

Relatório de **recomendação**

Novembro de 2021

M E D I C A M E N T O

Colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	4
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	4
3.	RESUMO EXECUTIVO	5
4.	INTRODUÇÃO	8
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
4.2.	Diagnóstico	10
4.3.	Manifestações pulmonares e infecção por P. aeruginosa	10
4.4.	Tratamento recomendado para a infecção por P. aeruginosa	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
5.1	Preço da tecnologia	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia	24
6.1.1.	Erradicação de P. aeruginosa	24
6.1.2.	Melhora da função pulmonar	24
6.1.3.	Redução de exacerbações	25
6.1.4.	Atraso da colonização crônica	25
6.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia	26
6.2.1.	Resistência bacteriana	26
6.2.2.	Efeitos adversos	26
6.2.3.	Descontinuação por eventos adversos	27
6.3.	Qualidade geral das evidências (GRADE)	27
6.3.1.	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	28
6.4.	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	29
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	29
7.1.	Avaliação econômica	29
7.2.	Impacto orçamentário	30

8. ACEITABILIDADE	33
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	34
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	35
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	36
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE	40
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	41
15. REFERÊNCIAS	42
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	46
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	84
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	93

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica do medicamento colistimetato de sódio (registros válidos)	13
Quadro 2: Caracterização das revisões sistemáticas com meta-análise selecionados pela busca estruturada.	17
Quadro 3: Síntese dos ensaios clínicos randomizados selecionados pela busca estruturada.	19
Quadro 5: Características principais da avaliação econômica: análise de custo-minimização.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Posologia: sugestões de ajustes de doses para pessoas com comprometimento renal	15
Tabela 2: Preços do medicamento colistimetato de sódio.	17
Tabela 3: Qualidade das evidências (GRADE).	25
Tabela 4: Custo das estratégias por curso de tratamento, considerando valores mínimos de aquisição.	27
Tabela 5: Marketshare início de 70% tobramicina: 30% colistimetato sódico.	27
Tabela 6: Marketshare início de 50% tobramicina: 50% colistimetato sódico.	28
Tabela 7: Custos diretos do cenário proposto.	80
Tabela 8: Custos diretos do cenário base.	81
Tabela 9: Parâmetros utilizados na AIO.	81
Tabela 10: População de interesse ano a ano.	81
Tabela 11: Parâmetros usados na análise pela população do DATASUS.	82
Tabela 12: Estimativa da população de interesse a partir de dados do DATASUS.	82
Tabela 13: Marketshare início de 70% tobramicina: 30% colistimetato sódico.	83
Tabela 14: Marketshare início de 50% tobramicina: 50% colistimetato sódico.	83
Tabela 15: Marketshare no início de 70% tobramicina e 30% de colistimetato sódico.	83
Tabela 16: Marketshare no início de 50% tobramicina e 50% de colistimetato sódico.	84



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa* no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa* na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Colistimetato sódico (Promixin®, Colis-Tek®, Colohaler®).

Indicação: Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) em pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística (FC).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

Introdução: A FC é uma doença genética, com incidência nacional de aproximadamente 1:7.576 nascidos vivos. A FC é uma doença complexa e multissistêmica, de característica progressiva e potencialmente letal, que afeta o epitélio do sistema respiratório, gastrointestinal, hepático e genitourinário e que ocorre mais frequentemente em populações descendentes de caucasianos. Pacientes com FC são suscetíveis à infecção pela bactéria gram-negativa *P. aeruginosa*, a qual é isolada a partir da cultura de secreção pulmonar de forma recorrente nestes pacientes. As manifestações pulmonares da doença são a principal causa de morbimortalidade nessa população. Cerca de 42% dos pacientes com FC possuem cultura positiva para o patógeno em questão, o qual afeta cerca de 50% dos adultos com mais de 25 anos. O tratamento da infecção inicial tem como objetivo erradicar o patógeno e postergar a infecção crônica. Uma vez estabelecida a infecção crônica, o patógeno é de difícil erradicação, e o tratamento visa a atrasar a deterioração da função pulmonar. O uso de antibióticos inalatórios é uma parte importante do tratamento tanto da infecção inicial quanto da infecção crônica, e é preferível pelos efeitos sistêmicos mais brandos em comparação ao uso frequente de antibióticos por outras vias. Neste contexto, a tobramicina inalatória é a alternativa terapêutica fornecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Uma vez que as infecções podem ser recorrentes e até mesmo crônicas, é importante haver opções terapêuticas de antibióticos disponíveis, de forma a evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana. Assim, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e econômicas do colistimetato sódico em pacientes com manifestações pulmonares de FC em comparação a tobramicina.

Pergunta: O colistimetato sódico, é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao uso de tobramicina ou placebo para o tratamento pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*?

Evidências científicas: A revisão sistemática (RS) identificou 412 publicações, as quais foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos. A partir da triagem inicial e remoção dos artigos duplicados (n=43), 23 estudos avançaram para a etapa de elegibilidade, na qual os estudos foram lidos integralmente. Destes, dez estudos foram incluídos neste relatório, sendo três RS e sete ensaios clínicos randomizados (ECRs). As etapas de busca, seleção dos estudos e extração de dados foram realizadas em duplicata por dois pesquisadores independentes. As RS foram analisadas com a ferramenta AMSTAR 2, e os ECRs com a ferramenta ROB 2. A análise da qualidade de evidência foi realizada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Os desfechos primários avaliados foram: erradicação da *P. aeruginosa*, melhora da função pulmonar, exacerbações; e os secundários foram: melhora clínica, qualidade de vida, status e resistência da *P. aeruginosa* e eventos adversos (EAs). As RS, que envolveram 4.071 participantes ao todo, não indicam superioridade de alguma estratégia antibiótica em relação a outra em particular. Os ECRs selecionados compreenderam um total de 857 participantes nos sete ensaios clínicos (M=439; F=418), sendo que o colistimetato sódico e a tobramicina apresentam grande heterogeneidade nos tipos utilizados (monoterapia ou coadministração com ciprofloxacino, doses de colistimetato utilizadas entre 1 e 2 milhões de unidades internacionais, uso em nebulização ou pó inalatório), bem como no tempo de tratamento. Dois estudos que comparam o colistimetato sódico e placebo demonstram eficácia antibiótica, auxiliando a erradicação e atrasando o desenvolvimento da cronicidade da infecção. Foram incluídos dois estudos de não-inferioridade, um apontou não inferioridade para o desfecho de erradicação e o outro não demonstrou não inferioridade para o desfecho volume expiratório forçado em um segundo - FEV1 (%). Dessa forma, não houve diferença significativa entre os tratamentos para o desfecho crítico (erradicação), com RR=1,009 (IC 95%: 0,861 – 1,184). Dois estudos menores apontam para uma melhora na FEV1, em porcentagem do predito, no uso de tobramicina em relação ao colistimetato sódico, no entanto, os dados foram inconclusivos. Quanto aos desfechos secundários, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos no que diz respeito a exacerbações ao final do tratamento (RR=0,96, IC 95%: 0,743 – 1,241) e exacerbações durante o tratamento (RR=0,899,

IC 95%: 0,248 – 3,26). Não houve diferença significativa na incidência de EAs relacionados ao colistimetato sódico comparado à tobramicina, ambos nebulizados. O uso de colistimetato sódico em pó inalatório esteve associado a uma maior incidência de EAs e descontinuação do tratamento em comparação ao uso de tobramicina nebulizada. A análise da qualidade metodológica, pelo AMSTAR 2, para as RS com meta-análise classificou um estudo como sendo de alta qualidade, um com qualidade moderada e um com qualidade criticamente baixa. Os ECRs selecionados apresentaram *design* paralelo ou do tipo cruzado. Os estudos tiveram risco de viés incerto no processo de randomização. Apenas um estudo foi classificado como tendo baixo risco de viés de seleção. Em sua maioria, os estudos eram do tipo aberto. A qualidade geral da evidência foi classificada como moderada para o desfecho de FEV 1%, e a qualidade de evidência foi muito baixa para melhora da função pulmonar. A qualidade da evidência para erradicação de *P. aeruginosa* e a não inferioridade desse desfecho foi baixa. A qualidade da evidência para exacerbações durante o tratamento foi moderada, e, ao final do tratamento, baixa.

Avaliação econômica: Considerando que o desfecho crítico de erradicação teve intervalo de confiança cruzando a linha de não efeito, e o desfecho importante de melhora da função pulmonar teve foi inconclusivo, utilizou-se como premissa que as efetividades do tratamento com tobramicina e com colistimetato sódico associado a ciprofloxacino são muito similares. Dessa forma, apesar das limitações significativas na evidência disponível, adotou-se o modelo de análise de custo-minimização. O horizonte temporal foi de quatro semanas, que é o tempo de tratamento da infecção não complicada por *P. aeruginosa*. Adotou-se os custos mínimos praticados em contas públicas, de forma que a estratégia de tratamento com tobramicina custaria R\$ 762,72 e com colistimetato/ciprofloxacino R\$ 893,34. Assim, a análise de custo-minimização indicou que o custo do esquema terapêutico mensal com colistimetato teria custo R\$ 130,62 maior do que aquele com a tobramicina, considerando os menores custos praticados. Na análise de sensibilidade determinística, considerou-se os valores de médias ponderadas, cuja análise indica economia de R\$ 323,82 por curso mensal de tratamento, e considerando os valores máximos, o custo incremental por curso de tratamento seria de R\$ 9.617,86. É importante salientar que a qualidade da evidência foi muito baixa a moderada pela avaliação GRADE, além de haver inconsistência de resultados, tamanho amostral pequeno e risco de viés moderado a alto nos estudos individuais, o que resulta em incertezas aos resultados obtidos nessa avaliação econômica.

Análise de impacto orçamentário (AIO): Para a AIO, considerou-se que cada paciente teria duas exacerbações ao ano por infecção por *P. aeruginosa*. Ademais, considerou-se apenas os custos diretos de tratamento, uma vez que os demais custos médicos seriam os mesmos independentemente do antibiótico recebido. Destaca-se que, para esta análise, considerou-se apenas os custos diretos de aquisição de medicamentos para tratamento de episódios agudos. Não foram considerados casos de infecção recorrente com mais de duas exacerbações anuais, nem de infecção crônica, casos estes que são específicos e devem ser decididos caso a caso pelo médico atendente. A população de interesse foi estimada a partir da base SIBEIS, em 31.764 pacientes ao ano em 2019. Sobre essa estimativa, aplicou-se a frequência de 23,4% os quais haveriam realizado tratamento para erradicação de *P. aeruginosa*. Dessa forma, considerou-se que 7.433 pacientes seriam a população de interesse em 2019. Para aplicou-se a taxa de crescimento geométrico da população brasileira para obter as populações de 2022 a 2026, desconsiderando mortes e perdas de seguimento. Dessa maneira, o custo anual de tratamento com tobramicina seria de R\$ 1.525,44, e com colistimetato sódico/ ciprofloxacino seria de R\$ 1.786,68. O impacto orçamentário aferido ao longo de cinco anos, a partir da incorporação do colistimetato, com diferentes taxas de *market share* a partir do 1º ano foi calculado. Dessa forma, considerando o *market share* de início de 30% do colistimetato sódico, espera-se gasto acumulado de R\$ 4.028.071,52 de 2022 a 2026. Da mesma forma, considerando o *market share* inicial de 50% para o colistimetato sódico, espera-se gasto de R\$ 6.038.937,80 de 2022 a 2026.

Recomendações internacionais: As agências de avaliação de tecnologia em saúde (*National Institute for Health and Care Excellence* - Reino Unido e *Scottish Medicines Consortium* - SMC) indicam o uso de colistimetato sódico nebulizado como primeira linha de tratamento de nova infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com manifestações pulmonares de FC. Se não houver resposta ou se houver piora do quadro clínico, a opção é a tobramicina. A agência canadense - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) - fez uma revisão rápida do colistimetato, mas não foi voltada para o tratamento de fibrose cística, assim, não há recomendação formal do CADTH a respeito dessa tecnologia para a condição de interesse.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Não foram identificadas tecnologias no MHT que satisfizessem aos critérios estabelecidos para a análise. Cabe destacar que está em fase 3 de pesquisa clínica um anticorpo anti-*Pseudomonas* (PsAer-IgY).

Considerações finais: A síntese de evidências não permitiu conclusões definitivas acerca da equivalência, superioridade ou não inferioridade dos tratamentos. O desfecho crítico erradicação da *P. aeruginosa* teve intervalo de confiança cruzando a linha de não efeito e baixa qualidade da evidência. O desfecho importante de melhora da função pulmonar foi inconclusivo e com muito baixa qualidade da evidência, sendo que o limite de não inferioridade pré-estabelecido não foi alcançado. Logo, não foi possível concluir com certeza pela não inferioridade entre os tratamentos tobramicina e colistimetato sódico. Da mesma forma, as estimativas dos desfechos de exacerbação durante e ao final do tratamento cruzaram a linha de não efeito, não demonstrando diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos com baixa e moderada qualidade da evidência, respectivamente. Alguns dos estudos incluídos demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos individualmente. Entretanto, as medidas sumárias não sustentaram as diferenças encontradas. A avaliação econômica indica um custo incremental de R\$ 130,62 do tratamento com colistimetato sódico/ ciprofloxacino em comparação com a tobramicina. Destaca-se que o pressuposto de que os tratamentos produzem efetividades similares é frágil, pois não pôde ser comprovado sumariamente pela evidência disponível. Dessa forma, existe incerteza associada a essa estimativa. Caso o colistimetato sódico seja incorporado, espera-se um impacto orçamentário acumulado ao longo de cinco anos de R\$ 4.028.071,52 a R\$ 6.038.937,80, a depender do *market share*. Assim, é possível concluir que o colistimetato sódico inalatório é uma tecnologia alternativa, que poderia servir como primeira linha de tratamento (associado ao ciprofloxacino) em pacientes que não tenham deterioração pulmonar causada pela infecção ou que porventura tenham ou venham a desenvolver efeitos adversos com o uso da tobramicina inalatória, ficando a critério médico a melhor opção de tratamento para o paciente. Ressalta-se que a busca utilizada neste relatório foi específica para a população de interesse considerou somente estudos únicos do tipo ECR, excluindo outras fontes de informação potencialmente relevantes para responder à pergunta de pesquisa. Com relação às principais limitações identificadas nos estudos selecionados para elaboração desse relatório, é possível citar que a maior parte dos estudos são ECRs abertos (ausência de cegamento), com grande heterogeneidade para o tempo e dose de tratamento dos antibióticos avaliados, bem como diferenças na linha de base para a presença de infecção prévia por *P. aeruginosa*. Tendo em vista esta heterogeneidade, não foi possível realizar meta-análise dos estudos selecionados. Adicionalmente, deve-se considerar que os estudos incluídos tiveram, em sua maioria, algumas preocupações e alto risco de viés e que a qualidade geral da evidência foi muito baixa para os desfechos avaliados.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 12/02/2021 a 05/03/2021. Quarenta e uma pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. No entanto, não houve participação, dado que os representantes não deram continuidade ao processo preparatório.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 101ª reunião ordinária, realizada no dia 02 de setembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do colistimetato sódico para tratamento da infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística, por se tratar de uma alternativa terapêutica com eficácia e não significativamente diferente da tobramicina, além da possibilidade de se evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A fibrose cística (FC, OMIN #219700), é uma doença genética de herança autossômica recessiva, caracterizada pela disfunção do gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística, o *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), localizado no cromossomo 7q31, que codifica para uma proteína reguladora da condutância transmembrana de cloreto. Quando a produção, estrutura ou estabilidade desta proteína é afetada, o transporte de cloreto e o movimento de água para dentro e para fora das células é prejudicado. Como resultado, as células que revestem as passagens dos pulmões, pâncreas e outros órgãos produzem muco desidratado, espesso e viscoso. Este muco obstrui vias aéreas e glândulas, levando aos sinais e sintomas típicos da FC. A FC é descrita classicamente como uma tríade de doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática exócrina e elevação da concentração de sódio e cloreto no suor, entretanto o fenótipo pode ser variável e estar ligado ao genótipo do paciente, de acordo com o nível de comprometimento da proteína produzida pelo gene (1).

A incidência em média de FC no mundo é bastante variável. Estima-se que seja de 1:4500 na Europa Ocidental e 1/6000 na Europa do Norte e Central. Na Australásia, a incidência está bem estabelecida e é em média 1:3000. A incidência também é de aproximadamente 1:3300 no Canadá e 1:4000 nos EUA, onde grandes variações étnicas são observadas (2).

No Brasil, a incidência é de aproximadamente 1:7.576 nascidos vivos em descendentes de europeus; porém, existem diferenças regionais, com valores mais elevados nos estados da região Sul (6). A FC é uma doença complexa e multissistêmica, de característica progressiva e potencialmente letal, que afeta o epitélio do sistema respiratório, gastrointestinal, hepático e genitourinário e que ocorre mais frequentemente em populações descendentes de caucasianos. A doença pulmonar é maior causa de morbimortalidade na FC. Íleo meconial ocorre ao nascimento de 15-20% dos neonatos com FC, e estima-se que mais de 95% dos homens com FC sejam inférteis (1).

Os dados epidemiológicos nacionais mais recentes correspondem ao Registro Brasileiro de FC (REBRAFC), que no ano de 2017 contava com 5128 pacientes cadastrados, 3378 destes com seguimento no ano corrente. Segundo o registro, 47,5% dos pacientes são naturais de estados do Sudeste; 21,5% do Sul; 16,9% do Nordeste; 6% do Centro-Oeste e 4,3% do Norte, com 3,8% de pacientes que não informaram o local de nascimento. Quase metade dos casos estão presentes em apenas três estados: São Paulo corresponde ao local de nascimento de 25,6% dos pacientes, seguido por Minas Gerais, com 11,9% dos pacientes e Rio Grande do Sul, com 9,8% dos pacientes. Proporção similar é encontrada quando se considera em quais centros os pacientes são atendidos, com cerca de 27,4% dos pacientes sendo atendidos em São Paulo, 12,7% em Minas Gerais e 10,8% no Rio grande do Sul (7).

Cerca de 52% dos pacientes são do sexo masculino; 68,7% brancos; 24,9% pardos; 6,1% pretos; 0,2% amarelos e 0,1% indígenas, com 71,1% dos pacientes abaixo dos 18 anos de idade (mediana de 12,60 anos, intervalo interquartil: 6,11 – 18,98). De 2009 a 2017, a idade média de diagnóstico para os pacientes foi de 5,74 anos, com mediana de 0,85 ano e intervalo interquartil de 0,17-7,15 anos. Considerando pacientes diagnosticados até os 10 anos de idade, a idade ao

diagnóstico é significativamente menor entre os pacientes que realizaram triagem neonatal. Nos casos diagnosticados entre 2009 e 2017, 49,7% foram diagnosticados por triagem neonatal, e nos anos de 2016-2017, a triagem neonatal foi responsável por mais de 60% dos novos diagnósticos (7).

Em 2017, 4076 (79,5%) dos 5128 casos de FC registrados no país possuíam pesquisa de genótipo. Destes, 65,9% dos casos foram considerados positivos, com duas variantes patogênicas identificadas; 11,8% dos casos foram considerados negativos, pois não possuíam variantes causadoras de FC ou não tiveram variantes identificadas. Ainda, 905 casos (22,2%) foram considerados inconclusivos, pois possuíam uma variante positiva e outras com significado incerto/não causadoras de FC ou pelo menos uma variante com significado incerto e nenhuma positiva (7).

Existem mais de 2000 variantes descritas para o gene *CTFR* na base de dados genéticos ClinVar. Há relação entre genótipo e fenótipo, com a melhor correlação no contexto de função pancreática. As variantes identificadas são classificadas quanto a porcentagem de pacientes com a variante e presença de insuficiência pancreática, disponíveis na base de dados online CTFR2.org. As variantes p.Ala455Glu (p.A455E) e p.Arg117His (p.R117H) são associadas com a suficiência pancreática, e há doença pulmonar menos grave nestes pacientes, a qual pode ser consequência do melhor estado nutricional associado. A relação com a doença pulmonar é variável, com o fenótipo de indivíduos com o mesmo genótipo apresentando ampla variação. Entretanto, indivíduos com heterozigose composta p.Phe508del/p.Ala455Glu (p.F508del/A455E) possuem uma melhor função pulmonar que aqueles homozigotos para a p.Phe508del (8). A gravidade da doença pulmonar em indivíduos com a variante p.Arg117His (em homo ou heterozigose) depende da presença de alelos na região poli-T do intron 9, c.1210-12T [5_9]. Se o indivíduo possuir a variante 5T em *cis* com a p.Arg117His, geralmente há doença pulmonar. Indivíduos com p.Arg117His e a variante 7T ou 9T possuem fenótipos variáveis, de assintomáticos ou doença pulmonar leve (1). Atualmente, também existem medicamentos direcionados à presença de variantes específicas.

Entre os pacientes brasileiros com pesquisa de genótipo, mais da metade tinha pelo menos uma cópia da variante p.F508del (2.096 pacientes, 51,4%). No total, 974 pacientes (23,9%) eram homozigotos e 1.122 (27,5%) eram heterozigotos para a variante p.F508del. Outros 592 (14,5%) pacientes tinham outras variantes patogênicas, em muitos casos, variantes privadas. As variantes mais frequentes em termos de alelos foram as variantes p.F508del (3578 alelos, 43,89%), p.G542X (541 alelos, 6,64%), c.3120+1G>A (224 alelos, 2,75%), p.R334W (174 alelos, 2,13%), p.R1162W (163 alelos, 2%), e a p.G85E (130 alelos, 1,59%) (7).

As complicações ou comorbidades mais frequentes nos pacientes brasileiros em seguimento no ano anterior ao registro foram: asma (13,9%), doença do refluxo gastroesofágico (9,5%), evidências de acometimento hepático (7,9%), polipose nasal (5,6%), diabetes (4,5%), osteopenia ou osteoporose (2,7%), atelectasia crônica (2,4%), colelitíase (1,3%), hipertensão pulmonar cor pulmonale (1,2%), cirrose com hipertensão portal (1,2%), síndrome de obstrução intestinal distal (0,8%), aspergilose broncopulmonar alérgica (0,7%), pancreatite (0,6%), hematótese (0,1%), invaginação intestinal (0,1%), e estenose colônica (0,03%).



A FC apresenta um índice de mortalidade elevado, mas o prognóstico tem melhorado com o surgimento de melhores tratamentos, mostrando índices de 75% de sobrevida até o final da adolescência e de 50% até a terceira década de vida. A mediana da sobrevida considerando os dados de 2009-2017, fica entre 43,8 anos e 54,9 anos. No ano de 2017 foram registrados 50 óbitos entre os 3378 pacientes com seguimento. A idade mediana para o óbito foi de 15,7 anos (intervalo interquartil= 10,5-22,2). Em 43 casos (86%), a morte deveu-se a causas respiratórias, com causas gastrointestinais/hepáticas e transplantes correspondendo a 3 casos (6%) cada. Por fim, outras causas para o óbito estiveram presentes em 1 caso (2%) (7).

4.2. Diagnóstico

A maior parte dos pacientes é sintomática já nos primeiros anos de vida, e grande parte dos casos é diagnosticada por triagem neonatal. Tosse crônica, esteatorréia e suor salgado são manifestações clássicas da FC, mas a gravidade e a frequência dos sintomas e sinais são variáveis nos pacientes. Ao nascer, 15% a 20% dos pacientes podem apresentar íleo meconial (2,3). A presença dessa condição exige investigação para FC, pois 90% desses recém-nascidos têm diagnóstico de FC confirmado posteriormente (4).

Para neonatos, o diagnóstico de FC é estabelecido quando níveis elevados de tripsinogênio imunorreativo (TIR) são detectados na triagem neonatal, seguida por identificação de dois alelos patogênicos no gene *CFTR* e/ou teste de suor quantitativo, identificando níveis cloreto ≥ 60 mmol/L. O algoritmo de triagem neonatal para FC usado no Brasil baseia-se na quantificação dos níveis de TIR em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Nos portadores de FC, os valores da TIR estão aumentados de duas a cinco vezes o valor normal esperado, mas como o índice de testes falso-positivos pelo algoritmo baseado na quantificação de TIR é alto, frente a duas dosagens positivas faz-se o teste do suor para a confirmação ou a exclusão da FC (5). Alternativas para o diagnóstico são a identificação de duas variantes relacionadas à doença e os testes de função da proteína CFTR. Em pacientes com a triagem neonatal positiva, é realizado o encaminhamento imediatamente ao centro de referência, onde haverá cuidado de equipe multidisciplinar visando manter o estado nutricional normal e tratar as infecções respiratórias em tempo oportuno (5).

Para demais pacientes, o diagnóstico de FC é estabelecido quando um probando tem uma ou mais características fenotípicas características de FC e evidência de anormalidade de função no gene *CFTR*, como valores elevados de cloreto no suor, dois alelos patogênicos identificados ou medida de diferença de potencial transepitelial nasal característica de FC (5).

4.3. Manifestações pulmonares e infecção por *P. aeruginosa*

Tosse crônica, esteatorréia e suor salgado são manifestações clássicas de FC, porém a gravidade e a frequência dos sintomas e sinais são muito variáveis entre os pacientes, sendo a maioria sintomática nos primeiros anos de vida. O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com expectoração de escarro mucoso ou francamente purulento.

As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência ou intensidade da tosse, presença de taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia, febre e perda de peso. Insuficiência respiratória e cor pulmonale são eventos da fase terminal da doença. Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos, podendo ser a primeira manifestação da doença (4).

A avaliação da doença pulmonar inclui principalmente exames de imagem, provas de função pulmonar e culturas de secreção respiratória, as quais devem ser coletadas com um intervalo máximo de 3 meses, e são essenciais para o acompanhamento de infecção bacteriana crônica, identificação de infecções oportunistas e como método de acompanhamento para as intervenções terapêuticas (5). A radiografia de tórax mostra inicialmente sinais de hiperinsuflação pulmonar, que resulta da obstrução das vias aéreas de menor calibre. Com a progressão da doença, identifica-se espessamento brônquico, bronquiectasias, consolidações, impactações brônquicas e atelectasias. As provas de função pulmonar, como a espirometria e a pletismografia, mostram distúrbio ventilatório obstrutivo. Considerando a espirometria, o volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) é fundamental não só para avaliar a evolução e o prognóstico na FC, mas também para a detecção precoce de exacerbações pulmonares agudas, correlacionando-se com a qualidade de vida (5). As culturas de secreção respiratória identificando a presença de *Pseudomonas* orientam a escolha da tobramicina como tratamento antimicrobiano (9,10).

Nos pacientes com FC a infecção por *P. aeruginosa* pode ser considerada crônica quando o paciente possui mais de 50% das culturas positivas para a bactéria nos últimos 12 meses, ou intermitente, quando o paciente possui 50% ou menos das culturas positivas para a bactéria em questão nos últimos 12 meses. Ainda, o paciente é considerado livre de infecção quando ele teve uma cultura positiva para *P. aeruginosa* no passado, mas nos últimos 12 meses todas as culturas foram negativas (11). Em pacientes cronicamente infectados, o uso regular de antibióticos inalatórios retarda a deterioração da função pulmonar.

A exacerbação pulmonar aguda caracteriza-se pelos achados clínicos de aumento da tosse, alteração no aspecto das secreções, febre, alterações na ausculta pulmonar, queda do FEV1, queda da saturação, alterações radiológicas e perda ponderal. Para exacerbações leves (sem hipoxemia ou desconforto respiratório significativo), recomenda-se o uso de antimicrobianos por via oral, enquanto para exacerbações graves ou com intolerância por medicamentos por via oral, o tratamento intravenoso é recomendado. A escolha das drogas para o tratamento depende das culturas prévias de secreção respiratória e do histórico do paciente.

Segundo os dados nacionais do REBRAFC (2017), mais de 40% dos 1568 pacientes avaliados por espirometria tinham obstrução moderada (FEV1 predito $\geq 40\%$ e $< 70\%$) ou grave (FEV1 predito $< 40\%$), observando-se maior proporção de pacientes com perda funcional significativa na fase adulta, em pacientes com 18 anos ou mais. Frequentemente estes pacientes também possuem cultura positiva de amostras do trato respiratório para os patógenos *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Haemophilus influenzae*, entre outros (7).

A identificação de *P. aeruginosa* em cultura de escarro, swab de orofaringe, lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal pelo menos uma vez ao ano foi obtida em 42,3% dos casos no ano de 2017 (18,6% *P. aeruginosa* mucoide). Este número vem se mantendo em torno de 40% desde 2012. A maior prevalência da identificação de *P. aeruginosa* é a partir dos 20 anos, onde, segundo o REBRAFC (2017), é o patógeno presente em mais de 50% dos casos (7).

4.4. Tratamento recomendado para a infecção por *P. aeruginosa*

Os tratamentos para manifestações pulmonares de fibrose cística vigentes no SUS incluem alfadornase e tobramicina. O primeiro medicamento é recomendado para todos os pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC com mais de seis anos de idade, e o segundo, para aqueles pacientes com FC e infecção aguda ou crônica por *P. aeruginosa* (35).

De acordo com a Diretriz Brasileira para o Diagnóstico e Tratamento de FC (2017), o tratamento de erradicação para a infecção respiratória inicial (primeira ou precoce) por *P. aeruginosa* objetiva erradicar a bactéria e postergar a infecção crônica. Atualmente, existem diversas estratégias terapêuticas disponíveis, não havendo superioridade clínica de uma ou outra. A estratégia mais recomendada é o uso da tobramicina inalatória (300 mg, duas vezes ao dia, por 28 dias). O colistimetato de sódio (1.000.000 a 2.000.000 UI, duas vezes ao dia) é uma alternativa com resultados consistentes, devendo ser associado a ciprofloxacino oral por 2-3 semanas. O tratamento inalatório pode ser estendido por 2-3 meses. A antibioticoterapia endovenosa por 2 semanas pode ser a opção em alguns casos, sempre seguida da antibioticoterapia inalatória (5).

Para o tratamento de pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa*, a tobramicina inalatória é o antibiótico mais estudado e recomenda-se seu uso em pacientes maiores de 6 anos de idade, independentemente da gravidade da doença, em ciclos alternados de 28 dias. Pode haver recomendação de uso da terapia de supressão em meses alternados, a qual tem por objetivo evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana. Em casos mais graves, entretanto, pode-se recomendar o uso contínuo ou alternar antimicrobianos. É recomendável que as primeiras inalações sejam realizadas sob supervisão para avaliar a ocorrência de broncoconstrição induzida por drogas (sibilância, dispneia e opressão torácica). Recomenda-se o uso de broncodilatador, seguido de higiene brônquica através da fisioterapia e, por fim, o uso dos antibióticos a fim de garantir uma maior deposição da medicação (5).

Para o tratamento de exacerbação pulmonar aguda com cultura positiva para *P. aeruginosa* recomenda-se a combinação de dois ou mais antibióticos (geralmente um beta-lactâmico e um aminoglicosídeo). O tempo de tratamento dependerá da resposta clínica, sendo recomendado de 8 a 14 dias. O tempo de tratamento pode ser prolongado em pacientes mais graves (5). A resposta ao tratamento é avaliada por parâmetros clínicos, como sintomas respiratórios, febre e ganho de peso e melhora da função pulmonar, visando seu retorno aos valores basais. Apesar do tratamento intensivo, aproximadamente 25% dos pacientes que apresentam uma exacerbação pulmonar aguda com necessidade de tratamento intravenoso não recuperam totalmente os valores de função pulmonar, enfatizando a necessidade de terapias de manutenção para prevenir esse tipo de manifestação.

Segundo o REBRAFC (2017), o antibiótico mais usado pelos pacientes (n=3378) foi a tobramicina inalatória 300mg (34,5%), seguido pelo colistimetato (16,8%), tobramicina inalatória em pó seco (3,1%), amicacina (0,6%), gentamicina (0,6%), tobramicina injetável (0,3%), vancomicina (0,2%) e aztreonam (0,4%). Outros antibióticos corresponderam a 0,6% dos casos de consumo de antibióticos relatados no registro. Vale ressaltar que dos 3378 pacientes, há registro de tratamento para erradicação de *P. aeruginosa* em 791 (23,4%), e não houve informação para 772 (22,9%) dos casos (7).

Em quase metade (49,3%) dos pacientes brasileiros descritos no REBRAFC houve pelo menos um episódio de exacerbação respiratória aguda no ano de 2017. Em 71,5% dos eventos utilizou-se tratamento oral, enquanto os demais casos foram tratados por via intravenosa (IV). O uso do tratamento IV parece aumentar à medida que os episódios ficam mais frequentes. O tempo mediano de tratamento é de 14 dias por episódio, tanto para o tratamento oral quanto para o intravenoso (7).

Segundo a diretriz da Sociedade Europeia de FC, a diretriz de boas práticas recomenda que o tratamento de erradicação seja feito com 28 dias de tobramicina em solução para inalação ou até três meses de uso combinado de colistimetato sódico nebulizado em conjunto com ciprofloxacino oral. Já o tratamento da infecção crônica comumente é realizado com tobramicina (ciclos de 28 dias em tratamento seguidos de 28 dias sem tratamento) nos Estados Unidos e com colistimetato sódico (2MUI, duas vezes ao dia) na Europa (19).

A *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), fundação norte-americana, recomenda o uso de tobramicina (300 mg duas vezes ao dia por 28 dias) para a terapia de erradicação inicial ou nova infecção por *P. aeruginosa* por vários motivos, incluindo o uso de uma só medicação e por um período menor, reduzindo o desgaste do tratamento longo para o paciente (29). Já para a terapia crônica, a CFF recomenda que pacientes com idade igual ou superior a 6 anos recebam tobramicina quando há doença pulmonar leve (nível de recomendação B), e recomenda fortemente quando há doença pulmonar de moderada a leve (nível de recomendação A) (9).

O consenso espanhol, intitulado "*Spanish Consensus Group for Antimicrobial Therapy in the CF Patient*" recomenda como tratamento para infecção inicial o uso de colistimetato sódico inalatório (0.5 - 2 MU, três vezes ao dia), tobramicina (300 mg duas vezes ao dia) ou aztreonam (75 mg, três vezes ao dia) em combinação ou não com ciprofloxacino (15 - 20 mg/kg duas vezes ao dia, de 2 a 3 semanas). Quando em infecções crônicas, o tratamento recomendado é baseado na administração contínua de colistimetato sódico ou um regime de tobramicina ou aztreonam por 28 dias seguidos de 28 dias sem tratamento (30).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O colistimetato de sódio é um antibiótico polipeptídico com um peso molecular aproximado de 1750 kDa. A fórmula empírica é C₅₈H₁₀₅N₁₆Na₅O₂₈S₅. É um antibiótico da família das polimixinas, também conhecido como Polimixina E, e sua ação se dá combatendo infecções de diversas origens. O colistimetato de sódio é um agente de superfície que penetra e rompe a membrana da célula bacteriana. Atualmente o colistimetato sódico possui quatro diferentes registros na Anvisa. As informações abaixo relatadas estão de acordo com o site da Agência (Quadro 1).

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica do medicamento colistimetato de sódio (registros válidos)

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Colistimetato de sódio
Classe terapêutica	03 Antibiótico Sistêmico Simples; 01 Antibacteriano
Categoria Regulatória	01 Genérico (medicamento referência Promixin), 03 Novo
Nome comercial	Colistimetato sódico, Promixin, Colis-Tek, Colohaler
Número de registro	Colistimetato sódico: 155620039; Promixin: 100849957; Colis-Tek: 127480023; Colohaler: 164250001*
Apresentação	<p>Colistimetato sódico: Pó para solução injetável ou inalatória, embalagem com 10 frascos-ampola (2 apresentações: colistimetato de sódio 80 mg=1 M UI ou 160mg=2 M UI)</p> <p>Promixin: Pó estéril para injeção e nebulização, caixa com 1, 10 ou 30 frascos-ampola (80 mg de colistimetato de sódio =1 M UI)</p> <p>Colis-Tek: Pó liofilizado para solução injetável, caixa com 1 frasco-ampola (2 apresentações: 360 mg (4,5 MUI) ou 720mg de colistimetato (9M UI), equivalente a 150 mg ou 300 mg de polimixina E base, respectivamente)</p>
Detentor do registro	<p>Colistimetato sódico: Antibióticos do Brasil Ltda</p> <p>Promixin: Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda</p> <p>Colis-Tek: Opem Representação Importadora Exportadora e Distribuidora Ltda</p>
Fabricante	<p>Colistimetato sódico: Antibióticos Do Brasil Ltda</p> <p>Promixin: Xellia Pharmaceutical Aps</p> <p>Colis-Tek: Hikma Italia Spa</p>
Destinação	<p>Colistimetato sódico e Promixin: via intravenosa ou inalatória (uso adulto e pediátrico)</p> <p>Colis-Tek: via intravenosa ou intramuscular (uso adulto e pediátrico, restrito a hospitais)</p>
Indicação aprovada	Colistimetato sódico e Promixin:

	<p>1) via intravenosa é indicada para o tratamento de infecções agudas ou crônicas causadas por linhagens suscetíveis de bacilos gram-negativos, incluindo infecções do trato respiratório inferior e do trato urinário, onde outros antibióticos não possuem eficácia devido à resistência ou são contraindicados. 2) via inalatória indicado para o tratamento por nebulização de colonização e infecções pulmonares causadas por <i>P. aeruginosa</i> suscetível, em pacientes com fibrose cística.</p> <p>Colis-Tek: tratamento de infecções crônicas e agudas provocadas por cepas sensíveis de bacilos gram-negativos. Particularmente indicado quando a infecção é causada por <i>P. aeruginosa</i>.</p>
Indicação proposta	Pacientes com manifestações pulmonares de FC com infecção por <i>P. aeruginosa</i> .
Posologia e Forma de Administração	<p>O tratamento sempre deverá ser realizado após confirmação da sensibilidade da <i>P. aeruginosa</i> ao colistimetato sódico, isolada da amostra do paciente por teste de cultura de secreção respiratória.</p> <p>Se houver comprometimento renal, a excreção pode ser retardada e as doses diárias (magnitude da dose e intervalo da dose) devem ser ajustadas em relação à função renal para prevenir acumulação do medicamento (conforme quadro 2).</p> <p>Colistimetato sódico e Promixin:</p> <p><u>Uso inalatório:</u> Crianças > 2 anos e adultos: 1MUI a 2MUI 2 ou 3 vezes ao dia. A dose é determinada de acordo com a severidade e o tipo de infecção e com a função renal do paciente.</p> <p><u>Colonização inicial por <i>P. aeruginosa</i>:</u> 2MUI duas vezes ao dia em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral por 3 semanas.</p> <p><u>Infecções frequentes e recorrentes</u> (menos que três culturas positivas de <i>P. aeruginosa</i> sensível ao medicamento em um período de três meses), a dose poderá ser aumentada para um máximo de 2MUI 3 vezes ao dia por até 3 meses, em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral.</p> <p><u>Colonização crônica</u> (três ou mais culturas positivas de <i>P. aeruginosa</i> sensíveis ao medicamento em um período de 6 meses) pode necessitar de terapia de longa duração com 1MUI a 2MUI 2 vezes ao dia. Pode ser necessária a administração de antibióticos orais ou parenterais para tratar as exacerbações agudas das infecções pulmonares.</p> <p>O medicamento para nebulização deve ser administrado após fisioterapia e outros tratamentos inalatórios, quando os mesmos são utilizados. Outras terapias inalatórias podem incluir agentes para reduzir a viscosidade da secreção e broncodilatadores.</p> <p><u>Uso intravenoso:</u> A posologia de colistimetato de sódio depende de fatores como suscetibilidade dos patógenos, gravidade, tipo de infecção, peso corporal e função renal do paciente.</p> <p><u>Até 60 kg:</u> 50.000 UI/kg de peso corporal (4 mg/kg), até um máximo de 75.000 UI/kg (6 mg/kg) em 24 horas. A dose diária total deve ser dividida em três doses iguais administradas a intervalos de 8 horas.</p> <p><u>Acima de 60 kg (incluindo idosos):</u> 1MUI - 2MUI a cada 8 horas. A dose máxima é 6MUI (480 mg) em 24 horas. É recomendado tratamento mínimo de 5 dias.</p>

	<p>Estimativas da concentração sérica são recomendadas, especialmente em pacientes com comprometimento renal ou FC e em neonatos. Concentrações séricas de 10-15 mg/L (aproximadamente 125 - 200 UI/mL) devem ser adequadas para o tratamento da maioria das infecções.</p> <p>A dosagem pode ser aumentada até o máximo de 6 M UI por 24 horas de acordo com a condição do paciente, se a resposta clínica ou bacteriológica for baixa.</p> <p>Colistek:</p> <p><u>Uso intravenosos e intramuscular:</u></p> <p>Colis-tek pode ser administrado em 2 a 4 doses divididas em doses entre 2,5 e 5 mg/Kg ao dia para pacientes com função renal normal, dependendo da gravidade da infecção. Em pessoas obesas, a dose deve ser baseada no peso corporal ideal. A dose máxima diária não deve exceder 5 mg/Kg/dia (2,3 mg/lb) com uma função renal normal, mas o intervalo de tempo entre as injeções deve ser aumentado na presença de função renal prejudicada. A dose diária deve ser reduzida na presença de qualquer comprometimento renal (conforme quadro 2).</p>
<p>Preços unitários propostos</p>	<p>Solução para inalação 2 MUI R\$ 21,76 (Anexo 2).</p>
<p>Patente</p>	<p>Não foi localizada nenhuma patente vigente.</p>

Fonte: Bula dos medicamentos- ANVISA. MUI= milhões de unidades internacionais. FC: fibrose cística.

*Comunicação com ANVISA (Protocolo 2020350833): Com base nas informações fornecidas pela Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES) e conforme RDC nº 47/2009, somente são publicados no Bulário Eletrônico as bulas referentes aos medicamentos comercializados. A ANVISA informa que segundo o seu banco de dados, o medicamento Colohaler, inicialmente de titularidade da empresa Moksha teve a sua titularidade transferida para a empresa Teva e o registro sanitário n.º 1.6425.0001 foi cancelado por meio da Resolução n.º 2098/2017. Por este motivo, a bula não está disponível no bulário, embora o registro apareça como válido nas buscas realizadas.

Tabela 1: Posologia: sugestões de ajustes de doses para pessoas com comprometimento renal

Parâmetros	Normal	Leve	Moderado	Severo/Considerável
Colistimetato sódico e Promixin- Uso intravenoso				
Creatinina (mcmol/L)	60 – 150	106-129	130-214	215-340
Clearance de creatinina (% do normal)	76 a 100	40 a 75	25 a 40	Menos que 25
Dose unitária (M UI)	1,3 a 2	1 a 1,5	1	1 a 1,5
Frequência (vezes/dia)	3	2	1 ou 2	A cada 36 horas
Dose diária total (M UI)	4 a 6	2 a 3	1 a 2	0,6 a 1

Colis-Tek- Uso intravenoso

Creatinina (mg/100 mL)	0,7 a 1,2	1,3 a 1,5	1,6 a 2,5	2,6 a 4
Clearance de uréia (% do normal)	80 a 100	40 a 70	25 a 40	10 a 25
Dose unitária de colistimetato de sódio (mg)	100 a 150	75 a 115	66 a 150	100 a 150
Frequência (vezes/dia)	4 a 2	2	2 ou 1	Cada 36 horas
Dose diária total, mg	300	150 a 230	133 a 150	100
Dose diária aproximada, mg/Kg/dia	5	2,5 a 3,8	2,5	1,5

Fonte: Bula dos medicamentos- ANVISA. MUI= Milhões de Unidades Internacionais

Advertências e precauções: O fármaco sofre excreção renal e é nefrotóxico se altas concentrações forem atingidas. Embora seja raro isso ocorrer na terapia inalatória, recomenda-se o monitoramento das concentrações séricas, especialmente em pacientes com insuficiência renal.

Uso inalatório: Não usar o colistimetato de sódio para nebulização em pacientes com asma. A nebulização do colistimetato de sódio pode induzir tosse ou broncoespasmo. Usar com precaução em pacientes com porfiria. Aconselhável administrar a primeira dose sob supervisão médica. Uma pré-administração com um broncodilatador é recomendada e deve ser rotina, especialmente se isso faz parte do regime terapêutico atual do doente. FEV1 deve ser avaliado na pré e pós-administração. Se houver evidência de que o medicamento induz hiper-reatividade brônquica em paciente previamente não tratado com broncodilatadores, o teste deve ser repetido em uma ocasião separada usando um broncodilatador. Evidência de hiper-reatividade brônquica, na presença de broncodilatador pode indicar uma resposta alérgica e o colistimetato de sódio deve ser interrompido. Se ocorrer broncoespasmo este deve ser tratado como clinicamente indicado. Hiper-reatividade brônquica em resposta ao colistimetato de sódio pode ser desenvolvida com o uso continuado ao longo do tempo e é recomendável que FEV1, no pré e pós-tratamentos, sejam avaliados em consultas regulares.

Uso intravenoso: Usar com cuidado em pacientes com comprometimento renal; nefrotoxicidade e neurotoxicidade podem ocorrer especialmente se a dose recomendada for excedida. Não usar concomitantemente com outros medicamentos com efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos, exceto se houver grande cuidado. Usar com extremo cuidado em pacientes com porfiria. Efeitos adversos na função renal têm sido relatados, geralmente após o uso de doses superiores à recomendada por via intravenosa em pacientes com função renal normal, após falha na redução da dosagem intravenosa em pacientes com insuficiência renal ou quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O efeito é geralmente reversível com a descontinuação da terapia. Concentrações séricas elevadas de

colistimetato de sódio após a administração intravenosa podem ser associadas a uma superdosagem ou a falha na redução da dosagem em pacientes com insuficiência renal, e isso pode levar a neurotoxicidade. O uso concomitante com qualquer relaxante muscular não despolarizante ou antibióticos com efeitos neurotóxicos similares também podem levar a neurotoxicidade. A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas. Efeitos neurotóxicos que têm sido notificados incluem: vertigem, parestesia facial transitória, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apneia.

Inalatório e intravenoso: Insuficiência renal, efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas, gravidez e lactação (categoria D).

Contraindicações: Não deve ser utilizado em pacientes com miastenia gravis e com um histórico de hipersensibilidade ao colistimetato de sódio.

Reações adversas: As reações adversas mais comuns são tosse e broncoespasmo associados ao uso inalatório e comprometimento da função renal, raramente levando à insuficiência renal, no uso por via intravenosa.

Uso inalatório: Os efeitos adversos mais comuns após nebulização do colistimetato de sódio são tosse, broncoespasmo (indicado pelo aperto no peito que pode ser detectado por uma diminuição no FEV1) e broncoconstrição em aproximadamente 10% dos pacientes, sendo consideradas muito frequentes. Os seguintes efeitos adversos possuem frequência desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): dor de garganta, feridas na boca, e hipersensibilidade como *rash* cutâneo.

Uso intravenoso: A reação adversa mais comumente relatada é o comprometimento da função renal, e, mais raramente, insuficiência renal, geralmente após o uso de doses superiores às recomendadas em pacientes com função renal normal, ou a incapacidade para reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal ou quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O efeito é geralmente reversível com a descontinuação da terapia, mas raramente a intervenção (terapia de substituição renal) pode ser necessária. São considerados reações adversas muito comuns ($\geq 1/10$): insuficiência renal demonstrada pelo aumento da creatinina sérica e/ou uréia e/ou diminuição da depuração renal de creatinina; neurotoxicidade, tais como, facial, boca e parestesias perioral, cefaléia e fraqueza muscular; prurido. Insuficiência renal é considerada evento raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), enquanto reação de hipersensibilidade como *rash* cutâneo, tontura, ataxia, e reação no local da injeção são considerados como de frequência desconhecida.

Uso intramuscular e intravenoso (Colis-tek): relatos de desconforto gastrointestinal, formigamento das extremidades e língua, fala arrastada, tontura, vertigem e parestesia, coceira generalizada, urticária e exantema, febre, angústia respiratória e apnéia, nefrotoxicidade e redução da produção de urina, bem como os desvios laboratoriais de aumento do nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), creatinina elevada e *clearance* reduzido da creatinina. A bula do medicamento não refere frequência para as reações adversas relatadas.

5.1 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, praticados em pregões, e menores valores fornecidos na tabela CMED de 2021 dos diferentes fabricantes das tecnologias avaliadas (Tabela 2).

Tabela 2: Preços do medicamento colistimetato de sódio.

APRESENTAÇÃO	Preço unitário na base SIASG (compras públicas) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Colistimetato de sódio, concentração 2.000.000 UI, forma farmacêutica: pó liófilo para injetável	R\$ 21,14	R\$ 24,28

*Referente ao menor valor do consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) do período de 11 de fevereiro de 2020 a 11 de agosto de 2021. Código da compra BR0433853, realizada em 14/05/2020 por pregão pelo Hospital Universitário de Santa Maria. **Referente ao valor de 18% de ICMS do preço máximo de venda ao Governo (PMVG) da lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) no mês de maio de 2021.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram selecionados nove estudos: três revisões sistemáticas (RS) com meta-análise, publicadas entre 2012 e 2018; e sete ensaios clínicos randomizados (ECRs), publicados entre 1987 e 2013.

Os estudos incluídos avaliaram os desfechos primários: erradicação de *P. aeruginosa* (cultura de secreção respiratória negativa), melhora da função pulmonar (dados de espirometria) e número de exacerbações. Além disso, foram avaliados os desfechos secundários: melhora clínica e qualidade de vida, status de *P. aeruginosa* (novo isolamento), resistência bacteriana [concentração inibitória mínima (MIC) de *P. aeruginosa*], número de isolamento de outros patógenos, densidade *P. aeruginosa* na cultura de secreção respiratória e eventos adversos. Os estudos incluídos avaliaram o uso inalatório do colistimetato sódico (1 ou 2 MUI), em monoterapia ou associado ao ciprofloxacino 30mg/kg/dia, por tempos que variaram entre estudos: 28 dias ou 3 meses, comparando-o a tobramicina inalatória em monoterapia ou associado ao ciprofloxacino 30 mg/kg/dia, ou ainda à solução salina normal inalada (placebo). Um estudo avaliou o uso de colistimetato em pó inalatório (125 mg) em comparação à monoterapia com tobramicina nebulizada por 24 semanas (Quadros 2).

Quadro 2: Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/ ano	Delineamento	Conclusões, observações e limitações
Smith, 2018	Revisão sistemática	Conclusões

		<p>-O tratamento com antibióticos inalados para a infecção crônica com <i>P. aeruginosa</i> é de algum benefício em termos de melhora de função pulmonar e redução no número de exacerbações por infecção respiratória por até 33 meses (a duração do ensaio mais longo).</p> <p>-Não parece haver efeitos adversos severos ou frequentes.</p> <p>-A melhor evidência é para o uso de tobramicina, presente em 12 ensaios.</p> <p>-Considerações devem ser feitas na prescrição do tratamento de longo prazo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) falta de evidência dos benefícios em termos de sobrevivência, qualidade de vida e desfechos nutricionais; 2) nível de benefício é incerto pois alguns ensaios são pequenos e propensos a erros. -Houve heterogeneidade nas medidas e reporte de desfecho dos ensaios maiores, de forma que a análise conjunta foi possível para poucos desfechos. 3) A maior evidência para benefício de uso é para uso de antibiótico até 6 meses, e há dúvidas se o benefício de uso em prazo maior se mantém. 4) Não há evidência adequada de ensaios clínicos randomizados controlados que suportam o uso de colistimetato. <p>Observações: Estudos em que um antibiótico foi testado em duas ou mais doses também eram elegíveis.</p> <p>Limitações: Desfechos de interesse retirados de apenas um estudo (Schuster, 2013). A qualidade das evidências para os desfechos de interesse (colistimetato sódicovs. tobramicina) foi baixa, com exceção do desfecho exacerbação pulmonar, o qual foi avaliado como moderada.</p>
Langton-Hewer, 2017	Revisão sistemática	<p>Conclusão: Antibiótico inalados, sozinhos ou em combinação com antibiótico orais são melhores que o não-tratamento para infecção precoce com <i>Pa</i>. A erradicação pode ser sustentada por até dois anos. Não foi possível determinar qual estratégia antibiótica é melhor para a erradicação, ou para diminuir a mortalidade e morbidade, melhorar a qualidade de vida ou são associadas com efeitos adversos em comparação com placebo ou tratamento controle. Há uma insuficiência de evidências na revisão para determinar qual estratégia antibiótica deveria ser utilizada para a erradicação da infecção de <i>Pa</i> na FC.</p> <p>Observações:</p> <p>-Os estudos incluídos são todos ECRs controlados de desenho paralelo.</p> <p>- Erradicação da bactéria definida por: 1) ausência da bactéria do lavado broncoalveolar (BAL), escarro ou cultura orofaríngea nos meses 1, 2, 3, 6, 12 e 24 após o início da terapia; 2) tempo até o próximo isolado positivo em BAL, escarro ou cultura orofaríngea. Desfechos secundários de interesse: melhora da função pulmonar (FEV1 e FVC), redução no número de exacerbações infecciosas;</p> <p>- É um update de uma revisão Cochrane publicada pela primeira vez em 2003, e posteriormente atualizada em 2003, 2006, 2009 e 2014 (Wood 2003; Wood 2006; Langton-Hewer 2009; Langton-Hewer 2014);</p> <p>- Identificou 2 trials em andamento: (TORPEDO Trial; Ratjen 2016).</p>
Littlewood, 2012	Revisão sistemática	<p>Conclusão: As análises sugerem que os tratamentos testados são vantajosos em comparação ao placebo. A tobramicina parece estar associada à uma melhora maior que a dos outros tratamentos testados. Entretanto, os intervalos de confiança são largos para que sejam estatisticamente significantes. A diferença de TIP comparado com placebo, colistimetato sódicoe aztreonam pode ser considerada clinicamente significativa considerando um ponto de corte de 3,5% de mudança relativa do baseline na FEV1% predito.</p> <p>Observações</p> <p>-Os autores não descrevem a avaliação da qualidade primária.</p> <p>-Várias comparações indiretas;</p> <p>-Análise restrita a FEV;</p> <p>-Compreende pacientes expostos previamente a antibiótico e previamente não expostos.</p>
Jensen, 1987 3 meses	ECR duplo-cego, paralelo,	<p>-O método diagnóstico de FC não é mencionado.</p> <p>-Grupos comparáveis para os quesitos sexo, idade, e média de FEV % pred na linha de base.</p>

	controlado por placebo	<p>-Antes do início do estudo todos os participantes receberam um curso de 2 semanas de antibiótico anti <i>Pseudomonas</i> via parental (tobramicina + piperacilina, cefsulodina, ceftazidima ou imipenem/cilastatina).</p> <p>-Duas desistências no grupo colistimetato sódico: 1 cirurgia com antibiótico anti <i>Pseudomonas</i> profilático; 1 asma fúngica severa.</p> <p>-Nove desistências no grupo placebo: 4 com piora de quadro clínico e necessidade de terapia IV anti <i>Pseudomonas</i>; 4 deixaram o estudo por não notarem benefício terapêutico; 1 por EA após as inalações (tosse irritativa)</p>
Valerius, 1991 27 meses	ECR, aberto, paralelo	<p>-Mais isolados recentes de <i>Pa</i> na linha de base do grupo tratado.</p> <p>-Sem efeitos adversos sérios.</p> <p>-Não foi observado resistência ao ciprofloxacino</p> <p>-Nenhum paciente se tornou infectado por <i>P. cepacia</i>* ou outro patógeno bacteriano altamente resistentes.</p>
Hodson, 2002 Reino Unido e Irlanda Multicêntrico 28 dias	ECR aberto, paralelo (estratificado por idade e centro)	<p>-Diagnóstico por teste de suor e teste genético.</p> <p>-16 centros no Reino Unido e Irlanda.</p> <p>-Cegamento não possível atribuído à apresentação dos fármacos, ao fato do colistimetato sódico espumar, às marcas dos nebulizadores utilizados, e ao fato dos pacientes já terem feito uso da medicação anteriormente (porém FEV1 e contagem de CFUs são medidas objetivas).</p> <p>- Grupos comparáveis nos quesitos sexo e idade, FEV1%pred, FVC% pred no baseline. valor p para $\log_{10}cfu.ml^{-1}$ é limítrofe (tobramicina=6.30±1.52; colistimetato sódico=6.77±1.3; p=0,077).</p> <p>-Exposição prévia a antibiótico nos 6 meses anteriores (análise retrospectiva):</p> <p>No grupo tratado com tobramicina 25/53 (47%) receberam tobramicina inalada e/ou intravenosa e 45/53 receberam colistimetato sódico.</p> <p>No grupo tratado com colistimetato sódico, 51/62 (82%) receberam colistimetato sódico inalado e/ou intravenosa e 29/62 receberam tobramicina.</p> <p>-Pode haver efeito importante do uso anterior de antibiótico.</p> <p>-Cegamento não possível devido à apresentação dos fármacos, ao fato do colistimetato sódico espumar, às marcas dos nebulizadores utilizados, e ao fato dos pacientes já terem feito uso da medicação anteriormente (fev1 e cfus são medidas objetivas).</p> <p>-Mais pacientes no grupo tobramicina receberam dornase alfa: é possível que isso aumente a penetração do antibiótico no epitélio bronquial.</p>
Adeboyeke, 2006 11 meses	ECR aberto, cruzado	<p>-Sem critérios de seleção dos pacientes randomizados descritos.</p> <p>-Grupos balanceados para sexo e idade, mas diferentes para peso médio, (66,4 vs. 55,9; p=0,02) e FEV1%, (58,3 vs. 41,6; p=0,04), ambos maiores no grupo que iniciou com colistimetato sódico.</p> <p>-Não explicita ferramenta utilizada para medir qualidade de vida.</p> <p>-Dados do mês 6 ao 7,5 não foram utilizados (transição entre tratamentos).</p> <p>-Levanta benefício de alternar o uso dos medicamentos, pois parece haver uma tendência maior no desenvolvimento de resistência à tobramicina que ao colistimetato sódico.</p> <p>-Número de admissões hospitalares não especificado.</p>
Taccetti, 2012 Itália Multicêntrico	ECR aberto, paralelo	<p>-Diagnóstico baseado na clínica e teste de cloreto quantitativo >60 mmol/l.</p> <p>-13 centros italianos participaram do estudo.</p> <p>-Randomização por idade e por FEV1% (indicativo de severidade da doença), tamanho de bloco=10.</p>

28 dias		<ul style="list-style-type: none"> -2 pacientes em cada braço desistiram após randomização e não receberam intervenção; -Na linha de base, todas as culturas de <i>P. aeruginosa</i> eram do fenótipo não-mucóide e suscetíveis aos antibióticos do estudo. - Segmento médio de 16 meses do recrutamento. - Sem superioridade de intervenção dos grupos (tx de erradicação definida em 13%); - Colistimetato sódico foi reconstituída imediatamente antes da utilização e administrada em solução isotônica (dois vials de 1 000 000 IU em 2 ml de água por injeção acrescido de 2 ml de solução 0.9% de cloreto de sódio); -Solução inalatória de Tobramicina foi distribuída pronta para uso nas concentrações 300 mg/ 5 ml ou 4 ml vials. Esse estudo foi conduzido utilizando nebulizadores a jato.
Proesmans, 2013 Europa Unicêntrico 3 meses	ECR aberto, paralelo	<ul style="list-style-type: none"> -Autores referem que o estudo foi realizado de 08/2004 a 08/2010. -Diagnóstico baseado na clínica e teste de cloreto quantitativo >60 mmol/l ou 2 variantes patogênicas no gene <i>CTFR</i>. -Grupos equilibrados quanto a sexo, idade, peso, altura, IMC, genótipo (F508del), suficiência pancreática, FEV1%pred, FVC%pred, tempo desde o último isolamento de Pa, fenótipo de pa, resistência à antibióticos, e IgG (IgG z score menor no grupo tobramicina, p=0,051). - Follow-up de até 2 anos depois da inclusão (n=47); 5/47 (10%) desenvolveram infecção crônica por Pa. -61 randomizados, 58 completaram o estudo até a última dose. Principal razão de exclusão: necessidade de tratamento IV. -Um paciente desenvolveu tosse severa no grupo TIS e teve que ser mudado para CC (foi analisado no grupo inicial, ITT). -Não inferioridade do CC em relação a TIS.
Schuster, 2013 Multicêntrico Europa 24 semanas	ECR, aberto, paralelo	<ul style="list-style-type: none"> -66 centros na Europa. -Da população ITT, um paciente saiu do estudo imediatamente após as medidas da linha de base, 373/374 estavam disponíveis para análise. -Previamente ao estudo: pelo menos 2 ciclos de 28 dias com/28 dias sem tobramicina inalada. -O uso de broncodilatadores de curto prazo não foi permitido duas horas antes dos testes de função pulmonar. -O tratamento normal dos pacientes foi permitido, mas agentes adicionais antipseudomonais não, exceto para o manejo de exacerbação pulmonar aguda para profilaxia de longo prazo, com agentes como ciprofloxacino, ou cursos planejados de terapia oral ou intravenosa eletiva. -Dados não normais, utilização de transformação logarítmica, referida como LOCF. -Estudo de fase III. Endpoint avaliado por assessores cegados ao tratamento recebido pelos pacientes. -O estudo não tem poder para detectar diferenças na qualidade de vida geral. -Critérios: ≤4mg/L suscetibilidade, >4mg/L resistência para colistina e ≤2mg/L suscetibilidade, ≥8mg/L resistência para tobramicina.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; FC: fibrose cística; antibiótico: antibiótico; tratamento: tratamento; DP: desvio padrão; MIC: concentração inibitória mínima; VSE: velocidade de sedimentação eritrocitária; CCB: contagem de células brancas. Tobra: tobramicina. ITT: intenção de tratar. PP: per-protocol; CC: colistina + ciproflaxacino. TIS: solução inalatória tobramicina. Pa: *Pseudomonas aeruginosa*. IV: intravenoso. ITT-LOCF: análise ITT com dados não normais transformados logaritmicamente. CDPI: colistimetato sódico pó seco inalado. * A denominação *Pseudomonas cepacia* foi utilizada até 1992, atualmente denomina-se *Burkholderia cepacia*. CFB: mudança em relação ao baseline. TIP: cápsula pó inalatório tobra %MLB (95% IC) = % da mudança da linha de base.



Conitec

Observações e limitações

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Em casos de infecção com *P. aeruginosa* em pacientes com manifestações pulmonares de FC, os efeitos desejáveis da tecnologia são: erradicação do patógeno, melhora da função pulmonar, não-inferioridade em relação à tobramicina, redução de exacerbações, atraso do desenvolvimento de cronicidade na colonização por *P. aeruginosa*. A metodologia utilizada para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no parecer-técnico-científico anexado a este relatório (Anexo 1).

6.1.1. Erradicação de *P. aeruginosa*

O desfecho erradicação foi avaliado em três estudos (14–16). Este desfecho apresenta grande heterogeneidade nos tempos e nos tratamentos utilizados em cada estudo. O estudo de Jensen (1987) avalia pacientes crônicos tratados com a associação polimixina E/colistimetato sódico inalado por 3 meses, 1 MUI 2 vezes ao dia, em comparação à inalação 2 vezes ao dia de solução salina normal. O estudo reporta que não houve erradicação em nenhum dos 29 participantes que chegaram ao final do estudo (14).

Os estudos de Taccetti (2012) e Proesmans (2013) avaliam a eficácia da erradicação após o tratamento de pacientes com nova ou primeira infecção por *P. aeruginosa*. Após 28 dias de tratamento, a erradicação foi atingida para 62% dos pacientes que receberam com colistimetato + ciprofloxacino (2 MUI + ciprofloxacino 15 mg/kg/dose, ambos 2 vezes ao dia), em comparação a 65% dos pacientes tratados com tobramicina inalatória + ciprofloxacino (300 mg + ciprofloxacino 15 mg/kg/dose, ambos 2 vezes ao dia) (OR=0,9; CI95% 0,52-1,15) (15). Para o segundo estudo, a erradicação foi alcançada por 26 de 29 pacientes tratados com colistimetato + ciprofloxacino por 3 meses (2 MUI+ 30 mg/kg/dia), em comparação a 23 de 29 participantes que receberam tobramicina inalada em monoterapia por 28 dias (300 mg, 2 vezes ao dia) (OR=2,261; CI95%=0,507-10,084) (16).

Um estudo avaliou a não-inferioridade de tobramicina inalada (300 mg, 2x ao dia por 28 dias) em comparação ao uso de colistimetato + ciprofloxacino (2 MUI, 2x ao dia por 3 meses + 30mg/kg/dia ciprofloxacino oral). Este estudo descreve não-inferioridade em relação à erradicação, mas vale ressaltar que para o poder pretendido (80%, alfa de 0,05) o número de pacientes calculado foi de 34 em cada grupo de tratamento, mas só recrutou 29 participantes por grupo (16), não atingindo, portanto, número de participantes suficientes para o poder pretendido.

Os demais estudos não avaliam erradicação. A análise destes estudos não permite afirmar superioridade de uma estratégia ou antibiótico em particular.

6.1.2. Melhora da função pulmonar

Seis ECRs paralelos analisaram o desfecho: quatro analisaram FEV1% do predito ao final do tratamento em relação à linha de base (14–19); entretanto, um estudo avalia o desfecho após uma média de 54±39 dias (15) e um após 1 ano (16). Dois estudos incluíram pacientes com nova ou primeira infecção (15,16), dois incluíram pacientes com infecção

crônica (14,17) e dois estudos incluíram pacientes com infecção crônica ou intermitente (19). Nenhum deles indica superioridade de um fármaco em relação a outro. Apenas um estudo (14) avaliou o uso de colistimetato em comparação a placebo (solução salina normal), mas contou com uma população limitada e houve desistência de quase metade do grupo placebo. Como resultado, a FEV1% ao final de 3 meses de tratamento não foi diferente estatisticamente entre os grupos, mas no grupo tratado com colistimetato sódico 1 MUI houve uma menor deterioração da função pulmonar ao final dos 90 dias. Dois estudos, os quais incluíram pacientes com infecção crônica ou intermitente, demonstram diferenças entre os grupos de tratados, favorecendo o uso de tobramicina para a melhora da função pulmonar avaliada por FEV1% (18,19). Um destes estudos é do tipo ECR cruzado, avaliado como de qualidade criticamente baixa, e, por este motivo, não foi analisado no GRADE (19). Ambos os estudos contaram com um número de participantes limitados.

Este desfecho não foi incluído na metanálise levando em consideração a heterogeneidade de tipos e tempos das intervenções, bem como medida de desfecho, as quais podem ser encontradas de forma detalhada no anexo 1.

O outro estudo avaliou não-inferioridade em relação à FEV1% em 24 semanas, com administração contínua de colistimetato em pó inalatório ou 300 mg de tobramicina inalatória administrada em ciclos de 28/28 dias. Este estudo atinge o número de participantes necessários para a comprovação da não inferioridade do colistimetato sódico (17).

6.1.3. Redução de exacerbações

Dois estudos avaliam a ocorrência de exacerbações entre os grupos (15,17), contudo eles apresentam diferenças metodológicas na determinação do desfecho. O primeiro deles, Schuster (2013) avaliou exacerbação ao final do tratamento e relata que não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao número total de exacerbações reportadas (OR=0,936; IC95%= 0,617 - 1,42) (17). Por sua vez, Taccetti (2012) reporta apenas o número de exacerbações que resultaram em descontinuação de pacientes do estudo (durante tratamento): cinco no grupo tratado com tobramicina e quatro no grupo tratado com colistimetato sódico (RR= 0,899; 95%IC= 0,248 - 3,26) (15).

6.1.4. Atraso da colonização crônica

Apenas um estudo avaliou o desenvolvimento de cronicidade da infecção. O estudo de Valerius (1991) avalia pacientes na primeira infecção por *P. aeruginosa*, previamente não tratados, em relação ao desenvolvimento de colonização crônica, definida pela presença da bactéria em culturas mensais de rotina por 6 meses consecutivos e/ou desenvolvimento de anticorpos precipitantes séricos contra o patógeno. O tratamento foi o uso de ciprofloxacino de acordo com o peso (250-750 mg) + colistimetato sódico colistimetato sódico 1 MUI, ambos duas vezes ao dia, por 3 semanas na entrada do estudo e a cada vez que a cultura mensal para *P. aeruginosa* fosse isolada nas culturas mensais de rotina. Se o paciente apresentasse seis culturas consecutivas positivas, ele era considerado crônico. Durante os 27 meses de duração do ensaio, apenas 2/14 do grupo tratado com antibioticoterapia anti-*Pseudomonas* desenvolveram infecção crônica, enquanto 7/12 dos pacientes não tratados se tornaram cronicamente infectados ($p < 0,05$) (RR= 0,245; IC95%= 0,062-0,963) (20).

6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

São efeitos indesejáveis das tecnologias avaliadas: desenvolvimento de resistência bacteriana aos fármacos utilizados, aparecimento de efeitos adversos relacionados ao tratamento, principalmente se forem relacionados à descontinuação do tratamento. As evidências foram avaliadas e discutidas detalhadamente no parecer-técnico-científico anexado a este relatório (Anexo 1).

6.2.1. Resistência bacteriana

Três estudos avaliaram a mudança na concentração mínima inibitória (MIC) dos isolados no início e ao final do tratamento (14,17,18). Um estudo estabeleceu parâmetros para o colistimetato sódico (≤ 4 mg/L suscetível, > 4 mg/L resistente) e para a tobramicina (≤ 2 mg/L suscetível, ≥ 8 mg/L resistente) (17). Os resultados deste estudo foram apresentados na forma de valores médios por grupo, referentes ao MIC responsável por inibir 50% dos isolados (MIC50) e 90% dos isolados (MIC90). Após 24 semanas de tratamento, ambos os grupos avaliados apresentaram MIC50 e MIC90 para colistina inferiores a 1. Para a tobramicina, entretanto, os valores médios de MIC90 foram ≥ 8 mg/L desde a linha de base, chegando a 96 mg/L na semana 4 e caindo para 16 mg/L até a semana 24. Hodson (2002) usam como parâmetro a percentagem de pessoas acima do ponto de corte MIC ≥ 4 mg/L (para ambos os antibióticos) na linha de base e na quarta semana. Para o grupo tratado com colistin, 34% estavam acima do valor estabelecido para o colistimetato sódico e 55% para a tobramicina, tanto na medida da linha de base quanto no final do período, não havendo mudança durante o tratamento. Para o grupo tratado com tobramicina, 27% estavam acima do ponto de corte para o colistimetato sódico na linha de base, caindo para 16% na quarta semana. Este valor foi de 38% para a tobramicina na linha de base, subindo para 49% ao final da quarta semana (18). Neste estudo, nenhum dos grupos apresentou MIC para a tobramicina ≥ 128 mg/L, indicando ausência de isolados super-resistentes.

Jensen avaliou a média geométrica do MIC do colistimetato sódico nos participantes que completaram o estudo, e todas as medidas apresentadas, tanto para o grupo tratamento quanto para o grupo placebo ficaram abaixo de 0,5 mg/L (variação máxima de 0,15 mg/L no grupo tratado com colistimetato sódico e de 0,11 mg/L no grupo placebo) (14).

Os estudos analisados mostram uma tendência ao aumento da MIC nos grupos cujos participantes foram tratados com tobramicina.

6.2.2. Efeitos adversos

Dois estudos apresentam eventos adversos (EAs) gerais relacionados ao tratamento, o primeiro deles é de Schuster (2013) que descreve EA similares em ambos os grupos de tratamento, com 95% destes classificados nas categorias leve a moderado (os mais comuns foram tosse, gosto anormal, dispnéia, infecção do trato respiratório inferior e irritação da garganta). A incidência de EA relacionados ao tratamento foi superior no grupo colistimetato sódico (153/186, 81,8% vs. 90/193, 46,6% no grupo tobramicina). A incidência de EA grave foi superior no grupo que recebeu tobramicina (6,2% vs. 4,3% no grupo colistimetato). Os dois óbitos descritos pelos autores foram no grupo tobramicina,

mas não-relacionados ao tratamento (17). Por sua vez, o estudo de Hodson (2002) descreve dados de EA relacionados aos tratamentos em um período de quatro semanas, onde as incidências observadas não foram estatisticamente significativas entre os dois braços do estudo (a porcentagem pacientes com mais de um EA foi de 64,20% para tobramicina e de 50% para colistimetato sódico) (18).

6.2.3. Descontinuação por eventos adversos

Quatro estudos reportam EAs como causa da descontinuação do tratamento, com mais eventos adversos no grupo tratado com colistimetato sódico (OR=2,161; IC95%=1,074-4,349) (14,15,17,18). Entretanto, o estudo de Schuster é com colistimetato sódico em pó inalatório, e excetuando-se este estudo, e considerando apenas o uso de colistimetato sódico e tobramicina nebulizados, a probabilidade de eventos adversos é menor OR=0,528 (IC95%=0,152-1,833) e não significativa.

No estudo de Taccetti (2012), a descontinuação por efeitos adversos foi relatada para dois pacientes no grupo tratado com colistimetato sódico inalado + ciprofloxacino (vômitos=01; fotossensibilidade=01) e para três pacientes no grupo tratado com tobramicina inalada + ciprofloxacino (vômitos=02; chiado=01) (15). O estudo de Hodson (2002) reporta que dois pacientes do grupo que receberam colistimetato sódico inalado deixaram o estudo por causa de EAs. No grupo tratado com tobramicina inalada, três pacientes deixaram o estudo por causa de EA (18). Jensen (1987) não reporta eventos adversos ao tratamento que levaram a descontinuação no grupo tratado com colistimetato. No grupo placebo, um paciente desenvolveu como EA tosse irritativa após cada sessão de inalação (14).

Houve diferença na frequência em EAs que levaram à descontinuação no estudo de Schuster (2013) entre o grupo que recebeu colistimetato em pó inalatório (22/186) em comparação ao grupo que recebeu tobramicina inalada (5/193) (OR=5,044; IC95%=1,868-13,62). O estudo de Schuster (2013), o único que utilizou colistimetato em pó inalatório, reporta que os EAs foram a principal razão para a descontinuação no grupo tratado com colistimetato (18 de 32, mais seis pacientes reportaram EA como razão para a descontinuação, embora não principais), comparado a 3 de 21 participantes com EAs no grupo que recebeu tobramicina inalatória. Ao todo, EAs contribuíram para a descontinuação para 22/186 participantes no grupo tratado com colistimetato sódico inalatório e para 5/193 participantes tratados com tobramicina inalatória (17).

6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Tabela 2). A avaliação completa está disponível no Anexo 1.

Resumidamente, a qualidade da evidência foi baixa para a maioria dos desfechos analisados, sendo considerada como moderada apenas para o desfecho não-inferioridade de FEV1%, baseada em um estudo com colistimetato sódico inalado. O desfecho melhora em FEV foi considerado como muito baixo, diante da inconsistência nos resultados dos estudos primários, alta heterogeneidade entre os tempos até a avaliação e imprecisão presente nos estudos. A maior

parte dos desfechos teve a qualidade rebaixada uma vez devido a problemas nos estudos primários. Todos os estudos analisados foram rebaixados em um nível devido à imprecisão.

6.3.1. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os ECRs selecionados apresentaram design paralelo (15–18,20) ou do tipo cruzado (19). Os estudos tiveram risco de viés incerto no processo de randomização. Apenas um estudo foi classificado como tendo baixo risco de viés de seleção, o qual descreveu um processo de randomização gerado por software estatístico com blocos permutados de tamanho 10, estratificados de acordo com idade e FEV1. Este mesmo estudo foi o único que reportou haver a separação de indivíduos responsáveis pela randomização dos pela atribuição de tratamento (cegamento) (15). Em sua maioria, os estudos eram do tipo aberto, o que traz um alto risco de viés para desfechos subjetivos (18,15-17). Proesmans (2013) referem que os assessores responsáveis por medir o desfecho FEV não estavam cientes do tratamento recebido pelos participantes; e o estudo realizado por Jensen (1987) utilizou um sistema duplo-cego, mas os autores não especificam quem recebeu o cegamento. Os autores deste PTC avaliaram o impacto do cegamento por desfecho, segundo o manual de utilização da ferramenta ROB2. O único ECR cruzado selecionado para leitura foi classificado com alto risco de viés, e não foi incluído na avaliação de desfechos (19). A avaliação segundo os domínios da ferramenta ROB2 está descrita no Anexo 1.

Tabela 3: Qualidade das evidências (GRADE).

Desfechos	Intervenção	Comparador	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Erradicação de <i>P. aeruginosa</i> ao final do tratamento (Primeira ou nova infecção)	1) Colistimetato sódicoinalado 2MUI + ciprofloxacino 15mg/kg/dose, ambos 2x ao dia (28 dias); 2) Colistimetato sódicoinalado 2MUI 2x ao dia + ciprofloxacino 30mg/kg/dia (3 meses)	1) Tobramicina inalada 300mg + ciprofloxacino 15mg/kg/dose, ambos 2x ao dia (28 dias); 2) Tobramicina inalada 300mg 2x ao dia (28 dias)	281 (ECR-2 estudos)	⊕⊕○○ BAIXO
Melhora da função pulmonar	1) Colistimetato sódicoinalado 1MUI 2x ao dia (3 meses) 2) Colistimetato sódicoinalado 1MUI 2x ao dia (28 dias); 3) Colistimetato sódicoinalado 2MUI + ciprofloxacino 15mg/kg/dose, ambos 2x ao dia (28 dias); 4) Colistimetato sódico pó seco inalado 125mg (24 semanas)	1) Placebo (3 meses); 2) Tobramicina inalada 300mg 2x ao dia (28 dias); 3) Tobramicina inalada 300mg + ciprofloxacino 15mg/kg/dose, ambos 2x ao dia (28 dias); 4) Tobramicina inalada 300mg 2x ao dia (28/28 dias, por 24 semanas)	735 (ECR-4 estudos)	⊕○○○ MUITO BAIXO
Não-inferioridade: FEV1%	Colistimetato sódico pó seco inalado 125mg (24 semanas)	Tobramicina inalada 300mg 2x ao dia (28/28 dias, por 24 semanas)	374	⊕⊕⊕○

			(ECR-1 estudo)	MODERADO
Não-inferioridade: Erradicação	Colistimetato sódicoinalado 2MUI 2x ao dia + ciprofloxacino 30mg/kg/dia (3 meses)	Tobramicina inalada 300mg 2x ao dia (28 dias)	58 (ECR-1 estudo)	⊕⊕○○ BAIXO
Exacerbações ao final do tratamento	Colistimetato sódicopó seco inalado 125mg (24 semanas)	Tobramicina inalada 300mg 2x ao dia (28/28 dias, por 24 semanas)	374 (ECR-1 estudo)	⊕⊕○○ BAIXO
Exacerbações durante o tratamento	Colistimetato sódicoinalado 2MUI + ciprofloxacino 15mg/kg/dose, ambos 2x ao dia (28 dias)	Tobramicina inalada 300mg + ciprofloxacino 15mg/kg/dose, ambos 2x ao dia (28 dias)	223 (ECR-1 estudo)	⊕⊕⊕○ MODERADO

6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

De maneira geral, os efeitos desejáveis e indesejáveis das duas tecnologias, quando nebulizadas, são comparáveis. Considerando os estudos selecionados, não há evidência de que o uso de um ou outro medicamento seja mais eficaz quanto à erradicação ou redução do número de exacerbações durante o tratamento. Apesar de estudos indicarem uma melhora com o uso de tobramicina em relação à FEV1%, os estudos são pequenos. O estudo que aponta para não-inferioridade é realizado com colistimetato em pó inalatório, e o uso desta forma está associado com a ocorrência mais frequente de EAs. O uso do colistimetato nebulizado em comparação à tobramicina nebulizada foi associado à uma menor incidência de EA. Um outro fator a se considerar é o aumento da MIC nos grupos tratados com tobramicina. Em uma população que provavelmente fará uso frequente e prolongado dos antibióticos em questão, a manutenção do MIC é uma característica desejável no uso em longo prazo do antibiótico, pois diminui a chance de cepas resistentes.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O parecer técnico-científico não permitiu conclusões definitivas acerca da equivalência, superioridade ou não inferioridade dos tratamentos. O desfecho crítico erradicação da *P. aeruginosa* teve RR=1,009 (IC 95%: 0,861 – 1,184), com baixa qualidade da evidência, com o intervalo de confiança cruzando a linha de não efeito e considerando que novas evidências podem alterar essa conclusão. O desfecho importante de melhora da função pulmonar foi inconclusivo e com muito baixa qualidade da evidência, sendo que o limite de não inferioridade pré-estabelecido não foi alcançado. Logo, não foi possível concluir com certeza pela não inferioridade entre os tratamentos tobramicina e colistimetato sódico. Da mesma forma, as estimativas dos desfechos de exacerbação durante e ao final do tratamento cruzaram a linha de não efeito, não demonstrando diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos com baixa e moderada qualidade da evidência, respectivamente. Alguns dos estudos incluídos demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos individualmente. Entretanto as medidas sumárias não sustentaram as diferenças encontradas.

Nesse contexto, cabe destacar que a evidência clínica disponível no presente relatório não provém de ensaios clínicos de equivalência, e que entre os dois estudos de não inferioridade encontrados, apenas um deles comprovou a não inferioridade entre os tratamentos para o desfecho de melhora da função pulmonar. Entretanto, os achados também não comprovam superioridade de um tratamento em relação a outro, de forma a extrair dados de efetividade ou de utilidade para a elaboração de um estudo de custo efetividade.

Dessa forma, para cumprir a legislação que prevê a necessidade de avaliação econômica de tecnologias avaliadas pela Conitec em comparação a tecnologias já incorporadas, quando cabível, realizou-se uma avaliação de custo minimização (ACM), reconhecendo-se as limitações tanto da evidência clínica disponível, quanto do modelo econômico em questão.

Os resultados da ACM, avaliando ambos os esquemas terapêuticos, são apresentados na Tabela 2. A partir destes, é possível se concluir que o custo do esquema terapêutico mensal com colistimetato teria custo R\$ 130,62 maior do que aquele com a tobramicina, considerando o curso de tratamento mensal, o que corresponde a uma exacerbação.

Considerando os valores máximos praticados em compras públicas, o custo incremental por curso de tratamento seria de R\$ 9.617,86. Por outro lado, considerando os valores de médias ponderadas, a análise indica economia de R\$ 323,82 por curso mensal de tratamento. Mais informações estão disponíveis no Anexo 2.

Tabela 4: Custo das estratégias por curso de tratamento, considerando valores mínimos de aquisição.

Estratégia	Custo mensal	Custo Incremental
Tobramicina (atual)	R\$ 762,72	R\$ 130,62
Colistimetato sódico (nova)*	R\$ 893,34	

*. Todos os pacientes que utilizam o colistimetato tem que utilizar o ciprofloxacino no esquema de tratamento já explicitado no item 4.3 'comparadores'.

7.2. Impacto orçamentário

Realizou-se uma análise de impacto orçamentário da incorporação do colistimetato de sódio para o tratamento da infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com FC comparado ao regime de tratamento baseado na tobramicina. Admitiu-se a premissa que cada paciente teria em média, dois exacerbações ao ano, isto é, dois cursos de tratamento.

Esta análise seguiu premissas da diretriz metodológica de análise do impacto orçamentário do Ministério da Saúde (24). Foi adotada a perspectiva do Sistema único de Saúde (SUS). Os cálculos de impacto se deram somando custos anuais, ao longo de um período de 5 anos. A população foi calculada utilizando como base o número de pacientes com FC que estão incluídos na assistência farmacêutica vinculada ao PCDT de Fibrose Cística, de acordo com o SABELIS (25), associado aos dados do REBRAFC de 2017 (7), no qual a frequência de tratamento de *P. aeruginosa* entre aqueles

indivíduos seguidos ao longo de um período de um ano foi de 23,4%. Dessa forma, a população elegível em 2021 seria de 7.545 pacientes; que aumentaria para 7.598 em 2022, 7.650 em 2023, 7.699 em 2024, 7.747 em 2025 e 7.792 em 2026.

O impacto orçamentário aferido ao longo de cinco anos, a partir da incorporação do colistimetato, com diferentes taxas de *market share* a partir do 1º ano foi calculado. Dessa forma, considerando o *market share* de início de 30% do colistimetato sódico, espera-se gasto acumulado de R\$ 4.028.071,52 de 2022 a 2026 (Tabela 5). Da mesma forma, considerando o *market share* inicial de 50% para o colistimetato sódico, espera-se gasto de R\$ 6.038.937,80 de 2022 a 2026 (Tabela 6). Destaca-se que, para esta análise, considerou-se apenas os custos diretos de aquisição de medicamentos para tratamento de episódios agudos. Não foram considerados casos de infecção recorrente com mais de duas exacerbações anuais, nem de infecção crônica, casos estes que são específicos e devem ser decididos caso a caso pelo médico atendente.

Tabela 5: *Market share início de 70% tobramicina: 30% colistimetato sódico.*

	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Custo total do caso base com tobramicina	R\$ 11.590.834,35	R\$ 11.669.376,58	R\$ 11.744.922,44	R\$ 11.817.470,50	R\$ 11.886.932,73	R\$ 58.709.536,60
Cenário proposto - tobramicina	R\$ 8.113.584,04	R\$ 7.585.094,78	R\$ 7.046.953,46	R\$ 6.499.608,78	R\$ 5.943.466,36	
Cenário proposto - colistimetato	R\$ 4.072.748,57	R\$ 4.783.737,55	R\$ 5.502.522,03	R\$ 6.228.574,83	R\$ 6.961.317,71	
Custo total do cenário proposto com colistimetato sódico - 30%	R\$ 12.186.332,61	R\$ 12.368.832,33	R\$ 12.549.475,49	R\$ 12.728.183,61	R\$ 12.904.784,07	R\$ 62.737.608,11
Custo incremental	R\$ 595.498,26	R\$ 699.455,75	R\$ 804.553,06	R\$ 910.713,10	R\$ 1.017.851,34	R\$ 4.028.071,52

Tabela 6: *Marketshare início de 50% tobramicina: 50% colistimetato sódico.*

	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Custo total do caso base com tobramicina	R\$ 11.590.834,35	R\$ 11.669.376,58	R\$ 11.744.922,44	R\$ 11.817.470,50	R\$ 11.886.932,73	R\$ 58.709.536,60
Cenário proposto - tobramicina	R\$ 5.795.417,17	R\$ 5.251.219,46	R\$ 4.697.968,97	R\$ 4.136.114,68	R\$ 3.566.079,82	
Cenário proposto - colistimetato	R\$ 6.787.914,28	R\$ 7.517.301,87	R\$ 8.253.783,05	R\$ 8.996.830,31	R\$ 9.745.844,79	
Custo total do cenário proposto com colistimetato sódico - 50%	R\$ 12.583.331,45	R\$ 12.768.521,33	R\$ 12.951.752,02	R\$ 13.132.944,99	R\$ 13.311.924,61	R\$ 64.748.474,40
Custo incremental	R\$ 992.497,10	R\$ 1.099.144,75	R\$ 1.206.829,59	R\$ 1.315.474,48	R\$ 1.424.991,88	R\$ 6.038.937,80



8. ACEITABILIDADE

O colistimetato sódico é uma opção eficaz e segura para o tratamento de infecção por *P. aeruginosa* nos pacientes com FC. Ademais, atende aos pacientes que tiveram algum tipo de reação adversa ao uso de tobramicina. Por meio da incorporação do colistimetato, o Brasil estaria alinhado com as recomendações das organizações europeias, que atualmente recomendam o colistimetato sódico como a primeira linha de tratamento, desde que o paciente tenha condições clínicas para tal.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que a tobramicina para nebulização já é ofertada no SUS e as condutas de administração e acompanhamento do colistimetato são similares, em geral, as questões de implementação já estão definidas. Os pacientes com FC já possuem avaliação de cultura de secreção pulmonar e avaliação por espirometria na rotina clínica. O colistimetato sódico é, muitas vezes, associado ao uso de ciprofloxacino, o qual é ofertado pelo SUS como medicamento do componente básico. Adicionalmente, o colistimetato sódico inalatório possui registro sanitário ativo na ANVISA e fabricação no Brasil.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar antibióticos inalatórios potenciais para o tratamento de pacientes com FC com manifestações pulmonares e infecção por *P. aeruginosa*.

Utilizou-se o termo “*cystic fibrosis*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Cystic fibrosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status) with filter(s) applied: Launched, Phase 2 Clinical, Phase 3 Clinical, Pre-registration, Registered*. As buscas foram realizadas no período de 12 a 16/07/2021.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na ANVISA, ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* ou na agência *U.S. Food and Drug Administration* não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, não foram identificadas tecnologias no horizonte que satisfizessem aos critérios estabelecidos para a análise. Cabe destacar que está em fase 3 de pesquisa clínica um anticorpo anti-*pseudomonas* (PsAer-IgY). O medicamento tem como finalidade prolongar o tempo até a ocorrência de reinfecção pelo patógeno, após tratamento bem-sucedido de episódio agudo ou intermitente de infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com FC (34).

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A fim de acessar recomendações de outras agências de ATS, foram consultadas os seguintes sites internacionais: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *Haute Autorité de santé (HAS)*; *Scottish Medicines Consortium*, *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.*, *Pharmaceutical Management Agency* e *All Wales Medicines Strategy Group*. Os resultados são reportados abaixo.

A agência de ATS escocesa, a *Scottish Medicines Consortium*, recomendou, em 2012, o uso de tobramicina em pó inalatório para infecção pulmonar crônica por *P. aeruginosa* em adultos e crianças a partir de seis anos de idade com fibrose cística (36). O relatório refere que a primeira linha de tratamento é o colistimetato sódico nebulizado, caso o tratamento não seja tolerado ou não produza o benefício esperado, a tobramicina nebulizada pode ser utilizada (36). A tobramicina em pó para inalação demonstrou não inferioridade em relação a tobramicina nebulizada (36). Ademais, em 2014, o medicamento aztreonam lisina foi recomendado para uso restrito para a mesma indicação em pacientes a partir dos seis anos de idade, somente nos casos em que o colistimetato sódico inalado e a tobramicina inalada não são tolerados ou não mostraram benefício clínico satisfatório (37). Em 2016, uma formulação nebulizada do levofloxacino também foi aprovado para uso restrito para a mesma indicação em pacientes adultos (38). A restrição de seu uso seria como terceira linha de tratamento após o colistimetato (primeira linha) e a tobramicina (segunda linha), e, presumidamente, entraria substituindo o aztreonam (38). O comitê considerou que, por se tratar de droga órfã, era possível aceitar maior incerteza associada à avaliação econômica (38).

Na Inglaterra, o comitê do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomendou a tobramicina em pó inalatório como opção de tratamento somente quando a tobramicina nebulizada for considerada apropriada, isto é, quando o colistimetato for contraindicado, não tolerado ou não produzir resposta adequada (39). O colistimetato em pó inalatório só seria recomendado para pessoas que se beneficiariam clinicamente do medicamento de forma continuada, porém não o toleram de forma nebulizada (39). O relatório ainda informa que a primeira linha para infecção crônica por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística é o colistimetato nebulizado (exceto em contra-indicação), e que esta escolha é baseada em custo (39). Em casos de falta de resposta, perfil de segurança inaceitável, excesso de exacerbações agudas ou perda de função pulmonar, o tratamento seria a tobramicina nebulizada (39). A mesma agência analisou as evidências disponíveis para o uso de colistimetato para bronquiectasia em casos de fibrose não cística, entretanto, não foi realizada nenhuma recomendação (40).

Da mesma forma, a agência canadense de ATS analisou o colistimetato para uso profilático em bronquiectasia na fibrose não cística ou doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbações. Entretanto, não foi realizada uma recomendação formal (41).

Já a *Haute Autorité de Santé (HAS)*, agência francesa, cita como protocolo mais utilizado pelas equipes francesas a combinação de dois antibióticos IV (betalactâmico + aminoglicosídeo) por 14-21 dias, podendo ser prolongado com o

uso de colistimetato sódico nebulizado de três a seis meses. Ainda, há menção de um protocolo publicado, porém não validado, que sugere um esquema alternativo de três passos para a erradicação: passo 1- ciprofloxacino oral (30mg/kg/dia 2 vezes ao dia) + colistimetato sódico nebulizado (1MUI, 2 vezes ao dia) por 21 dias; se o patógeno for isolado mais de uma vez em 6 meses, o segundo passo seria administrar a mesma dose de ciprofloxacino oral, e utilizar colistimetato sódico nebulizado em dose e frequência maior (2MUI, 3 vezes ao dia), também por 21 dias. Se houver um terceiro isolamento do patógeno dentro de seis meses, o terceiro passo é seguido. Ele consiste na utilização da mesma dose de ciprofloxacino oral dos passos anteriores, e o uso de colistimetato sódico nebulizado (2MUI, 3 vezes ao dia), por três meses. Para o tratamento de infecção crônica, a terapia de manutenção com antibióticos inalatórios, em alternativa aos cursos trimestrais de antibiótico IV, é realizada com tobramicina, 300 mg por dia, 2 vezes ao dia em ciclos de 28 dias, com o uso de antibióticos IV caso haja sinais de piora clínica ou deterioração da função pulmonar (28). Ressalta-se, entretanto, que a agência não fez avaliação formal da tecnologia para elaborar essa recomendação.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com relação aos desfechos considerados críticos para responder à pergunta PICO desse PTC, não houve diferença entre os grupos colistimetato sódico e tobramicina quanto à erradicação de *P. aeruginosa* (nível de evidência GRADE: baixo). Um estudo confirmou a não inferioridade do tratamento com colistimetato e ciprofloxacino em comparação com a tobramicina em 28 dias (nível de evidência GRADE: moderado). Cabe destacar que existe a possibilidade de perda de informações relevantes pela especificidade da estratégia de busca e pela exclusão de estudos com baixa qualidade metodológica, embora tenha sido realizada uma busca na base Epistemonikos como validação e não tenham sido identificados estudos adicionais.

Além disso, uma vez que ambas as medidas de não inferioridade utilizam critérios distintos para a avaliação do desfecho, impossibilitando a condução de meta-análise, é importante ressaltar que esses dados devem ser interpretados com cuidado e sempre a luz dos riscos de viés identificados.

Os critérios utilizados por dois trabalhos para definição de exacerbações são distintos e impossibilitaram que fossem agrupados: enquanto um deles avalia exacerbações que levaram à descontinuação do tratamento, o outro avalia a ocorrência das exacerbações após o final do tratamento, objetivando avaliar se uma estratégia em especial aumentaria o tempo até a próxima exacerbação. As exacerbações que levaram a descontinuação do tratamento não foram diferentes entre os grupos tratados com colistimetato sódico ou tobramicina (nível de evidência GRADE: moderado), bem como a incidência de eventos ao longo do estudo (nível de evidência GRADE: baixo). Por sua vez, o desfecho de erradicação de *P. aeruginosa* ao final do tratamento de pacientes com primeira ou nova infecção apresentou um nível de evidência baixo, em função de problemas com os itens inconsistência e imprecisão.

Por fim, dada a significativa heterogeneidade entre os estudos no que se refere a doses, forma farmacêutica do colistimetato, tempos de tratamento, entre outras, além da imprecisão associada às estimativas, não é possível se um tratamento é melhor do que outro. Na maioria dos desfechos, isto é, erradicação de *P. aeruginosa*, melhora da função pulmonar, exacerbação durante e depois do tratamento e resistência bacteriana, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Observou-se alguma diferença entre os tratamentos quanto aos desfechos de melhora da qualidade de vida, infecção crônica com *P. aeruginosa* e incidência de eventos adversos. Dessa maneira, não é possível concluir acerca da superioridade, tampouco acerca da não inferioridade entre os tratamentos colistimetato sódico (associado ou não ao ciprofloxacino) e a tobramicina.

Essas limitações, associada à baixa ou muito baixa qualidade das evidências resultam em incertezas quanto aos resultados obtidos. Ainda assim, também não foram identificadas evidências de superioridade ou inferioridade do tratamento que justificassem uma análise de custo-efetividade, sendo proposta uma análise de custo-minimização. Considerando essas incertezas, a ACM indicou que o custo do esquema terapêutico mensal com colistimetato teria custo R\$ 130,62 maior do que aquele com a tobramicina, considerando os menores custos praticados. Por outro lado, considerando os valores de médias ponderadas, a análise indica economia de R\$ 323,82 por curso mensal de tratamento,

e considerando os valores máximos, o custo incremental por curso de tratamento seria de R\$ 9.617,86. Dessa forma, recomenda-se cautela na interpretação desses resultados pelos tomadores de decisão.

Considerando o *market share* de 30% no primeiro ano, com aumento de 5% ao ano de 2022 a 2026, o custo incremental em cinco anos seria de R\$ 4.028.071,52. Da mesma forma, com o *market share* de 50% no primeiro ano, com aumento de 5% ao ano de 2022 a 2026, o custo incremental em cinco anos seria de R\$ 6.038.937,80. São limitações da análise de impacto orçamentário a falta de dados de utilização da tobramicina, sendo que a análise foi baseada em estimativas. Ademais, não se sabe a abrangência dos dados da REBRAFC, portanto, é possível que a estimativa populacional esteja subestimada. Ademais, não se considerou possíveis perdas de seguimento, nem mortes.

Havendo implementação, na consonância com diretrizes internacionais, ressalta-se que o uso é recomendado para pacientes que entrarão em terapia de erradicação ou manutenção sem indícios de deterioração da função pulmonar. Se houver indício de piora clínica ou deterioração da função pulmonar, o uso recomendado pela maior parte das diretrizes é de tobramicina. O colistimetato não substitui a tobramicina, mas constitui uma alternativa terapêutica eficaz no que concerne à erradicação do patógeno, atendendo, também, aos pacientes não-tolerantes à tobramicina. A decisão sobre frequência, doses, tempo de tratamento e medicação utilizada caberá ao médico assistente, tendo por base as características do paciente.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 12/02/2021 a 05/03/2021. Quarenta e uma pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. No entanto, não houve participação, dado que os representantes não deram continuidade ao processo preparatório.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 101ª reunião ordinária, realizada no dia 02 de setembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do colistimetato sódico para tratamento da infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística, por se tratar de uma alternativa terapêutica com eficácia e não significativamente diferente da tobramicina, além da possibilidade de se evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana.

15. REFERÊNCIAS

1. Ong T, Marshall SG, Karczeski BA, Sternen DL, Cheng E, Cutting GR. Cystic Fibrosis and Congenital Absence of the Vas Deferens. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Oct 7]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>
2. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 14;1:15010.
3. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Jan;41(1):35–49.
4. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):589–95.
5. Athanzio RA, Silva Filho LVR da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017 Jun;43(3):219–45.
6. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008 Jan;7(1):15–22.
7. REBRAFC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística. REBRAFC_2017_EN.pdf. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017_EN.pdf
8. De Braekeleer M, Allard C, Leblanc JP, Simard F, Aubin G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients compound heterozygous for the A455E mutation. *Human Genetics*. 1997 Dec;101(2):208–11.
9. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(7):680–9.
10. Flume PA, O’Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):957–69.
11. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2003 Mar 1;2(1):29–34.

12. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34(2):91–100.
13. Govan JR, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev*. 1996 Sep;60(3):539–74.
14. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistimetato sódico inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 1987 Jun;19(6):831–8.
15. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012 Oct;67(10):853–9.
16. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Jan;12(1):29–34.
17. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):344–50.
18. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistimetato sódico in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002 Sep;20(3):658–64.
19. Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistimetato sódico in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006 Dec;5(4):261–3.
20. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991 Sep 21;338(8769):725–6.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
22. Silva EN, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG. Guidelines for reporting health economic evaluation studies. *Epidemiol Serv Saude*. 2017; 26(4):895–8.
23. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013 Mar 25;346:f1049.

24. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
25. Sala Aberta de Inteligência em Saúde. Último dado disponível do PCDT de Fibrose Cística, junho 2019. https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt2
26. Clinical Trials – AlgiPharma [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://algipharma.com/clinical-trials/>
27. Recommendations | Cystic fibrosis: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2020 Sep 4]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/chapter/Recommendations#pulmonary-infection>
28. Management of patients with cystic fibrosis (pulmonary disease and infection) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2020 Oct 19]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272206/en/management-of-patients-with-cystic-fibrosis-pulmonary-disease-and-infection
29. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Dec;11(10):1640–50.
30. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of Pseudomonas aeruginosa bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Arch Bronconeumol*. 2015 Mar;51(3):140–50.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 217 p.
32. Colistimetato sódico: Genérico. [bula de medicamento]. Sidnei Bianchini Junior. Cosmópolis: Antibióticos do Brasil Ltda; 2018. [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#
33. Promixin: Colistimeto sódico. [bula de medicamento]. Juliana Paes de O. Rodrigues. São Paulo: Zambom Laboratórios Farmacêuticos Ltda; 2019. [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#

34. Mukoviszidose Institut gGmbH. Phase III Study to Evaluate Clinical Efficacy and Safety of Avian Polyclonal Anti-Pseudomonas Antibodies (IgY) in Prevention of Recurrence of Pseudomonas Aeruginosa Infection in Cystic Fibrosis Patients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 jul [citado 15 de julho de 2021]. Report No.: NCT01455675. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455675>
35. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta no. 08, de 15 de agosto de 2017. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática. Acesso em: 13/08/2021. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_FibroseCistica_ManifestacoesPulmonares.pdf>.
36. Scottish Medicines Consortium. SMC no. 783/12. Tobramycin 28mg inhalation powder, hard capsules (TOBI Podhaler). (2012) Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2407/tobramycin_tobi_podhaler_final_may_2012_amended_2205_12_for_website.pdf. Acesso em: 13/09/2021.
37. Scottish Medicines Consortium. SMC no. 753/12. Aztreonam lysine, 75mg, powder and solvent for nebulizer solution (Cayston). (2014) Disponível em: < https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1293/aztreonam_lysine_cayston_resubmission_final_dec_2014_for_website.pdf>. Acesso em: 13/09/2021.
38. Scottish Medicines Consortium. SMC no. 1162/16. Levofloxacin 240mg nebuliser solution (Quinsair). (2016) Disponível em: < https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1930/levofloxacin_quinsair_final_june_2016_updated_300716_for_website.pdf>. Acesso em: 13/09/2021.
39. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance 276 – Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta276>. Acesso em: 14/09/2021.
40. National Institute for Health and Care Excellence. Evidence summary [ESUOM25] – Non-cystic fibrosis bronchiectasis: colistimethate sodium. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/advice/esuom25/chapter/Key-points-from-the-evidence>>. Acesso em: 14/09/2021.
41. CADTH. Colistin for Prophylactic Use in Non-CF Bronchiectasis or COPD Exacerbations. Ottawa: CADTH; 2017 Jun (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). Disponível em: < <https://www.cadth.ca/colistin-prophylactic-use-non-cystic-fibrosis-bronchiectasis-or-copd-exacerbations-review-clinical>>. Acesso em: 14/09/2021.

Parecer Técnico-Científico

**Colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por
*Pseudomonas aeruginosa***

Brasília - DF
Novembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística (FC) com infecção por *Pseudomonas aeruginosa* no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com manifestações pulmonares de FC com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração do presente PTC.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: O colistimetato sódico é eficaz e seguro, quando comparado ao uso de tobramicina ou placebo, para o tratamento de pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)?

População-alvo: Pacientes com manifestações pulmonares de fibrose cística com infecção por *P. aeruginosa*

Tecnologia: Colistimetato sódico (somente ou em associação)

Comparador: Tobramicina ou placebo

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PICO foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library, considerando apenas a população e a intervenção de interesse para uma busca sensível. Foram encontradas 412 publicações (Medline=244, EMBASE=80 e Cochrane Library=88), das quais 43 estavam duplicadas entre as bases. Um total de 369 publicações foram triadas por título e resumo, e um total de 23 artigos foram triados para elegibilidade por leitura dinâmica. Ao final, foram incluídos dez estudos, sendo três revisões sistemáticas (RS) e sete ensaios clínicos randomizados (ECRs). As etapas de busca, seleção dos estudos e extração de dados foram realizadas em duplicata por dois pesquisadores independentes. Em caso de discrepância nos dados de qualquer etapa, o fato foi discutido até o consenso. Como acordo prévio, ficou estabelecido que, se o consenso não fosse atingido, um terceiro pesquisador seria consultado. As RS e os ECRs foram analisados para o risco de viés com as ferramentas *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR-2)*, e *A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (ROB 2)*, respectivamente.

Síntese das evidências: As RS, que envolveram 4.071 participantes ao todo, não indicam superioridade de alguma estratégia antibiótica em relação a outra em particular. Há concordância de que o tratamento com qualquer antibiótico anti-*Pseudomonas* é melhor que o não tratamento. Os ECRs selecionados compreenderam um total de 836 participantes nos sete ECRs (homens=439; mulheres=418), sendo que a intervenção e o comparador de interesse apresentam grande heterogeneidade nos tipos de intervenção e comparadores utilizados (monoterapia ou coadministração com ciprofloxacino, doses de colistimetato sódico utilizadas entre 1 e 2 milhões de unidades internacionais (MUI), uso em nebulização ou pó inalatório), bem como no tempo de tratamento. Dois estudos que comparam o colistimetato sódico e placebo demonstram eficácia antibiótica, auxiliando a erradicação e atrasando o desenvolvimento da cronicidade da infecção. Dois estudos de não-inferioridade, investigaram desfechos distintos: o primeiro comprovou a não inferioridade em termos de erradicação e e segundo, não demonstrou não inferioridade quanto ao volume expiratório forçado em um segundo (FEV 1%, o qual é um marcador de função pulmonar) entre colistimetato sódico e tobramicina inalados. Dois estudos menores apontam para uma melhora na FEV 1%, em porcentagem do predito, no uso de tobramicina em relação ao colistimetato sódico, e para a ausência de diferença em termos de erradicação. Não houve diferença significativa na incidência de efeitos adversos (EAs) relacionados ao colistimetato sódico em relação à tobramicina, ambos nebulizados. O uso de colistimetato sódico em pó inalatório esteve associado à uma maior incidência de EAs e descontinuação do tratamento em comparação ao uso de tobramicina inalatória. Os estudos analisados sugerem que as concentrações

mínimas inibitórias dos isolados de *P. aeruginosa* obtidos dos pacientes aumenta para a tobramicina em pacientes tratados com este antibiótico, enquanto se mantém relativamente estável com o uso de colistimetato sódico. Não foi possível realizar metanálise tendo em vista a heterogeneidade dos estudos e a forma de relato dos desfechos. A análise da qualidade metodológica, AMSTAR 2, para as RS com meta-análise classificou um estudo como sendo de alta qualidade, um com qualidade moderada e um com qualidade criticamente baixa. Os ECRs selecionados apresentaram *design* paralelo ou do tipo cruzado. Os estudos tiveram risco de viés incerto no processo de randomização. Apenas um estudo foi classificado como tendo baixo risco de viés de seleção. Em sua maioria, os estudos eram do tipo aberto.

Qualidade da evidência (GRADE): Para o desfecho “**erradicação de *P. aeruginosa* ao final do tratamento**”, a qualidade da evidência foi **baixa** devido a diferenças nos tempos de administração, e de comparadores entre os estudos, além da amplitude do intervalo de confiança do efeito absoluto. Para o desfecho “**melhora da função pulmonar**”, a qualidade da evidência foi **muito baixa**, pela perda de seguimento, problemas na randomização e heterogeneidade no que se refere aos tempos de tratamento, doses e formas de administração. Para o desfecho de “**não inferioridade do FEV 1%**”, a qualidade da evidência foi **moderada**, não foi confirmada na população por protocolo, e usou a escala logarítmica. Por sua vez, o desfecho de “**não inferioridade da erradicação do microrganismo ao final do tratamento**”, a qualidade da evidência foi **baixa**, uma vez que o recrutamento foi abaixo do ideal e a amplitude do intervalo de confiança do efeito absoluto foi larga. No que se refere à “**exacerbação ao final do tratamento**”, a qualidade da evidência foi **baixa**, devido à incerteza na definição de exacerbação e à largura do intervalo de confiança. Por fim, a qualidade da evidência da “**exacerbação durante o tratamento**” foi moderada, pois só foram reportadas exacerbações.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

Este parecer técnico-científico (PTC) visa analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do medicamento colistimetato sódico em pacientes com manifestações pulmonares da Fibrose Cística (FC) com infecção pela bactéria *P. aeruginosa* em comparação ao placebo ou à tobramicina, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A solicitação para a realização deste PTC surgiu durante o processo de revisão e atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

5. MÉTODO

Para avaliar o uso do colistimetato sódico em pacientes com FC na infecção pelo patógeno em questão, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: o colistimetato sódico é eficaz e seguro quando comparado ao uso de tobramicina ou placebo para o tratamento pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por *P. aeruginosa*? A quadro 1 a seguir mostra o acrônimo PICOS utilizado para definição da pergunta científica.

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes*) estruturada.

População	Pacientes com manifestações pulmonares de FC com infecção por <i>P. aeruginosa</i>
Intervenção (tecnologia)	Colistimetato sódico/ polimixina E
Comparação	Tobramicina ou placebo
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Primários: erradicação de <i>P. aeruginosa</i> (cultura de secreção respiratório negativa), melhora da função pulmonar (dados de espirometria), exacerbação (número de exacerbações), não-inferioridade Secundários: melhora clínica e qualidade de vida (adesão ao tratamento, eventos adversos e número de hospitalizações), status de <i>P. aeruginosa</i> (novo isolamento), resistência bacteriana (concentração inibitória mínima (MIC) de <i>P. aeruginosa</i> , número de isolamento de outros patógenos, densidade <i>P. aeruginosa</i> na cultura de secreção respiratória) e eventos adversos



5.1 População

Pacientes com manifestações pulmonares de FC com infecção por *P. aeruginosa*. A população não foi restrita quanto à idade, sexo, número de culturas positivas para *P. aeruginosa* no último ano, volume expiratório forçado em um segundo (FEV1 %) do predito na linha de base ou qualquer outro fator.

5.2 Intervenção

Para a elaboração deste PTC, foram consideradas todas as formas farmacêuticas, doses e vias de administração do colistimetato sódico, administrado em monoterapia ou em associação (exemplo, com ciprofloxacino), por qualquer tempo de seguimento.

5.3 Comparador

Para a elaboração deste PTC, foram consideradas todas as formas farmacêuticas, doses e vias de administração da tobramicina, administrado em monoterapia ou em associação (exemplo, com ciprofloxacino), por qualquer tempo de seguimento. Em suma, tobramicina em qualquer forma farmacêutica, monodroga ou em associação, e o placebo.

5.4 Desfechos

Primários: erradicação de *P. aeruginosa* (cultura de secreção respiratória negativa), melhora da função pulmonar (dados de espirometria), exacerbação (quantidade), não-inferioridade.

Secundários: melhora clínica e qualidade de vida (adesão ao tratamento, eventos adversos e número de hospitalizações), status de *P. aeruginosa* (novo isolamento), resistência bacteriana [concentração inibitória mínima (MIC) de *P. aeruginosa*], número de isolamento de outros patógenos, densidade *P. aeruginosa* na cultura de secreção respiratória) e eventos adversos.

5.5 Tipos de estudo

Foram priorizados estudos do tipo revisões sistemáticas (RS) com meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECR).

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 20 de agosto de 2020. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: *Medline via PubMed* e *The Cochrane Library*. Os termos de busca utilizados nas bases de dados foram amplos e não incluíram comparadores de interesse, com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca. As estratégias de busca estão descritas na tabela 4.

Tabela 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((cystic fibrosis) AND (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection)) AND (colistimethate sodium OR colistin OR polymyxin E)	244
EMBASE	'cystic fibrosis'/exp AND ' <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection' AND ('colistimethate'/exp OR 'colimycin methane sulfonate' OR 'colimycin methanesulfonate' OR 'colimycin methansulfonate' OR 'coliracin' OR 'colistimethane sodium' OR 'colistimethate' OR 'colistimethate sodium' OR 'colistin mesylate' OR 'colistin methane sulfonate' OR 'colistin methanesulfanate' OR 'colistin methanesulfonate' OR 'colistin methanesulphonate' OR 'colistin sodium methanesulfonate' OR 'colistin sulphomethane' OR 'colistine methane sulfonate' OR 'colistine methane sulphonate' OR 'colistine methanesulfonate' OR 'colobreathe' OR 'coly mycin m' OR 'coly-mycin m' OR 'methacolimycin' OR 'promixin' OR 'sodium colistimethate' OR 'polymyxin e' OR 'colistin'/exp)	80
The Cochrane Library	(cystic fibrosis) AND (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection) AND (colistimethate sodium OR colistin OR polymyxin E)	88
Total		412

6.2 Elegibilidade e triagem

As etapas de busca, seleção dos estudos e extração de dados foram realizadas por dois pesquisadores independentes. Após cada etapa supracitada os resultados foram confrontados e eventuais discordâncias entre os pesquisadores foram discutidas até o consenso. Caso o consenso não fosse atingido, estabeleceu-se previamente que um terceiro pesquisador seria consultado. Após a seleção dos estudos nas bases de dados, as referências dos estudos selecionados foram checadas para potenciais estudos não captados pelos termos de busca utilizados ou pelas bases consultadas.

Não foram utilizados softwares automatizados nestes processos, e os dois pesquisadores realizaram a etapa de triagem e exclusão de referências duplicadas de forma independente, para dupla-verificação, utilizando os softwares Excel, Mendeley e Zotero para a organização das referências.

6.3 Risco de viés, avaliação da qualidade do relato e qualidade da evidência

Estabeleceu-se, a priori, que as referências seriam analisadas conforme desenho do estudo, as quais estão de acordo com as diretrizes metodológicas atualizadas do Ministério da Saúde. Quando aplicável, a depender do tipo de ECR, se cruzado ou não, diferentes versões da ferramenta ROB-2 serão utilizadas, conforme apropriado. A avaliação da qualidade da evidência por desfecho será realizada utilizando-se o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

6.4 Análise de dados

A análise dos dados será realizada de forma que, se possível, seja feita uma meta-análise. Na impossibilidade de realizar a meta-análise pela heterogeneidade clínica dos estudos, ou pela ausência dos dados, a estratégia a ser adotada será uma síntese descritiva dos resultados encontrados.

6.5 Seleção de estudos

6.5.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de FC por critérios clínicos, teste de suor quantitativo e/ou teste genético e/ou de função do CFTR.
- Pacientes com infecção de *P. aeruginosa*, indicada por teste de cultura de secreção respiratória positivo para a bactéria.
- Pacientes de qualquer idade, sexo e gravidade tratados com colistimetato sódico por qualquer via de administração em qualquer dose.
- Tipos de estudo: artigos completos do tipo RS com meta-análise e ECR.

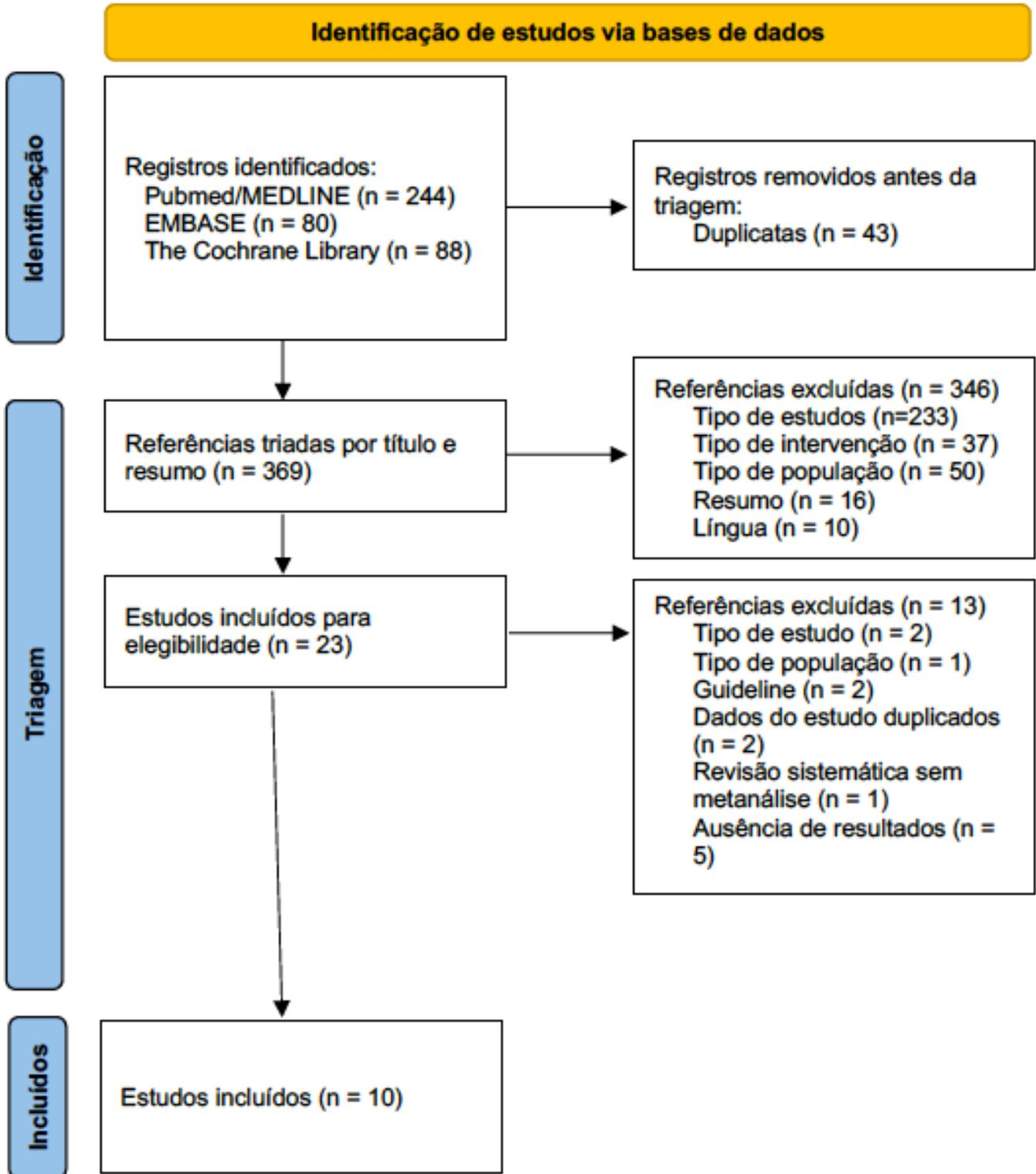
6.2.2 Critérios de exclusão

- Ausência de pacientes com FC.

- Não possuir tobramicina (qualquer dose e via de administração) ou placebo como outra intervenção/controle.
- Ausência de desfechos de interesse.
- Artigos em qualquer língua que não inglês, português ou espanhol.
- Artigos com resultados duplicados.
- Estudos que foram descritos como RS com meta-análise, mas que apresentaram apenas resultados qualitativos (revisão sistemática).
- Tipos de estudo: qualquer outro que não RS com meta-análise e ECR.

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

Foram selecionados nove estudos: três RS com meta-análise (16–18), publicadas entre 2012 e 2018; e sete ECRs, publicados entre 1987 e 2013 (19–25), os quais encontram-se sumarizados nos quadros 3 e 4, respectivamente.

Dentre as RS, uma avaliou diferentes estratégias antibióticas no tratamento precoce de primeira ou nova infecção por *P. aeruginosa* (17), enquanto outra avaliou o tratamento em longo prazo para o patógeno (15), ambas em pacientes com FC, sem restrição para idade dos participantes ou severidade da doença. A terceira revisão sistemática, por sua vez, comparou a eficácia e segurança dos antibióticos inalados tobramicina, colistimetato sódico e aztreonam lisina através de uma metanálise de rede (16).

Uma vez que as RS supracitadas abordaram ECRs únicos, não meta-analisados, e possuem características distintas quanto ao tempo de tratamento e os tipos de pacientes incluídos, optou-se pela extração de dados diretamente dos estudos primários, para que não houvesse perda de potenciais dados de interesse não cobertos pelo escopo das revisões sistemáticas. Todos os ECRs que estavam nas RS com meta-análise faziam parte dos estudos selecionados para a elaboração deste PTC, os quais são descritos nas subseções abaixo, conforme aos desfechos presentes nos estudos.

Dos ECR selecionados, seis tinham desenho paralelo (20–25) e um desenho experimental cruzado (19). A duração dos ECRs e o número de centros envolvidos foi variável: 28 dias para dois ensaios, ambos multicêntricos (20,24); três meses para outros dois, um unicêntrico e outro sem descrição (21,22); 11 meses para o ensaio cruzado (19); 24 semanas para o único estudo que avaliou colistimetato sódico em pó inalatório, o qual envolveu 66 centros na Europa, Rússia e Ucrânia (23). Valerius (1991) descreve um estudo de dois anos, mas com intervenções intermitentes de 3 semanas, condicionados ao resultado da cultura (25).

Quanto às intervenções utilizadas, duração das intervenções e cronicidade de infecção por *P. aeruginosa*, houve heterogeneidade entre os estudos. Três estudos analisaram pacientes com nova infecção: Proesmans (2013) avaliou o tratamento com tobramicina inalatória (300 mg, 2x ao dia) em monoterapia por 28 dias comparado ao tratamento com colistimetato sódico (2MUI, 2x ao dia) + ciprofloxacino (30mg/kg/dia) por três meses. Taccetti (2012) avaliou o uso de colistimetato sódico (2MUI, 2x ao dia) + ciprofloxacino (30mg/kg/dia, dividido em duas doses) ou tobramicina (300 mg, 2x ao dia) + ciprofloxacino (30mg/kg/dia, dividido em duas doses) administrados por 28 dias em ambos os braços do estudo. Valerius (1991) avaliou o uso de colistimetato sódico (1 MUI, 2x ao dia) em combinação com ciprofloxacino (250-750 mg, de acordo com o peso corporal, 2x ao dia) administrados por três semanas na entrada do estudo e sempre que houvesse cultura positiva nos meses subsequentes.

Hodson (2002) avaliou pacientes com cultura positiva para *P. aeruginosa* nos 12 meses anteriores e na visita de rastreio do estudo, tratando-os com tobramicina inalada (300mg/5mL, 2x ao dia, por 28 dias) ou colistimetato sódico inalado (1MUI, 2x ao dia, por 28 dias). Os outros dois estudos compreendem pacientes com infecção crônica: Jensen (1987) comparou o uso de colistimetato sódico inalado (1MUI 2x ao dia, por 3 meses) ao uso de placebo (solução salina normal, inalada 2x ao dia, por 3 meses); e Schuster (2013) comparou o uso do colistimetato sódico em pó inalatório

(125mg) com o uso de tobramicina inalada em solução (300mg, 2x ao dia, ciclos 28 dias de tratamento/28 dias sem tratamento), ambos por 24 semanas.

Todos os ECR avaliaram a função pulmonar através de FEV1 em % do predito, referida através de espirometria (19–21,23) ou teste de função pulmonar (22). A análise do desfecho é feita em relação à linha de base para quase todos os estudos, exceto para o estudo cruzado de Adeboyeku, na qual foi realizada a análise da modificação mensal (18). Houve variação no tempo de medida da FEV1 a partir do final do estudo: enquanto Jensen (1987), Hodson (2002) e Schuster (2013) aferiram FEV1 ao final do período de tratamento, a média em dias para a aferição de FEV1 no estudo de Taccetti (2012) foi de 54 ± 39 dias, e Proesmans (2013) apresenta a medida um ano após o final do estudo, para um conjunto de 35 pacientes que estavam aptos a realizar o teste (sem especificar o grupo de tratamento).

A caracterização e síntese dos estudos selecionados neste parecer são apresentados nos quadros 3 e 4.

Quadro 3. Caracterização das revisões sistemáticas com metanálise selecionados pela busca estruturada

Estudo/ ano	Critérios de inclusão dos estudos na RS	Metodologia	Número de estudos identificados e incluídos
<p>Smith, 2018 (16)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Pessoas com FC diagnosticadas por características clínicas + teste do suor alterado e/ou mutações no gene CFTR. -Todas as idades e níveis de severidade de doença respiratória foram incluídos -Estudos com antibiótico inalado (qqr dose e método de inalação) com atividade anti- <i>P. aeruginosa</i> administrado por pelo menos 3 meses comparado a placebo, não placebo ou outro tratamento inalado anti-<i>Pseudomonas</i> (onde não foram incluídos antibioticoterapia oral ou IV durante o ensaio). -Desenho randomizado ou quasi-randomizados 	<ul style="list-style-type: none"> -Busca sem restrição de data, linguagem ou status de publicação. -Buscas realizadas nas bases de dados Group's Cystic Fibrosis Trials Register (13/02/2018), Clinicaltrials.gov/ (26/02/2018) e WHO ICTRP (26/02/2018). -Para efeito dicotômico, metanálise com RR (IC95%) -Para dados contínuos mudança relativa média em relação a linha de base de cada grupo ou média pós-tratamento e desvio padrão. Se erro padrão reportado, houve conversão para desvio padrão. Se apropriado, cálculo de diferença média e 95%CI. -Heterogeneidade avaliada por I^2 	<p>-A busca retornou 333 citações de 98 ensaios. Destas, 95 citações correspondentes a 18 ensaios foram incluídas (n=3042), e apenas 5 foram metanalisados (n=1130).</p>
<p>Langton-Hewer, 2017 (18)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Estudos com crianças e adultos com FC (diagnosticados pela clínica + teste de suor e/ou teste genético) com o primeiro isolado positivo para <i>Pa</i> em amostra do trato respiratório ou com amostra positiva após pelo menos 6 meses de amostras negativas que não estavam recebendo terapia supressora de <i>Pseudomonas</i>, como antibiótico inalados diariamente; -Os participantes deveriam estar em um estudo em até 6 meses de acompanhamento a partir do primeiro teste positivo para infecção; -Permitiram-se participantes que receberam algum tipo de terapia de erradicação antes da randomização; -Participantes de todas as idades e severidade da doença. 	<ul style="list-style-type: none"> -Buscas realizadas nas bases de dados Group's Cystic Fibrosis Trials Register (10/10/2016), clinicaltrials.gov/, WHO ICTRP e ISRCTN (19/04/2017). -Para efeito dicotômico, metanálise com OR (IC95%). -Para dados contínuos mudança média em relação a linha de base de cada grupo ou média pós-tratamento e desvio padrão. Efeito conjunto calculado por diferença média e 95%CI. -Metodologia de análise por ITT. -Heterogeneidade avaliada por I^2. 	<p>-A busca retornou 60 ensaios, dos quais 7 foram incluídos (n=744).</p>

Littlewood, 2012 (17)	Pacientes com FC com 6 anos de idade ou mais, com infecção crônica por <i>Pa</i> .	<ul style="list-style-type: none"> -Estudos em inglês; -Base de dados: Medline, Medline in Process, Embase, e Cochrane Library. Free-text e termos thesaurus para: cystic fibrosis, <i>Pseudomonas</i>, intervenções de interesse e randomised controlled study design; -Busca em outubro de 2010, com duas publicações extras adicionadas em janeiro de 2011. 	<ul style="list-style-type: none"> -A busca retornou 413 referências, e 11 estudos foram incluídos (n= 2.197). -A metanálise em rede foi baseada em 7 estudos. -Destes estudos, apenas Hodson 2002 compara colistimetato sódico e Tobra inalada, e Jensen 1987 colistimetato sódico com placebo. Outras comparações são indiretas.
------------------------------	--	---	---

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado. FC: fibrose cística. antibiótico: antibiótico. tratamento: tratamento. Tobra: tobramicina. ITT: intenção de tratar. Cipro: ciprofloxacino. CC: polimixina E + ciprofloxacino. TIS: solução inalatória tobramicina. *Pa*: *Pseudomonas aeruginosa*. IV: intravenoso. ITT-LOCF: ITT, última observação realizada. CDPI: colistimetato sódico pó seco. CFB: mudança em relação ao baseline. TIP: cápsula pó inalatório tobra. %MLB (95% IC) = % da mudança da linha de base.

Quadro 4. Síntese dos ensaios clínicos randomizados selecionados pela busca estruturada

Estudo/ Origem, duração da intervenção e desenho	População	Intervenção e Comparador	Desfechos
<p>Jensen, 1987</p> <p>3 meses</p> <p>ECR duplo-cego, paralelo, controlado por placebo</p>	<p>40 participantes com FC.</p> <p>M/F=20/20</p> <p>Idade: 7-35 anos (média= 13,6 anos)</p> <p>Duração da infecção crônica: 0,9-10,9 anos (média=6,7 anos)</p>	<p>Intervenção: Colistimetato sódico, 1 MU/3mL de água estéril. Inalação 2x ao dia, por 90 dias.</p> <p>n= 20</p> <p>Comparador:</p> <p>Solução salina [0,9%p/v] inalado 2x ao dia, por 90 dias.</p> <p>n= 20.</p> <p>Ambos utilizaram nebulizador Raindrop com 3.0mL de solução.</p>	<p>-Escore clínico para sintomas de exacerbação (maior pontuação=pior estado clínico)</p> <p>-Função pulmonar (FEV1 e FCV)</p> <p>-Cultura de escarro</p> <p>-Sensibilidade bacteriana (teste MIC)</p> <p>-Testes sanguíneos (VSE, CCB)</p> <p>-Avaliações realizadas nos dias 0, 30, 60 e 90.</p>
<p>Valerius, 1991</p> <p>27 meses</p> <p>ECR, aberto, paralelo</p>	<p>Pacientes com FC que nunca tinham recebido quimioterapia anti-<i>Pseudomonas</i></p> <p>26 participantes randomizados</p> <p>Grupo tratamento:</p> <p>M/F= 6/8</p> <p>Idade: mediana (range) em meses</p> <p>103 (36-228)</p> <p>Grupo sem tratamento:</p> <p>M/F= 7/5</p> <p>Idade: mediana (range) em meses</p> <p>129 (23-192)</p>	<p>Intervenção:</p> <p>Colistimetato sódico1MUI + Ciprofloxacino 250-750 mg (de acordo com o peso corporal), ambos 2x ao dia por 3 semanas na entrada do estudo e sempre que houvesse cultura positiva nos meses subsequentes.</p> <p>Comparador:</p> <p>Não-tratamento</p>	<p>-Cultura de escarro mensal até a cronicidade (definida pela presença de <i>Pa</i> em cultura por seis meses consecutivos e/ou o desenvolvimento de anticorpos precipitantes contra <i>Pa</i>)</p>

<p>Hodson, 2002</p> <p>Reino Unido e Irlanda</p> <p>Multicêntrico</p> <p>28 dias</p> <p>ECR aberto, paralelo (estratificado por idade e centro)</p>	<p>Pacientes com FC positivos para <i>P. aeruginosa</i> em cultura de escarro ou garganta nos 12 meses anteriores e cultura de escarro positiva na visita de screening, com FEV1\geq25% pred, habilidade de realizar testes de função pulmonar e de expectorar.</p> <p>126 participantes com FC randomizados, 115 iniciaram tratamento.</p> <p>M/F= 52/63</p> <p>Idade: 7-50 anos</p>	<p>Intervenção 1:</p> <p>Tobramicina 300mg/5mL. Inalação 2x ao dia, por 28 dias.</p> <p>nebulizador Pari LC com compressor CR50.</p> <p>n= 53.</p> <p>Comparador:</p> <p>Colistimetato sódico, 80mg/3mL solução salina. Inalação 2x ao dia, por 28 dias.</p> <p>Nebulizador Ventstream com compressor CR50.</p> <p>n= 62.</p>	<p>-Avaliação clínica (questionário Global Rating of Change)</p> <p>-Função pulmonar (FEV1%pred, % da mudança no FEV1 pred em relação ao início do estudo)</p> <p>-FEV1 pred: comparação da linha de base e 4 semanas.</p> <p>-Broncoespasmo: FEV1 antes e 30 min após uso do medicamento, na primeira e última dose do estudo (reatividade das vias aéreas= perda \geq10% da FEV1 30 min após nebulização)</p> <p>-Amostras de escarro (triagem, -2 semanas, baseline, semana 0, semana 4) para avaliação de densidade, MIC e incidência de outros patógenos</p> <p>-Efeitos adversos acompanhados até a resolução ou semana 8.</p> <p>-Análise ITT para FEV e densidade microbiana (pelo menos uma dose do tratamento).</p>
<p>Adeboyeku, 2006</p> <p>11 meses</p> <p>ECR aberto, cruzado</p>	<p>21 pacientes retirados da população de Hodson et al, 2002</p> <p>M/F= 12/9</p> <p>Idade: média \pmDP</p> <p>Grupo colistimetato-tobra: 30 \pm11,9</p> <p>Grupo tobra-colistimetato</p> <p>30,2\pm6,9</p>	<p>Intervenção 1:</p> <p>Tobramicina 300mg/5mL. Inalação 2x ao dia, por 28 dias.</p> <p>nebulizador Pari LC com compressor CR50.</p> <p>n= 10.</p> <p>Intervenção 2:</p> <p>Colistimetato, 80mg/3mL solução salina. Inalação 2x ao dia, por 28 dias.</p> <p>Nebulizador Ventstream com compressor CR50.</p> <p>n= 11.</p>	<p>-Função pulmonar (FEV1) aferida mensalmente</p> <p>-Dados microbiológicos (amostra de escarro para sensibilidade e cultura) coletados mensalmente;</p> <p>-Efeitos colaterais</p> <p>-Admissões hospitalares</p> <p>-Tratamento antibiótico.</p> <p>-Endpoint primário: taxa de mudança na função pulmonar, % predito.</p>

<p>Taccetti, 2012</p> <p>Itália</p> <p>Multicêntrico</p> <p>28 dias</p> <p>ECR aberto, paralelo</p>	<p>223 pacientes com diagnóstico de FC com seguimento clínico e microbiológico regular com mais de 1 ano de idade com a primeira ou nova infecção por <i>P. aeruginosa</i> foram randomizados por FEV1% e idade, 219 receberam tratamento (2 desistências em cada braço).</p> <p>Braço A</p> <p>M/F: 53/52</p> <p>Idade: 7.45 (1-25.5) (mediana)</p> <p>Braço B</p> <p>M/F: 54/64</p> <p>Idade: 7.64 (1-35.2) (mediana)</p>	<p>Intervenção (braço B):</p> <p>Tobramicina 300mg/5mL ou 300mg/4mL inalada 2x ao dia+ 30 mg/kg/dia de ciprofloxacino oral dividido em duas doses.</p> <p>n= 118.</p> <p>Comparador (braço A):</p> <p>Colistimetato sódico2000000IU inalada 2x ao dia + 30mg/kg/dia de ciprofloxacino oral, dividido em duas doses.</p> <p>n= 105.</p>	<p>-Para objetivo primário</p> <p>Eradicação de <i>P. aeruginosa</i>: avaliada por 3 culturas negativas em 6 meses.</p> <p>-Para objetivo secundário:</p> <p>-Tempo livre de infecção por <i>P. aeruginosa</i>;</p> <p>-Infecção por outras bactérias gram negativas;</p> <p>-Mudança em FEV1.</p>
<p>Proesmans, 2013</p> <p>Europa</p> <p>Unicêntrico</p> <p>3 meses</p> <p>ECR aberto, paralelo</p>	<p>58 pacientes com FC de 0 a 18 anos no momento da inclusão, com a primeira ou nova infecção de <i>P. aeruginosa</i>, sem necessidade de tratamento IV, que não estavam em tratamento com antibiótico anti<i>Pseudomonas</i> e com tempo entre a cultura positiva e o início do tratamento menor que 4 semanas.</p> <p>Colistimetato+ ciprofloxacino (CC)</p> <p>M/F: 15/14</p> <p>Mediana da idade (IQR)= 10,8 (4,7-14,6)</p> <p>Tobramicina (TIS)</p> <p>M/F: 16/13</p> <p>Mediana da idade (IQR)= 8.8 (4,6-11,6)</p>	<p>Intervenção</p> <p>Grupo CC</p> <p>Colistimetato sódico 2MUI inalada 2x ao dia+ 30 mg/kg/dia de ciprofloxacino oral, por 3 meses.</p> <p>n= 29.</p> <p>Comparador</p> <p>Grupo TIS</p> <p>Tobramicina 300mg em solução inalada 2x ao dia, por 28 dias.</p> <p>n= 29.</p>	<p>-Eradicação de <i>Pa</i> ao final do tratamento (28 dias para TIS, 3 meses para CC), avaliado por cultura;</p> <p>-Tempo do final do tratamento até nova cultura positiva para <i>Pa</i>;</p> <p>- Eradicação de <i>Pa</i> 6 meses após o estudo (recorrência);</p> <p>1 ano após o estudo foram calculados: mudança de FEV1% pred em relação ao baseline; -mudança de zscore do IgG, e mudança do zscore do BMI;</p> <p>-<i>Pa</i> status determinado ao final do primeiro e segundo ano do estudo, e reportados como “livre”, “intermitente” ou “crônico”;</p> <p>-Pacientes acompanhados a cada três meses ambulatorialmente, FEV1 e FCV % preditas.</p> <p>-Após a entrada no estudo, nos primeiros 6 meses foram realizadas culturas mensais, após esse período, a cada três meses;</p> <p>-Susceptibilidade dos isolados determinadas por discos de difusão para cepas mucóides e com o sistema Vitek2 para outros fenótipos.</p>

<p>Schuster, 2013</p> <p>Multicêntrico</p> <p>Europa</p> <p>24 semanas</p> <p>ECR, aberto, paralelo</p>	<p>380 pacientes com FC, com idade ≥ 6 anos, com infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> e FEV1 entre 25-75% do predito foram randomizados.</p> <p>Geral: ITT=374; PP=298</p> <p><u>Dados ITT</u> Grupo colistimetato sódico (CDPI) M/F: 103/80 Idade média= 20,3; DP= 9,72; Range= 6-55 ITT=183</p> <p>Grupo tobramicina (TIS) M/F: 101/90 Idade média= 20,9; DP= 9,30; Range= 6-56 ITT=191</p>	<p>Intervenção 1: Grupo CDPI colistimetato sódico em pó inalatório, 1 cápsula 16625 MU, 2x ao dia, por 24 semanas de tratamento contínuo. n= 183.</p> <p>Comparador: Grupo TIS Tobramicina 300mg/5mL, 2x ao dia, em 3 ciclos de 28 dias com/ 28 dias sem o medicamento. Nebulizador PARI LC Plus com compressor compatível. n= 191.</p>	<p>-Eficácia medida pela mudança média na FEV1% predito do baseline a semana 24.</p> <p>-Suscetibilidade de isolados do trato respiratório ao colistimetato sódico e a tobramicina (MIC, MIC 50 e MIC 90).</p> <p>-Função pulmonar: mudança no FCV (L), FEV1 e FEF 25-75 (ambos L/s), acessada por pessoal de apoio cegado para o tratamento.</p> <p>-Aderência à medicação do estudo (medicação usada e não usada).</p> <p>-Tratamento na visão do paciente (escala de 5 pontos, considerando tempo de administração, facilidade de uso e conveniência).</p> <p>-Preferência do paciente (escala de cinco pontos, somente para os pacientes randomizados que usaram a colistina inalada que já tinham utilizado as duas medicações no estudo no passado).</p> <p>-QoL com o questionário FC revisado (CFQ-R, validado na União Europeia para línguas e ranges de idade).</p> <p>-Exacerbação pulmonar: duas categorias: 1) protocolo-definida, se pelo menos 4 dos sintomas descritos no protocolo estavam presentes, e não-protocolo-definida: menos de 4 sintomas presentes (sem descrição dos sintomas).</p>
--	---	--	--

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; FC: fibrose cística; antibiótico: antibiótico; tratamento: tratamento; DP: desvio padrão; MIC: concentração inibitória mínima; VSE: velocidade de sedimentação eritrocitária; CCB: contagem de células brancas. Tobra: tobramicina. ITT: intenção de tratar. PP: per-protocolo; CC: polimixina E + ciproflaxacina. TIS: solução inalatória tobramicina. Pa: *Pseudomonas aeruginosa*. IV: intravenoso. ITT-LOCF: análise ITT com dados não normais transformados logaritmicamente. CDPI: colistimetato sódico pó seco inalado. * A denominação *Pseudomonas cepacia* foi utilizada até 1992, atualmente denomina-se *Burkholderia cepacia*.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com metanálise e dos ECRs foi realizada através do uso das ferramentas AMSTAR 2 (26) e ROB 2 (27), respectivamente.

7.1 Análise de risco de viés dos estudos incluídos

A análise da qualidade metodológica, AMSTAR 2, para as RS com meta-análise classificou dois estudos como sendo de qualidade moderada (16, 18) e um com qualidade criticamente baixa (17). O principal problema esteve relacionado à ausência da análise de viés de publicação, que em alguns casos pode ter ocorrido pela baixa quantidade de estudos selecionados (as revisões sistemáticas com metanálise selecionadas incluíram menos de 10 estudos). O estudo considerado como contendo qualidade criticamente baixa possui uma série de problemas, incluindo a ausência de protocolo prévio, de caracterização da qualidade dos estudos primários, de lista de referências contendo motivos claros para a exclusão dos estudos não-selecionados, ausência de descrição clara de quantas pessoas realizaram a extração de resultados, além de ausência de declaração de conflito de interesses (17).

Questões	Littlewood, 2012	Hewer, 2017	Smith, 2018
1. As perguntas de pesquisa e critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes da PICO?	Sim	Sim	Sim
2. O relatório da revisão contém uma declaração explícita que os métodos da revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Não	Sim	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos delineamentos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Não	Não
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia de busca abrangente da literatura?	Não	Sim	Sim
5. Os autores da revisão fizeram a seleção de estudos em duplicata?	Sim	Sim	Sim
6. Os autores da revisão fizeram a extração de dados em duplicata?	Não	Sim	Sim
7. Os autores da revisão providenciaram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não	Sim	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhe adequado?	Sim	Sim	Sim
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim

10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim
11. Se foi realizada metanálise, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados?	Não	Sim	Sim
12. Se foi realizada metanálise, os autores da revisão avaliaram o potencial impacto do risco de viés em estudos individuais nos resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não	Não	Não
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés em estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão?	Não	Sim	Sim
14. Os autores da revisão providenciaram uma explicação satisfatória para, e discussão de, qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não	Sim	Sim
15. Se foi realizada síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram investigação adequada do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutiram seu potencial impacto nos resultados da revisão?	Não	Não	Não
16. Os autores da revisão relataram, qualquer potencial conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que eles possam ter recebido para fazer a revisão?	Não	Sim	Sim

Os ECRs selecionados apresentaram design paralelo (20–25) ou do tipo cruzado (19). Os estudos tiveram risco de viés incerto, ROB 2 (27), no processo de randomização por descreverem apenas que os estudos foram randomizados ou randomizados em blocos de tamanho fixo (Figura 2 e Figura 3). Apenas um estudo foi classificado como tendo baixo risco de viés de seleção, o qual descreveu um processo de randomização gerado por software estatístico com blocos permutados de tamanho 10, estratificados de acordo com idade e FEV1. Este mesmo estudo foi o único que reportou haver a separação de indivíduos responsáveis pela randomização daqueles responsáveis pela atribuição de tratamento (cegamento) (24). Em sua maioria, os estudos eram do tipo aberto (20,22–24). Proesmans (2013) referem que os assessores responsáveis por medir o desfecho FEV não estavam cientes do tratamento recebido pelos participantes; e o estudo realizado por Jensen (1987) utilizou um sistema duplo-cego, mas os autores não especificam quem recebeu o cegamento. Os autores deste PTC avaliaram o impacto do cegamento por desfecho, segundo o manual de utilização da ferramenta ROB 2 (27). Medidas objetivas, como cultura bacteriana positiva e negativa, e medidas numéricas de função pulmonar foram classificadas como tendo baixo risco de viés (desde que suficientemente descritas e/ou apoiadas em

diretrizes consolidadas) mesmo na ausência de cegamento, enquanto desfechos subjetivos ou não claramente descritos foram classificados como tendo alto risco de viés de performance e detecção.

O único ECR cruzado selecionado para leitura foi classificado com alto risco de viés, e não foi incluído na avaliação de desfechos (19). Além do fator qualidade do estudo, a inclusão deste estudo traria alguns vieses técnicos, uma vez que os desenhos cruzados provavelmente são inapropriados para avaliar terapias antibióticas na FC. Primeiro, porque o curso da doença pulmonar na FC é instável, com um padrão progressivo de deterioração e exacerbações que causam deterioração temporária pulmonar. Segundo, porque o tratamento das exacerbações com tratamento antibiótico, fisioterapia ou outras terapias adjuvantes pode levar a um efeito de transferência (*carry-over*), sendo que o benefício fisioterápico e de outros adjuvantes provavelmente persistirá com o tempo (16).

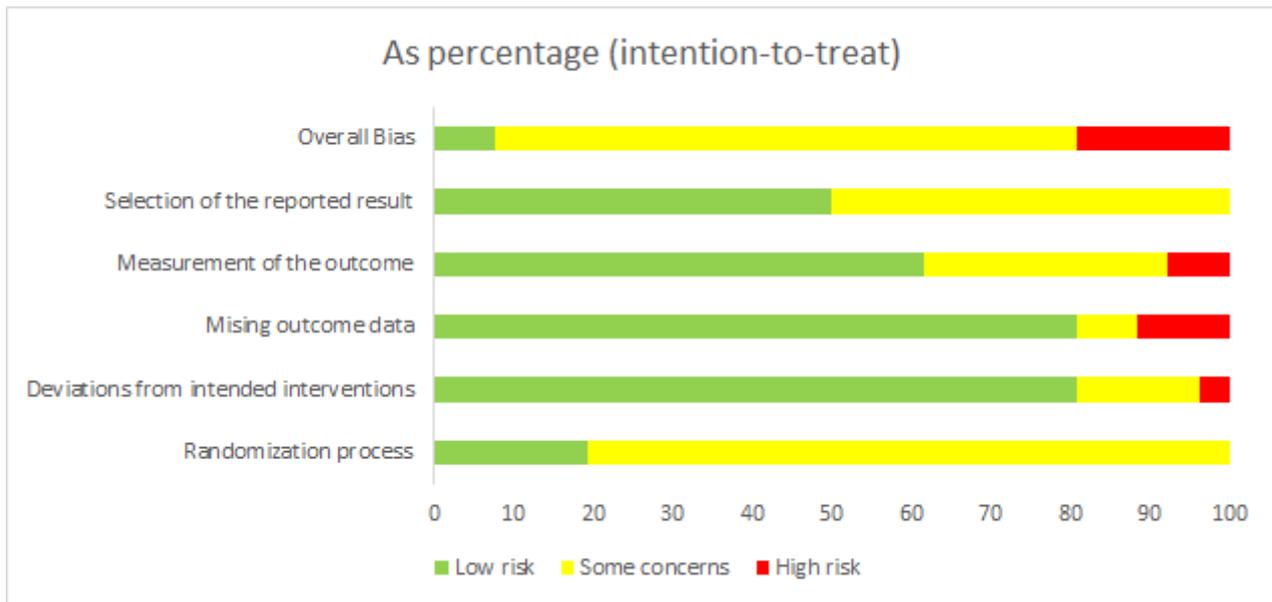
Figura 2 – Resultados da avaliação do risco de viés através da ferramenta ROB-2.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
1	Hosdon, 2002	Tobramicina 300mg/5mL. Inalação 2x ao dia, por 28 dias.	Colistin, 80mg/3mL solução salina. Inalação 2x ao dia, por 28 dias.	FEV1%	1	?	+	+	+	+	!
1,1				Broncoespasmo	1	?	+	+	+	?	!
1,2				Densidade bacteriana (baseline vs semana 4)	1	?	+	-	?	?	-
1,3				Melhora clínica	1	?	+	+	-	?	-
1,4				EA	1	?	+	+	-	?	-
2	Jensen, 1987	Colistin, 1 MU/3mL de água estéril. Inalação 2x ao dia, por 90 dias.	Placebo: Solução salina [0,9%p/v] inalado 2x ao dia, por 90 dias.	Função pulmonar	1	?	?	+	+	?	!
2,1				Avaliação clínica	1	?	?	+	?	?	!
2,2				MIC	1	?	?	+	+	?	!
3	Schuster, 2013	Colistimetato em pó 1 cápsula 16625 MU, 2x ao dia, por 24 semanas de tratamento contínuo.	Tobramicina 300mg/5mL, 2x ao dia, em 3 ciclos de 28 dias com/ 28 dias sem o medicamento.	FEV1%	1	?	+	+	+	+	!
3,1				MIC	1	?	+	+	+	+	!
3,2				Qualidade de vida	1	?	+	+	?	+	!
3,3				EA	1	?	+	+	?	+	!
3,4				Média de dias até a próxima exacerbação	1	?	+	+	?	+	!
3,5				Não-inferioridade	1	?	+	+	+	+	!
4	Proesmans, 2013	Colistimetato sódico 2MUI inalada 2x ao dia + 30 mg/kg/dia de ciprofloxacino oral, por 3 meses.	Tobramicina 300mg em solução inalada 2x ao dia, por 28 dias.	Erradicação de Pa ao final do estudo	1	?	+	+	+	+	!
4,1				Pa status	1	?	+	?	+	+	!
4,2				Tempo até a recorrência	1	?	+	+	+	+	!
4,3				Tto adicional por atb IV	1	?	-	-	?	?	-
4,4				Função pulmonar	1	?	+	-	+	+	-
4,5				Não inferioridade	1	?	+	+	+	?	!
5	Taccetti, 2012	Colistin 2000000IU inalada 2x ao dia + 30mg/kg/dia de ciprofloxacino oral, dividido em duas doses.	Tobramicina 300mg/5mL ou 300mg/4mL inalada 2x ao dia + 30 mg/kg/dia de ciprofloxacino oral dividido em duas doses.	Erradicação de Pa	1	+	+	+	+	+	+
5,1				Primeira infecção x infecção prévia	1	+	+	+	?	?	!
5,2				Tempo livre de infecção	1	+	+	+	+	+	+
5,3				FEV1 mudança da linha de base	1	+	+	?	+	?	!
5,4				Exacerbação que levou a descontinuação	1	+	+	+	?	?	!
6	Valerius, 1991	1MUI colistin 2 x ao dia + Ciprofloxacina (200-700mg), ambos 2x ao dia, por 13 semanas.	Placebo	Desenvolvimento de infecção crônica	1	?	?	+	+	?	!

+ Low risk
? Some concerns
- High risk

Legenda: EA: eventos adversos; MIC: concentração inibitória mínima; Pa: *Pseudomonas aeruginosa*; Tratamento: tratamento; Antibiótico: antibiótico; IV: infusão intravenosa; FEV1%: volume expiratório forçado em 1 segundo.

Figura 3. Sumário da avaliação do risco de viés dos ECR através da ferramenta Rob-2 (27).



8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

8.1. Erradicação de *P. aeruginosa*

Dois estudos avaliaram o uso de colistimetato sódico e tobramicina em pacientes com a primeira infecção por *P. aeruginosa* (22,24). Taccetti (2012) não verificou diferenças ($p=0,81$) na erradicação de *P. aeruginosa* em pacientes tratados com tobramicina (100/147) ou colistimetato sódico (92/134) ao final dos 28 dias de tratamento (OR=0,9; 95% CI= 0,52-1,55). Também não houve diferença no número de pacientes livres do patógeno aos 60 dias (tobramicina=92/108; colistimetato=84/97; RR= 1,017; 95% IC: 0,91 – 1,136), 120 dias (tobramicina=80/108, colistimetato=69/97; RR= 0,96; 95% IC: 0,811 – 1,137) e 180 dias (tobramicina= 77/108, colistimetato=66/31; RR= 0,954; 95% IC: 0,796 – 1,144) dias de seguimento do estudo. Os autores reportam análise estatística apenas para 180 dias após o término do tratamento (HR= 0,95; 0,58 – 1,56; $p=0,85$) (24).

Já Proesmans (2013) compararam erradicação de *P. aeruginosa* ao final do tratamento com colistimetato sódico (em conjunto com ciprofloxacino) por três meses e monoterapia de tobramicina por 28 dias, e os resultados não demonstraram diferenças significativas (tobramicina 23/29 (79,3%) vs. colistimetato sódico 26/29 (89,7%); RR= 0,88 (CI 95%= 0,71-1,11). O mesmo resultado se manteve aos seis meses após entrada dos pacientes no estudo (tobramicina= 13 vs colistimetato sódico =19; $p=0,78$) (22). O estudo de Jensen (1987), o qual difere dos estudos supracitados por avaliar pacientes com infecção crônica, menciona apenas que não houve erradicação em nenhum dos grupos avaliados (colistimetato sódico= 18 vs placebo= 11) (21).

Dois estudos avaliaram a não inferioridade do tratamento com colistimetato sódico em comparação com a tobramicina (21,22), uma vez que os estudos utilizaram desfechos primários distintos para avaliação de não inferioridade, eles serão tratados de forma separada.

O estudo de Proesmans (2013) utilizou o desfecho de erradicação de *P. aeruginosa* para calcular o desfecho não inferioridade. Os autores utilizaram uma taxa de erradicação estimada de 80% e 74 - 90% para os tratamentos colistimetato sódico e tobramicina, respectivamente, e definiram como equivalência entre os tratamentos uma diferença inferior a 0,15, para um poder e significância estatística de 80% e 5%, respectivamente. Assumindo uma hipotética erradicação de *P. aeruginosa* inicial de 83% e 89% para colistimetato sódico e tobramicina, respectivamente, o número de participantes calculado para cada braço do tratamento foi de 34. Após um período de seis anos, os autores randomizaram 29 pacientes em cada braço do estudo que possibilitou encontrar uma taxa de erradicação de 89,7% e 79,3% para colistimetato sódico e tobramicina, respectivamente, ao final de tratamento.

8.2. Melhora da função pulmonar

O trabalho de Jensen (1987) foi o único que comparou pacientes que receberam colistimetato sódico (n=18) e placebo (n=11), e relata que ambos os grupos diminuíram FEV1% ao longo dos 90 dias de tratamento. No grupo tratado com colistimetato sódico, os valores absolutos de FEV1% foram superiores ($11\% \pm 6$ vs. $17\% \pm 11$) mas sem diferença estatística significativa (21).

Na comparação de pacientes tratados com colistimetato sódico e tobramicina, os trabalhos de Hodson (2002) e Adeboyeke (2006) demonstraram melhora na FEV1% média em relação à linha de base para o grupo tratado com tobramicina. Hodson (2002) descreve uma melhora significativa no grupo tratado com tobramicina (n=50; $6,7\% \pm 15,12$; $p=0,006$), mas não para o grupo tratado com colistimetato sódico (n=59; $0,37\% \pm 18,78$; $p=0,473$). A diferença entre os dois grupos foi significativa ($p=0,008$) (19). Adeboyeke (21 participantes randomizados, 15 completaram), em uma extensão do trabalho do Hodson, realiza um estudo randomizado do tipo cruzado, no qual relata uma queda de $-0,88\%$ ao mês na FEV1% dos pacientes no período de tratamento com colistimetato sódico, e um aumento de $0,35\%$ ao mês na FEV1% dos pacientes enquanto tratados com tobramicina, o que levou a uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,0002$) (19).

Taccetti (2012) indica que não houve diferença estatística ($p=0,18$) das médias de FEV1% entre os grupos tratados com colistimetato sódico ($2,15\% \pm 8,5$) ou tobramicina ($4,55\% \pm 11,54$). Entretanto, este trabalho possui subgrupos baseados na FEV1% na linha de base, e indica um possível benefício para os pacientes com FEV1 $\geq 70\%$ do predito (OR=2,14; 95% IC= 0,99 a 4,67; $p=0,07$) (24).

Os estudos de Schuster (2013) e Proesmans (2013) diferem dos estudos anteriores pelo tempo da medição e pela medida dos resultados (22,23). Enquanto os estudos anteriores apresentam médias e desvio padrão, Proesmans (2013) expressa a mudança em relação à linha de base por mediana e desvio padrão. Um ano após o final do estudo, os autores relatam que não houve diferença entre os grupos para os 35 participantes avaliados (mediana = -1; 95% CI= -9%; 8%). Não há informação sobre quantos pacientes foram avaliados em cada braço do estudo (22). Schuster (2013), por sua vez, apresenta comparações ajustadas para os tratamentos ao final do período de administração do antibiótico, tanto na população *intention-to-treat* (n=373) (ITT=-0,97; 95%CI=-2,74 a 0,86) quanto na população *per protocol* (n=298)

($PP=-1,10$; 95% IC= $-3,07$ a $0,96$). Ambas são transformadas logaritmicamente, e os resultados são expressos em média (DP) do log (ITT= $0,964\pm 0,1994$ vs. $0,986\pm 0,1898$; para colistimetato sódico em pó inalatório e tobramicina inalada, respectivamente; $PP= 0,974 \pm 0,2040$; $0,997\pm 0,1957$, idem) (23). Tanto o estudo de Schuster quanto o estudo de Proesmans não indicam superioridade de um tratamento em relação ao outro.

O estudo de Schuster (2013) utilizou o desfecho mudança em relação a linha de base do valor de FEV1% predito. Utilizando dados prévios que demonstram que tobramicina é 6% superior ao placebo, os autores definiram não inferioridade como o limite inferior do intervalo de confiança de 95% da colistimetato sódico não sendo inferior a -3%. O nível de significância do teste assumido foi de 5% e o desvio padrão de 16%, o que resultou em um tamanho de amostra calculado de 162 pacientes em cada braço de tratamento. Com um número de participantes de 183 e 190 para os braços de tratamento com colistimetato sódico e tobramicina, respectivamente, a comparação ajustada entre tratamentos foi de $-0,97$ (ITT; 95%CI= $-2,74$ a $0,86$), com o limite inferior do intervalo de confiança de 95% dentro do previamente estabelecido.

8.3. Exacerbações durante e ao final do tratamento

O estudo de Schuster (2013) avaliou o desfecho de exacerbação respiratória aguda ao final do tratamento. Em protocolo de estudo (28), exacerbação foi definida como a apresentação de pelo menos quatro sintomas (entre os seguintes: mudança, aumento da purulência ou volume no aparecimento de escarro; aumento de tosse produtiva, dispneia ou frequência respiratória; descobertas físicas progressivas (crepitações, ronco e troca de ar) na auscultação do tórax; nova intrusão (infiltrados) em raio-X torácico; cansaço e diminuição da tolerância ao exercício; febre definida como $\geq 38^{\circ}\text{C}$; deterioração de 10% do maior escore de FEV1 obtida nos últimos seis meses; diminuição de apetite; aparecimento de novo patógeno clinicamente importante no escarro). Os autores também apresentaram dados para o desfecho exacerbação não-definida em protocolo, onde os pacientes apresentariam um número de sintomas inferior a quatro (23).

O tempo médio em dias para a primeira exacerbação definida em protocolo foi de 66,09 (DP= 47,907; $n=57/183$) e 59,88 (DP= 46,473; $n=50/191$) para os grupos tratados com colistimetato sódico e tobramicina (RR= 1,19; 95% IC= 0,863 - 1,64), respectivamente. Para exacerbações não-definidas em protocolo, o tempo médio em dias foi de 83,32 (DP= 53,567, $n=22/183$) e 67,06 (DP= 43,452; $n=32/191$) para os grupos tratados com colistimetato sódico e tobramicina (RR= 0,718; 95% IC= 0,434 - 1,187), respectivamente. No geral, o tempo médio foi de 63,70 (DP= 46,603; $n=69/183$) e 59,39 (DP= 43,457; $n=75/191$) dias para os grupos tratados com colistimetato sódico e tobramicina (RR= 0,96; 95% IC= 0,743 - 1,241), respectivamente (23).

O estudo de Taccetti (2012) descreve dados de exacerbações, definida como a utilização de antibióticos anti-*Pseudomonas* via intravenosa ou quinolonas via oral por sete dias ou mais, que resultaram em descontinuação de pacientes do estudo. Os autores relatam que cinco e quatro pacientes descontinuaram por exacerbação nos grupos tobramicina e colistimetato sódico, respectivamente (RR= 0,899; 95%IC= 0,248 - 3,26) (24).

8.4. Melhora clínica e qualidade de vida

Dois estudos reportaram desfechos relacionados a melhora clínica dos pacientes ao longo do estudo (19,20). O estudo de Jensen (1987) utilizou diferentes sinais e sintomas clínicos (entre os seguintes: tosse, expectoração, dispneia, crepitações, ronco, troca de gases, condição geral, apetite e efeito do tratamento) para classificar os pacientes através de uma escala de -2 até 3, onde os níveis inferiores relacionam com um bom estado clínico e níveis altos indicam exacerbação pulmonar. Os resultados do estudo demonstraram que pacientes que receberam três meses de tratamento com colistimetato sódico apresentavam um score significativamente menor que pacientes no grupo placebo (1.8 vs. 4.7; $p < 0.01$) (20). Hodson (2002), por sua vez, avaliaram melhora clínica através do questionário “*Global rating of change questionnaire*”, aplicado para os pacientes e investigadores. Os achados dos estudos apontaram que, após quatro semanas de tratamento, a percentagem de pacientes que demonstraram uma melhora na condição clínica era estatisticamente superior no grupo tobramicina em relação ao grupo colistimetato sódico (39,6% vs. 16,1%, respectivamente; $p = 0.006$) (20).

O estudo Schuster (2013) avaliou a qualidade de vida dos pacientes através do questionário “*The Cystic Fibrosis Questionnaires*” no início e final do estudo (23). O estudo reporta que não houve diferença significativa no escore do questionário entre os grupos avaliados, mas que a média ajustada observada está em favor da colistimetato sódico ($p = 0.091$). O questionário é composto por doze domínios diferentes que avaliam diferentes aspectos, sendo “carga de tratamento” (do inglês *treatment burden*) o único a demonstrar diferença estatística, favorecendo o colistimetato sódico (5,62 vs. 2,75 para colistimetato sódico e tobramicina, respectivamente; $p < 0.001$).

8.5. Status de *P. aeruginosa*

O trabalho de Proesmans (2013) utilizou o status de *P. aeruginosa* para classificar os pacientes nas categorias livre, intermitente e crônica aos 12 e 24 meses de seguimento. Aos 12 meses de seguimento, o grupo tratado com colistimetato sódico apresentava 13 pacientes em cada uma das categorias livre e intermitente, e nenhum paciente com infecção crônica, já o grupo tratado com tobramicina apresentava 13 pacientes na categoria livre, 8 na intermitente e 1 apresentando infecção crônica. As diferenças observadas não foram significativamente diferentes ($p = 0,461$). O estudo reporta dados de 47 pacientes com 24 meses de seguimento, contudo não é apresentado uma análise estatística (colistimetato sódico apresentava 14 pacientes na categoria livre, 6 intermitente, e três pacientes com infecção crônica, já o grupo tratado com tobramicina apresentava 13 pacientes na categoria livre, 9 na intermitente e 2 apresentando infecção crônica). Os autores também reportam dados sobre a recorrência de *P. aeruginosa*, onde medianas de nove (IC 95% = 0,0 - 19,0) e cinco meses (CI 95% = 1,7 - 8,3) foram observadas para os grupos colistimetato sódico e tobramicina, respectivamente ($p = 0.608$). Os autores também não observaram diferenças entre os grupos em relação ao número de dias em tratamento com outros antibióticos durante o estudo (dados absolutos não reportados) (22).

O estudo de Valerius (1991) avaliou o tratamento com colistimetato sódico em pacientes com primeira infecção com *P. aeruginosa* com o intuito de prevenir a evolução da contaminação para o estágio crônico. Ao final de um período

de 27 meses de acompanhamento, os pacientes tratados com colistimetato sódico apresentaram uma percentagem estatisticamente inferior de infecção crônica que o grupo placebo (7/12 no grupo placebo vs 2/14 no grupo colistimetato, $p < 0,05$) (25).

8.6. Resistência de *P. aeruginosa*

As informações sobre o desfecho resistência de *P. aeruginosa* aos antibióticos testados foram reportados em três estudos, contudo houve grande heterogeneidade na forma como os dados foram apresentados e avaliados, impossibilitando que eles fossem agrupados. O estudo de Jensen (1987) avaliou a resistência à colistimetato sódico por meio da média geométrica (mg/ml) da MIC ao longo de quatro pontos durante o estudo (dias 0, 30, 60 e 90). Não houve desenvolvimento de resistência ao antibiótico durante o estudo (range de 0,28 – 0,44 vs 0,26 – 0,37 para colistimetato sódico e placebo, respectivamente) (21). Já o estudo de Hodson (2002) definiu resistência através do ponto de corte de MIC ≥ 4 mg/l, para ambos os tratamentos, para comparar a mudança, em relação a linha de base, da percentagem de pacientes resistentes. Os autores reportam que houve um aumento não significativo da percentagem de pacientes que apresentaram resistência ao tratamento com tobramicina (38% para 49%), enquanto para colistimetato sódico as percentagens se mantiveram constantes (34%) (20). Por fim, o estudo de Schuster (2013) definiu que doses ≤ 4 mg/L indicavam susceptibilidade e >4 mg/L resistência para o antibiótico colistimetato sódico; já doses ≤ 2 mg/L indicavam susceptibilidade e ≥ 8 mg/L resistência para tobramicina; os autores avaliaram MIC50 e MIC90 ao longo do estudo (24 semanas no total). Os resultados demonstram que os valores médios de MIC50 (0,38 mg/L) foram constantes para colistimetato sódico e variaram entre 1 – 1,5 mg/L para tobramicina; já os resultados de MIC90 variaram de 0.5 - 1 mg/L para colistimetato sódico, e de 8 - 96 mg/L para tobramicina, com a maioria dos valores do último observados dentro do range 12 - 16 mg/L (23).

8.7. Eventos adversos

Quatro estudos reportam EAs como causa da descontinuação do tratamento, com mais eventos adversos no grupo tratado com colistimetato sódico (OR=2,161; IC95%=1,074-4,349). Entretanto, o estudo de Schuster é com colistimetato sódico em pó inalatório, e excetuando-se este estudo, e considerando apenas o uso de colistimetato sódico e tobramicina nebulizados, a probabilidade de eventos adversos é menor OR=0,528 (IC95%=0,152-1,833).

O estudo de Taccetti (2012) descreve dados apenas sobre eventos adversos (EA) que ocasionaram em descontinuação de pacientes do estudo, os autores reportam que a percentagem desses eventos foi de 2,5% e 1,9% nos grupos tobramicina (vômitos=02; chiado=01) e colistimetato sódico (vômitos=01; fotossensibilidade=01), respectivamente (24). O trabalho de Hodson (2002) descrevem dados de EA relacionados aos tratamentos em um período de quatro semanas, em que as incidências observadas não foram estatisticamente significativas entre os braços do estudo (percentagem pacientes >1 EA, 64,20% e 50% para tobramicina e colistimetato sódico, respectivamente). Além disso, os autores também reportam que dois e três pacientes do grupo colistimetato sódico e tobramicina, respectivamente,

apresentaram EA que levaram a descontinuação do estudo (20). O estudo de Jensen (1987) relata que um paciente do grupo colistimetato sódico desenvolveu um ataque de asma em função de uma infecção por *Aspergillus fumigatus* e outro paciente do grupo placebo desenvolveu como EA tosse irritativa após cada sessão de inalação; ambos os pacientes foram descontinuados (21).

Por fim, o estudo de Schuster (2013) descreveu que EA foram similares em ambos os grupos de tratamento e que 95% destes foram classificados nas categorias leves a moderados (entre os mais comuns foram citados a tosse, gosto anormal, dispneia, infecção do trato respiratório inferior e irritação da garganta). A incidência de EA relacionado ao tratamento foi superior no grupo colistimetato sódico (153/186, 81,8% vs. 90/193, 46,6% no grupo tobramicina). A incidência de EA grave, foi superior no grupo que recebeu tobramicina (6,2% vs. 4,3% no grupo colistimetato sódico). Os dois óbitos descritos pelos autores foram no grupo tobramicina, mas não foram relacionados ao tratamento. Os autores também reportam que EAs foram a principal razão para descontinuação de pacientes do estudo, onde o tratamento com colistimetato sódico pó inalatório apresentou 22 casos e o grupo tobramicina apresentou 5 casos (OR=5,044; IC95%=1,868-13,62) (23).

8.8. Limitações gerais das evidências

Com relação aos estudos do tipo RS com meta-análise selecionados, foi observada a utilização de critérios de inclusão específicos e relacionados às características da população que diminuíram a abrangência da informação sumarizada e, em último aspecto, reduziram a seleção a estudos únicos do tipo ECR e, assim, excluindo outras fontes de informação relevantes para responder a pergunta PICO pretendida por esse PTC.

Com os estudos do tipo ECR selecionados, foram observados que a maior parte é do tipo aberto, sem processo de randomização claramente definido e sem clareza quanto ao cegamento dos avaliadores que coletaram os desfechos. Além disso, os estudos utilizados apresentam diferenças importantes entre as formulações, doses e combinações, além dos distintos tempos de administração, dos antibióticos avaliados, bem como variações nos tempos de seguimento e avaliação de desfechos. Ademais, houve diferenças na linha de base da população em relação a infecção prévia por *P. aeruginosa* e desfechos avaliados por meio de diferentes critérios, principalmente clínicos, muitas vezes não especificados. Todas essas diferenças tornam o processo de unificação dos dados difícil e até mesmo inadequado, e estas devem ser consideradas na análise das medidas sumarizadas, quando houver.

Além das limitações supracitadas, a maior parte dos estudos envolveu poucos participantes, com exceção do estudo de Taccetti (2012) e Schuster (2013). Os intervalos de confiança são amplos, ou seja, há grande imprecisão nos resultados reportados e os próprios desfechos algumas vezes são medidos somente em um tempo de seguimento variável, como por exemplo, um ano após a intervenção ou com uma média de dias cujo DP excede 30 dias. Um estudo com um número de participantes grande reportou resultados em escala logarítmica.

A caracterização do fenótipo mucóide de *P. aeruginosa* é realizada apenas nos estudos de Taccetti (2012) e Proesmans (2013), sendo a ausência dessa informação uma importante limitação dos estudos inseridos neste PTC, uma vez que essa característica do patógeno está relacionada a um pior prognóstico para pacientes com FC.

Ademais, cabe destacar que, apesar de haver autorização da ANVISA para a formulação de colistimetato sódico associado à polimixina E, e esta formulação ser do interesse dos especialistas, parte da pergunta PICO e da estratégia de busca, não foram encontrados estudos com esta formulação. Logo, os estudos que compõe o presente PTC foram com a formulação de colistimetato sódico sozinha ou em associação com ciprofloxacino.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos desfechos de interesse. A avaliação da qualidade do desfecho foi realizada considerando-se como risco de viés as avaliações obtidas com a aplicação do ROB 2.

Quadro 5. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE

			Avaliação da Qualidade				Nº de pacientes		Efeito			
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Colistimetato sódico	Tobramicina ou placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Qualidade da evidência	Importância

Erradicação de *P. aeruginosa* ao final do tratamento (primeira ou nova infecção)

2 (Taccetti, Prosman)	ECR	Não grave	Grave ²	Não grave	Grave ⁸	-	92/134 (68,65%)	100/147 (68,02%)	RR=1.009 (0,861-1,184)	RAR: -0.6% (-11.517 - 10.258) NTT= -159 (10 a -9)	⊕⊕○○ BAIXO	crítico
--------------------------	-----	-----------	--------------------	-----------	--------------------	---	--------------------	---------------------	---------------------------	--	---------------	---------

Melhora da função pulmonar

4** (Jensen, Hodson, Taccetti e Schuster)	ECR	Grave ¹	Grave ³	Não grave	Grave	-	<p>Jensen: valores médios da diferença de FEV1% entre o dia 0 e o dia 90 dias foram inferiores no grupo colistimetato, indicando uma menor deterioração da função pulmonar sem diferença estatística significativa.</p> <p>Colistimetato sódico(n=18) =11% ± 6 vs. Placebo (n=11) = 17% ± 11.</p> <p>Hodson: diferença média em relação à linha de base Tobramicina (n=50) = 6,7%±15,12; p=0,006;</p> <p>Colistimetato sódico (n=59) = 0,37%±18,78; p=0,473;</p>		<p>⊕○○○ MUITO BAIXA</p>		importante
--	-----	--------------------	--------------------	-----------	-------	---	--	--	-----------------------------	--	------------

							<p>Entre os grupos p=0,008.</p> <p>Taccetti: diferença média em relação à linha de base aferidas em um tempo médio de 54 (± 39) dias.</p> <p>Colistimetato sódico (n=105) = 2,15% $\pm 8,5$ vs. Tobramicina (n=118) = 4,55% $\pm 11,54$; p=0,18</p> <p>Schuster: Utiliza população com dados transformados logaritmicamente = Média \pm DP log</p> <p>População ITT</p> <p>Colistimetato sódico pó inalatório (n=183) = 0,964 $\pm 0,1994$</p> <p>Tobramicina inalada (n=191) = 0,986 $\pm 0,1898$</p> <p>Comparação entre tratamentos ajustada = -0,97; 95% CI = -2,74 a 0,86.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Não inferioridade - FEV1%

1 (Schuster)	ECR	Não grave	Não se aplica	Não grave	Grave ^{5,9}	<p>Usa colistimetato sódico em pó inalatório</p> <p>Utiliza população com dados transformados logaritmicamente, resultados de Média \pm DP log</p> <p>População ITT:</p> <p>Colistimetato sódico pó inalatório (n=183) = 0,964 $\pm 0,1994$</p> <p>Tobramicina inalada (n=191) = 0,986 $\pm 0,1898$</p> <p>Comparação entre tratamentos ajustada = -0,97; 95% CI = -2,74 a 0,86.</p>	<p>⊕⊕⊕○</p> <p>MODERADO</p>	importante
-----------------	-----	-----------	---------------	-----------	----------------------	---	-----------------------------	------------

Não inferioridade - Erradicação no final do tratamento

1 (Proesmans)	ECR	Grave ⁶	Não se aplica	Não grave	Grave ⁸	-	26/29 (89,65%)	23/29 (79,31%)	RR=1,13 (0,904- 1,1413)	RAR= - 10.29% (- 28.79 - 8.1) NTT= -10 (13 a -4)	⊕⊕○○ BAIXO	crítico
------------------	-----	--------------------	---------------	-----------	--------------------	---	-------------------	-------------------	-------------------------------	--	-------------------	---------

Exacerbações ao final do tratamento*

1 (Schuster)	ECR	Alto ⁴	Não se aplica	Não grave	Grave ⁸	Usa colistimetato sódico em pó inalatório	69/183 (37,7%)	75/191 (39,26%)	RR=0,96 (0,7431- 1,241)	RAR: 1.6% (-8.301 - 11.425) NTT= 65 (9 a -13)	⊕⊕○○ BAIXO	não importante
-----------------	-----	-------------------	---------------	-----------	--------------------	--	-------------------	--------------------	-------------------------------	---	-------------------	-------------------

Exacerbações durante o tratamento

1 (Taccetti)	ECR	Não grave ⁷	Não se aplica	Não grave	Grave ⁸	-	4/105 (3,8%)	5/118 (4,2%)	RR= 0,899 (0,248- 3,26)	RAR: 0,4% (-4,731- 5,587) NTT=234 (18 a 22)	⊕⊕⊕○ MODERADO	não importante
-----------------	-----	---------------------------	---------------	-----------	--------------------	---	-----------------	-----------------	-------------------------------	--	----------------------	-------------------

CI: Intervalo de confiança; EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio.

*Os autores não reportam o tempo de seguimento, mas o tempo máximo até a primeira exacerbação aguda foi de 169 dias.

** Proesmans avalia FEV um ano após o final do estudo, para 35/58 participantes. Não menciona quantos participantes por grupo, apenas que não há diferença estatística entre eles

- 1- Taccetti 2012 realizou espirometria em 128/223 (57,3%) participantes, e não explicita o tipo de análise. Jensen 1987: 18/20 completaram o estudo no grupo colistimetato sódico, 11/20 completaram no grupo placebo. Todos, exceto estudo de Taccetti possuem problemas na randomização (rebaixado em um nível).
- 2- Diferença nos tempos de administração do colistimetato sódico. Proesmans tem como comparador tobramicina em monoterapia, enquanto Taccetti usa tobramicina +ciprofloxacino (rebaixado em um nível).
- 3- Diferença nos tempos, doses, formas de administração do colistimetato sódico (Hodson e Jensen 1MUI; Taccetti 2 MUI+ ciprofloxacino). Diferença no comparador (Hodson usa placebo, Taccetti tobramicina + ciprofloxacino, Hodson e Schuster, monoterapia). Diferença nos tempos de administração do antibiótico e tempo de avaliação do desfecho em relação ao final do tratamento (descritos na tabela 1).
- 4- O estudo de Schuster considera dois tipos de exacerbação: para pacientes que apresentam pelo menos 4 sintomas protocolares, e para pacientes com menos de 4 sintomas protocolares. O número geral é apresentado, mas não representa a soma dos eventos descritos. A descrição é pobre, e a discrepância não é justificada (rebaixado em dois níveis). Além disso, o trabalho de Taccetti não define os critérios que foram considerados para definição de exacerbação.
- 5- Limite inferior estabelecido não foi cruzado. Não-inferioridade confirmada na população ITT. Na população PP não foi confirmada (limítrofe para não inferioridade).
- 6- Proesmans recrutou 29 dos 34 participantes para o tamanho ideal para cada braço no estudo.
- 7- Só reporta exacerbações que levaram à descontinuação do estudo
- 8- Amplitude do intervalo de confiança do efeito absoluto
- 9- Utilização de escala logarítmica

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com relação aos desfechos considerados críticos para responder à pergunta PICO desse PCT, não houve diferença entre os grupos colistimetato sódico e tobramicina quanto à erradicação de *P. aeruginosa* (nível de evidência GRADE: baixo). Um estudo confirmou a não inferioridade do tratamento com colistimetato e ciprofloxacino em comparação com a tobramicina em 28 dias (nível de evidência GRADE: moderado).

Uma vez que ambas as medidas de não inferioridade utilizam critérios distintos para a avaliação do desfecho, impossibilitando a condução de meta-análise, é importante ressaltar que esses dados devem ser interpretados com cuidado e sempre a luz dos riscos de viés identificados.

Para o desfecho de melhora da função pulmonar, que é considerado importante, devida atenção é necessária pois foi observada grande heterogeneidade no momento da coleta do desfecho e na apresentação dos resultados, o que impossibilitou a condução de meta-análise entre os ECR inseridos nesse documento. Resumidamente, um estudo descreve dados que indicam uma melhora não significativa no grupo colistimetato sódico em relação ao grupo placebo (21); um estudo descreve dados que indicam que o grupo tobramicina inalatória é estatisticamente superior ao tratamento com colistimetato sódico inalatório (20); um estudo não encontrou diferença entre colistimetato sódico e tobramicina inalatória (24); um estudo conclui que colistimetato sódico pó inalatório é não inferior ao tratamento com tobramicina inalatória (23). Dessa forma, não é possível tirar conclusões definitivas sobre a melhora da função pulmonar e a certeza na evidência foi muito baixa. Ademais, cabe destacar que a não inferioridade do tratamento com colistimetato sódico em comparação com a tobramicina não foi comprovada, uma vez que o limite estabelecido não foi cruzado.

Os critérios utilizados por dois trabalhos para definição de exacerbações são distintos e impossibilitaram que fossem agrupados: enquanto um deles avalia exacerbações que levaram à descontinuação do tratamento, o outro avalia a ocorrência das exacerbações após o final do tratamento, objetivando avaliar se uma estratégia em especial aumentaria o tempo até a próxima exacerbação. As exacerbações que levaram a descontinuação do tratamento não foram diferentes entre os grupos tratados com colistimetato sódico ou tobramicina (nível de evidência GRADE: moderado), bem como a incidência de eventos ao longo do estudo (nível de evidência GRADE: baixo). Por sua vez, o desfecho de erradicação de *P. aeruginosa* ao final do tratamento de pacientes com primeira ou nova infecção apresentou um nível de evidência baixo, em função de problemas com os itens inconsistência e imprecisão.

As evidências reunidas nesse PTC não apontam diferenças entre os tratamentos com colistimetato sódico e tobramicina em relação a ocorrência de EAs. A incidência superior de EAs que ocasionaram nas descontinuações de pacientes no grupo colistimetato sódico quando comparado com tobramicina está, provavelmente, relacionada aos dados descritos pelo trabalho de Schuster (2013). Este estudo é o único a avaliar a colistimetato sódico na formulação de pó inalatório, que é reconhecidamente menos tolerada pelos pacientes em função da ocorrência de irritabilidade na garganta e tosse, que estão entre os principais eventos relatados pelos participantes do estudo supracitado.

Ademais, cabe destacar que o presente PTC tem diversas limitações. Em primeiro lugar, a exclusão de estudos considerados de baixa qualidade pode ter afetado a conclusão dos efeitos das intervenções. Ademais, alguns estudos



disponíveis são antigos, o que pode afetar a conclusão pois o rigor metodológico de ensaios clínicos evoluiu com o tempo. As evidências disponíveis são de baixa qualidade, e é possível que a estratégia de busca, por ser pouco sensível, tenha perdido estudos relevantes. Destaca-se porém, que a inclusão de três revisões sistemáticas podem ter amenizado o efeito da pouca sensibilidade da estratégia de busca, uma vez que seria possível identificar a perda de quaisquer estudos relevantes.

Por fim, dada a significativa heterogeneidade entre os estudos no que se refere a doses, forma farmacêutica do colistimetato, tempos de tratamento, entre outras, além da imprecisão associada às estimativas, não é possível afirmar se um tratamento é melhor do que outro. Na maioria dos desfechos, isto é, erradicação de *P. aeruginosa*, melhora da função pulmonar, exacerbação durante e depois do tratamento e resistência bacteriana, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Observou-se alguma diferença entre os tratamentos quanto aos desfechos de melhora da qualidade de vida, infecção crônica com *P. aeruginosa* e incidência de eventos adversos. Dessa maneira, não é possível concluir acerca da superioridade, tampouco acerca da não inferioridade entre os tratamentos colistimetato sódico (associado ou não ao ciprofloxacino) e a tobramicina.

11. REFERÊNCIAS

1. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(7):680–9.
2. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014 May 1;13:S23–42.
3. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34(2):91–100.
4. REBRAFC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística. REBRAFC_2017_EN.pdf. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017_EN.pdf 5. Athanzio RA, Silva Filho LVRF da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017 Jun;43(3):219–45.
6. Prado ST do. O Papel da Fisioterapia na Fibrose Cística. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)* [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 5];10(4). Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8884>
7. Rowbotham NJ, Palser SC, Smith SJ, Smyth AR. Infection prevention and control in cystic fibrosis: a systematic review of interventions. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2019 May 4;13(5):425–34.
8. Govan JR, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev*. 1996 Sep;60(3):539–74.
9. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2003 Mar 1;2(1):29–34.
10. Promixin: Colistimeto sódico. [bula de medicamento]. Juliana Paes de O. Rodrigues. São Paulo: Zambom Laboratórios Farmacêuticos Ltda; 2019. [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#
11. Colis-Tek: Colistimetato sódico. [bula de medicamento]. Raísa Ogawa Cavalcanti. São Paulo: Opem Representação Importadora Exportadora e Distribuidora Ltda; 2020. [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#

12. Colistimetato sódico: Genérico. [bula de medicamento]. Sidnei Bianchini Junior. Cosmópolis: Antibióticos do Brasil Ltda; 2018. [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 217 p.
14. Nacional I. PORTARIA CONJUNTA Nº 8, DE 15 DE AGOSTO DE 2017 - Imprensa Nacional [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico_1ed.pdf
16. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 30;3:CD001021.
17. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp M-M, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012 Sep;11(5):419–26.
18. Langton Hower SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Apr 25 [cited 2020 Sep 30];2017(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478104/>
19. Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistimetato sódico in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006 Dec;5(4):261–3.
20. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistimetato sódico in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002 Sep;20(3):658–64.
21. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistimetato sódico inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 1987 Jun;19(6):831–8.



22. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Jan;12(1):29–34.
23. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):344–50.
24. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012 Oct;67(10):853–9.
25. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991 Sep 21;338(8769):725–6.
26. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 21;358:j4008.
27. 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 (Clinical research ed)*. 2019 28;366:l4898.
28. Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-003675-36/BE#summary>

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Minimização

Colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por
Pseudomonas aeruginosa

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica (AE) do colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) e infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) considerando o contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AE foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências econômicas do colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com manifestações pulmonares de FC com infecção por *Pseudomonas aeruginosa* no Sistema Único de Saúde (SUS). A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AE.

3. INTRODUÇÃO

O Parecer técnico científico não permitiu conclusões definitivas acerca da equivalência, superioridade ou não inferioridade dos tratamentos. O desfecho crítico erradicação da *P. aeruginosa* teve RR=1,009 (IC 95%: 0,861 – 1,184), com baixa qualidade da evidência, avaliado pela ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), com o intervalo de confiança cruzando a linha de não efeito e considerando que novas evidências podem alterar essa conclusão. O desfecho importante de melhora da função pulmonar foi inconclusivo e com muito baixa qualidade da evidência, avaliado pela GRADE, sendo que o limite de não inferioridade pré-estabelecido não foi alcançado. Logo, não foi possível concluir com certeza pela não inferioridade entre os tratamentos tobramicina e colistimetato sódico. Da mesma forma, as estimativas dos desfechos de exacerbação durante e ao final do tratamento cruzaram a linha de não efeito, não demonstrando diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos com baixa e moderada qualidade da evidência, respectivamente. Alguns dos estudos incluídos demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos individualmente. Entretanto, as medidas sumárias não sustentaram as diferenças encontradas.

A aplicabilidade das avaliações econômicas do tipo análise de custo-minimização (ACM) é restrita aos casos em que é possível gerar evidência sem ambiguidade de equivalência clínica entre os tratamentos (1). Particularmente, seria o caso de usar ensaios de não inferioridade e trocar análises de superioridade para não inferioridade em casos apropriados (1). Dessa forma, essa metodologia deveria ser adotada somente quando os desfechos em saúde demonstram ser “idênticos ou similares” (1). Para essa análise ser apropriada, é necessário haver evidência clínica de alta qualidade provando a equivalência entre dois tratamentos (1). Nesse contexto, cabe destacar que a evidência clínica disponível no presente relatório não provém de ensaios clínicos de equivalência, e que entre os dois estudos de não inferioridade encontrados, apenas um deles comprovou a não inferioridade entre os tratamentos para o desfecho de melhora da função pulmonar. Entretanto, os achados também não comprovam superioridade de um tratamento em relação a outro, de forma a extrair dados de efetividade ou de utilidade para a elaboração de um estudo de custo efetividade.

Dessa forma, para cumprir a legislação que prevê a necessidade de avaliação econômica de tecnologias avaliadas pela Conitec em comparação a tecnologias já incorporadas, quando cabível (2), realizou-se uma ACM, reconhecendo-se as limitações tanto da evidência clínica disponível, quanto do modelo econômico em questão. A ACM foi conduzida no software Microsoft Excel®, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde (3). As características principais da análise estão no quadro 1.

Quadro 1: Características principais da avaliação econômica: análise de custo-minimização.

Antecedentes e objetivos	<p>A apresentação clínica da fibrose cística (FC) é classicamente uma combinação de doença pulmonar, insuficiência pancreática exócrina e elevação da concentração de sódio e cloreto no suor. A doença pulmonar é maior causa de morbimortalidade na FC e a infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>) está associada a um maior risco de morte. Esta infecção deve ser tratada assim que identificada com o objetivo de erradicar a bactéria e retardar a cronificação da infecção e a deterioração pulmonar decorrente desta. O tratamento desta condição é longo e episódios de reinfecção não são infrequentes, o que aumenta o risco de surgimento de resistência aos antimicrobianos. Um outro desafio desta condição é ter opções terapêuticas eficazes e seguras no tratamento da infecção por <i>P. aeruginosa</i> nestes pacientes. A tobramicina é um dos antimicrobianos mais utilizados nesta situação, sendo o colistimetato uma opção mencionada frequentemente na literatura, ao primeiro.</p> <p>Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado com o objetivo de o colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com fibrose cística e infecção por <i>P. aeruginosa</i>, comparando-se este com o tratamento atualmente oferecido pelo SUS com tobramicina. Segundo as evidências obtidas para a elaboração deste PTC a efetividade e a segurança destes dois medicamentos no tratamento desta doença, neste grupo de pacientes, são semelhantes.</p>
População-alvo	Pacientes com FC e infecção por <i>P. aeruginosa</i> .
Tipo de avaliação	Custo-minimização.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Colistimetato sódico versus Tobramicina
Horizonte temporal	Quatro semanas, período correspondente ao tratamento da infecção por <i>P. aeruginosa</i> , não complicada em pacientes com FC.
Taxa de desconto	Não se aplica, pois o horizonte temporal foi de quatro semanas.
Medidas de efetividade	Não se aplica.
Estimativa de custos	Custos diretos médicos, verificados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais, por meio do Banco de Preços em Saúde. Os custos da consulta e dos exames não foram considerados, uma vez que são os mesmos independentemente do tratamento medicamentoso utilizado.
Moeda	Reais (R\$). Não houve emprego de valores financeiros internacionais no estudo.
Modelo escolhido	Não se aplica.
Escolha do desfecho de saúde	Custo do tratamento completo.
Pressupostos	Descritos em detalhes abaixo.
Métodos analíticos	Não se aplica.
Parâmetros do estudo	Não se aplica.
Custos e desfechos incrementais	O custo incremental com a adoção do regime de contendo colistimetato em relação ao regime de base otimizado atualmente adotado, com tobramicina.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

Este documento se refere à avaliação do medicamento colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) e infecção por *P. aeruginosa*.

4.2 Perspectiva

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

4.3 Comparadores

O esquema terapêutico seguiu as recomendações das bulas dos medicamentos registradas no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (4-6). Assim, as intervenções utilizadas na análise de custo-minimização foram:

1 - Regime com colestimetato: colistimetato sódico (2.000.000 UI duas vezes ao dia), por 21 dias associado a ciprofloxacino oral por 14 dias na dose de 1500mg/ dia.

2- Regime com tobramicina: Tobramicina inalatória (300 mg, duas vezes ao dia), por 28 dias.

4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de quatro semanas (28 dias), o tempo recomendado para tratamento da infecção por *P. aeruginosa* não complicada em pacientes com FC.

4.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto não foi aplicada, posto que o horizonte temporal que envolveu a aferição de custos foi de apenas quatro semanas.

4.6 Desfechos de saúde

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

4.7 Estimativa de recursos e custos

Para avaliar o custo dos medicamentos utilizou-se os valores do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais, obtidos através do Banco de Preço em Saúde (7). Os custos estimados para uso no modelo econômico estão na tabela 1, abaixo.

Tabela 1: Custos estimados para aplicação no modelo econômico.

	Apresentação	Custo mínimo / unidade(R\$)	Quantidade de unidades mensais	Custo mensal Tratamento (R\$)	Descrição das fontes
Tratamento com Tobramicina (por 28 dias)	Solução para inalação-ampola 300mg	13,62	56	762,72	BPS-SIASG
Tratamento com Colistimetato sódico (por 28 dias)	Pó liofilizado-frasco ampola, 2.000.000UI	21,14	42	887,88	BPS-SIASG
Tratamento com Ciprofloxacina* (por 3 semanas)	Comprimidos 500mg	0,13	42	5,46	BPS-SIASG

*Dose recomendada na FC é de 25-50mg/kg (6), para fins de cálculo foi utilizada a dose diária máxima: 1.500mg. Todos os pacientes que utilizam o colistimetato tem que utilizar o ciprofloxacino, conforme esquema explicitado no item 4.3 'comparadores'.

4.8 Eficácia

No que se refere ao desfecho crítico, isto é, erradicação de *P. aeruginosa*, os ensaios de superioridade incluídos não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, uma vez que o intervalo de confiança ultrapassou a linha de não efeito. Isso comprova que os estudos falharam em demonstrar superioridade de um tratamento em relação ao outro. O estudo de não inferioridade demonstrou não inferioridade de colistimetato sódico + ciprofloxacino em relação à tobramicina, entretanto não alcançou o poder estatístico pré-especificado. Quanto aos outros desfechos considerados importantes e não importantes, houve diferenças pontuais em algumas estimativas, entretanto, como não foi possível a compilação de dados em uma meta-análise os resultados também foram inconclusivos. Dessa forma, não seria possível realizar um estudo de custo-efetividade, pois seria errôneo considerar que houve superioridade de benefício clínico de um tratamento em relação ao outro, sendo que essa conclusão não foi apoiada nas evidências angariadas no PTC. Por outro lado, também pode ser equivocado realizar uma análise de custo-minimização ao considerar que as eficácias dos tratamentos são equivalentes. Uma vez que houve somente dois estudos de não inferioridade, com desfechos primários diferentes e somente um deles comprovou a hipótese. É possível considerar que não haveria grande diferença em utilidade entre os tratamentos, ambos nebulizados, sendo que o colistimetato deve ser associado com ciprofloxacino, mas a utilização da tobramicina também prevê a possibilidade de associação. Seria adequado considerar que a síntese de evidências simplesmente não foi robusta para suportar uma avaliação econômica. Entretanto, como a

legislação prevê a realização dessa avaliação por meio do decreto no. 7.646 de 2011 (2), para fins de comparação e conclusões com ressalvas, por causa das incertezas associadas, realizou-se uma análise de custo-minimização.

4.9 Pressupostos

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

- Assumiu-se que os pacientes elegíveis a utilizar o colistimetato sódico teriam sua evolução clínica semelhante ao observado nos indivíduos com FC e *P. aeruginosa* tratados com o esquema ofertado no SUS com tobramicina;
- Assumiu-se que os pacientes tratados com colistimetato sódico, associariam ciprofloxacino oral por 14 dias, conforme recomendação a bula do medicamento, na dose de 1500mg/ dia(6);
- As doses empregadas foram: colistimetato sódico 2.000UI, duas vezes ao dia, ciprofloxacino 1500mg ao dia e tobramicina 300mg, duas vezes ao dia;
- Assumiu-se que os pacientes concluíram seus tratamentos no período de 28 dias.

5. RESULTADOS

Os resultados da ACM, avaliando ambos os esquemas terapêuticos, são apresentados na Tabela 2. A partir destes, é possível se concluir que o custo do esquema terapêutico mensal com colistimetato teria custo R\$ 130,62 maior do que aquele com a tobramicina, considerando o curso de tratamento mensal, o que corresponde a uma exacerbação.

Considerando os valores máximos praticados em compras públicas na Tabela 3, o custo incremental por curso de tratamento seria de R\$ 9.617,86. Por outro lado, considerando os valores de médias ponderadas na Tabela 4, a análise indica economia de R\$ 323,82 por curso mensal de tratamento.

Tabela 2: Custo das estratégias por curso de tratamento, considerando valores mínimos de aquisição.

Estratégia	Custo mensal	Custo Incremental
Tobramicina (atual)	R\$ 762,72	R\$ 130,62
Colistimetato sódico (nova)*	R\$ 893,34	

*. Todos os pacientes que utilizam o colistimetato tem que utilizar o ciprofloxacino no esquema de tratamento já explicitado no item 4.3 'comparadores'.

Tabela 3. Custos das estratégias considerando valores máximos dos tratamentos.

	Valor máximo- R\$ (unitário)	Custo mensal de tratamento	Custo incremental	Fonte
Tobramicina	22,00	R\$ 1.232,00	R\$ 10.849,86 – R\$ 1.232	BPS-SIASG

Colistimetato sódico	22,54	R\$ 946,68	=	BPS-SIASG
Ciprofloxacina	235,79	R\$ 9.903,18	R\$ 9.617,86	BPS-SIASG

Tabela 4. Custos das estratégias considerando valores de média ponderada dos tratamentos.

	Média ponderada – R\$ (unitário)	Custo mensal de tratamento	Custo incremental	Fonte
Tobramicina	21,99	R\$ 1.231,44	R\$ 907,62 – R\$ 1.231,44	BPS-SIASG
Colistimetato sódico	21,42	R\$ 899,64	=	BPS-SIASG
Ciprofloxacina	0,19	R\$ 7,98	- R\$ 323,82	BPS-SIASG

6. LIMITAÇÕES

A limitação mais importante da presente análise é a pouca robustez das evidências, o que não permite conclusões definitivas acerca da equivalência, superioridade ou não inferioridade dos tratamentos. O desfecho crítico erradicação da *P. aeruginosa* teve baixa certeza da evidência, com o intervalo de confiança cruzando a linha de não efeito. Entretanto, também não foi possível comprovar a superioridade de um tratamento em relação ao outro, o que também não seria suficiente para embasar uma avaliação de custo efetividade. Cabe destacar, ainda que a qualidade da evidência foi de muito baixa a moderada pela avaliação GRADE, houve inconsistência nos resultados, o tamanho amostral dos estudos era pequeno e o risco de viés era moderada a alto. Dessa forma, seria necessário produção de evidências mais robustas para certificar qual seria a avaliação econômica mais apropriada.

Considerando essas incertezas, a ACM indicou que o custo do esquema terapêutico mensal com colistimetato teria custo R\$ 130,62 maior do que aquele com a tobramicina, considerando os menores custos praticados. Por outro lado, considerando os valores de médias ponderadas, a análise indica economia de R\$ 323,82 por curso mensal de tratamento, e considerando os valores máximos, o custo incremental por curso de tratamento seria de R\$ 9.617,86.

7. REFERÊNCIAS

1. Haycox A, Walker A. What is cost-minimisation analysis? What is.? Ser - Heal Econ. 2009;
2. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Decreto no. 7.646, de 21 de dezembro de 2011. 2011.
3. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília. 2014.
4. Antibióticos do Brasil. Bula de medicamento: colistimetato de sódio, pó para solução injetável ou inalatória 1.000.000 e 2.000.000 UI. 2018. 9 p.
5. Opem Representação Importadora Exportadora e Distribuidora Ltda. Bula de medicamento: Tobramicina, solução para nebulização 300mg/5ml. 2015. 10 p.
6. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Bula de medicamento: cloridrato de ciprofloxacino, comprimido revestido 500mg. 2015. 20 p.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS. 2021.

Análise de Impacto Orçamentário Incremental

Colistimetato sódico para pacientes com manifestações pulmonares de Fibrose Cística com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*

Brasília – DF
Novembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário (AIO) do colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) e infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) considerando o contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AIO foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências orçamentárias do colistimetato sódico para o tratamento de pacientes com manifestações pulmonares de FC com infecção por *Pseudomonas aeruginosa* no SUS. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AIO.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do colistimetato sódico para o tratamento da infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) em pacientes com Fibrose Cística (FC), comparado ao regime de tratamento baseado na tobramicina. O modelo de AIO estático foi desenvolvido no software Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA).

4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu premissas da diretriz metodológica de AIO do Ministério da Saúde (MS) (1).

4.1 Perspectiva

Perspectiva do SUS.

4.2 Horizonte temporal

Foi feita uma AIO da possível incorporação do colistimetato sódico ao longo de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (1).

4.3 Preço proposto para incorporação

O medicamento em questão tem compras realizadas pelo governo federal registradas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde. O menor preço da ampola de colistimetato sódico em pó com 2.000.000 unidades internacionais (UI), no SIASG é R\$ 21,14 nos últimos 18 meses (2). A formulação de 2.000.000 UI foi eleita ao invés de 1.000.000 UI por ser recomendada para pacientes maiores de dez anos de idade (3). O esquema terapêutico com colistimetato sódico inclui a associação de ciprofloxacino via oral, medicamento pertencente à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Uma consulta efetivada também no SIASG, para a apresentação de comprimido de 500mg encontrou menor preço praticado de R\$ 0,13 nos últimos 18 meses (2).

4.4 Custos de tratamento

Os custos considerados na presente AIO foram somente os custos diretos com aquisição dos medicamentos, uma vez que os demais procedimentos são os mesmos, como consulta especializada e exame de cultura de escarro. O tratamento medicamentoso seguiu as bulas indexadas no Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (4-6).

4.4.1 Esquema colistimetato sódico (novo)

Estimou-se o custo de um ano de tratamento com base na premissa de que cada paciente teria duas exacerbações, e, por consequência, dois regimes de tratamento ao ano. O esquema de tratamento proposto consiste de colistimetato sódico (2.000.000 UI duas vezes ao dia, isto é, duas ampolas por dia), por 21 dias associado a ciprofloxacino oral por 14 dias na dose de 1500mg/ dia (três comprimidos de 500mg ao dia), conforme as bulas dos medicamentos (4,6), os custos anuais estão previstos na Tabela 1.

Tabela 1: Custos diretos do cenário proposto.

Aspectos monetários	Quantidade anual	Consumo anual (unidades/ano)	Custo mínimo/ unidade(R\$)	Custo anual
Tratamento medicamentoso com Colistimetato sódico (por 28 dias) Pó-frasco ampola, 2.000UI	2 ampolas/ dia x 21 dias			
	=			
	42 ampolas/mês	84	R\$ 21,14	R\$ 1.771,76
	X			
	2 exacerbações anuais			R\$ 1.786,68
Tratamento medicamentoso com Ciprofloxacina Comprimido 500mg	3 comprimidos/ dia x 14 dias			
	=			
	42 comprimidos/ mês	84	R\$ 0,13	R\$ 10,92
	X			
	2 exacerbações anuais			

4.4.2 Esquema Tobramicina (atual)

Da mesma forma, estimou-se o custo de um ano de tratamento com base na premissa de que cada paciente teria duas exacerbações, e, por consequência, dois regimes de tratamento ao ano. O cenário base é o tratamento já presente no SUS, isto é, tobramicina inalatória (300mg, duas vezes ao dia, por 28 dias), conforme a bula do medicamento (5), os custos anuais estão previstos na Tabela 2.

Tabela 2: Custos diretos do cenário base.

Aspectos monetários	Quantidade anual	Consumo anual (unidades/ano)	Custo mínimo/ unidade(R\$)	Custo anual
---------------------	------------------	------------------------------	----------------------------	-------------

Tratamento medicamentosos com Tobramicina (por 28 dias) Solução para inalação-ampola 300mg

2 ampolas/ dia x 28 dias

=

56 ampolas/ mês

112

R\$ 13,62

R\$ 1.525,44

X

2 exacerbações anuais

4.5 População

A população de base assumida para os cálculos foi extraída da Sala Aberta de Situação em Saúde (Sabeis) (7). Em relação ao PCDT da FC, os últimos dados disponíveis são de junho de 2019. O número de usuários por trimestre foi 7.941, a média destes três meses indica 2.647 usuários ao mês ou 31.764 usuários ao ano. Destaca-se que, apesar de a SABELS possuir dados sobre alfadornase e enzimas pancreáticas dispensadas, não há dados sobre frequência de uso de tobramicina. Portanto, nem todos esses usuários fizeram uso do antibiótico. Dessa forma, para essa estimativa, utilizou-se o Registro Brasileiro de Fibrose cística (REBRAFC) (8). Segundo este, havia, em 2017 (último ano com dados disponíveis), 5.128 pessoas com FC cadastradas, e 3.378 tinham acompanhamento registrado para aquele ano. Destes, 23,4% haviam realizado tratamento para erradicação da *P. aeruginosa*. Assumiu-se um número constante de pessoas ao longo do ano, em acompanhamento no programa de assistência farmacêutica do PCDT da FC. Sendo assim, calculou-se 23,4% de 31.764 (número de pacientes ao ano), obtendo-se o valor de 7.433 pacientes com infecção aguda por *P. aeruginosa* em 2019. Para calcular a população de interesse em 2022, aplicou-se as taxas de crescimento da população brasileira, ano a ano, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (9). O sumário dos dados utilizados para a avaliação orçamentária se encontra nas *Tabela 3* e *4*. Considerou-se dois diferentes cenários, com taxas de *market share*, de 30% - 50% no primeiro ano, chegando a 50% e 70% no último ano (incrementos anuais de 5%) para uso do colistimetato. A proporção de pacientes em uso de tobramicina reduziria proporcionalmente.

Tabela 3: Parâmetros utilizados na AIO.

Aspectos epidemiológicos	Parâmetro	Considerações	Descrição das fontes
Usuários ativos do PCDT Fibrose Cística	31.764	7.941 por trimestre; o que dá 2.647 por mês x 12 = 31.764 ao ano	SABELS
Tratamento para erradicação de <i>P. aeruginosa</i>	23,40%	Não se aplica	REBRAFC
Pop. De interesse	7433	Em 2019	Cálculo

Tabela 4: População de interesse ano a ano.

Anos	Taxa de crescimento geométrico (%)	População pela REBRAFC
2017	0,80	Não se aplica
2018	0,82	Não se aplica
2019	0,79	Não se aplica
2020	0,77	7.490
2021	0,74	7.545
2022	0,71	7.598
2023	0,68	7.650
2024	0,65	7.699
2025	0,62	7.747
2026	0,59	7.792

4.6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Como análise de sensibilidade, considerou-se a população do DATASUS (10). A partir de dados de autorização de internação hospitalar (AIH) para tratamento da fibrose cística com manifestações pulmonares, equivalente a 873 pacientes, aplicou-se a proporção de pacientes que fizeram tratamento para erradicação de *P. aeruginosa* da REBRAFC (8). Para os anos subsequentes, aplicou-se a taxa de crescimento geométrico estimada para cada ano pelo IBGE. Os cálculos utilizados estão dispostos nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Parâmetros usados na análise pela população do DATASUS.

Aspectos epidemiológicos	Parâmetro	Considerações	Descrição das fontes
Número de pessoas internadas no SUS para tratar fibrose cística com manifestações pulmonares em 1 ano	873	AIH aprovadas segundo Região Procedimento: 0303140020 TRATAMENTO DA FIBROSE CISTICA COM MANIFESTACOES	DATASUS

PULMONARES
Período: 2020

Tratamento para erradicação de <i>P. aeruginosa</i>	23,40%	REBRAFC
Pop. De interesse	204	Em 2020

Legenda: SUS = Sistema Único de Saúde; AIH = autorização de internação hospitalar; Pop = população; REBRAFC = Rede Brasileira de Fibrose Cística.

Tabela 6: Estimativa da população de interesse a partir de dados do DATASUS.

Anos	Taxa de crescimento geométrico (%)	População pelo DATASUS
2017	0,80	Não se aplica
2018	0,82	Não se aplica
2019	0,79	Não se aplica
2020	0,77	204
2021	0,74	206
2022	0,71	207
2023	0,68	209
2024	0,65	210
2025	0,62	211
2026	0,59	213

5. RESULTADOS

As estimativas de custo incremental com a incorporação de colistimetato sódico estão descritas nas tabelas 7 e 8. Considerando o market share de 30% no primeiro ano, com aumento de 5% ao ano de 2022 a 2026, o custo incremental em cinco anos seria de R\$ 4.028.071,52. Da mesma forma, com o market share de 50% no primeiro ano, com aumento de 5% ao ano de 2022 a 2026, o custo incremental em cinco anos seria de R\$ 6.038.937,80.

Tabela 7: Market share início de 70% tobramicina: 30% colistimetato sódico.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Custo total do caso base com tobramicina	R\$ 11.590.834,35	R\$ 11.669.376,58	R\$ 11.744.922,44	R\$ 11.817.470,50	R\$ 11.886.932,73	R\$ 58.709.536,60
Cenário proposto - tobramicina	R\$ 8.113.584,04	R\$ 7.585.094,78	R\$ 7.046.953,46	R\$ 6.499.608,78	R\$ 5.943.466,36	
Cenário proposto - colistimetato	R\$ 4.072.748,57	R\$ 4.783.737,55	R\$ 5.502.522,03	R\$ 6.228.574,83	R\$ 6.961.317,71	
Custo total do cenário proposto com colistimetato sódico - 30%	R\$ 12.186.332,61	R\$ 12.368.832,33	R\$ 12.549.475,49	R\$ 12.728.183,61	R\$ 12.904.784,07	R\$ 62.737.608,11
Custo incremental	R\$ 595.498,26	R\$ 699.455,75	R\$ 804.553,06	R\$ 910.713,10	R\$ 1.017.851,34	R\$ 4.028.071,52

Tabela 8: Market share início de 50% tobramicina: 50% colistimetato sódico.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Custo total do caso base com tobramicina	R\$ 11.590.834,35	R\$ 11.669.376,58	R\$ 11.744.922,44	R\$ 11.817.470,50	R\$ 11.886.932,73	R\$ 58.709.536,60
Cenário proposto - tobramicina	R\$ 5.795.417,17	R\$ 5.251.219,46	R\$ 4.697.968,97	R\$ 4.136.114,68	R\$ 3.566.079,82	
Cenário proposto - colistimetato	R\$ 6.787.914,28	R\$ 7.517.301,87	R\$ 8.253.783,05	R\$ 8.996.830,31	R\$ 9.745.844,79	

Custo total do cenário proposto com colistimetato sódico - 50%	R\$ 12.583.331,45	R\$ 12.768.521,33	R\$ 12.951.752,02	R\$ 13.132.944,99	R\$ 13.311.924,61	R\$ 64.748.474,40
Custo incremental	R\$ 992.497,10	R\$ 1.099.144,75	R\$ 1.206.829,59	R\$ 1.315.474,48	R\$ 1.424.991,88	R\$ 6.038.937,80

Análise de Sensibilidade

Como análise de sensibilidade, calculou-se novamente o impacto orçamentário incremental a partir de dados de interação do DATASUS. Novamente, considerou-se *market share* no primeiro ano de 30% e de 50%. Uma vez que a população estimada por meio de dados de interação foi menor do que aquela do SABELS, o custo incremental ao final de cinco anos foi menor, com menor custo incremental no cenário com 30% de *market share* para o colistimetato no primeiro ano. Os dados estão dispostos nas tabelas 9 e 10.

Tabela 9: *Market share* no início de 70% tobramicina e 30% de colistimetato sódico.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Custo total do caso base com tobramicina	R\$ 316.141,94	R\$ 318.284,19	R\$ 320.344,72	R\$ 322.323,48	R\$ 324.218,07	R\$ 1.601.312,41
Cenário proposto - tobramicina	R\$ 221.299,36	R\$ 206.884,73	R\$ 192.206,83	R\$ 177.277,91	R\$ 162.109,04	
Cenário proposto - colistimetato	R\$ 111.084,90	R\$ 130.477,24	R\$ 150.082,21	R\$ 169.885,42	R\$ 189.871,10	
Custo total do cenário proposto com colistimetato sódico - 30%	R\$ 332.384,26	R\$ 337.361,97	R\$ 342.289,04	R\$ 347.163,33	R\$ 351.980,14	R\$ 1.711.178,73
Custo incremental	R\$ 16.242,31	R\$ 19.077,77	R\$ 21.944,32	R\$ 24.839,85	R\$ 27.762,07	R\$ 109.866,32

Tabela 10: *Market share* no início de 50% tobramicina e 50% de colistimetato sódico.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Custo total do caso base com tobramicina	R\$ 924.416,64	R\$ 1.551.372,48	R\$ 2.556.637,44	R\$ 4.135.467,84	R\$ 6.567.019,20	R\$ 15.734.913,60
Cenário proposto - tobramicina	R\$ 462.208,32	R\$ 698.117,62	R\$ 1.022.654,98	R\$ 1.447.413,74	R\$ 1.970.105,76	
Cenário proposto - colistimetato	R\$ 541.364,04	R\$ 999.379,46	R\$ 1.796.685,41	R\$ 3.148.398,16	R\$ 5.384.160,18	
Custo total do cenário proposto com colistimetato sódico - 50%	R\$ 1.003.572,36	R\$ 1.697.497,07	R\$ 2.819.340,38	R\$ 4.595.811,91	R\$ 7.354.265,94	R\$ 17.470.487,66
Custo incremental	R\$ 79.155,72	R\$ 146.124,59	R\$ 262.702,94	R\$ 460.344,07	R\$ 787.246,74	R\$ 1.735.574,06

6. LIMITAÇÕES

Existem limitações que dizem respeito à fidedignidade e precisão de dados epidemiológicos, de registros ou de estudos em geral, essenciais nos cálculos de impacto orçamentário pois estimam aspectos como população de interesse, eventos evitados, mortes, taxas de resposta a intervenções ou tratamentos escolhidos.

Ainda, o tratamento da *P. aeruginosa* utilizado para a avaliação econômica e impacto orçamentário foi aquele preconizado para infecção aguda, não complicada, pelo tempo de quatro semanas. Sabe-se que alguns pacientes não respondem a estes regimes de tratamento e necessitam de uso prolongado da tobramicina ou do colistimetato, em situações complicadas o uso da ciprofloxacino pode ser intravenoso e outros antimicrobianos podem ser associados. As infecções em pacientes com colonização por esta bactéria ou estados crônicos são tratados também com regimes terapêuticos diversos daquele aqui utilizado para cálculo. Essas particularidades não foram consideradas na AIO por serem bastante específicas e a conduta variar caso a caso.

Por fim, devemos mencionar as limitações inerentes às próprias metodologias de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Trata-se de estudos secundários, isto é, com base em estudos primários cujos dados foram coletados com outra finalidade. Dessa forma, alguns vieses podem ser transferidos para o estudo de ATS. A população pode ter sido subestimada por não haver dados de utilização da tobramicina. Os próprios dados da REBRAFC podem não representar de forma plena a realidade. Os pressupostos de *market share* reproduziram o que comumente se usa em estudos de AIO

para a Conitec na inexistência de dados publicados ou de demanda aferida, entretanto, podem não representar a realidade. Os dados de custo usados foram os menores praticados em compras públicas, o que pode variar conforme o pregão realizado e o momento de aquisição. Ademais, à população considerada foi acrescida da taxa de crescimento populacional, mas não considerou perdas de seguimento e mortes, por exemplo.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a Edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS. 2021.
3. Athanzio R, Silva Filho L, Vergara A, Ribeiro A, Riedi C, Procianoy E. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. J Bras Pneumol. 2017;43(3):219–45.
4. Antibióticos do Brasil. Bula de medicamento: colistimetato de sódio, pó para solução injetável ou inalatória 1.000.000 e 2.000.000 UI. 2018. 9 p.
5. Opem Representação Importadora Exportadora e Distribuidora Ltda. Bula de medicamento: Tobramicina, solução para nebulização 300mg/5ml. 2015. 10 p.
6. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Bula de medicamento: cloridrato de ciprofloxacino, comprimido revestido 500mg. 2015. 20 p.
7. SABEIS SA de S em S. Consumo medicamentos PCDT Dor Crônica. 2021.
8. REBRAFC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística. 2017. 56 p.
9. IBGE IB de G e E. Estimativa 2020. 2020.
10. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. 2020.

