

Desinvestimento do medicamento
artemeter para o tratamento de
Malária Grave

Nº 305
Outubro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

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

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



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	4
3.	A DOENÇA.....	6
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	6
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	8
4.	A TECNOLOGIA	9
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	10
6.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	13
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	14
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	14
9.	CONSULTA PÚBLICA	14
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	15
11.	DECISÃO	15
12.	REFERÊNCIAS.....	16



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia solicitada para desinvestimento: Artemeter 80 mg/ml

Indicação: Tratamento da malária grave

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)

Contexto: A malária é uma doença parasitária infecciosa aguda causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e representa um grave problema de saúde pública. No Brasil, há três espécies associadas à malária em seres humanos: *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. malariae*. O demandante solicitou o desinvestimento do medicamento artemeter 80 mg/ml, mantendo apenas o artesunato 60 mg/ml como opção de tratamento injetável com derivado de artemisinina para malária grave. A recomendação de retirada do artemeter fundamenta-se em orientação do guia de tratamento da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicado em 2015, que orienta que o tratamento de adultos e crianças com malária grave (incluindo as gestantes em todos os trimestres e mulheres lactantes) deve ser feito, preferencialmente, com artesunato intravenoso ou intramuscular.

Evidências científicas: Com o objetivo de avaliar se artesunato injetável é uma melhor opção terapêutica que o artemeter injetável para o tratamento da malária grave, em termos de eficácia, efetividade e segurança, foram pesquisadas evidências científicas comparando os dois medicamentos. Foi selecionada uma revisão sistemática da Cochrane que mostrou que o risco de mortalidade por todas as causas foi significativamente menor com o artesunato do que com o artemeter. O artesunato reduziu o risco de hipoglicemia, como evento adverso aos tratamentos, em relação ao artemeter. Não houve diferenças significativas entre os tratamentos na resolução do coma, no tempo para clearance do parasita e no tempo para desaparecimento da febre.

Impacto Orçamentário: Embora o custo de tratamento com artesunato 60 mg/mL seja maior do que com o artemeter 80 mg/ml, o demandante informou que não vai aumentar a quantidade de artesunato comprada, visto que os casos de malária grave estão diminuindo.

Recomendação da CONITEC: Pelo exposto, os membros do Plenário da CONITEC, presentes na 56ª reunião ordinária, deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável ao desinvestimento do artemeter para tratamento da malária grave.

Consulta Pública: Foi recebida somente 1 contribuição sobre experiência de profissional de saúde que concordou totalmente com a recomendação da CONITEC.



Deliberação Final: Os membros da CONITEC deliberaram por recomendar a exclusão do medicamento artemeter para o tratamento de malária grave.

Decisão: A Portaria nº 42, de 9 de outubro de 2017, tornou pública a decisão de excluir o medicamento artemeter para o tratamento de Malária Grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



2. APRESENTAÇÃO

DEMANDANTE: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)

A Coordenação geral dos Programas Nacionais de Controle e Prevenção da Malária e das Doenças Transmitidas pelo *Aedes* (CGPNCMD), do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (DEVIT) da SVS, solicitou o **desinvestimento** do medicamento **artemeter 80 mg/ml** para tratamento da malária grave, com a exclusão desse medicamento da lista do componente estratégico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), **mantendo** apenas o **artesunato 60 mg/ml** como opção de tratamento injetável com derivado de artemisinina para malária grave.

De acordo com a CGPNCMD, a proposta de tratamento de malária grave apenas com artesunato injetável faz parte do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de malária que está sendo elaborado.

Os medicamentos artemeter 80 mg/ml (exclusivamente de uso intramuscular – IM) e artesunato 60 mg/ml (de uso IM e endovenoso – EV) fazem parte dos esquemas recomendados para tratamento da malária grave e complicada por *P. falciparum*, em todas as faixas etárias. Esses medicamentos são utilizados nos esquemas terapêuticos de primeira escolha para o tratamento da malária grave, em associação com o fosfato de clindamicina 150 mg/ml.

A CGPNCMD é assessorada pelo Subcomitê de Terapêutica de Malária do Comitê Técnico Assessor em Malária, na determinação da política nacional de tratamento da doença. O subcomitê se reúne pelo menos uma vez ao ano para definição dos esquemas terapêuticos recomendados, embasados nos resultados de estudos realizados no âmbito da Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Antimaláricas (RAVREDA) e de outras evidências científicas, e levando em consideração o custo e disponibilidade dos antimaláricos no mercado.

Em reunião do Subcomitê de Terapêutica de Malária do Comitê Técnico Assessor em Malária foi sugerida a retirada do artemeter 80 mg/ml da lista de medicamentos utilizados para tratamento da malária grave, mantendo o artesunato 60 mg/ml como opção de tratamento injetável com derivado de artemisinina para malária grave, podendo ser usado tanto EV como IM.

A recomendação de retirada do artemeter fundamenta-se em orientação do guia de tratamento da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicado em 2015 (Guidelines for the treatment of malária – 3rd edition. World Health Organization, ISBN 978 92 4 154912 7), que



orienta que o tratamento de adultos e crianças com malária grave (incluindo as gestantes em todos os trimestres e mulheres lactantes) deve ser feito, preferencialmente, com artesunato intravenoso ou intramuscular. O artesunato também deve ser usado como primeira abordagem antes de referir o paciente grave para unidade de referência, tanto na aplicação EV quanto IM, de acordo com a possibilidade da equipe local.

O artesunato é solúvel em água e, quando administrado via EV, é hidrolisado rápida e quase completamente em diidroartemisinina, seu metabólito ativo. Após injeção IM, o artesunato é absorvido de forma confiável e rápida, com predomínio da concentração do composto principal.

Farmacocineticamente, o artemeter é duas a três vezes menos ativo que seu metabólito principal, a diidroartemisinina. O artemeter é administrado por via IM em injeção oleosa e, após administração, pode ser absorvido mais lentamente e também mais erratically do que o artesunato. Estas vantagens farmacológicas podem explicar a superioridade clínica do artesunato parenteral sobre o artemeter IM em malária grave. Além disso, as alterações de coagulação da malária grave limitam o uso do medicamento.

O artemeter 80 mg/ml não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), assim como o artesunato 60 mg/mL, e a aquisição dos dois medicamentos é realizada por compra internacional por meio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS).

As despesas referentes à última aquisição do artemeter (15.000 ampolas) correram por conta do Programa de Trabalho 10.303.2015.4368.0001 do orçamento de 2014 do Ministério da Saúde. Nos anos seguintes à programação de compra deste medicamento, felizmente, as políticas desenvolvidas por este Ministério da Saúde, com intuito de reduzir os casos de malária, lograram êxito e houve importante redução no número de casos de malária causada por *P. falciparum*. Em um período de cinco anos, de 2010 a 2014, o número total de casos notificados passou de 50.691 para 23.298 casos, o que representa uma queda em termos percentuais de 54%. Também, há registro de sucessivas quedas do número de internações por malária, na ordem de 66% (passando de 5.453 internações em 2010 para 1.845 em 2014).

Em razão da importante diminuição do número de casos e internações por malária, ao longo dos últimos anos, o consumo mensal de artemeter injetável e o seu estoque estratégico sofreram grande redução, tornando inevitável a perda deste medicamento. Em 2015, ocorreu vencimento de 18.370 ampolas, o que corresponde a 1.670 tratamentos vencidos. Da mesma



forma, ocorreu o vencimento de 7.068 ampolas (validade 17/04/2016) de artesunato 60 mg, referente a um lote entregue em 09/2013, com 38.900 ampolas.

De acordo com o demandante, a aquisição de apenas um medicamento com maiores opções de vias de administração e recomendado pela OMS como tratamento preferencial da malária grave, irá otimizar o uso dos medicamentos injetáveis e diminuir eventuais perdas.

3. A DOENÇA

3.1.Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A malária é uma doença parasitária infecciosa aguda causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. Cinco espécies de protozoários do gênero *Plasmodium* podem causa a malária humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. No Brasil, há três espécies associadas à malária em seres humanos: *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. malariae*. O *P. ovale* está restrito a determinadas regiões do continente africano e a casos importados de malária no Brasil. O *P. knowlesi*, parasita de macacos que tem sido registrado em casos humanos, ocorre apenas no sudeste asiático. É uma doença que tem cura, mas pode evoluir para suas formas graves em poucos dias se não for diagnosticada e tratada rapidamente, principalmente a forma causada pelo *P. falciparum*, responsável pela maioria das formas graves de malária.

A malária ainda representa um grave problema de saúde pública para o mundo, com 212 milhões de casos estimados, no ano de 2015, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo a causa de consideráveis perdas sociais e econômicas das populações sob risco, principalmente daquelas que vivem em condições precárias de habitação e saneamento. A OMS estima também que, por ano, ocorram 219 milhões de novos casos e cerca de 660 mil mortes, principalmente em crianças menores de 5 anos e mulheres grávidas^{1,2, 3}.

No Brasil, a área endêmica compreende a região amazônica brasileira, composta pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão. Desde 2000, tem havido uma redução de mais de 50% no número de casos de malária no Brasil. O número de casos graves e óbitos também apresentou uma grande redução no mesmo período².

No Brasil, no ano de 2012 foram notificados 242.756 casos de malária, sendo 85% causados por *P. vivax* e 15% por *P. falciparum*. Em 2013, registraram-se 178.613 casos de malária (26,4% menor em relação a 2012), com redução da proporção de casos por *P. vivax*



para 82% e aumento da proporção de *P. falciparum* para 18%. Em 2012, foram registradas 3.328 internações e 60 óbitos por malária e, em 2013, 2.355 internações (redução de 29,2%) e 41 óbitos (redução de 31,6%)³.

A infecção se inicia com a inoculação dos parasitos na pele do indivíduo, após picada do vetor. Os parasitos invadem as células hepáticas (hepatócitos), onde se multiplicam e dão origem a milhares de novos parasitos que, por sua vez, rompem os hepatócitos e, na corrente sanguínea, invadem as hemácias, dando início à segunda fase do ciclo (chamada de esquizogonia sanguínea), quando aparecem os sintomas da malária⁴.

O período de incubação da malária varia de 7 a 14 dias e a crise aguda é caracterizada por episódios de calafrios, febre e sudorese, geralmente acompanhados de cefaléia, mialgia, náuseas e vômitos⁴.

O quadro clínico da malária pode ser leve, moderado ou grave, na dependência da espécie do parasito, da quantidade de parasitos circulantes, do tempo de doença e do nível de imunidade adquirida pelo paciente. As gestantes, as crianças e os primoinfectados estão sujeitos a maior gravidade, principalmente por infecções pelo *P. falciparum*, que podem ser letais. O diagnóstico precoce e o tratamento correto e oportuno são os meios mais adequados para reduzir a gravidade e a letalidade por malária⁴.

Para o diagnóstico de malária grave, algumas características clínicas e laboratoriais devem ser observadas e, se presentes, o paciente deve ser tratado de acordo com as orientações para tratamento da malária grave⁴.

TABELA 1. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA MALÁRIA GRAVE E COMPLICADA, CAUSADA PELA INFECÇÃO POR *P. FALCIPARUM*⁴

Sintomas e sinais	Prostração Alteração da consciência Dispnéia ou hiperventilação Convulsões Hipotensão arterial ou choque Edema pulmonar ao Rx de tórax Hemorragias Icterícia Hemoglobinúria Hiperpirexia (>41°C) Oligúria
Alterações laboratoriais	Anemia grave Hipoglicemia Acidose metabólica Insuficiência renal Hiperlactatemia Hiperparasitemia

Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2000



3.2. Tratamento recomendado

O Ministério da Saúde possui um Guia prático de tratamento de malária no Brasil⁴, no qual recomenda os esquemas de tratamento da malária grave e complicada pelo *Plasmodium falciparum* e pelo *Plasmodium vivax*, em todas as faixas etárias, dispostos na Tabela 2 abaixo.

TABELA 2. ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA O TRATAMENTO DA MALÁRIA GRAVE E COMPLICADA PELO PLASMODIUM FALCIPARUM E PELO PLASMODIUM VIVAX, EM TODAS AS FAIXAS ETÁRIAS⁴

Artesunato ¹ : 2,4 mg/kg (dose de ataque) por via endovenosa, seguida de 1,2 mg/kg administrados após 12 e 24 horas da dose de ataque. Em seguida, manter uma dose diária de 1,2 mg/kg durante 6 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.	Clindamicina: 20 mg/kg/dia, dividida em 3 doses diárias, por 7 dias. Cada dose deverá ser diluída em solução glicosada a 5% (1,5 ml/kg de peso) e infundida gota a gota em 1 hora. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral, de acordo com a Tabela 9.
Não indicado para gestantes no 1º trimestre	
OU	
Artemether: 3,2 mg/kg (dose de ataque) por via intramuscular. Após 24 horas aplicar 1,6 mg/kg por dia, durante mais 4 dias (totalizando 5 dias de tratamento). Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.	Clindamicina: 20 mg/kg/dia, dividida em 3 doses diárias, por 7 dias. Cada dose deverá ser diluída em solução glicosada a 5% (1,5 ml/kg de peso) e infundida gota a gota em 1 hora. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral, de acordo com a Tabela 9.
Não indicado para gestantes no 1º trimestre	
OU	
Quinina: administrar quinina endovenosa, na dose de 20 mg/kg de dicloridrato de quinina (dose de ataque) ² , diluída em 10ml/kg de solução glicosada a 5% (máximo de 500 ml de SG 5%), por infusão endovenosa durante 4 horas. Após 8 horas do início da administração da dose de ataque, administrar uma dose de manutenção de quinina de 10mg de sal/kg, diluídos em 10 ml de SG 5%/ kg, por infusão endovenosa (máximo de 500 ml de SG 5%), durante 4 horas. Essa dose de manutenção deve ser repetida a cada 8 horas, contadas a partir do início da infusão anterior, até que o paciente possa deglutir; a partir desse momento, deve-se administrar comprimidos de quinina na dose de 10mg de sal/kg a cada 8 horas, até completar um tratamento de 7 dias.	Clindamicina: 20 mg/kg/dia, dividida em 3 doses diárias, por 7 dias. Cada dose deverá ser diluída em solução glicosada a 5% (1,5 ml/kg de peso) e infundida gota a gota em 1 hora. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral, de acordo com a Tabela 9. ESTE ESQUEMA É INDICADO PARA GESTANTES DE 1º TRIMESTRE E CRIANÇAS MENORES DE 6 MESES ³



4. A TECNOLOGIA

Nome genérico da tecnologia: artemeter

O artemeter e o artesunato são agentes antimaláricos derivados da artemisina. O artemeter é solúvel em lipídio e após sua administração intramuscular, os picos de concentrações plasmáticas são atingidos em aproximadamente 6 horas. O artesunato é solúvel em água e, após administração parenteral, é rapidamente hidrolisado no metabólito ativo diidroartemisina⁵.

Na RENAME, estão listadas no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica as seguintes apresentações:

- Artemeter 80 mg/mL solução injetável;
- Artemeter + lumefantrina 20 mg + 120 mg comprimido;
- Artesunato 60 mg/mL pó liofilizado para solução injetável;
- Artesunato + mefloquina 25 mg + 55 mg comprimido revestido e 100 mg + 220 mg comprimido revestido.

Os únicos registros disponível na ANVISA são das associações⁶:

- Artesunato + mefloquina, comprimido revestido, nas concentrações de 25 mg + 55 mg e 100 mg + 220 mg;
- Artemeter + lumefantrina, comprimidos simples e dispersível, na concentração de 20 mg + 120 mg.

O demandante não tem intenção de desinvestir o medicamento Artemeter + Lumefantrina utilizado no tratamento de malária por *P. falciparum*.

Os medicamentos artemeter 80 mg/ml injetável e artesunato 60 mg/mL injetável não possuem registro no Brasil e são adquiridos por compra internacional por meio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS). O demandante enviou informações sobre as últimas compras dos medicamentos, conforme Quadro 1 abaixo.

QUADRO 1. DADOS DAS ÚLTIMAS COMPRAS DOS MEDICAMENTOS ARTEMETER E ARTESUNATO

Medicamento	Data da última compra	Quantidade comprada (ampolas)	Valor total	Valor unitário
Artemeter 80 mg	04/2014	15.000	R\$ 12.375,10	R\$ 0,83
Artesunato 60 mg	10/2015	35.400	R\$ 282.550,60	R\$ 7,98



De acordo com o demandante, das 15.000 ampolas de artemeter adquiridas em 2014, restam somente 1.000 em estoque (a vencer em 11/2017). Essas ampolas restantes serão utilizadas normalmente até acabar o estoque disponível, mesmo com o desinvestimento do artemeter.

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O objetivo deste relatório é avaliar a possibilidade de desinvestimento do medicamento artemeter 80 mg/ml para tratamento da malária grave, mantendo apenas o artesunato 60 mg/ml como opção de tratamento injetável com derivado de artemisinina para malária grave no SUS.

A questão a ser respondida neste relatório é se a retirada do artemeter não acarretará em perda terapêutica para os pacientes com malária grave.

A fim de verificar se o artesunato injetável é uma melhor opção terapêutica que o artemeter injetável para o tratamento da malária grave, em termos de eficácia, efetividade e segurança, foram pesquisadas evidências científicas comparando os dois medicamentos.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 3.

TABELA 3. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com malária grave
Intervenção (tecnologia)	Artemeter injetável em primeira linha
Comparação	Artesunato injetável em primeira linha
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: O artesunato injetável é mais eficaz, efetivo e seguro que o artemeter injetável para o tratamento da malária grave, de forma a permitir o desinvestimento do artemeter injetável do SUS?

Para responder à pergunta estruturada na Tabela 1 e com base nos critérios estabelecidos no PICO, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou uma busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema.



As bases de dados, as estratégias de busca e o número das referências localizadas e selecionadas se encontram no Quadro 2. A busca foi realizada no dia 10/05/2017.

QUADRO 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA POR EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Quadro 1 – Busca por estudos clínicos			
Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)	"artemether"[Supplementary Concept] AND "artesunate"[Supplementary Concept] AND "Malaria"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	2	1
Medline (via PubMed)	"artemether"[Supplementary Concept] AND "artesunate"[Supplementary Concept] AND "Malaria"[Mesh] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])	0	0
Cochrane (via Bireme)	'artemether AND artesunate AND Malaria in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	8	0
CRD	(artemether) AND (artesunate) AND (Malaria) IN DARE, HTA	12	0
Lilacs	tw:(artemeter OR artesunate) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND limit:("humans"))	11	0

Não foram selecionados estudos que avaliaram o artesunato ou o artemeter em combinações fixas com outros medicamentos, nem em formas farmacêuticas distintas da parenteral, nem para tratamento da malária leve a moderada.

Na base Medline (via Pubmed), foi selecionada uma revisão sistemática da Cochrane, que também foi encontrada nas outras bases pesquisadas: Esu E et al. 2014⁷. As outras revisões sistemáticas localizadas nas bases de dados não preencheram os critérios de inclusão e exclusão previamente especificados.

Para verificar se algum ensaio clínico foi publicado após a data da busca da revisão sistemática selecionada, foi feita uma busca por ECR a partir de abril de 2014 até o momento. Entretanto, não foram encontrados novos estudos publicados.

Portanto, foi selecionada somente uma revisão sistemática neste relatório.

Revisão Sistemática de Esu E et al. (2014)⁷

A revisão sistemática da Cochrane teve o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do artemeter intramuscular comparado a qualquer outro medicamento parenteral usado no



tratamento da malária grave em adultos e crianças. A busca na literatura foi realizada, até abril de 2014, por ensaios clínicos randomizados.

Foram incluídos 18 ECR (2.662 participantes), sendo 12 em crianças (1.447 participantes com idades entre 6 meses a 15 anos) e 6 em adolescentes e adultos (1.215 participantes com idades entre 13 e 79 anos). Os 12 ECR em crianças compararam artemeter com quinina. Em adultos, 4 ECR compararam o artemeter com quinina e 2 compararam o artemeter intramuscular com artesunato intravenoso: Phu 2010⁸ e Vinh 1997⁸. Neste relatório será avaliada apenas a comparação do artemeter com o artesunato.

Os desfechos avaliados e seus resultados e a qualidade da evidência, nos 2 ECR que compararam o artemeter intramuscular e o artesunato intravenoso, estão apresentados no quadro 3 abaixo.

QUADRO 3. ARTEMETER VERSUS ARTESUNATO NO TRATAMENTO DE ADULTOS COM MALÁRIA GRAVE

População: adultos com malária grave Local: países endêmicos para malária Intervenção: artemeter intramuscular Comparação: artesunato intravenoso ou intramuscular			
Desfechos	Efeito relativo (IC 95%)	Nº participantes nos ensaios	Qualidade da evidência (GRADE)
Morte	RR = 1,80 (1,09 a 2,97)	494 (2 ECR)	Moderada
Tempo para resolução do coma	Diferença não significativa – resultado não agrupado	494 (2 ECR)	Moderada
Tempo para clearance do parasita	Diferença não significativa – resultado não agrupado	494 (2 ECR)	Moderada
Tempo para desaparecimento da febre	Diferença não significativa – resultado não agrupado	494 (2 ECR)	Baixa
IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; ECR: ensaio clínico randomizado			

O risco de mortalidade por todas as causas foi maior com o artemeter do que com o artesunato. Entretanto, a metanálise dos 2 estudos não tem poder para provar a superioridade do artesunato, visto que é baseada em apenas 2 ECR com amostras pequenas para detectar ou excluir diferenças importantes.

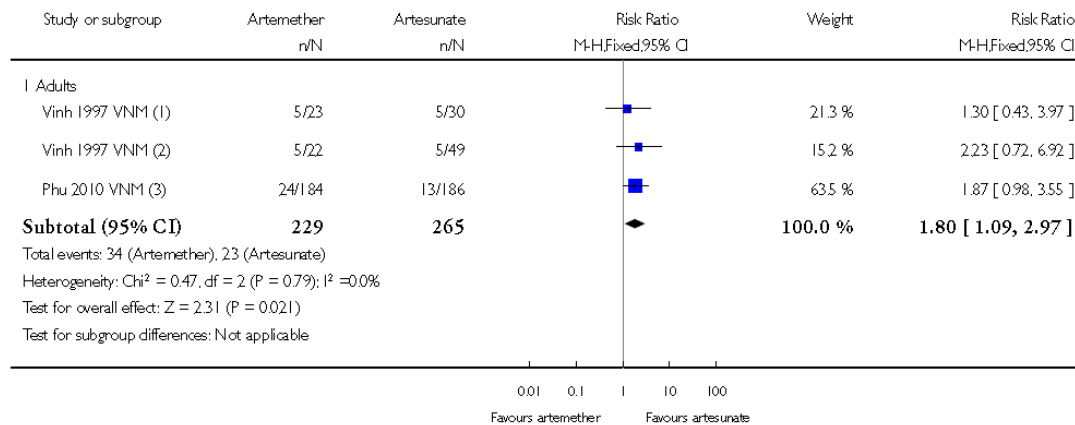


Analysis 2.1. Comparison 2 Artemether versus artesunate, Outcome 1 Death.

Review: Artemether for severe malaria

Comparison: 2 Artemether versus artesunate

Outcome: 1 Death



Os dois ECR comparativos do artemeter com o artesunato avaliaram o tempo para resolução do coma e, embora os dois estudos tenham mostrado menor tempo com o artesunato, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Da mesma forma, não houve diferenças significativas entre os dois medicamentos para os desfechos tempo para clearance do parasita e tempo para desaparecimento da febre. O estudo de Phu 2010⁸ avaliou a necessidade de transfusão sanguínea, mas não houve diferenças entre os medicamentos (RR = 1,01; IC 95% 0,78 a 1,32; n = 370).

Somente o estudo de Phu 2010⁸ relatou os eventos adversos relacionados aos tratamentos. O risco de hipoglicemia foi maior em adultos tratados com artemeter do que com o artesunato, embora sem significância estatística (RR = 1,68; IC 95% 0,41 a 6,95; n = 370).

De acordo com os autores da revisão, apesar da escassez de evidências comparando o artemeter com o artesunato, o artemeter é provavelmente menos efetivo que o artesunato em prevenir a ocorrência de morte causada por malária grave.

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Embora o custo de tratamento com artesunato 60 mg/mL seja maior do que com o artemeter 80 mg/ml, o demandante informou que não vai aumentar a quantidade de artesunato comprada, visto que os casos de malária grave estão diminuindo. Portanto, não haveria impacto orçamentário com o desinvestimento do artemeter 80 mg/ml.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências diretas que comparam o artemeter 80 mg/ml injetável com o artesunato 60 mg/mL são escassas, entretanto mostram maior redução do risco de morte causada por malária grave com o artesunato, quando comparado ao artemeter. O demandante informou que não haverá aumento na quantidade comprada de artesunato, caso haja desinvestimento do artemeter.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Plenário da CONITEC, presentes na 56ª reunião ordinária, deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável ao desinvestimento do artemeter para tratamento da malária grave.

9. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec “Desinvestimento do medicamento artemeter para o tratamento da Malária Grave” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 31/2017 entre os dias 20/07/2017 e 08/08/2017. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Foi recebida somente 1 contribuição no formulário de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Não foi recebida nenhuma contribuição técnico-científica.

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

Foi recebida 1 contribuição de profissional da saúde sobre experiência com a tecnologia que concordou totalmente com a recomendação da CONITEC com o seguinte comentário:



“Droga mais segura, é ideal que seja disponibilizada para toda a população.”

O participante relatou que já teve experiência, como profissional de saúde, com o artesunato IV, relatando como efeito positivo *“Menos efeitos colaterais, rápida resposta”* e como efeito negativo *“A falta do medicamento”*.

O teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2017-encerradas>).

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 30/08/2017 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a exclusão do medicamento artemeter para o tratamento de malária grave.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 287/2017.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 42, DE 9 DE OUTUBRO DE 2017

Torna pública a decisão de excluir o medicamento artemeter para o tratamento de Malária Grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Fica excluído o medicamento artemeter para o tratamento de Malária Grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 196, quarta-feira, 11 de outubro de 2017, seção 1, pág. 93



12. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Programmes. Malaria. Acesso em: 12/05/2017. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/en/>
2. Ministério da Saúde. Plano de eliminação de malária no Brasil Fase 1 Malária falciparum. 2016. Versão Preliminar. Acesso em: 03/05/2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/04/Plano-eliminacao-malaria-pub.pdf>
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2012 e 2013. Boletim Epidemiológico. Volume 46, N° 43, 2015. Acesso em: 12/05/2017 Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/16/2015-003---Mal-ria.pdf>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 36 p. : il. color. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/27/Guia-pr-tico-de-tratamento-da-mal-ria-no-Brasil.pdf>
5. Essential Medicines and Health Products Information Portal. A World Health Organization resource. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2922e/2.5.html>
6. ANVISA. Consulta a produto
7. Esu E1, Effa EE, Opie ON, Uwaoma A, Meremikwu MM. Artemether for severe malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 11;(9):CD010678. doi: 10.1002/14651858.CD010678.pub2.
8. Phu NH, Tuan PQ, Day N, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, et al. Randomized controlled trial of artesunate or artemether in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. Malaria Journal 2010;9:97.
9. Ha V, Nguyen NH, Tran TB, Bui MC, Nguyen HP, Tran TH, et al. Severe and complicated malaria treated with artemisinin, artesunate or artemether in Viet Nam. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1997;91(4):465–7.