diária autoadministrada (n=3745)	Eficácia na prevenção da ativação da TB; Taxas de conclusão; Descontinuação por EA; Taxas de toxicidade; Eficácia e tolerabilidade em pessoas infectadas pelo HIV; Eficácia e tolerabilidade <18 anos.	Ativação da TB (3HP = 7 indivíduos, 9H = 15 indivíduos (p=0,01); Taxa de conclusão (3HP=82,1% e 9H=69,0%, p=<001); Descot. por EA (3HP=4,9% e 9H=3,7%, p=0,009); Taxa de hepatotoxicidade (3HP=0,4% e 9H=2,7%, p=<0,001)
Sun et al, 2018 (7) ECR Prospectivo, aberto, multicêntrico (4 hospitais) Taiwan	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo e sem TB ativa, ≥ 12 anos de idade	TDO uma vez por semana com 3HP (n=132) vs 9H diária supervisionada (n=131)	Taxa de descontinuação; EA (especialmente hepatotoxicidade); Ativação da TB.	Descontinuação devido às EA de 9,1% (3HP) e 5,3% (9H) (p = 0,241); Hepatotoxicidade clinicamente relevante foi mais comum no 9H do que no grupo 3 HP (5,3% vs. 1,5%; p = 0,103); Sem casos de ativação de TB.
Huang et al, 2016 (11) Observacional - Coorte Retrospectiva Taiwan	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo, sem TB ativa, ≥ 12 anos de idade	TDO uma vez por semana com 3HP (n=101) vs TDO diária com 9H (n=590)	Taxa de conclusão; descontinuação por EA; EA.	Taxa de conclusão (3HP= 97,03% e 9H= 87,29%, p= <0,001); Descontinuação por EA (3HP= 3% e 9H= 4,7%, p= <0,001); Hepatotoxicidade clinicamente relevante [3 indivíduos no braço 3HP (3%) e 28 indivíduos no braço (9H) (4,7%)].
Lines et al, 2015 (12) Observacional - Coorte Retrospectiva EUA	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo, sem TB ativa, ≥ 12 anos de idade	TDO uma vez por semana com 3HP (n=45) vs 9H diária autoadministrada (n=94)	Taxa de conclusão;	Taxa de conclusão (3HP= 77,8% e 9H= 52,1%, OR 3,06; IC 95%, 1,23-7,62; p = 0,016)
Macaraig et al, 2018 (13) Observacional - Coorte Retrospectiva EUA	NI	TDO uma vez por semana com 3HP (n=125) vs 4R diária (n=269) vs 9H diária autoadministrada (n=55)	Taxa de conclusão; Descontinuação por EA	Taxa de conclusão (3HP= 79%, 4R= 70% e 9H= 49%) (RR 3HP em relação ao 9H = 1,67 (IC95% 1,27-2,19); Descontinuação por EA (3HP= 2%, 4R= 1% e 9H= 4%)
McClintock et al, 2017 (14) Observacional - Coorte Retrospectiva EUA	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo, sem TB ativa, ≥ 18 de idade	TDO uma vez por semana com 3HP (n=87) vs 4R diária (n=82) vs 9H diária autoadministrada (n=222)	Taxa de conclusão	Taxa de conclusão (3HP= 85,1%, 4R= 85,4% e 9H= 51,8%)
Yamin et al, 2016 (15) Observacional - Coorte Retrospectiva EUA	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo, sem TB ativa, ≥ 18 de idade	DO uma vez por semana com 3HP (n=53) vs 4R diária (n=256) vs 9H diária autoadministrada (n=115)	Taxa de conclusão; Descontinuação por EA; Hepatotoxicidade	Taxa de conclusão (3HP= 79%, 4R= 71% e 9H= 65%); Descontinuação por EA (3HP= 13,2%, 4R= 7% e 9H= 10,4%, p<0,01) Hepatotoxicidade (3HP= 0%, 4R= 1,17% e 9H= 3,48%, p<0,16)

Legenda: EA=eventos adversos; ECR=Ensaio Clínico Randomizado; IC95%= Intervalo de confiança 95%; NI= Não informado; TB= tuberculose; TDO= terapia diretamente observada; 3HP= terapia combinada de 3 meses de rifapentina mais isoniazida; 9H= 9 meses de isoniazida em monoterapia diária; 4R= terapia de rifampicina diária em monoterapia por 4 meses.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação do risco de viés dos ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias*, da Cochrane – RoB 2 (16). No caso dos estudos observacionais, a ferramenta adotada foi a escala de Newcastle-Ottawa (17).

7.1 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Na análise dos dois ECR incluídos com a utilização da ferramenta RoB 2 (Figura 2) os domínios que receberam classificação de alto risco de viés foram o de Relato Seletivo e o de Mensuração do Desfecho. Todos os outros domínios foram classificados como baixo risco de viés, contudo o viés geral deve ser interpretado com cautela, já que em parte foi classificado como alto risco.

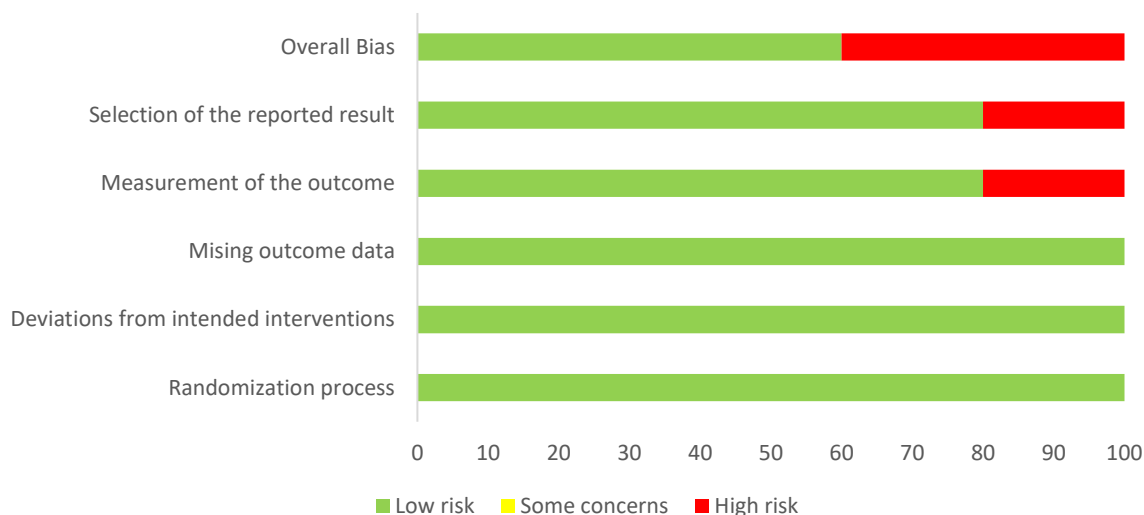


Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ECRs com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane, apresentado como porcentagens.

Os fatores que influenciaram a avaliação de alto risco de viés para os dois domínios foram as considerações sobre qual seria o momento adotado como conclusão do tratamento em cada estudo, considerando também que intervenção e comparador tem tempo de tratamento distintos, e também as escalas para classificação da hepatotoxicidade adotadas em nos estudos.

Sterling e colaboradores (2011) consideraram a conclusão do tratamento se pelo menos 11 doses da terapia 3HP foram recebidas (~ 90%) durante o período de 16 semanas e pelo menos 240 doses de isoniazida para a terapia 9H foram recebidas (~ 90%) durante o período de 52 semanas. Já Sun e colaboradores (2018) definiram como conclusão do tratamento se os indivíduos do braço 3HP receberam 12 doses em 3 meses e os indivíduos do braço 9H receberam 270 dias de tratamento em até 12 meses. Assim a mensuração do desfecho pode não ser totalmente confiável.

7.2 Análise de risco de viés de estudos observacionais

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos na busca sistemática foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa (Wells et al., 2005), sendo atribuída uma estrela para cada item completado, resultando em escores que variam de zero (baixa) a nove (alta qualidade metodológica). Nessa escala os estudos foram analisados quanto à amostragem, seleção, exposição e desfechos clínicos através dos seguintes critérios: representatividade da coorte exposta, seleção da coorte não exposta, apuração da exposição, demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo, comparabilidade dos estudos, avaliação dos resultados, se o acompanhamento foi feito em tempo suficiente para obtenção dos resultados e adequação do acompanhamento das coortes.

Os critérios de seleção da amostra avaliam a representatividade da amostra, seleção da coorte, determinação da exposição e demonstração de que os resultados não estavam previamente definidos. A pontuação máxima que pode ser obtida neste item é de quatro estrelas. Todos os cinco estudos obtiveram um total de 4 estrelas (pontos), ou seja, todos os estudos avaliaram indivíduos representativos da comunidade geral, mas expostos a intervenção em detrimento da mesma condição de saúde.

No critério de comparabilidade da amostra a pontuação máxima é de duas estrelas. Todos os estudos receberam pontuação zero devido a heterogeneidade dos tratamentos (intervenções) utilizadas como comparadores, ou seja, com diferentes fatores de confusão não ajustáveis.

O último item se refere ao método de avaliação dos resultados, ao tempo suficiente para o aparecimento dos resultados e para acompanhamento da coorte. A pontuação máxima é de três estrelas, sendo que apenas um estudo obteve pontuação total e os outros quatro estudos dois pontos.

Um índice de qualidade “boa” exige 3 ou 4 estrelas na seleção, 1 ou 2 estrelas na comparabilidade e 2 ou 3 estrelas nos resultados. Um índice de qualidade “razoável” exige 2 estrelas na seleção, 1 ou 2 estrelas na comparabilidade e 2 ou 3 estrelas nos resultados. Um índice de qualidade “baixa” reflete 0 ou 1 estrela (s) na seleção, ou 0 estrelas na comparabilidade ou 0 ou 1 estrela (s) nos resultados. O resultado das pontuações da análise de risco de viés pela escala Newcastle-Ottawa pode é apresentado na tabela 2.

Tabela 2: Resultado da análise dos estudos observacionais pela escala Newcastle-Ottawa.

Estudo	Seleção				Comparabilidade	Resultados			Total
	1	2	3	4		1	2	3	
Huang et al., 2016 (11)	1	1	1	1	0	1	1	1	☆
Lines et al., 2015 (12)	1	1	1	1	0	1	0	1	6
McClintock et al., 2017 (14)	1	1	1	1	0	1	0	1	6
Yamin et al., 2016 (15)	1	1	1	1	0	1	1	0	6
Macaraig et al., 2019 (13)	1	1	1	1	0	1	1	0	6

Nenhum dos estudos atingiu pontuação no critério comparabilidade devido aos fatores de confusão envolvidos na intervenção (tratamento exposto) e acompanhamento dos grupos comparados, viés inerente de todos os estudos pela diferença no esquema terapêutico das intervenções. Considerando esse critério todos os estudos foram considerados como de baixa qualidade metodológica e, conseqüentemente, alto risco de viés.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese dos resultados será apresentada por cada desfecho relevante encontrado nos estudos. Os desfechos apresentados na literatura disponível foram a conclusão do tratamento, a ativação da tuberculose e os desfechos de segurança de descontinuação por eventos adversos, hepatotoxicidade e mortalidade.

Os desfechos com dois estudos primários ou mais foram combinados por meta-análise em pares usando o modelo de efeitos randomizados ou fixos pelo software R Studio. As metanálises foram conduzidas em conjunto e por subgrupos conforme tipo de estudo (ECR e observacionais). Além disso, quando disponíveis, os resultados foram apresentados por diferença de média (MD) para variáveis contínuas e expressos pelas métricas *odds ratio* (OR) ou *risk ratio* (RR) para variáveis dicotômicas, com IC95%. Para estimar a magnitude da inconsistência estatística, foi utilizado o teste $I^2 > 50\%$ e um valor de $p < 0,10$ no teste do qui-quadrado. Uma síntese descritiva foi realizada para os desfechos que não foram metanalisados.

8.1 Conclusão do tratamento

Os estudos apontam resultados estatisticamente significantes favorecendo o esquema contendo a rifapentina em associação com isoniazida (3HP) em comparação ao esquema individual de isoniazida (9H) para o desfecho de conclusão de tratamento. A meta-análise incluiu 4.529 indivíduos no grupo intervenção 3HP e 4.952 indivíduos no grupo comparador 9H, gerando um OR de 2,92 a favor do 3HP no modelo de efeitos randômicos, com significância estatística (IC95% = 2,07 - 4,12; $I^2 = 57\%$; $p = 0,03$) (Fig. 3).

Nas análises por subgrupos, por tipo de estudo, os resultados foram estatisticamente significantes e se mantiveram favoráveis ao tratamento com 3HP tanto na meta-análise dos ECR ($p = 0,0016$; OR = 2,06; IC95% = 1,86 - 2,29; $I^2 = 0\%$; $p = 0,43$), quanto à meta-análise dos estudos observacionais ($p < 0,0001$; OR = 3,68; IC95% = 2,61-5,19; $I^2 = 0\%$; $p = 0,67$) (Fig. 3).

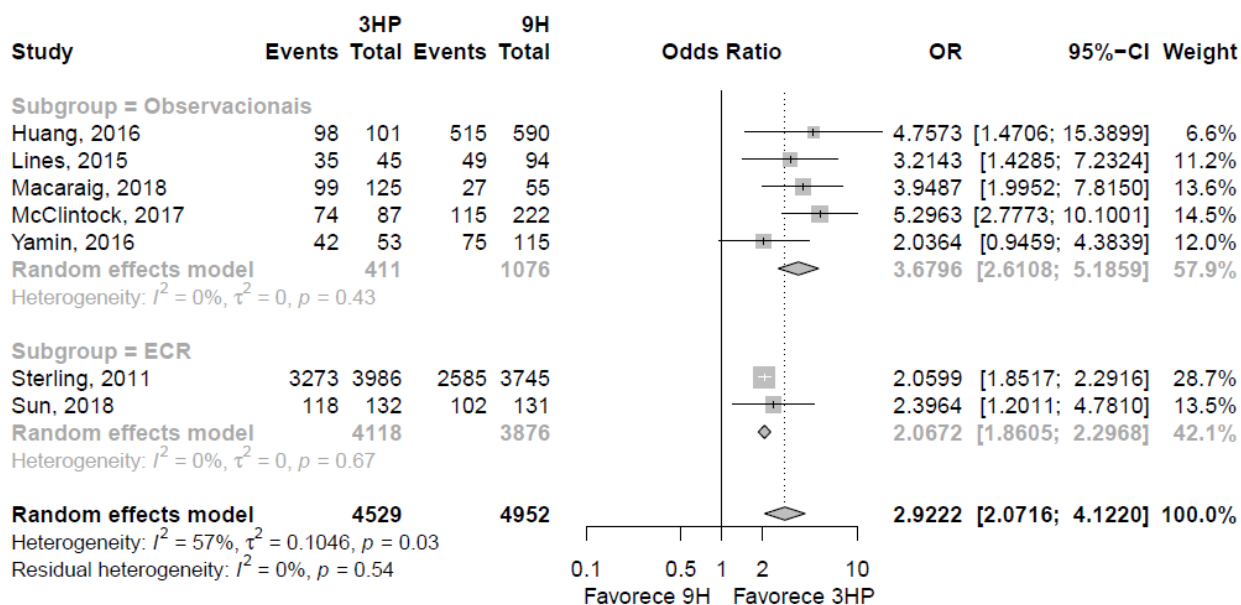


Figura 3. Metanálise comparativa entre 3HP e 9H para o desfecho de conclusão do tratamento. Análise conjunta e de subgrupos por tipo de estudo (observacionais e ECR).

8.2 Ativação da tuberculose

Apenas três estudos relataram resultados para o desfecho de ativação de tuberculose, sendo dois ECR (10), (7) e um estudo observacional (11). Os resultados foram metanalisados em conjunto (Figura 4).

A meta-análise com os três estudos incluiu 4.219 indivíduos no grupo intervenção 3HP e 4.446 indivíduos no grupo comparador 9H, gerando um risco relativo de 0,47, a favor do 3HP no modelo de efeitos randômicos, porém sem significância estatística (RR = 0,47; IC 95% = 0,2-1,12; $p = 0,09$).

No estudo de Huang e colaboradores (2016) não foi reportado nenhum evento no braço da intervenção 3HP e foram reportados dois eventos no braço comparador 9H (RR = 1,16; IC 95% = 0,06-24,06).

No estudo de Sterling e colaboradores (2011) foram reportados sete eventos no braço do 3HP e 15 eventos no braço 9H (RR = 0,44; IC 95% = 0,18-1,07).

Já no estudo de Sun e colaboradores (2018), nenhum evento de ativação da tuberculose foi reportado em ambos os braços.

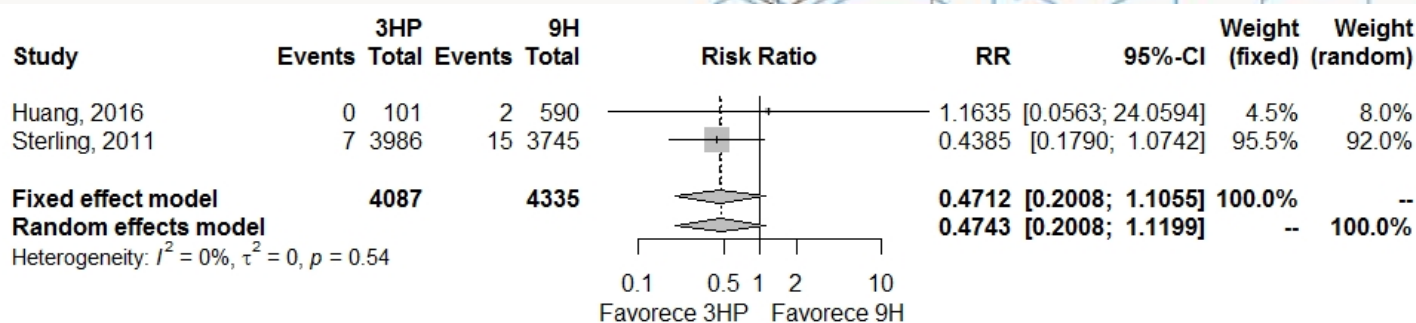


Figura 4. Metanálise comparativa entre 3HP e 9H para o desfecho de ativação da tuberculose

8.3 Descontinuação por eventos adversos

Cinco estudos relataram descontinuação por eventos adversos, sendo dois ECR (10), (7) e três estudos observacionais (11), (13), (15). Dada a grande heterogeneidade dos critérios de acompanhamento e coleta de dados de eventos adversos entre os estudos, optamos por apresentar os resultados de cada estudo individualmente e de forma descritiva.

No ECR de Sterling e colaboradores (2011), 196 indivíduos no braço 3HP e 139 indivíduos no braço 9H, descontinuaram o tratamento devido a EA (3HP = 4,9%; 9H = 3,7%; $p=0,009$). Os EA foram graduados utilizando a classificação “*Common toxicity criteria*” (18). As proporções de indivíduos com qualquer EA de grau 1 ou 2, ou qualquer EA grave de grau 3 ou 4, foram mais baixas no grupo 3HP do que no grupo exclusivo de isoniazida. Não houve diferença significativa entre os grupos na proporção de indivíduos com EA de grau 3 (3HP = 4,8%; 9H = 5,4%; $p = 0,24$) ou grau 4 (3HP = 0,9%; 9H = 1,1%; $p = 0,32$). A proporção de indivíduos que descontinuaram permanentemente um medicamento do estudo por causa da hepatotoxicidade foi de 0,3% no grupo 3HP e de 2,0% no grupo 9H ($p<0,001$), com uma diferença semelhante entre aqueles com grau 3 ou 4 de hepatotoxicidade (0,3% vs. 2,0%).

Entre outros EA atribuídos a um medicamento do estudo, a proporção de indivíduos com hipersensibilidade possível ou outras causas foi maior no grupo de terapia combinada (3HP = 3,8%; 9H = 0,5%; $p<0,001$). A proporção de indivíduos que interromperam permanentemente um medicamento do estudo devido a uma possível hipersensibilidade foi de 2,9% no grupo de terapia combinada e de 0,4% no grupo de isoniazida ($p <0,001$).

No ECR de Sun e colaboradores (2018), cerca de 12 indivíduos no braço da 3HP e 7 indivíduos no braço 9H, descontinuaram o tratamento devido a EA (3HP = 9,1%; 9H = 5,3%; $p=0,3411$). Os EAs que mais causaram descontinuidade no grupo com 3HP foram os sintomas semelhantes aos da gripe (8/12, 67%) e no grupo com 9H foi a hepatotoxicidade (6/7, 86%).

Outros EA que não hepatotoxicidade se desenvolveram em 65 (49,2%) participantes no grupo 3HP e em 33 (25,2%) participantes no grupo 9H ($p <0,001$). A toxicidade de grau 3 não foi estatisticamente significativa ($p = 0,247$). A toxicidade Grau 2 foi estatisticamente significativa, maior no grupo 3HP em comparação ao grupo 9H (12,9% vs. 3,8%, $p = 0,008$). Qualquer sintoma semelhante à gripe foi o EA mais comum, ocorrendo em 40,9% e 16,8% dos participantes

nos grupos 3HP e 9H, respectivamente ($p < 0,001$). Entre os pacientes com sintomas de gripe nos grupos 3HP e 9H, 75,9% ($n = 41$) e 90,9% ($n = 20$) necessitavam apenas de observação, respectivamente. No grupo 3HP, a febre se desenvolveu em 17 (12,9%) participantes, dos quais seis e quatro participantes, respectivamente, exigiram o término do tratamento e tratamento sintomático. A febre se desenvolveu em um participante no grupo 9H (0,8%, $p < 0,001$) e exigiu apenas observação.

No estudo observacional de Huang e colaboradores (2016), três indivíduos no braço 3HP e 28 indivíduos no braço do comparador 9H, descontinuaram o tratamento devido a EA (3HP = 2,97%; 9H= 4,75%; $p < 0,001$). Os EA relatados nos três pacientes que descontinuaram o tratamento com 3HP incluíram febre, vômito e reação alérgica, sendo dois eventos classificados como Grau 3. Os EAs relatados nos 28 pacientes que descontinuaram o tratamento com 9H incluíram fadiga (21 casos), dor de cabeça (três casos), erupções cutâneas (dois casos), diarreia (um caso), desconforto no peito (um caso) e elevação das enzimas indicadoras de hepatotoxicidade (21 casos). Dos EA relatados no grupo 9H, um foi classificado como Grau 3 e sete como Grau 4 de toxicidade segundo a classificação da OMS (*WHO Toxicity Grading*).

No estudo observacional de Macaraig e colaboradores (2018), dois indivíduos no braço da intervenção 3HP e dois indivíduos no braço do comparador 9H, descontinuaram o tratamento devido a EA (3HP=1,6%; 9H=3,6%). O estudo não traz informações precisas dos EAs em cada braço, mas informa a ocorrência de erupção cutânea (2 eventos), aumento dos níveis de enzimas do fígado (3 eventos), tontura (1 evento) e vaginite (1 eventos), sendo que nesses EAs estão incluídos os eventos ocorridos também no braço do tratamento com rifampicina por 4 meses (4R).

No estudo observacional de Yamin e colaboradores (2016), sete indivíduos no braço da intervenção 3HP e 12 indivíduos no braço do comparador 9H, descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (3HP=13,2%; 9H=10,4%; $p < 0,26$). Um total de 61 pacientes (14%) apresentou qualquer evento adverso registrado. O sintoma mais comum foi náusea (5%), seguida de erupção cutânea (4%), fadiga (3%) e dor abdominal (3%), sendo que nesses EAs estão incluídos os eventos ocorridos também no braço do tratamento com rifampicina por 4 meses (4R). Embora não tenha havido diferença significativa na interrupção do tratamento entre os diferentes regimes, significativamente mais pacientes que receberam 9H (16%) tiveram seu regime de tratamento alterado devido a um evento adverso em comparação com aqueles que receberam 4R (4%) e 3HP (6%) ($p < 0,01$).

A avaliação da descontinuação por EA utilizou ferramentas diferentes entre os estudos. No ECR de Sterling e colaboradores (2011) as notificações de EA foi obtida quando os pacientes relataram os sintomas e somente posteriormente era realizada a avaliação clínica. No ECR de Sun e colaboradores (2018) houve o acompanhamento com avaliações periódicas. Já nos estudos observacionais, foram avaliados apenas os eventos relatados nos prontuários. Os resultados apontam menor descontinuidade por EA no tratamento com 9H em três estudos, sendo dois ECR, um com (10) e um sem (7) significância estatística e um estudo observacional (15) sem significância estatística. Dada essa heterogeneidade não foi possível atribuir o benefício a uma ou outra tecnologia.

8.4 Hepatotoxicidade

Para mensuração da hepatotoxicidade os estudos utilizaram a aferição dos níveis de transaminases AST/ALT ou GOT/GPT. Foram utilizadas diferentes formas graduações de gravidade da hepatotoxicidade que serão discutidas individualmente por estudo. Foram priorizados os resultados para hepatotoxicidade clinicamente relevante, comumente designadas como Grau 3 (sem risco de morte e com indicação de hospitalização) ou Grau 4 (risco de morte e necessidade de intervenção urgente) (18).

Três estudos relataram resultados para o desfecho de hepatotoxicidade, sendo dois ECR (10), (7) e um estudo observacional (11). Dada a grande heterogeneidade dos critérios de acompanhamento e coleta de dados desse evento adversos entre os estudos, optamos por descrever os resultados individualmente, ponderando também o método da qualificação da hepatotoxicidade grave.

No ECR de Sterling e colaboradores (2011) a hepatotoxicidade foi monitorada apenas se houvesse surgimento de sintomas e classificada utilizando a “*Common toxicity criteria*” (18). Seguindo esses critérios, o estudo reportou 75 eventos no braço do 3HP e 12 eventos no braço 9H para hepatotoxicidade graus 3 e 4 (3HP=0,3%; 9H=2%; $p<0,001$). A taxa geral de hepatotoxicidade relacionada a medicamentos foi de 0,4% para 3HP e 2,7% para 9H ($p<0,001$).

No ECR de Sun e colaboradores (2018) foi realizado o acompanhamento mensal com testes da função hepática. A hepatotoxicidade foi identificada pelo aumento de ≥ 3 vezes nos testes de função hepática mais sintomas ou aumento de ≥ 5 vezes nos testes de função hepática. Dois pacientes no grupo 3HP e sete pacientes no grupo 9H tiveram hepatotoxicidade clinicamente relevante (grau 3 ou 4) (3HP=1,5%; 9H=5,3%; $p=0,103$).

No estudo observacional de Huang e colaboradores (2016) não foi reportado nenhum evento no braço da intervenção 3HP e foram reportados 7 eventos no braço comparador 9H (1,2%), sendo um de Grau 3 e seis de Grau 4, segundo a classificação de toxicidade da OMS (*WHO Toxicity Grading*).

Já no estudo observacional de Yamin e colaboradores (2016), a hepatotoxicidade foi identificada pelo aumento de ≥ 3 vezes nos testes de função hepática mais sintomas ou aumento de ≥ 5 vezes nos testes de função hepática. Nenhum evento no braço 3HP e 4 eventos no braço 9H foram relatados (3HP=0%; 9H=3,48%; $p=0,16$). Não houve significância estatística e, além disso, não foi possível mensurar quantos eventos representam hepatotoxicidade de grau 3 ou 4.

Avaliando este desfecho com cautela, levando-se em consideração o uso de diferentes modelos de estudos, definições de hepatotoxicidade, tempo de acompanhamento frequências de monitoramento da função hepática e populações de pacientes, os resultados dos estudos indicam taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante (Grau 3 e 4) em pacientes que receberam o regime de 3HP variando de 0% a 1,5%, enquanto as taxas em pacientes que recebem o regime das 9H são mais altas, variando de 1,2% a 5,3%.

8.5 Mortalidade

Apenas dois estudos relataram mortalidade. No ECR de Sterling e colaboradores (2011) foram reportados 31 eventos no braço do 3HP (0,8%) e 39 eventos no braço 9H (1%). No estudo de Huang e colaboradores (2016) foi reportado apenas 1 evento no braço comparador 9H (0,2%). Nenhuma morte foi atribuída a um medicamento em ambos os estudos.

8.6 Limitações gerais das evidências

Várias limitações colocam incertezas sobre as evidências encontradas. A diferença de tempo de tratamento entre 3HP e 9H dificulta a comparação sobre os critérios de conclusão de tratamento de alguns estudos, assim como o tempo e forma de acompanhamento e monitoramento prejudicam a avaliação dos EAs e da ativação da TB. O estudo de Sterling e colaboradores (2011) teve um acompanhamento total de 33 meses, enquanto todos os outros estudos se limitaram a acompanhar os indivíduos apenas durante o tratamento.

Os estudos observacionais apresentam como principal limitação a falta de randomização, gerando fatores de confundimento que podem afetar os resultados, como por exemplo a preferência do clínico ou do paciente por um determinado regime de tratamento, dentre outros.

A grande heterogeneidade prejudicou a sumarização dos resultados de alguns desfechos na forma de metanálise, dificultando a interpretação dos benefícios de cada tecnologia.

O próximo tópico pondera algumas dessas limitações para auxiliar na avaliação das evidências apresentadas.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos desfechos de conclusão de tratamento, ativação da tuberculose, descontinuação por eventos adversos e hepatotoxicidade.

Para os desfechos de conclusão de tratamento e ativação da tuberculose, que tiveram seus resultados metanalisados, a avaliação pelo GRADE foi realizada com o conjunto das evidências dos ECR e estudos observacionais.

Para os demais desfechos, não metanalisados, a avaliação pelo GRADE também foi realizada em conjunto em relação aos diferentes desenhos de estudo, ponderando-se que, devido ao maior número de participantes e número de eventos nos ECR em relação àqueles dos estudos observacionais, e que estas coortes possuem limitações metodológicas

inerentes ao desenho de estudo, considerou-se a evidência com maior peso na avaliação da qualidade em cada desfecho, ou seja, dos ECR.

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

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	rifapentina associada a isoniazida (3HP)	isoniazida em monoterapia (9H)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Conclusão do tratamento												
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	grave ^c	não grave	não grave	forte associação	3739/4529 (82.6%)	3468/4952 (70.0%)	OR 2.92 (2.07 para 4.12)	17 mais por 100 (de 13 mais para 21 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Ativação da tuberculose												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	7/4219 (0.2%)	17/4466 (0.4%)	RR 0.47 (0.20 para 1.12)	2 menos por 1.000 (de 3 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Descontinuação por EA												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^{b,e}	não grave ^f	não grave	não grave ^f	nenhum	ECR - Sterling et.al., 2011 (3HP = 4,9%; 9H = 3,7%; p=0,009); Sun et.al., 2018 (3HP = 9,1%; 9H = 5,3%; p=0,3411). Em ambos os estudos foi observada menor descontinuação por EA no braço com 9H, com significância estatística no estudo de Sterling et.al., 2011 e sem significância estatística no estudo de Sun et.al., 2018. Observacionais - Huang et.al., 2016 (3HP=2,97%; 9H=4,75%; p<0,001); Macaraig et.al., 2018 (3HP=1,6%; 9H=3,6%); Yamin et.al., 2016 (3HP=13,2%; 9H=10,4%; p<0,26).		⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
Hepatotoxicidade												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^{b,e}	não grave	não grave	não grave	nenhum	Sterling et.al., 2011 (3HP=0,3%; 9H=2%; p<0,001); Sun et.al., 2018 (3HP=1,5%; 9H=5,3%; p =0,103). Em ambos os estudos foi observada menores taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante no braço com 3HP, com significância estatística no estudo de Sterling et.al., 2011 e sem significância estatística no estudo de Sun et.al., 2018. Huang et.al., 2016 (3HP=0%; 9H=1,2%)		⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		

CI: Confidence interval; EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio;

a. Os ECR adotaram cortes diferentes para julgar a conclusão do tratamento. Sterling e colaboradores (2011) consideraram a conclusão do tratamento se pelo menos 11 doses da terapia 3HP foram recebidas (~ 90%) durante o período de 16 semanas e pelo menos 240 doses de isoniazida para a terapia 9H foram recebidas (~ 90%) durante o período de 52 semanas. Já Sun e colaboradores (2018) definiram como conclusão do tratamento se os indivíduos do braço 3HP receberam 12 doses em 3 meses e os indivíduos do braço 9H receberam 270 dias de tratamento em até 12 meses. Assim a mensuração do desfecho pode estar enviesada;

b. Nos estudos observacionais há alto risco de viés devido ao não controle de fatores de confusão, implicando prejuízo à comparabilidade entre os grupos;

c. Heterogeneidade de 57%;

d. O intervalo de confiança cruza a linha de não efeito;

e. Os estudos não são comparáveis para este desfecho devido às diferentes abordagens de mensuração e captação das informações nos registros utilizados, além da variação do acompanhamento dos pacientes;

f. Os estudos apontam resultados conflitantes para este desfecho, porém foi considerada a evidência dos ECR que tem n e número de eventos maior.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com 3HP apresenta uma taxa superior de conclusão de tratamento em todos os estudos avaliados. Essa superioridade pode ser atribuída, segundo os próprios autores dos estudos, à sua curta duração de tratamento, EAs administrados facilmente e ao acompanhamento por terapia diretamente observada (TDO).

Os sintomas semelhantes aos da gripe, principalmente a febre ou hipersensibilidade, foram as causas mais comuns de não conclusão do tratamento atribuída aos efeitos adversos nos indivíduos que receberam 3HP, enquanto a hepatotoxicidade foi o efeito adverso mais comum nos pacientes do regime 9H.

Apesar do uso de diferentes modelos de estudos, definições de hepatotoxicidade, frequências de monitoramento da função hepática e populações de pacientes, os estudos apresentam taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante (Grau 3 e 4) em pacientes que receberam o regime de 3HP variando de 0% a 1,5%, enquanto as taxas em pacientes que recebem o regime das 9H são mais altas (1,2% a 5,3%).

O uso semanal de rifapentina e isoniazida por 3 meses pode ser uma alternativa segura comparada ao uso diário de isoniazida por 9 meses no tratamento de indivíduos com ILTB, apresentando também uma maior taxa de conclusão do tratamento.

11. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília: [Ministério da Saúde]; 2018.
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. Egelund EF, Peloquin CA. Rifapentine for the treatment of latent tuberculosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Oct;9(10):1253–61.
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Prescribing Information of Priftin: rifapentine. Sanofi-Aventus US [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021024s011lbl.pdf
6. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018 Aug;55(2):244–52.
7. Sun H-Y, Huang Y-W, Huang W-C, Chang L-Y, Chan P-C, Chuang Y-C, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis*. 2018 Jul;111:121–6.
8. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cited 2020 Feb 20];(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007545.pub2/full>
9. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P, et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Jun;27(6):557–66.
10. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2155–66.
11. Huang Y-W, Yang S-F, Yeh Y-P, Tsao TC-Y, Tsao S-M. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine*. 2016 Aug;95(34):e4126.
12. Lines G, Hunter P, Bleything S. Improving Treatment Completion Rates for Latent Tuberculosis Infection: A Review of Two Treatment Regimens at a Community Health Center. *J Health Care Poor Underserved*. 2015 Nov;26(4):1428–39.
13. Macaraig MM, Jalees M, Lam C, Burzynski J. Improved treatment completion with shorter treatment regimens for latent tuberculous infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Nov 1;22(11):1344–9.
14. McClintock AH, Eastment M, McKinney CM, Pitney CL, Narita M, Park DR, et al. Treatment completion for latent tuberculosis infection: a retrospective cohort study comparing 9 months of isoniazid, 4 months of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 14;17(1):146.
15. Yamin A, Bornstein E, Hensel R, Mohamed O, Kempker RR. Predictors of Latent Tuberculosis Infection Treatment After Introduction of a New Regimen: A Retrospective Cohort Study at an Inner City Clinic. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Oct;3(4):ofw082.

16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.
17. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [Internet]. 2012. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
18. Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) [Internet]. [cited 2020 Feb 10]. Available from: http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcv20_4-30-992.pdf

Análise de Custo-Efetividade

Rifapentina + Isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB)

Março de 2020

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da rifapentina para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). A presente análise econômica foi elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo efetividade da rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida durante três meses, para o tratamento da ILTB, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental do esquema terapêutico isoniazida + rifapentina, durante 3 meses (3HP), comparado ao esquema de isoniazida durante 9 meses (9H), para o tratamento de pessoas com Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB). 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-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A infecção latente por tuberculose (ILTB) é definida como um estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sem evidência de tuberculose ativa (TB) clinicamente manifestada. Aproximadamente 5% das pessoas adoecem logo após a infecção pois não conseguem impedir a multiplicação do <i>M. tuberculosis</i> . Dos que resistem inicialmente, outros 5% adoecem posteriormente por reativação ou em consequência de exposição a uma nova fonte de infecção. Estudos sugerem que os pacientes têm maior adesão ao esquema terapêutico 3HP, durante 3 meses que o ao esquema de isoniazida durante 9 meses. Assim, a presente análise teve o objetivo de estimar as relações de custo-efetividade dos esquemas terapêuticos acima descritos.
População-alvo	Adultos com Infecção Latente pelo <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> (ILTB)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Isoniazida + rifapentina, durante 3 meses Isoniazida durante 9 meses
Horizonte temporal	20 anos
Taxa de desconto	5% a custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos
Estimativa de custos	Custos médicos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais - Cadeia de Markov
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada para determinar a robustez dos resultados dos parâmetros-chave.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

O estudo incluiu indivíduos adultos com Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB).

4.2 Perspectiva

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

4.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-efetividade são:

1 - Isoniazida + rifapentina, durante 3 meses: Isoniazida 900 mg + rifapentina 900 mg administrada uma vez por semana como tratamento diretamente observado (TDO) por 12 semanas (3HP).

2 - Isoniazida durante 9 meses: isoniazida 300 mg administrada como terapia auto administrada diariamente por 9 meses (9H).

4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 20 anos.

4.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para custos e desfechos foi de 5%, como preconizado por diretrizes brasileiras (1).

4.6 Desfechos de saúde

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade em anos de vida ajustados pela qualidade (no inglês *Quality Adjusted Life Years*, QALY).

4.7 Estimativa de recursos e custos

Os elementos dos custos diretos médicos de cada estratégia foram identificados com base na literatura científica. Também foi verificado os procedimentos mais realizados no ano de 2018 no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) para os CIDs A15 a A19 da tuberculose.

Os custos dos procedimentos para tratamento da tuberculose foram oriundos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS disponível no *Software SIGTAP Desktop*.

O custo da isoniazida foi extraído a partir de dados de compras do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde. Como atualmente a rifapentina não possui registro no ANVISA e tampouco possui preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), foi realizada uma busca internacional de preços em sites oficiais dos países que compõem a cesta de países utilizados como referência pela CMED (Estados

Unidos, Canadá, França, Portugal, Espanha, Austrália, Grécia, Nova Zelândia e Itália), e em outros países onde havia preço disponível. Após as buscas foram considerados o preço de US\$ 0,41 por comprimido segundo o catálogo de medicamentos GDF 2020. Detalhes da busca dos preços estão descritos na seção de impacto orçamentário (ANEXO 2). Para cálculo dos custos foram consideradas a posologia padrão para adulto.

Os custos do tratamento da tuberculose ativa foram recuperados do estudo de Steffen e colaboradores, que estimaram custos por visita, baseados no número de visitas anuais de pacientes em cada instalação avaliada, custos do tratamento e dispensação (3). No estudo os custos foram expressos em dólar americano, portanto foi realizada a conversão conforme cotação: 1 USD = R\$ 4,1366.

4.8 Eficácia

As probabilidades de transição foram recuperadas dos estudos de custo-efetividade que avaliaram terapias para tuberculose latente (4–6) e do estudo randomizado, de não inferioridade de Sterling e colaboradores (7).

Não foram encontrados dados nacionais de utilidade para tuberculose, sendo empregados as medidas do estudo de Guon e colaboradores (2008) (8), Holland e colaboradores (2009) (4), e Sadatsafavi e colaboradores (2013) (9). Os valores empregados variam entre 0,75 para pacientes tratando a toxicidade do medicamento, e 0,97 no tratamento da tuberculose latente.

4.9 Pressupostos

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas, as quais são representadas a seguir:

- Assumimos que a população de pacientes foi infectada recentemente com TB (por exemplo, contatos com um caso infeccioso) e que todos os pacientes eram adultos com idade média de 35 anos conforme dados do ensaio clínico de Sterling e colaboradores (2011).
- Enquanto estavam em tratamento para ILTB, os pacientes tinham probabilidade de desenvolver alguma toxicidade relacionada ao tratamento e, como consequência, experimentavam um pequeno risco adicional de morte.
- Os indivíduos que desenvolveram TB ativa estavam em risco de morte por TB durante o período de tratamento da TB. Após o curso do tratamento, os pacientes foram considerados curados e transferidos para o estado pós-TB. Assumimos que nenhum paciente desenvolveu TB mais de uma vez.
- Os cálculos do valor esperado foram usados para analisar o modelo usando ciclos de 1 mês de duração.

- Pacientes com TB ativa poderiam ser tratados com sucesso ou apresentar falha no tratamento, definida como tratamento não completo.

- Para a mortalidade por todas as causas foi considerada a taxa global de mortalidade no Brasil, não sendo estratificada por idade.

4.10 Modelo econômico

Foi construído um modelo de Markov usando o TreeAge Pro (versão 2018) para comparar os custos, benefícios e relação custo-efetividade de dois regimes de tratamento diferentes para o tratamento de uma coorte hipotética de indivíduos com ILTB. Os pacientes iniciavam o modelo sendo tratados ou apresentando alguma toxicidade relacionada aos esquemas terapêuticos avaliados. Quando em tratamento os indivíduos poderiam completar este tratamento ou abandoná-lo, seja por falta de adesão ou qualquer outro motivo que não seja eventos adversos. Pacientes cujo tratamento esteja completo ou que parem devido a não adesão retornam ao ramo “sem tratamento”; os pacientes que continuaram o tratamento retornam ao ramo "em tratamento". Os indivíduos que desenvolveram TB ativa estavam em risco de morte por TB. Após o curso do tratamento, os pacientes foram considerados curados e transferidos para o estado pós-TB. Assumimos que nenhum paciente desenvolveu TB mais de uma vez. Assim, seis estados de saúde compõem o modelo (Figura 1):

- Em tratamento: corresponde a pacientes que estão em tratamento para TB latente. Neste estado os pacientes podem não completar o tratamento, apresentando uma redução de risco variável conforme tempo de tratamento;
- Sem tratamento: pacientes cujo tratamento esteja completo ou que parem devido a não adesão retornam ao ramo “sem tratamento”;
- TB ativa: pacientes que ativaram tuberculose em algum momento do tempo;
- Pós-TB: pacientes que trataram e curaram a TB ativa. Para este modelo os pacientes não tiveram reinfecção;
- Toxicidade ao tratamento: pacientes apresentando algum sintoma de toxicidade do medicamento;
- Morte: estado absorvivo.

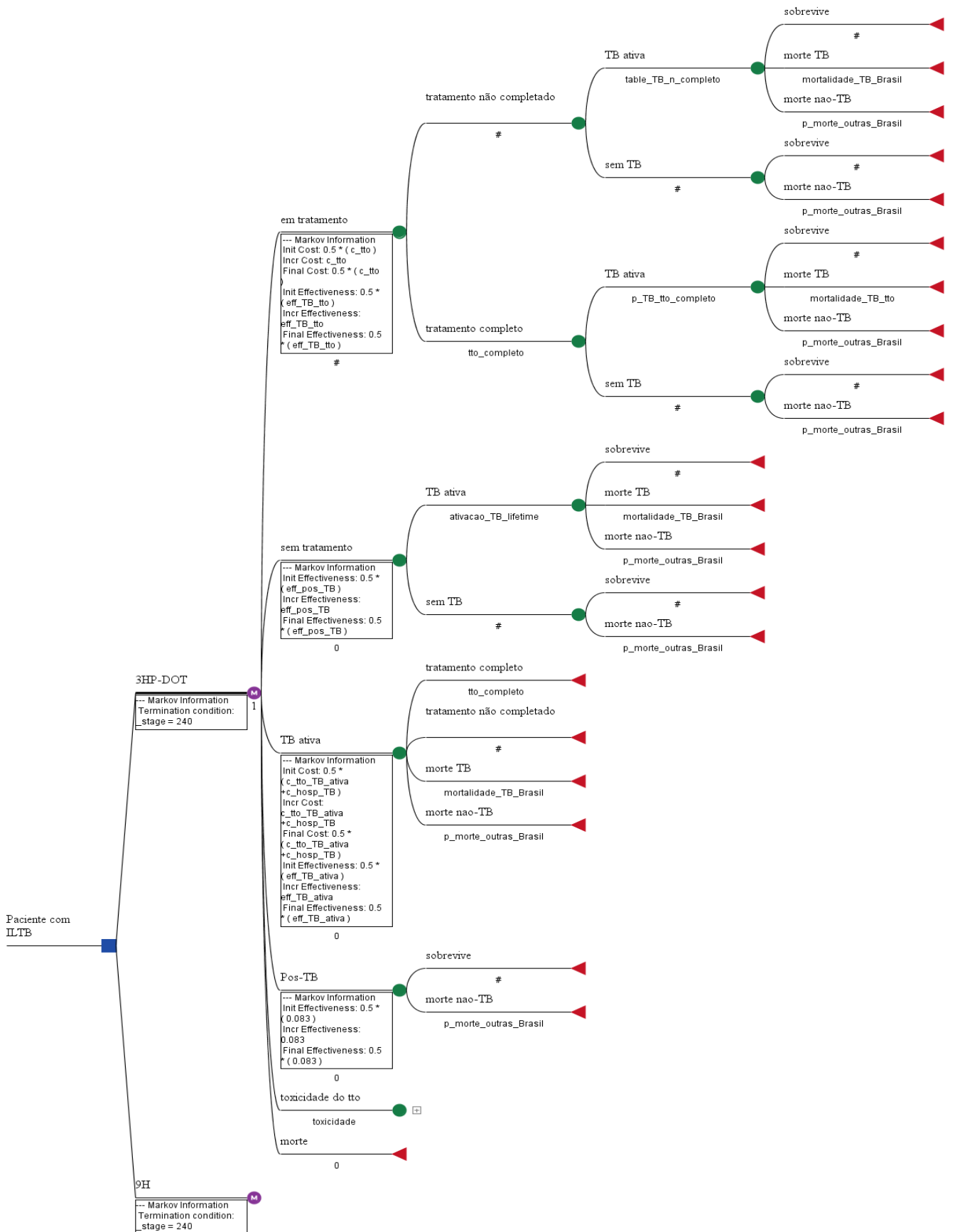


Figura 1. Modelo de Markov

As variáveis aplicadas ao modelo estão apresentadas na tabela abaixo:

Tabela 1. Variáveis utilizadas no modelo econômico

Variável do modelo	Descrição da variável	Valores*	Fonte
ativacao_TB_lifetime	Risco de TB ao longo da vida	0,06	(6)
eff_pos_TB	Utilidade pós-TB	0,95	(6)
eff_TB_ativa	Utilidade TB ativa	0,83	(5)
eff_TB_s_tto	Utilidade TB sem tratamento	0,83	Assumida
eff_TB_toxi_tto	Utilidade toxicidade do tratamento	0,75	(5)
eff_TB_tto	Utilidade de TB em tratamento	0,97	(8)
mortalidade_TB_Brasil	Taxa de mortalidade por TB no Brasil	0,075	Datusus
morte_toxicidade_3HP	Taxa de mortalidade para toxicidade do esquema 3HP	0.00014	(4)
morte_toxicidade_9H	Taxa de mortalidade para toxicidade do esquema 9H	0.00014	(4)
p_morte_outras_Brasil	Taxa de mortalidade por TB no Brasil	0,0065	IBGE
p_TB_tto_completo_3HP	Probabilidade de ativação da TB pós tratamento completo com 3HP	0.005	(4)
p_TB_tto_completo_9H	Probabilidade de ativação da TB pós tratamento completo com 9H	0,005	(4)
toxicidade_3HP	Probabilidade de eventos adversos com uso de 3HP	0,082	(7)
toxicidade_9H	Probabilidade de eventos adversos com uso de 9H	0,069	(7)
tto_completo_3HP	Probabilidade de concluir o tratamento com 3HP	0,82	(7)
tto_completo_9H	Probabilidade de concluir o tratamento com 9H	0,69	(7)

*Valores anuais

Para tratamento não completado foram utilizados valores de redução de risco por tempo de tratamento. Os valores de acordo com tempo estão descritos abaixo:

Tabela 2: Redução do risco de ativação de tuberculose por tempo de tratamento.

Redução do risco de TB com 9H	
0-2 meses	0
3-5 meses	0,21
6 a 8 meses	0,69
9 meses	0,93
Redução do risco de TB com 3HP	
0-1 meses	0
2 meses	0,47
3 meses	0,93

Fonte: Holland, David P et al. "Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection." American journal of respiratory and critical care medicine vol. 179,11 (2009): 1055-60. doi:10.1164/rccm.200901-0153OC (4).

Os custos de cada estado de saúde foram estimados conforme dados da literatura (Tabela 3).

Tabela 3: Custos estimados para aplicação no modelo econômico

	Custo	Descrição das fontes
Custo de hospitalização por tuberculose	R\$ 1489,76	Custo médio de internação de acordo com o procedimento 0303010215 TRATAMENTO DE TUBERCULOSE (A15 a A19). Coletado via Sistema de Internação Hospitalar (SIH)
Custo de hospitalização par tratamento da toxicidade do medicamento	R\$ 732,34	Foi considerado um período de 7 dias para tratamento da toxicidade conforme literatura (4)
Custo de tratamento com 3HP	R\$ 193,43	Compras públicas e cotação internacional
Custo de tratamento com 9H	R\$ 69,65	Compras públicas
Custo de tratamento com TB ativa	R\$ 163,82	Conforme estimado por Steffen e colaboradores (2010)
Custo de tratamento para toxicidade dos esquemas terapêuticos para TB	R\$ 145,08	Custo do procedimento 03.08.02.003-0 - Tratamento de intoxicação ou envenenamento por exposição a medicamento e substancias de uso não medicinal (SIGTAP) adicionado aos custos de monitoramento laboratorial (dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO), dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP) e hemograma completo realizados mensalmente.

Para o custo de tratamento com 3HP foi considerado os custos do TDO, para tanto foi estimado os honorários dos profissionais foram considerados o piso salarial dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS) (R\$ 1.875,60). Para fins de cálculo, foi definido de forma arbitrária o tempo de uma hora por semana despendida para entrega e avaliação da adesão pelo ACS. O custo de uma hora por 12 semanas foi incluído no modelo.

4.11 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionada à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Uma análise de sensibilidade determinística onde foram variadas as probabilidades e custos adotados no modelo, foi realizada a fim de verificar as mudanças no RCEI final. Os valores mínimos e máximos foram utilizados os descritos na literatura; os custos foram variados em - 20% e + 20% de forma arbitrária.

5. RESULTADOS

Os resultados da análise de custo-efetividade foram convertidos para dados anuais e a relação de custo-efetividade são mostrados na Tabela 4. O custo do regime terapêutico 3HP foi um pouco menos custoso que o regime com 9H e teve melhor eficácia. Em comparação com a terapia 3HP, o 9H apresentou uma relação de custo-efetividade

incremental (RCEI) de R\$ 1.661,93 por QALY, portanto a terapia com 3HP apresentaria uma economia de recursos financeiros por QALY.

Tabela 4: Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
3HP-DOT	R\$ 1.215,84	0	17,40	0	0
9H	R\$ 1.407,00	R\$ 191,17	17,28	0,12	R\$ 1.661,93

A figura 2 apresenta o diagrama de Tornado das variáveis do modelo que afetam a RCEI. Na comparação dos regimes terapêuticos as variáveis que mais influenciam no modelo são os custos de internação e medida de utilidade da TB ativa, no entanto, mesmo com a variação dessas variáveis na análise de sensibilidade, a RCEI continuaria favorecendo a terapia com 3HP.

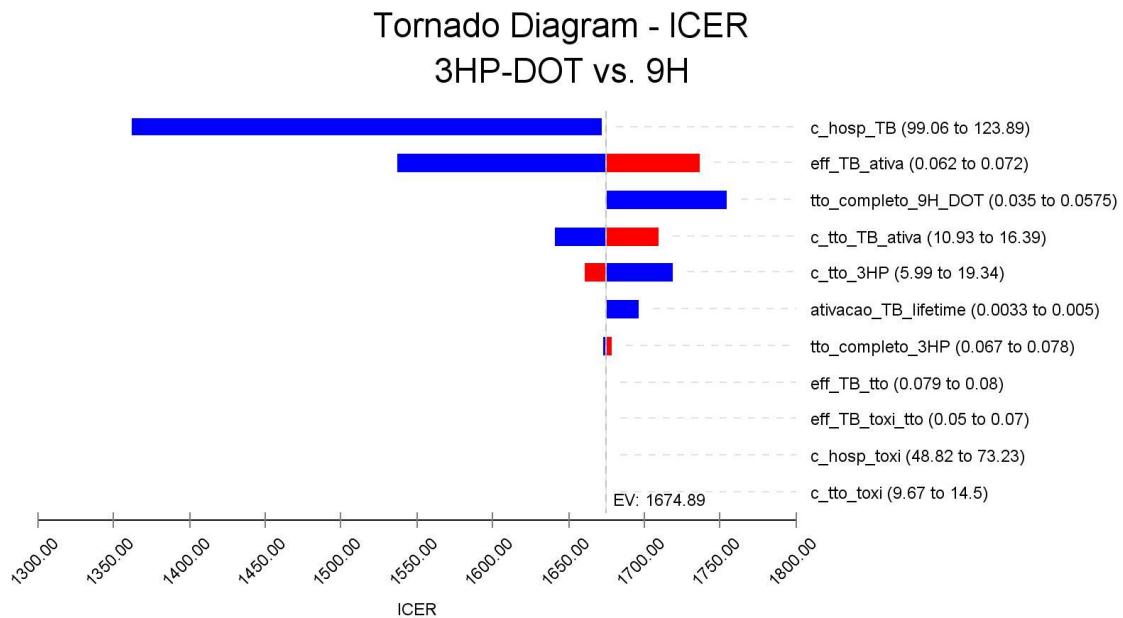


Figura 2. Diagrama de tornado, avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo.

6. 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. Steffen R, Menzies D, Oxlade O, Pinto M, de Castro AZ, Monteiro P, et al. Patients' Costs and Cost-Effectiveness of Tuberculosis Treatment in DOTS and Non-DOTS Facilities in Rio de Janeiro, Brazil. Dheda K, editor. PLoS One [Internet]. 2010 Nov 17 [cited 2020 Feb 21];5(11):e14014. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0014014>
4. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 1;179(11):1055–60.
5. Doan TN, Fox GJ, Meehan MT, Scott N, Ragonnet R, Viney K, et al. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a decision analysis study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(1):218–27.
6. Shepardson D, Marks SM, Chesson H, Kerrigan A, Holland DP, Scott N, et al. Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculosis infection in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Dec 1;17(12):1531.
7. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Dec 8 [cited 2020 Feb 21];365(23):2155–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150035>
8. Guo N, Marra CA, Marra F, Moadebi S, Elwood RK, FitzGerald JM. Health state utilities in latent and active tuberculosis. *Value Heal* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Feb 21];11(7):1154–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489493>
9. Sadatsafavi M, Marra C, Marra F, Moran O, Fitzgerald JM, Lynd L. A quantitative benefit-risk analysis of isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection using incremental benefit framework. *Value Heal* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Feb 21];16(1):66–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23337217>

Análise Impacto Orçamentário

Rifapentina + Isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB)

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da rifapentina para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação da rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida durante três meses, para o tratamento da ILTB, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do esquema terapêutico isoniazida + rifapentina, durante 3 meses (3HP), no SUS, comparado ao esquema de isoniazida durante 9 meses (9H), para o tratamento de pessoas com infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB).

4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu premissas da diretriz metodológica de análise do impacto orçamentário do Ministério da Saúde [\(1\)](#).

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde [\(1\)](#).

4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2020 a 2024) conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde.

4.3 Preço proposto para incorporação

Como atualmente a rifapentina não possui registro no ANVISA e tampouco possui preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [\(2\)](#), foi realizada uma busca internacional de preços em sites oficiais dos países que compõem a cesta de países utilizados como referência pela CMED (Estados Unidos, Canadá, França, Portugal, Espanha, Austrália, Grécia, Nova Zelândia e Itália) conforme Comunicado CMED nº 9 de 24 de outubro de 2014, e em outros países onde havia preço disponível com o intuito de ampliar a busca e trazer o maior número de informações possível.

A busca realizada detectou preços do medicamento rifapentina, 150mg apenas no Chile [\(3\)](#), Estados Unidos da América [\(4\)](#), África do Sul [\(5\)](#) e no catálogo de produtos do *Global Drug Facility* (GDF) 2020 [\(6\)](#) e parceria Stop TB. Após conversão das moedas pela taxa do câmbio média divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de sessenta dias úteis anteriores à data da pesquisa de preços [\(7\)](#), que ocorreu em 29 de janeiro de 2020, o preço unitário calculado da

rifapentina, 150mg foi de R\$ 10,04, R\$ 7,27, R\$ 3,32, R\$ 1,68 e R\$ 0,86 respectivamente, no Chile (cotação 1 CLP = R\$ 0,0054), nos EUA (cotação 1 USD = R\$ 4,1366); na África do Sul (cotação 1 ZAR = R\$ 0,2850), do catálogo GDF 2020 (cotação 1 USD = R\$ 4,1366) e com desconto global (cotação 1 USD = R\$ 4,1366). Cumpre destacar que ao preço GDF 2020 (USD 15,00 para embalagem com 24 comprimidos) já foi aplicado um desconto de USD 5,25 por embalagem para países elegíveis, caso em que o Brasil se enquadra, conforme consta no catálogo de medicamentos 2020 da instituição.

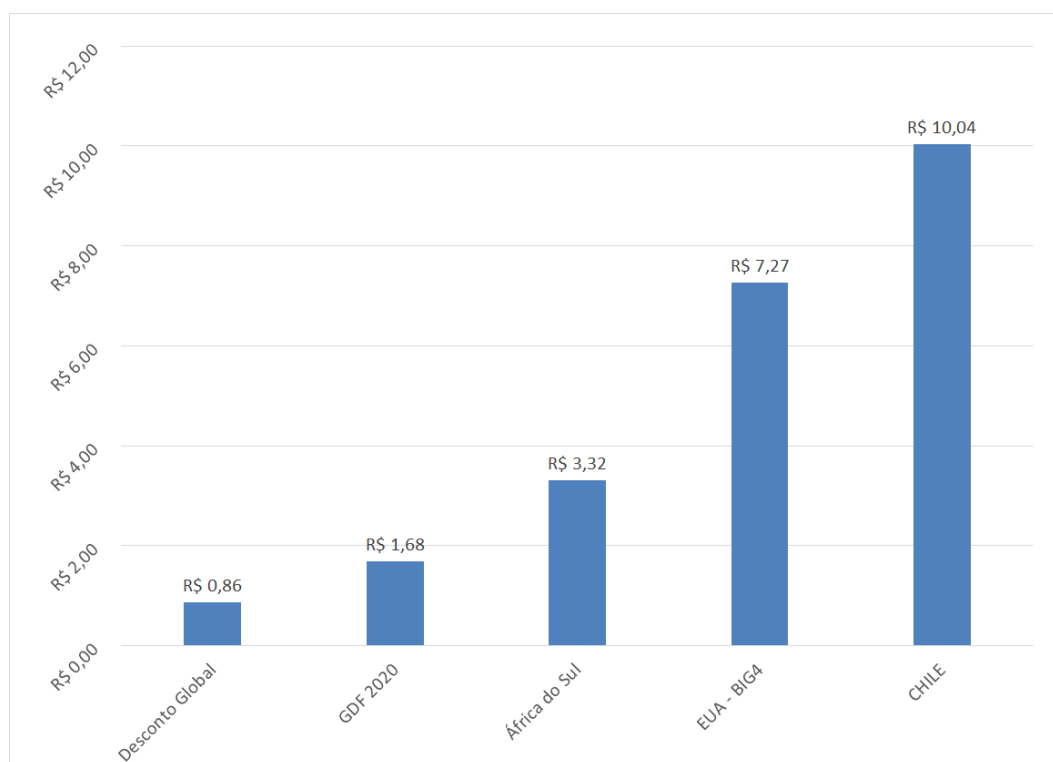


Figura 1. Preços unitários internacionais para a rifapentina, 150mg, comprimido.

Recentemente foi divulgado um comunicado da Unitaïd, Fundo Global e *StopTB Partnership/Global Drug Facility* (8) que chegou a um acordo com a Sanofi propondo desconto global para a rifapentina com redução de USD 45,00 para USD 15,00 no tratamento de três meses aplicável à 100 países elegíveis de baixa e média renda considerados de alta incidência de tuberculose e coinfeção tuberculose e HIV. O Brasil é um dos países elegíveis que poderiam se beneficiar deste desconto global com a compra via organismos internacionais.

Importante ressaltar que os preços unitários apresentados são considerados preços lista, preços máximos ou preços teto para comercialização do medicamento em cada país pesquisado e não representam preços praticados em compras realizadas para o medicamento em questão com exceção do preço encontrado no Chile (preço praticado).

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

A rifapentina ofertada pelos organismos internacionais é a mesma fabricada pela Sanofi e registrada no US FDA sendo também um medicamento pré-qualificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

4.4 Custos de tratamento

4.4.1 Esquema 9H (atual)

Neste esquema terapêutico foram avaliados os custos de aquisição da isoniazida em monoterapia como agente terapêutico para a tuberculose latente, na dose diária de 300mg por um período de nove meses. A isoniazida atualmente é adquirida pelo Ministério da Saúde, por meio de laboratórios públicos, estando disponível no SUS nas apresentações de 100mg e 300mg sendo que ambas podem ser utilizadas para o tratamento da tuberculose latente. Entretanto, para cálculo dos custos de tratamento foi adotado o preço unitário da isoniazida 300 mg em razão da comodidade posológica comparada à isoniazida 100mg quando se considera um tratamento prolongado de 9 meses e um elevado número de comprimidos a serem administrados. O custo de tratamento com isoniazida está descrito na tabela 1 abaixo.

Para a isoniazida em monoterapia, foi adotada a posologia de 5-10 mg/kg diariamente (até a dose máxima de 300 mg/dia) durante nove meses conforme atualmente recomenda o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (9) para tratamento da tuberculose latente.

4.4.2 Esquema 3HP (intervenção)

Nesse esquema terapêutico, foram avaliados os custos de aquisição do uso combinado de isoniazida e rifapentina, em 12 doses semanais de 900mg de isoniazida + 900mg de rifapentina pelo período de três meses. Os custos com tratamento utilizando isoniazida e rifapentina estão descritos na tabela 2 abaixo. Nesse caso, para a rifapentina foi considerado o preço de US\$ 0,41 por comprimido segundo o catálogo de medicamentos GDF 2020. Já na tabela 3, foi calculado o custo de tratamento considerando o desconto global da rifapentina conforme menor preço unitário da pesquisa internacional realizada. Como o preço da rifapentina está em dólares americanos, foi necessário convertê-lo para valores em reais. Para tanto, foi considerada a taxa de câmbio de R\$ 4,1366, a mesma utilizada na pesquisa internacional de preços constante no item 4. Para a rifapentina, foi adotada a posologia da rifapentina conforme bula do medicamento Priftin® aprovada no *U.S FDA* para pacientes adultos com peso a partir de 50 kg que é considerada a dose padrão e também a dose máxima recomendada.

Tabela 1 - Estimativa do custo de tratamento 9H.

Medicamento	Tempo (semanas)	Posologia semanal (mg)	Total comprimidos	Preço Unitário (R\$)	Custo tratamento
Isoniazida, 300mg	36	2.100	252	0,2764*	R\$ 69,65

* Conforme última compra realizada pelo DLOG/SE/MS.

Tabela 2 - Custo de tratamento 3HP conforme preço rifapentina do catálogo GDF 2020.

Medicamento	Tempo (semanas)	Posologia semanal (mg)	Total de comprimidos	Preço unitário (USD)	Preço Unitário (R\$)	Custo tratamento
Rifapentina, 150mg	12	900	72	0,41*	1,680**	R\$ 121,00
Isoniazida, 300mg	12	900	36		0,2764	R\$ 9,95
TOTAL						R\$ 130,95

* Conforme preço unitário do catálogo de produtos GDF 2020. ** Taxa de câmbio (1 USD = R\$ 4,1366).

Tabela 3 - Estimativa do custo de tratamento 3HP com desconto global para rifapentina.

Medicamento	Tempo (semanas)	Posologia semanal (mg)	Total de comprimidos	Preço unitário (USD)	Preço Unitário (R\$)	Custo tratamento
Rifapentina, 150mg	12	900	72	0,21*	0,862**	R\$ 62,05
Isoniazida, 300mg	12	900	36		0,2764	R\$ 9,95
TOTAL						R\$ 72,00

* Preço unitário com desconto global. ** Taxa de câmbio (1 USD = R\$ 4,1366).

4.5 População

Para estimar a população elegível ao tratamento com ILTB, inicialmente buscou-se utilizar os dados do sistema de informação para a notificação das pessoas em tratamento da ILTB (IL-TB), entretanto como a estratégia de vigilância da ILTB no Brasil foi adotada recentemente, os casos começaram a ser notificados na plataforma em 2018. Como atualmente nem todas as unidades da federação estão notificando as pessoas com a ILTB que iniciaram o tratamento, os dados ainda são incipientes. Diante desse fato, em contato com a Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (9), optou-se por utilizar o consumo atual da isoniazida para estimar a população elegível ao tratamento preventivo com 3HP.

Nesse contexto, foi adotado esse número de pacientes como população brasileira elegível ao tratamento em 2020, sendo os demais anos calculados com base na projeção de população do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (10) de 2020 a 2024.

Foi considerada a população total brasileira como base de cálculo, não sendo excluídos os pacientes contraindicados em bula e não recomendados no manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil como gestantes, crianças menores de 2 anos e pacientes em situações especiais.

5. RESULTADOS

A tabela 4 abaixo apresenta as estimativas de população elegível e de impacto orçamentário considerando o custo de tratamento com isoniazida durante nove meses conforme demonstrado na tabela 1 com taxa de difusão de 100% como ocorre atualmente no SUS (Cenário base).

Tabela 4 - Impacto orçamentário do uso da isoniazida (9H) para o tratamento da ILTB (Cenário Base)

Ano	População Geral (IBGE)	População elegível	Esquema 9H (Cenário Base)
2020	211.755.692	34.000	R\$ 2.368.195,20
2021	213.317.639	34.251	R\$ 2.385.663,42
2022	214.828.540	34.493	R\$ 2.402.560,76
2023	216.284.269	34.727	R\$ 2.418.841,08
2024	217.684.462	34.952	R\$ 2.434.500,31
Total em 5 anos			R\$ 12.009.760,78

Com o objetivo de estimar o impacto orçamentário incremental com a introdução da tecnologia em avaliação, foram criados dois cenários adotando o custo de tratamento do esquema 3HP que utiliza o preço do catálogo GDF 2020 conforme demonstrado na tabela 2 (Cenário 3HP - GDF) e outro cenário com o custo de tratamento aplicando o desconto global para rifapentina conforme demonstrado na tabela 3 (Cenário 3HP - Desconto Global). Para os dois cenários, adotou-se uma taxa inicial de difusão da rifapentina + isoniazida (3HP) de 50%, com incrementos anuais de 10% até atingir 100% de difusão no quinto ano de incorporação. Em contrapartida, nos mesmos cenários e de forma simultânea há uma redução gradativa da taxa de difusão da isoniazida em monoterapia (9H) de 50% no primeiro ano com reduções anuais de 10% até atingir 0% no ano 2024.

A tabela 5 abaixo apresenta as estimativas de impacto orçamentário total da introdução da rifapentina conforme taxas de difusão indicadas abaixo juntamente com a manutenção de uma parcela de pacientes em tratamento com 9H a qual diminui ao longo dos cinco anos. Na mesma tabela é apresentado também o impacto orçamentário incremental quando comparado aos respectivos valores anuais do cenário base com tratamento de todos os pacientes elegíveis somente com isoniazida (9H).

Tabela 5 - Impacto orçamentário total e incremental do esquema 3HP para o tratamento de pacientes com ILTB (Cenário 3HP - GDF).

Ano	População elegível	Taxa de difusão	3HP - GDF	9H	Impacto Orçamentário Total	Impacto Orçamentário Incremental
2020	34.000	50%	R\$ 2.226.081,15	R\$ 1.184.097,60	R\$ 3.410.178,75	R\$ 1.041.983,55
2021	34.251	60%	R\$ 2.691.001,34	R\$ 954.265,37	R\$ 3.645.266,71	R\$ 1.259.603,28
2022	34.493	70%	R\$ 3.161.738,24	R\$ 720.768,23	R\$ 3.882.506,47	R\$ 1.479.945,70
2023	34.727	80%	R\$ 3.637.900,49	R\$ 483.768,22	R\$ 4.121.668,70	R\$ 1.702.827,62
2024	34.952	100%	R\$ 4.576.814,66	R\$ 0,00	R\$ 4.576.814,66	R\$ 2.142.314,35
Total			R\$16.293.535,87	R\$3.342.899,41	R\$19.636.435,28	R\$ 7.626.674,50

No cenário 3HP - GDF acima, a análise realizada estimou um impacto orçamentário incremental no primeiro ano de aproximadamente R\$ 1 milhão, sendo o acumulado em cinco anos de aproximadamente R\$ 7,6 milhões em relação ao cenário base.

Já no cenário 3HP - desconto global abaixo, a análise realizada estimou um impacto orçamentário incremental no primeiro ano de aproximadamente R\$ 40 mil e um impacto acumulado nos cinco anos de aproximadamente R\$ 292 mil. Esse cenário demonstra que caso seja concedido o desconto global para a rifapentina, o impacto orçamentário incremental é considerado baixo e se aproxima do impacto orçamentário da atual terapia disponível no SUS (cenário base).

Tabela 6 - Impacto orçamentário total e incremental do esquema 3HP com desconto global da rifapentina para o tratamento de pacientes com ILTB (Cenário 3HP - Desconto Global).

Ano	População elegível	Taxa de difusão	3HP Desconto Global	9H	Impacto Orçamentário Total	Impacto Orçamentário Incremental
2020	34.000	50%	R\$ 1.223.989,80	R\$ 1.184.097,60	R\$ 2.408.087,40	R\$ 39.892,20
2021	34.251	60%	R\$ 1.479.621,80	R\$ 954.265,37	R\$ 2.433.887,16	R\$ 48.223,74
2022	34.493	70%	R\$ 1.738.452,06	R\$ 720.768,23	R\$ 2.459.220,29	R\$ 56.659,52
2023	34.727	80%	R\$ 2.000.265,39	R\$ 483.768,22	R\$ 2.484.033,61	R\$ 65.192,53
2024	34.952	100%	R\$ 2.516.518,53	R\$ 0,00	R\$ 2.516.518,53	R\$ 82.018,22
Total			R\$ 8.958.847,57	R\$3.342.899,41	R\$ 12.301.746,99	R\$ 291.986,21

Nos dois cenários apresentados, podem ocorrer variações do câmbio para a aquisição do medicamento em moeda estrangeira como por exemplo o aumento da cotação do dólar americano o que poderia subestimar o impacto

orçamentário realizado. Quando se compara a taxa de câmbio utilizada na análise de (1 USD = R\$ 4,1366), com a taxa atual do dólar (1 USD = R\$ 4,4359), isso representa um aumento de aproximadamente 10% no preço unitário da rifapentina. Variando apenas esse parâmetro no modelo e mantendo as mesmas condições do cenário 3HP - Desconto Global, o incremento de 10% na taxa de câmbio, irá provocar um impacto orçamentário incremental de R\$ 850 mil, ou seja R\$ 558 mil de incremento total quando comparado ao inicialmente estimado de R\$ 292 mil acumulado nos cinco anos analisados.

O modelo elaborado pressupõe a substituição gradual e completa dos pacientes atualmente em tratamento com 9H pelo tratamento com 3HP, por considerar que a introdução de uma tecnologia com menor tempo de tratamento, melhor adesão e com eficácia e perfil de segurança semelhantes à isoniazida pode provocar a substituição da tecnologia vigente. Entretanto há que se considerar que caso a terapia com rifapentina seja incorporada no SUS, é possível que uma parcela de pacientes, mesmo que pequena, como crianças e gestantes, ainda permanecerão em tratamento com isoniazida em monoterapia ou com outras opções terapêuticas disponíveis no sistema como a rifampicina suspensão oral que é atualmente a primeira opção para crianças.

6. LIMITAÇÕES

O modelo não contempla as variações cambiais do dólar americano. Como o medicamento será adquirido em moeda estrangeira, podem ocorrer oscilações no câmbio utilizado para conversão dessas moedas afetando os preços em real e conseqüentemente o impacto orçamentário. Caso haja uma alta na cotação do dólar americano nos próximos anos, isso irá gerar um incremento no custo de tratamento, subestimando o impacto orçamentário realizado.

A análise de impacto orçamentário considerou os custos com a aquisição dos medicamentos, não sendo considerados os custos adicionais com acompanhamento médico, com diagnóstico para tuberculose latente (prova tuberculínica), custos de retratamento, custos de tratamento dos efeitos adversos caso haja e demais custos médicos diretos. Demais custos com a aquisição do medicamento via organismo internacional como custos de transporte e frete internacional, de importação e distribuição do medicamento no Brasil não foram considerados na análise.

Além disso, não foram considerados os custos da hora trabalhada do profissional de saúde para acompanhamento e realização da terapia diretamente observada (TDO) na Atenção Primária à Saúde (APS) que é um dos requisitos para a administração do esquema 3HP.

Os cálculos adotaram o custo de tratamento com a dose padrão para pacientes adultos (dose máxima) tanto para a isoniazida como para a rifapentina, não sendo considerada a dose para crianças pois não foi possível obter a população elegível por faixa etária podendo o impacto orçamentário estar superestimado.

Não foram excluídos da análise os pacientes contraindicados conforme bula do medicamento e pacientes em situações especiais conforme consta no manual de recomendações para tratamento da tuberculose no Brasil podendo o impacto orçamentário incremental estar superestimado.

Há incerteza em relação à população elegível estimada em razão da recente implantação da estratégia de vigilância e do sistema de notificação de pacientes com tuberculose latente associado à subnotificação dos dados de pacientes em tratamento para ILTB atualmente disponíveis no Brasil.

Por fim, a análise de impacto orçamentário realizada não foi concebida para estimar o impacto da introdução da rifapentina para subgrupos específicos da população que apresentam um maior risco de progressão para tuberculose ativa como pacientes com coinfeção HIV TB, pessoas privadas de liberdade e indígenas.

7. REFERÊNCIAS

1. da Saúde. M. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Available from: <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]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: . Acesso em: 29 jan. 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>>. Acesso em: 29 jan. 2020.
3. Listado de Precios Vigentes [Internet]. CENABAST. [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.cenabast.cl/precios-vigentes-en-contratos/>
4. Office of Procurement, Acquisition, Logistics. VA.gov | Veterans Affairs [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.va.gov/opal/nac/fss/pharmPrices.asp>
5. MPR - View Published Documents [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: <http://www.mpr.gov.za/PublishedDocuments.aspx#DocCatId=104>
6. Facility GD. Catálogo de medicamentos 2020 - GDF [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>
7. Banco Central do Brasil [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>
8. COMMUNIQUE: RIFAPENTINE GLOBAL PRICE DISCOUNT - IMPAACT4TB [Internet]. IMPAACT4TB. 2019 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://www.impaact4tb.org/communique-rifapentine-global-price-discount/>
9. da Saúde M. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil - 2ª Edição atualizada [Internet]. [cited 2020 Feb 20]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
10. Projeções da População | IBGE [Internet]. [cited 2020 Feb 21]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>

