

Cloridrato de Propranolol
(solução oral 3,75 mg/mL) para
pacientes com Hemangioma Infantil

Nº 423

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

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

Cloridrato de Propranolol
(solução oral 3,75 mg/mL) para
pacientes com Hemangioma Infantil

Brasília – DF
2018



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - FASES DE EVOLUÇÃO DO HEMANGIOMA.	11
Figura 2 - SUMÁRIO DA ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS.	24
Figura 3 - APRESENTAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS.	24
Figura 4 - ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV APRESENTADO PELO DEMANDANTE.	35
Figura 5 - SUCESSO DO TRATAMENTO.	36
Figura 6 - TRANSIÇÃO DE "SEM SUCESSO" PARA "SUCESSO"	36
Figura 7 - TRANSIÇÃO DO ESTADO "SEM SUCESSO" PARA "SUCESSO" DURANTE A FASE PÓS-INVOLUÇÃO.	37
Figura 8 - DADOS DE UTILIDADE POR ESTADO DE SAÚDE.	38
Figura 9 - CUSTO DO TRATAMENTO COM PROMANGIOL (PROPRANOLOL).....	38
Figura 10 - CUSTOS TOTAIS POR TIPO DE RECURSO NO HORIZONTE TEMPORAL.	39
Figura 11 - ANÁLISE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.	40
Figura 12- POPULAÇÃO ELEGÍVEL COM CÁLCULO PARA A ESTIMATIVA 2018.....	43
Figura 13 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.	45

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.	20
QUADRO 2 - ESTUDOS SELECIONADOS.	23
QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS DO método DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.	32
QUADRO 4 - MARKET SHARE NO CENÁRIO 1.	41
QUADRO 5 - MARKET SHARE NO CENÁRIO 2.	42
QUADRO 6 - ESTIMATIVA DE PACIENTES POR ANO.	43
QUADRO 7 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A INCORPORAÇÃO DE PROMANGIOL®.	44
QUADRO 8 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO SEM A INCORPORAÇÃO DE PROMANGIOL®.	44
QUADRO 9 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratégia pico elaborada pelo demandante.....	21
Tabela 2 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	22
Tabela 5 - Bases de dados e estratégia de busca Secretaria-Executiva da CONITEC.	62
Tabela 6 - Recursos médicos utilizados nos primeiros três meses de tratamento – específicos para o tratamento.	66
Tabela 7 -Recursos médicos utilizados na segunda fase de tratamento – específicos para o tratamento.	67
Tabela 8 - Recursos médicos utilizados na fase de involução espontânea.	68
Tabela 9 - Recursos médicos utilizados na fase pós-involução espontânea.	68
Tabela 10 - Distribuição de intervenções ativas para remoção de lesões residuais.	69
Tabela 11 - Custo por unidade – recursos médicos.	69
Tabela 12 - Custo por unidade – recursos para cirurgias e ressecção.	70
Tabela 13 - Uso de recursos médicos – primeiros três meses de tratamento.	70
Tabela 14 - Uso de recursos médicos – últimos três meses de tratamento.	71
Tabela 15 - Uso de recursos médicos – fase de involução espontânea e pós-involução.	71



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	4
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	10
4.2	Tratamento recomendado	13
4.3	Necessidade médicas não atendidas	16
5.	A TECNOLOGIA	17
5.1	Descrição	17
5.2	Ficha técnica.....	17
5.3	Preço proposto para incorporação.....	19
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	21
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	22
6.3	Evidência Clínica	24
6.4	Avaliação Econômica.....	32
6.5	Análise de Impacto Orçamentário.....	41
6.6	Avaliação por outras agências de ATS.....	46
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	47
6.8	Considerações gerais.....	47
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	49
8.	CONSULTA PÚBLICA	49
8.1	Contribuições técnico-científicas	50
8.2	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	51
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	53
10.	DECISÃO	53
11.	REFERÊNCIAS.....	54
	ANEXO 1	57
	ANEXO 2	62
	ANEXO 3	63
	ANEXO 4	66



1. CONTEXTO

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

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

A 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 foram publicados o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por 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, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere a análise crítica das evidências científicas apresentadas em 05 de junho de 2018, pelo Laboratório Pierre Fabre do Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) para tratamento de pacientes com Hemangioma Infantil proliferativo, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cloridrato de Propranolol (Promangiol®)

Indicação: Hemangioma Infantil proliferativo

Demandante: Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda.

Introdução: Os hemangiomas infantis (HI) são os tumores vasculares benignos mais comuns na infância, presentes em cerca de 4%-5% da população. A grande maioria dos HI não apresenta complicações nem necessita de intervenção terapêutica, mas alguns deles podem estar associados a alterações estéticas relevantes e morbidade manifesta. São caracterizados por uma fase de rápida proliferação de vasos sanguíneos no primeiro ano de vida, seguida por uma fase de involução, na qual ocorre uma regressão gradual do tecido vascular, que é substituído por tecido fibroso, e uma fase na qual não há mais modificação na lesão, chamada involuída. Para pacientes com HI complicados, que necessitam tratamento, a conduta medicamentosa é a escolha para a maioria dos pacientes. As principais opções terapêuticas são o propranolol, os glicocorticoides e a alfainterferona. Contudo, antes da escolha terapêutica, é fundamental a avaliação do risco/benefício de cada uma das opções

Pergunta: O uso do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) 3,75 mg/mL de solução oral é mais eficaz, seguro ou custo-efetivo em pacientes com hemangioma infantil proliferativo quando comparado as alternativas já disponíveis atualmente no SUS?

Evidências científicas: Os estudos demonstram eficácia e segurança do Cloridrato de Propranolol em comparação ao placebo, mas nenhum estudo que avaliasse comparativamente as duas formas farmacêuticas de Cloridrato de Propranolol (comprimido e solução oral), ou outros comparadores foi encontrado. Portanto não podemos inferir sobre a superioridade, inferioridade ou igualdade entre Promangiol® e as alternativas já disponíveis no SUS. Também não encontramos nenhum estudo que avaliou adesão ao tratamento ou qualidade de vida entre os comparadores.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade, os dados de eficácia e efetividade resultaram em um total de anos de vida ajustados à qualidade de 15,45 anos para o Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) e de 10,80 para o placebo (resultado considerando desconto). O resultado incremental foi de 4,65 anos de vida ganhos ajustados à qualidade para o Promangiol® (propranolol) quando comparado com a opção de tratamento placebo. A relação entre esses dois resultados é a taxa de custo-utilidade incremental. Esse foi de R\$ 776,34/QALY ganho para o Promangiol® (propranolol) comparado com placebo. O modelo



possui grandes limitações nos dados de utilidades e no levantamento dos custos, limitando a interpretação dos resultados.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário estimado da incorporação do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) solução oral 3,75 mg/ml no SUS, dados os parâmetros considerados, é de R\$166.086.958,58 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre R\$ 12.987.986,92 (2019) e R\$50.674.403,28 (2023). O modelo possui grandes limitações na análise, o que inviabiliza a interpretação dos resultados.

Experiência internacional: As agências CADTH/Canadá, PBAC/Austrália e EMA/Europa recomendam Propranolol solução oral (Hemangiol®) para tratamento de hemangioma infantil proliferativo. As agências, SMC/Inglaterra e NICE/Reino Unido ainda não avaliaram.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi encontrada uma tecnologia nova no horizonte para tratamento do hemangioma infantil: o nadolol suspensão oral. O estudo clínico NCT02505971, de fase 3, que está em andamento, compara nadolol com propranolol suspensão oral. A previsão de término do estudo é dezembro de 2018.

Considerações: Embora o Cloridrato de Propranolol tem sido usado off-label durante vários anos para o tratamento de hemangioma infantil, ainda devemos ser cautelosos quanto à sua segurança. O perfil de segurança do tratamento em longo prazo em pacientes pediátricos ainda não foi estabelecido. Além disso, apesar das evidências clínicas demonstradas nos estudos apresentados, uma redução de preço seria necessária para justificar o financiamento da tecnologia.

Recomendação Preliminar da CONITEC: Os membros presentes em sua 71ª reunião ordinária, no dia 04 de outubro de 2018, deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) 3,75 mg/mL de solução oral para tratamento de pacientes com hemangioma infantil proliferativo.

Consulta pública: Foram recebidas 5 contribuições técnico-científicas e 35 contribuições de experiência e opinião durante o período de consulta pública, entre 16 de outubro a 05 de novembro de 2018. Dentre as contribuições, a maioria foram contrárias à recomendação da CONITEC. Nenhuma evidência científica adicional foi encontrada nas contribuições. Os principais argumentos abordados foram a segurança de dosagem, formulação específica para pacientes



pediátricos e eficácia comprovada da tecnologia. O plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião ordinária, nos dias 05 e 06 de dezembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, a não recomendação de incorporação ao SUS do medicamento Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) solução oral. Foi assinado em 06 de dezembro o registro de deliberação nº 412/2018 pela não incorporação do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) solução oral ao SUS.

Decisão: Não incorporar o cloridrato de propranolol (solução oral 3,75 mg/ml) para pacientes com hemangioma infantil, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 89, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 249, seção 1, página 434, em 28 de dezembro de 2018.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

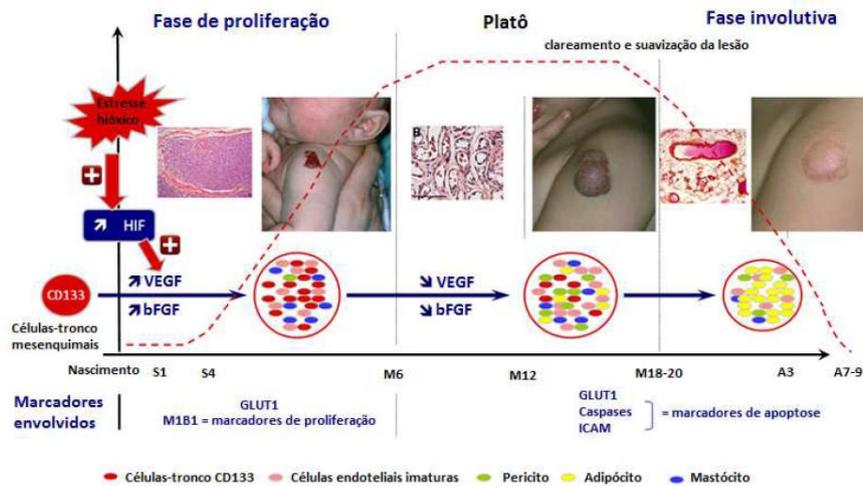
Hemangiomas infantis (HIs) são os tumores vasculares benignos mais comuns na infância (1,2,3). A grande maioria dos HIs não apresenta complicações nem necessita de intervenção, mas alguns deles podem estar associados a alterações estéticas importantes e morbidade clínica. São caracterizados por uma fase de rápida proliferação de vasos sanguíneos no primeiro ano de vida, seguida por uma fase de involução, na qual ocorre uma regressão gradual do tecido vascular, que é substituído por tecido fibroso (1), e uma fase na qual não há mais modificação na lesão, chamada involuída (3,4).

Com relação à epidemiologia, estão presentes em cerca de 4-5% dos recém-nascidos (6). Se avaliados durante o primeiro ano de vida, a incidência aumenta para 10-12%. Cerca de 80% das lesões são observadas durante o primeiro mês de vida, sendo localizadas na região cervicofacial em 60% dos casos (3,7). O sexo feminino é acometido com uma frequência de duas a três vezes maior do que o sexo masculino. As lesões complicadas tendem também a acometer mais as mulheres (8). Fatores de risco incluem prematuridade, sobretudo se associada a baixo peso, e fatores maternos (idade materna, placenta prévia, pré-eclâmpsia, entre outros) (9). São esporádicos em sua maioria, embora exista uma forma familiar de transmissão (10).

A patogênese desses tumores não é completamente elucidada. Eles parecem se originarem de células endoteliais progenitoras intrínsecas ou de angioblastos de origem placentária. Seu crescimento é afetado por mecanismos intrínsecos, como fatores angiogênicos, e por fatores externos, como hipóxia (1). Estudos avaliando espécimes cinco patológicos demonstraram haver expressão aumentada do transportador de glicose GLUT-1 em células endoteliais do hemangioma (11), bem como de antígenos vasculares associados à placenta (12). Tais alterações não são observadas em células endoteliais normais, podendo ser consideradas um marcador fenotípico do hemangioma. Fatores celulares e moleculares, como fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento de fibroblastos e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (1), estão relacionados às fases de proliferação e regressão (Figura 1).



FIGURA 1 - FASES DE EVOLUÇÃO DO HEMANGIOMA.



Fonte: Dossiê do demandante.

A maioria dos hemangiomas não é visível ao nascimento, tornando-se aparente nas primeiras semanas de vida (13). Ao nascimento, uma área de vasoconstrição (nervo anêmico) pode ser visível à inspeção cuidadosa, ou mais raramente, uma mácula vermelha, frequentemente telangiectásica.

A história natural do hemangioma é semelhante em prematuros ou recém-nascidos a termo: o crescimento não é linear, sendo geralmente reconhecidas três diferentes fases (7, 11, 14,15):

- Fase de crescimento (proliferação): Nessa fase inicial, o tamanho do tumor é rapidamente expansivo. Embora esse período tenha duração típica de três a 12 meses, a maior porção do crescimento da lesão ocorre antes dos cinco meses. Durante essa fase, cerca de 12% a 24% dos HI se associam a complicações e até 38% destes 20% de casos com complicações requerem alguma forma de tratamento.
- Fase de estabilização: Essa fase, em que o crescimento do tumor é interrompido, pode ter duração de 12 a 36 meses.
- Fase de involução: Após o período de estabilização, segue-se a fase de involução, em que há redução na intensidade da coloração da lesão e essa se torna mais compressível e com volume reduzido. Embora a fase de involução leve invariavelmente à redução do volume da lesão, pode haver alterações residuais em até 70% dos casos.



A forma clínica superficial é a mais comum, geralmente consistindo em um tumor de superfície avermelhada e há pouco ou nenhum componente subcutâneo palpável, tendem a surgir e envolver mais precocemente. Já a forma profunda caracteriza-se por uma nodulação da mesma cor da pele com um matiz azulado, acompanhada ou não por uma área de teleangiectasia. Tende a aparecer mais tardiamente e apresentar uma fase proliferativa mais prolongada antes de envolverem. O padrão misto envolve a coexistência de características de ambos HIs, superficial e profundo, apresentando padrão de crescimento intermediário (1).

Os HIs também podem ser classificados com relação à sua configuração anatômica como localizados (focais), segmentares, indeterminados ou multifocais. Os localizados são lesões discretas que se originam de um único foco, ao passo que os segmentares ocupam um território presumivelmente decorrente de sua origem embrionária neuroectodérmica, tendendo a envolver uma extensa área de pele. O tipo 6 indeterminado é aplicado às lesões que não se enquadram nos subtipos anteriores. Consideram-se multifocais as lesões que ocorrem em mais de um sítio anatômico. A maior parte das lesões é localizada (67,5%), seguidas pelas indeterminadas (16,5%), segmentares (13%) e multifocais (3%). A maior parte das lesões multifocais está restrita à pele, mas podem sinalizar a presença de hemangiomas hepáticos. Quando mais de cinco lesões cutâneas estão presentes, é sugerida a realização de uma ultrassonografia abdominal para avaliação hepática (1).

Na maior parte dos casos, a combinação entre a típica história natural dos HI e o exame clínico dos pacientes é suficiente para o estabelecimento diagnóstico. Entretanto, em alguns casos atípicos a biópsia deve ser realizada para a exclusão de outros tumores de partes moles (como hemangioendotelioma kaposiforme, miofibromatose ou rabdomyosarcoma) (1). Além disso, em alguns casos são necessários exames complementares para auxiliar no diagnóstico e na avaliação da extensão do HI.

As complicações, embora infrequentes, podem estar presentes em até 25% dos pacientes referenciados para serviços terciários (1). Tamanho e localização são os principais fatores de risco para sua ocorrência. Entre as complicações mais comuns, incluem-se ulceração, sangramento, envolvimento das vias aéreas, comprometimento visual, complicações viscerais e outras, dependendo da localização anatômica, como obstrução do canal auditivo, prejuízo na alimentação ou fonação por hemangioma na cavidade oral (1,2,16).

Em um pequeno subgrupo de pacientes, os HIs podem fazer parte de uma síndrome congênita, como a síndrome PHACE, caracterizada pela associação de malformações da fossa



cerebral posterior, hemangiomas faciais grandes, anomalias anatômicas das artérias cerebrais, coarctação da aorta e outras anomalias cardíacas e oculares (1,16). A presença da síndrome PHACE deve ser aventada em crianças com hemangiomas faciais grandes. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dá à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

4.2 Tratamento recomendado

As recomendações de tratamento seguem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hemangioma Infantil do Ministério da Saúde publicado em março de 2018.

A abordagem dos pacientes com HI deve ser individualizada e baseada no tamanho da lesão, em sua localização, na presença de complicações, na idade do paciente e na velocidade de crescimento ou de involução no momento da avaliação (17). Mesmo entre pacientes avaliados em centros especializados, cerca de 60% não necessita de tratamento (15). Porém, se alguma intervenção terapêutica é recomendada, o paciente deve ser reavaliado periodicamente, especialmente durante a fase de crescimento, e menos frequentemente uma vez que o crescimento tenha cessado e a involução tenha se iniciado (17).

Os principais objetivos no manejo dos pacientes com HI são (17):

- Prevenir ou reverter quaisquer complicações com risco à vida ou à função;
- Prevenir a desfiguração permanente deixada por alterações residuais na pele após a involução;
- Minimizar o impacto psicossocial gerado pela presença dos hemangiomas sobre o paciente e/ou sua família;
- Evitar procedimentos agressivos, os quais exibem maior potencial para resultar em cicatrizes, especialmente no tratamento das lesões de melhor prognóstico;
- Prevenir ou tratar adequadamente hemangiomas ulcerados para minimizar cicatrizes, infecção e dor.

As indicações gerais de tratamento em pacientes com HI são (2, 17):

- Hemangiomas com risco à vida e à função (ex.: aqueles causando prejuízo à visão, comprometimento respiratório por lesões em vias aéreas, envolvimento hepático).



- Hemangiomas em determinadas localizações que frequentemente deixam cicatrizes permanentes ou deformidade, especialmente no nariz, lábios, pavilhão auricular e área da glabella.
- Grandes hemangiomas faciais, especialmente aqueles com componente dérmico proeminente (mais propensos a deixar cicatrizes permanentes).
- Hemangiomas menores em áreas expostas, como face e mãos, podem ser considerados elegíveis para receber tratamento com modalidades menos propensas a causar cicatrizes ou significantes eventos adversos.
- Ulceração
- Hemangiomas pedunculados (propensos a deixar significativo tecido fibroadiposo após sua involução) e facilmente removíveis cirurgicamente

Para pacientes com HI complicados, que necessitam tratamento, o manejo medicamentoso é a medida de escolha para a maioria dos pacientes. As principais alternativas terapêuticas disponíveis do SUS segundo PCDT Hemangioma Infantil são:

- Propranolol (comprimido de 10 mg e 40 mg)
- Prednisona (comprimidos de 5mg e 20 mg)
- prednisolona (solução oral de 1 mg/mL e 3 mg/mL)
- alfainterferona (frasco-ampola de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI) (1).

O Cloridrato de Propranolol, objeto de análise deste relatório, e primeira opção de tratamento medicamentoso, é um betabloqueador não seletivo, inibe o crescimento e induz a regressão dos HIs através de mecanismos que incluem vasoconstrição e redução da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de crescimento de fibroblastos, bem como através da indução de apoptose (1).

Antes da comprovação da eficácia de propranolol no tratamento do HI, os corticosteroides eram à base da terapia desde sua descoberta na década de 1960 (2, 18). O exato mecanismo de ação dos glicocorticoides no tratamento dos HI permanece desconhecido, mas a evidência disponível sugere efeitos envolvendo a inibição da angiogênese (2), o que justifica a percepção de que o uso desta classe de medicamentos na verdade leve apenas à inibição do crescimento dos hemangiomas, ao invés de gerar redução em seu volume.



Uma revisão sistemática da literatura com metanálise mostrou que a taxa média de clareamento das lesões tratadas com corticosteroides orais é de 43% (IC 95%: 21%-66%), contra 6% (IC 95%: 1%-11%) esperados para lesões tratadas com placebo ou apenas observadas (19). A dose ótima de corticosteroides sistêmicos para o tratamento do HI permanece controversa, e enquanto as recomendações para a dose de prednisolona variam entre 2 mg/kg/dia e 5 mg/kg/dia, a dose ótima parece variar entre 2 mg/kg/dia e 3 mg/kg/dia (2). A duração do tratamento depende da resposta bem como da idade do paciente e da fase de crescimento do HI, mas geralmente varia entre quatro e 12 semanas na dose máxima, seguida de redução gradual de dose durante vários meses, com sua interrupção por volta do 9º ao 12º meses de idade (2).

Com relação aos eventos adversos, o uso de corticosteroides sistêmicos está relacionado à irritabilidade, transtornos gastrointestinais, distúrbios do sono, supressão adrenal, imunossupressão, hipertensão, desmineralização óssea, miocardiopatia e retardo de crescimento (1).

A alfainterferona é também alternativa terapêutica para pacientes com hemangiomas complicados refratários aos corticosteroides, visto ser um potente inibidor da angiogênese (20-22). Tanto a alfainterferona 2a quanto a 2b têm sido utilizadas no tratamento do HI. A dose inicial usual é de 1.000.000 UI/m², por via subcutânea, com aumento para 3.000.000 UI/m² diariamente, durante o primeiro mês de tratamento. A maioria dos pacientes requer entre dois e 12 meses de terapia (2). Há um número menor de estudos avaliando a alfainterferona no tratamento dos HI, e alguns relatam resposta em até 90% dos pacientes com lesões resistentes aos corticosteroides, com efeito gradual, mas com risco de rebote após a descontinuação do tratamento (2).

Os eventos adversos reportados com o uso de alfainterferona são significantes, e incluem reações relacionadas aos sintomas da gripe, rash-cutâneo, sintomas gastrointestinais, alterações de transaminases hepáticas, neutropenia e diplegia espástica.

O tratamento cirúrgico é geralmente reservado para pacientes com fibrose cicatricial extensa após regressão da lesão, hemangiomas cutâneos pedunculados (devido ao risco de fibrose) e lesões com regressão lenta em áreas esteticamente delicadas. O tratamento cirúrgico pode ainda ser considerado em casos de hemangiomas ulcerados refratários ao tratamento sistêmico, lesões periorbitárias e aquelas localizadas na ponta do nariz. É importante destacar que a cicatriz cirúrgica pode ter consequências estéticas mais deletérias do que a fibrose da



regressão espontânea, devendo a relação risco/benefício sempre ser adequadamente avaliada (1, 16).

Pacientes com HI com indicação de tratamento sistêmico deverão ser inicialmente submetidos ao uso de propranolol, salvo se houver contraindicação. Na impossibilidade de seu uso, na ausência de resposta ou na presença de efeitos adversos limitantes, deverão ser tratados com corticosteroides. Na ocorrência de falha ou contraindicação aos agentes anteriores, recomenda-se o uso de alfainterferona. Os tratamentos sistêmicos deverão ser realizados em monoterapia. Na falha desses medicamentos, o protocolo não recomenda nenhum novo tratamento sistêmico. Nessa situação, segundo o PCDT para Hemangioma Infantil, os pacientes deverão ser avaliados quanto à viabilidade e ao risco/benefício do tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico pode também ser considerado a qualquer momento, a critério médico (1, 16).

4.3 Necessidade médicas não atendidas

No Brasil não há, até o momento, nenhum medicamento com indicação aprovada na ANVISA para o tratamento do HI na população pediátrica, e todos os tratamentos atualmente empregados devem ser considerados off-label.

Entre os diversos tratamentos farmacológicos considerados para o tratamento do HI, o uso de propranolol é considerado como tratamento de primeira linha, dada a sua maior eficácia e segurança (14). O PCDT para Hemangioma Infantil recomenda o uso de propranolol como tratamento de primeira linha, estando disponíveis no SUS na forma farmacêutica de comprimidos de 10 mg e 40 mg.

Devido ao perfil dos pacientes pediátricos, a administração do medicamento na forma de comprimidos traz dificuldades e por isso a manipulação em solução oral tem sido uma alternativa encontrada para a melhor comodidade de administração e adesão ao tratamento sistêmico.

Embora a manipulação de fármacos seja uma prática antiga, através da qual o farmacêutico combina, mistura ou altera ingredientes para criar medicações únicas que atendam às necessidades específicas dos pacientes individualmente, os medicamentos derivados dessa prática não estão sujeitos aos programas de reportagem de dados de eventos adversos estabelecidos pelas agências regulatórias sanitárias. Assim, não há verificação sobre a segurança ou eficácia e sua utilização carrega o risco de não acurácia na dose, alteração na biodisponibilidade e erro de medicação.



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

A substância ativa no Promangiol[®], o Cloridrato de Propranolol, pertence a um grupo de medicamentos chamados bloqueadores beta, amplamente utilizados no tratamento de diversas doenças em adultos, incluindo doenças cardíacas e hipertensão arterial. Embora ainda não se conheça integralmente o modo de ação do Promangiol[®] no hemangioma infantil proliferativo, acredita-se que o mesmo envolve diversos mecanismos, incluindo estreitamento dos vasos sanguíneos, o que diminui o fornecimento de sangue ao hemangioma, bloqueio da formação de novos vasos sanguíneos na excrescência, desencadeia a morte celular das células dos vasos sanguíneos anormais e bloqueio do efeito de determinadas proteínas (chamadas VEGF e bFGF), importantes para o crescimento dos vasos sanguíneos.

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Cloridrato de Propranolol.

Nome comercial: Promangiol[®]

Apresentação: Promangiol[®] 3,75 mg/mL de solução oral. Cada embalagem de Promangiol[®] contém um frasco acompanhado de uma seringa dosadora de polipropileno graduada em mg de propranolol. Caixa contendo um frasco.

Detentor do registro: Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda.

Fabricante: Pierre Fabre Medicament Production

Indicação aprovada na ANVISA: Promangiol[®] 3,75 mg/mL, solução oral é indicado no tratamento do hemangioma infantil proliferativo que requer tratamento sistêmico:

- Hemangioma potencialmente fatal ou comprometedor de funções vitais;
- Hemangiomas ulcerados com dor e/ou sangramentos refratários a medidas locais;
- Hemangioma com risco de cicatrizes ou deformidades permanentes.

Deve ser iniciado em crianças com idades compreendidas entre 5 semanas e os 5 meses de vida.

Indicação proposta pelo demandante: Corresponde a indicação aprovada na ANVISA.



Posologia e Forma de Administração: O Promangiol® deve ser administrado via oral durante ou imediatamente após a ingestão de alimentos para evitar o risco de hipoglicemia. Deve ser administrado diretamente na boca da criança, com a ajuda de uma seringa oral dosadora graduada em mg de propranolol base para administração oral, que é fornecida juntamente com o frasco da solução oral.

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg/dia, administrada em duas doses separadas de 0,5 mg/kg. É recomendado aumentar a dose até à dose terapêutica, sob supervisão médica, conforme a seguir: 1 mg/kg/dia por uma semana, seguido por 2 mg/kg/dia por uma semana e, por último, 3 mg/kg/dia como dose de manutenção.

A dose terapêutica é de 3 mg/kg/dia, e deve ser administrada em duas doses separadas de 1,5 mg/kg, uma de manhã e outra no final da tarde, com um intervalo de tempo de pelo menos 9 horas entre as duas administrações. Não exceda 3 mg/kg dose / dia. O medicamento deve ser administrado durante ou logo após a ingestão de alimentos.

Patente: Não aplicada no Brasil.

Contraindicações: Promangiol® é contraindicado para menores de 5 semanas de idade e para:

- Lactentes prematuros, nos quais a idade corrigida de 5 semanas ainda não tenha sido atingida (a idade corrigida é calculada subtraindo o número de semanas de prematuridade da idade real);
- Crianças que estejam sendo amamentadas por mães que estão em tratamento com medicamentos contraindicados para uso com propranolol;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do medicamento;
- Asma ou antecedentes de broncoespasmo;
- Bloqueios atrioventriculares de segundo ou terceiro grau;
- Síndrome do nó-sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial);
- Bradicardia inferior aos seguintes limites:

Idade	0 a 3 meses	3 a 6 meses	6 a 12 meses
Frequência cardíaca (batimentos/min.)	100	90	80



- Pressão arterial inferior aos seguintes limites:

Idade	0 a 3 meses	3 a 6 meses	6 a 12 meses
Pressão arterial (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Choque cardiogênico;
- Insuficiência cardíaca não controlada por medicação;
- Angina de Prinzmetal;
- Distúrbios graves da circulação arterial periférica (Fenômeno de Raynaud);
- Lactentes com predisposição para hipoglicemia;
- Feocromocitoma.

Precauções: Antes de iniciar o tratamento com Promangiol[®], a criança deve ser avaliada quanto aos riscos associados ao propranolol, deve ser realizada anamnese e exame físico que deve incluir medida da frequência cardíaca e ausculta cardiopulmonar. Em caso de suspeita de alterações cardíacas e ou pulmonares a criança deve ser avaliada por médico especialista antes de iniciar o tratamento.

Propranolol bloqueia a resposta de catecolaminas endógenas para corrigir a hipoglicemia. Ele mascara os sinais de alerta adrenérgicos de hipoglicemia em crianças, especialmente em caso de jejum, vômito e fome podendo agravar a hipoglicemia.

Na eventualidade de infecção do trato respiratório inferior associada à dispneia e sibilos, o tratamento deve ser temporariamente suspenso.

Existem poucos dados de segurança do uso do propranolol na Síndrome PHACE.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Eventos adversos: Nos estudos clínicos com Promangiol[®] em crianças com hemangioma infantil proliferativo, as reações adversas mais frequentemente relatadas foram: distúrbios do sono, agravamento de infecções respiratórias (como bronquite e bronquiolite associadas à tosse), febre, diarreia e vômito.

5.3 Preço proposto para incorporação



No Brasil estão disponíveis diversos produtos com o princípio ativo do medicamento (Cloridrato de Propranolol) com diferentes apresentações como apresentado no Anexo 1.

O demandante propôs um preço para incorporação com 42,35% de desconto em cima do Preço Máximo de Venda ao Governo atual.

QUADRO 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.

APRESENTAÇÃO	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) *	Preço proposto para incorporação**
Promangiol® 120 mL de solução oral de concentração 3,75 mg/mL	R\$607,11	R\$350,00

*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, [10/08/2018 - data da planilha consultada]. Acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

**Preço apresentado pelo demandante.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) para hemangioma infantil proliferativo, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte estratégia de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1 – ESTRATÉGIA PICO ELABORADA PELO DEMANDANTE.

População	Pacientes pediátricos com diagnóstico de hemangioma infantil proliferativo requerendo tratamento sistêmico.
Intervenção (tecnologia)	Promangiol® (propranolol) solução oral na concentração de 3,75 mg/mL manufaturado
Comparação	Placebo ou comparador ativo (corticosteroides ou alfainterferona) no caso de estudos controlados
Desfechos (Outcomes)	Dados de eficácia (com avaliação de resposta ao tratamento) e/ou segurança
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados (ECR) e/ou estudos de coorte ou clínicos randomizados com ao menos de 50 pacientes tratados.

O demandante não delineou uma pergunta de pesquisa para busca e seleção dos artigos na revisão sistemática apresentada para a síntese de evidências.

Uma revisão sistemática da literatura que buscou publicações até 18 de fevereiro de 2016 foi atualizada pelo demandante, utilizando a mesma metodologia de pesquisa aplicada na revisão anterior e buscas na base de dados MEDLINE (Medlars On Line) por publicações entre 18 de fevereiro de 2016 e 15 de outubro de 2017.

A estratégia de busca utilizou os descritores e combinações pertinentes com o tema da revisão: hemangioma, *infantile* e propranolol. A busca restringiu-se a artigos em humanos e com os seguintes tipos: estudos clínicos randomizados (ECR) e estudos de coorte.

Foram também revisadas todas as referências dos artigos encontrados, a fim de identificar demais estudos relevantes.

Na busca de 18 de fevereiro de 2016, o demandante identificou 457 artigos. Destes, apenas dois foram incluídos. Durante a atualização da revisão sistemática, foram recuperados 582 artigos. Quando a pesquisa foi limitada a partir da data da revisão sistemática anterior (18



de fevereiro de 2016), 106 artigos foram identificados. Na busca ativa por mais referências, não foram encontrados estudos adicionais.

Os principais motivos para inelegibilidade dos novos artigos encontrados foram: estudos de revisão não sistemática da literatura, estudos com número inferior a 50 pacientes incluídos, e estudos avaliando o uso de Promangiol® (propranolol) manipulado ("compounding") ou que não descreveram a apresentação da droga utilizada.

Dessa forma, foram mantidos os dois artigos previamente incluídos:

- Um ECR, controlado por placebo (23);
- Um estudo de coorte avaliando o uso compassivo de Promangiol® (propranolol) em um total de 906 pacientes (24).

O demandante não apresentou nenhuma avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos no dossiê.

6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva (SE) da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou inadequada a pergunta PICO, a estratégia de busca e bases de dados consultadas. Além disso, por não apresentar no dossiê os critérios de elegibilidades e avaliação de qualidade metodológica dos estudos, considerou relevante elaborar nova revisão sistemática com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema ou que tenham sido negligenciadas pela busca anterior.

Pergunta: O uso do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) 3,75 mg/mL de solução oral é mais eficaz, seguro ou custo-efetivo em pacientes com hemangioma infantil proliferativo quando comparado as alternativas já disponíveis atualmente no SUS?

TABELA 2 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes pediátricos com diagnóstico de hemangioma infantil proliferativo requerendo tratamento sistêmico.
Intervenção (tecnologia)	Cloridrato de Propranolol (solução oral)
Comparação	Cloridrato de Propranolol (comprimidos), corticosteroides, alfainterferona ou placebo.
Desfechos (Outcomes)	Dados de eficácia e/ou segurança.
Tipo de estudo	Revisão sistemática (RS), estudos clínicos randomizados e estudos de coorte.



Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram construídas pela SE da CONTIEC estratégias de busca nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Cochrane Libray, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre de Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 2).

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

Como critérios de elegibilidade foram incluídos artigos completos com meta-análises, RS's, ensaios clínicos, estudos observacionais, avaliações econômicas, envolvendo pacientes com hemangioma infantil e que faziam comparação direta ou indireta entre os comparadores, sem restrição de desfechos. Foram excluídos estudos que incluíssem outras intervenções, revisões narrativas, pôsteres, relatos ou séries de casos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos com controle histórico, estudos com número de pacientes menor que 10 e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

Das 1067 publicações identificadas nas bases de dados, nenhum estudo que avaliasse a comparação entre Cloridrato de Propranolol nas formas farmacêuticas comprimido e solução oral foi encontrado. Apesar disso, cinco estudos foram selecionados, sendo que dois deles já tinham sido selecionados pelo demandante (Quadro 2).

Dos estudos selecionados que avaliaram Cloridrato de Propranolol, dois são ECR's que avaliaram eficácia e segurança, dois são RS's sendo uma de eficácia e segurança e outro que avaliou apenas segurança e um estudo de coorte que avaliou segurança.

QUADRO 2 - ESTUDOS SELECIONADOS.

ESTUDO	TÍTULOS
Marqueling <i>et al.</i> , 2013 ²⁵	Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review
Léauté-Labrèze <i>et al.</i> , 2015 ²³	A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma
Léauté-Labrèze <i>et al.</i> , 2016 ²⁶	Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review
Prey <i>et al.</i> , 2016 ²⁴	Safety of Propranolol Therapy for Severe Infantile Hemangioma
Hogeling <i>et al.</i> , 2011 ²⁷	A Randomized Controlled Trial of Propranolol for Infantile Hemangiomas



As principais características dos estudos estão descritas de forma organizada no ANEXO

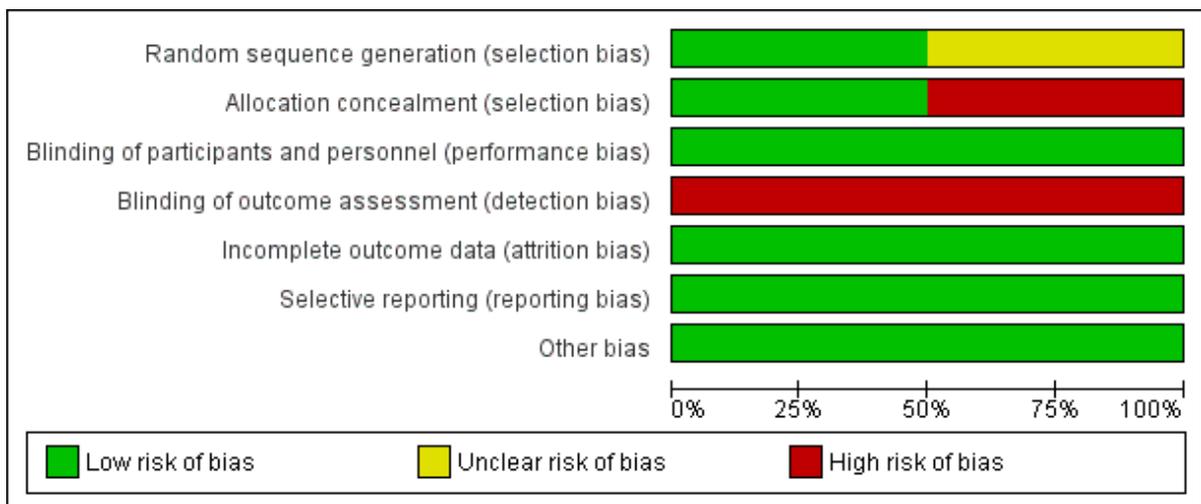
3.

A análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados sobre o uso do Cloridrato de Propranolol (solução oral) no tratamento de hemangioma infantil incluídos neste parecer, foi realizada utilizando o programa Review Manager (RevMan5), para o julgamento dos domínios previamente estabelecidos. O risco de viés dos estudos foi classificado como baixo risco.

FIGURA 2 - SUMÁRIO DA ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hogeling et al., 2011	+	-	+	-	+	+	+
Léauté-Labrèze et al., 2015	?	+	+	-	+	+	+

FIGURA 3 - APRESENTAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS.



6.3 Evidência Clínica



Marqueling et al., 2013²⁵

Estudo de revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com propranolol em pacientes com hemangiomas infantis. Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE e Cochrane estudando a resposta dos hemangiomas infantis (IHs) ao propranolol publicados entre 12 de junho de 2008 e 15 de junho de 2012.

Foram incluídos 41 estudos, sendo 34 estudos (83%) publicados em 2011 ou 2012, com um total de 1.264 pacientes. A maioria dos estudos são séries de casos, incluindo o maior estudo de séries de casos retrospectivos, estudos clínicos prospectivos e um ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo de 40 pacientes comparando propranolol com placebo.

Os pacientes, 74% eram do sexo feminino e aproximadamente 30% receberam outros tratamentos antes do propranolol. O propranolol foi iniciado com uma idade média de 6,6 meses a uma dose média de 2,1 mg/kg/dia e para uma duração média de tratamento de 6,4 meses.

As principais indicações para o tratamento foram risco de desfiguração, comprometimento funcional e ulceração. Outras indicações especificadas incluíam crescimento, complicações potencialmente fatais, distribuição segmentar, estresse psicossocial, falha de corticosteroides sistêmicos e evitar procedimentos agressivos e potencialmente cicatrizes. Dois terços dos estudos incluíam IHs em múltiplos sítios anatômicos, enquanto um terço se concentrava em IHs em locais específicos, como periorbital (6–12), via aérea (13), parótida (14), face (15,16) e cabeça e pescoço.

A taxa de resposta para pacientes com IHs tratados com propranolol foi de 98% (intervalo de 82% a 100%), com taxa de resposta definida como qualquer melhora com o propranolol. As taxas de resposta ao tratamento foram comparáveis para estudos que avaliaram os IHs em locais específicos, como os IH periorbitários. Estudos que acompanharam pacientes após a conclusão do tratamento relataram crescimento de rebote de IH em 17% dos pacientes.

Houve 371 eventos adversos relatados em 1.189 pacientes. Os eventos adversos mais comuns foram alterações no sono (n = 136) e acrocianose (n = 61). Eventos adversos graves foram raros, com relatos de hipotensão sintomática em cinco pacientes, hipoglicemia em quatro, e bradicardia sintomática em um. Esta revisão sistemática de 1.264 pacientes tratados com propranolol para IHs mostrou uma alta taxa de eficácia e uma baixa taxa de eventos adversos graves.



Os autores concluíram que apesar das limitações do estudo, o uso de Cloridrato de Propranolol para tratamento de hemangioma infantil nos quatro anos de literatura avaliados apontou alta eficácia e baixa taxa de efeitos adversos.

Limitações:

O estudo selecionou diversos tipos de estudo (ECR, série de casos e coortes) o que dificulta a interpretação dos agrupamentos dos dados e a geração de conclusões.

O desfecho principal avaliado pelos estudos, resposta ao tratamento, pode ter tido diferentes definições pelos estudos, sendo sua avaliação subjetiva. Os estudos usaram vários métodos para avaliar a resposta ao tratamento incluindo fotografias seriadas, escores analógicos visuais, medições seriadas e, às vezes, análises ultrassonografias.

Variabilidade nos métodos de monitoramento dos eventos adversos usados pelos estudos, variando de monitoramento de sinal vital e glicose agendado a questionários de pós-terapia dos pais para triagem de eventos adversos e relato limitado de eventos adversos limita a confiabilidade dos dados que devido à fragilidade dos métodos de monitoramento podem estar subestimados.

Léauté-Labrèze et al., 2015²³

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, fase 2-3, comparando o uso de propranolol solução oral (1 mg/kg/dia ou 3 mg/kg/dia) contra placebo por 3 ou 6 meses em 456 pacientes entre 5 semanas e 5 meses de vida, requerendo terapia sistêmica.

Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber placebo ou um dos quatro regimes de propranolol (1 ou 3 mg de base de propranolol por quilograma de peso corporal por dia durante 3 ou 6 meses).

O critério de inclusão foi a presença de HI com indicação de tratamento (lesões maiores de 1,5 cm), tendo sido excluídos os pacientes com formas graves da doença. O desfecho primário foi a resolução completa ou quase completa do hemangioma, avaliado de forma central e cega com análise fotográfica na semana 24 (tomadas pelos investigadores em cada visita) por dois leitores treinados e validados que desconheciam das atribuições do grupo de estudo, com adjudicação por discrepâncias e confiabilidade inter e intra-leitor avaliadas.



Dos 460 pacientes que foram randomizados, 456 receberam tratamento. Com base em uma análise interina dos primeiros 188 pacientes que completaram 24 semanas de tratamento experimental, o regime de 3 mg de propranolol por quilograma por dia durante 6 meses foi selecionado para a análise final da eficácia.

A frequência de tratamento bem sucedido foi maior com este regime do que com placebo (60% vs. 4%, $P < 0,001$). Um total de 88% dos pacientes que receberam o regime de propranolol selecionado mostraram melhora na semana 5, contra 5% dos pacientes que receberam placebo. Um total de 10% dos pacientes nos quais o tratamento com propranolol foi bem-sucedido necessitou de retratamento sistêmico durante o acompanhamento.

Eventos adversos foram reportados em 90% dos pacientes do grupo propranolol 1 mg/kg/dia, 96% dos pacientes do grupo propranolol 3 mg/kg/dia e 76% do grupo placebo, sendo em sua maioria leves. Os mais comuns foram diarreia, distúrbios do sono, extremidades frias, hiperreatividade brônquica, infecções do trato respiratório superior e febre. Eventos adversos graves foram raros, tendo sido descritos bloqueio atrioventricular de segundo grau, bronquiolite, bradicardia e ulceração do hemangioma.

No estudo, 220 pacientes recém-nascidos foram expostos ao propranolol 3 mg/kg/dia com duração média de 70 dias para o regime de 3 meses e de 147 dias para o regime de 6 meses. O Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) do Hemangiol afirma que este é um número pequeno considerando a população alvo potencial. Afirma também que o propranolol não foi estudado para duração do tratamento além de 6 meses; portanto, o perfil de segurança de longo prazo o tratamento em crianças não foi estabelecido. A monitorização rigorosa de riscos conhecidos (hipotensão, bradicardia, hipoglicemia e broncospasmo) é recomendada no início do tratamento, em cada aumento da dose e durante todo o tratamento.

Em conclusão, este estudo mostra que o tratamento com Cloridrato de Propranolol solução oral na dose de 3 mg/kg/dia durante 6 meses é eficaz no tratamento do hemangioma infantil.

Limitações:

A falta de uma avaliação validada para a evolução dos hemangiomas; sem uso de uma dose de 2 mg/kg/dia, que é frequentemente utilizada na prática; e a exclusão de lactentes com hemangiomas de alto risco.



O desfecho principal avaliado pelo estudo, resolução completa ou quase completa do hemangioma, pode ter tido diferentes definições e métodos de avaliação.

Estudo patrocinado, em que o fabricante do medicamento esteve envolvido em todas as etapas de sua condução.

Léauté-Labrèze *et al.*, 2016²⁶

Estudo de revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a segurança do uso do Cloridrato de Propranolol oral no tratamento dos HI

Foram pesquisadas as bases de dados Embase e Medline (2007 a julho de 2014) e inéditos dados do fabricante de Promangiol (formulação pediátrica comercializada de propranolol oral; Pierre Fabre Dermatologie, Lavour, França).

A revisão incluiu estudos com pelo menos 10 crianças que utilizaram propranolol em doses iniciais variadas (1 a 4 mg/kg/dia) para HI e que reportaram ≥ 1 evento adverso ou tinham a avaliação de efeitos adversos dentro de seus objetivos.

EAs relatados nas publicações selecionadas foram designados classe de sistemas de órgãos e termo preferido pelo Departamento Clínico Pierre Fabre com o uso do Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (MedDRA, versão 18.0). Devido à heterogeneidade esperada dos desenhos dos estudos e relatos dos achados de segurança, a gravidade e a relação com o tratamento não foram atribuídas e os dados de segurança coletados foram resumidos descritivamente (número e porcentagem de pacientes).

Um total de 83 dos 398 registros de literatura identificados preencheram os critérios de inclusão. A maioria dos estudos foi retrospectivo (n = 44) ou prospectivo (n = 35), não controlado (n = 78), e não randomizado (n = 79), incluindo a maioria de séries de casos ou estudos de coorte, bem como 1 estudo ECR aberto versus um controle histórico.

Foram incluídos 5.862 pacientes tratados com propranolol, dos quais 1.945 tiveram algum efeito adverso reportado. Os efeitos adversos mais comuns foram distúrbios do sono, extremidades frias, diarreia e agitação. Entre os efeitos adversos graves, destacam-se os bloqueios atrioventriculares, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e convulsões relacionadas à hipoglicemia.



Eventos adversos foram descritos em 90,2% dos pacientes provenientes da base de dados dos estudos prospectivos do fabricante, 9,7% dos pacientes do programa de uso compassivo e 15,3% dos pacientes dos demais estudos avaliados, o que demonstra um claro viés de subnotificação.

Eventos adversos graves (bloqueio atrioventricular, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo / hiperreatividade brônquica e convulsões relacionadas com hipoglicemia) foram reportados por 4,8% dos pacientes da base de dados dos estudos e 2,4% dos pacientes do programa de uso compassivo. A mortalidade foi de 0,2% no programa de uso compassivo e de 0,1% na literatura geral, não tendo ocorrido óbitos nos pacientes da base de dados dos estudos clínicos do fabricante.

Limitações:

Estudo patrocinado, em que os autores receberam financiamento do fabricante do medicamento.

Variabilidade nos métodos de monitoramento dos eventos adversos usados pelos estudos, além da diversidade de tipos de estudo incluídos na revisão, limitações da coleta, dificuldade de comunicação de dados de segurança e qualidade metodológica dos estudos influenciam na interpretação dos resultados da revisão.

Prey et al., 2016²⁴

Um estudo de uso compassivo, avaliando Promangiol® (Cloridrato de Propranolol) solução pediátrica oral, foi conduzido em crianças portadoras de HI proliferativo, encaminhadas para centros especializados na França, no período entre abril de 2010 e abril de 2013. Esses pacientes requeriam tratamento sistêmico devido a risco de vida (como potencial obstrução de vias aéreas), risco funcional (como ambliopia) ou ulceração grave.

Os dados clínicos e demográficos foram coletados, no momento da inclusão, em crianças recrutadas consecutivamente durante o período do estudo. Os dados sobre reações adversas à droga foram colhidos através de entrevistas com os pais e da revisão dos prontuários médicos em cada visita mensal por até dois anos. A causalidade foi estabelecida pela companhia fornecedora da droga do estudo em conjunto com a agência de produtos para a saúde da França (ANSM) e pelo primeiro autor do estudo.

Entre os 922 pacientes encaminhados para o uso compassivo, 906 foram tratados com Promangiol® (propranolol). A dose administrada mediana de Promangiol® (propranolol) foi de 2



mg/kg/dia, com uma duração mediana de 198 dias. A duração mediana do seguimento foi de 396 dias. Entre as 313 crianças que interromperam o uso de Promangiol® (propranolol) até o encerramento da inclusão no programa, 83,7% o fizeram por eficácia insatisfatória e 5,8% por eventos adversos.

Entre os 922 pacientes, 81 (8,8%) apresentaram 133 reações adversas à droga, incluindo 24 (2,6%) que apresentaram 36 reações consideradas sérias. As reações adversas à droga mais comumente reportadas foram distúrbios respiratórios (principalmente infecções), correspondendo a 38,3% de todas as reações adversas. A frequência de eventos considerados relacionados ao Promangiol® (propranolol), entretanto, correspondeu a apenas parte de todas as reações adversas: apenas 1% dos pacientes tiveram distúrbios respiratórios relacionadas ao medicamento (9/922 pacientes, sendo seis casos considerados sérios), 0,76% tiveram distúrbios do sono (7/922, com nenhum caso considerado sério), 0,2% tiveram eventos cardíacos (2/922, ambos considerados sérios) e 0,43% apresentaram eventos metabólicos (4/922, todos considerados sérios). As reações adversas se resolveram em 100% dos casos de eventos respiratórios e metabólicos, mas em apenas 50% dos eventos cardíacos (2/4 pacientes, sendo que em um desses a causalidade com o Promangiol® [propranolol] foi duvidosa).

Limitações:

Ausência de grupo controle comparador ao grupo em tratamento com Cloridrato de Propranolol.

A causalidade do evento adverso foi estabelecida pela empresa farmacêutica que fornece o medicamento.

Estudo patrocinado, delineado e acompanhado pela fabricante do medicamento.

Hogeling *et al.*, 2011²⁷

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo realizado em uma única instituição entre Junho de 2009 e dezembro de 2010 no Sudeste de Sydney/Austrália, financiado pela Fundação Hospitalar Infantil de Sydney.

Foram recrutados pacientes com idade entre 9 semanas e 5 anos com HI's que tinham um componente profundo ou foram localizados em locais que poderiam prejudicar a função ou resultar em desfiguração estética ou não respondente a corticosteroides.



Os pacientes foram recrutados para receber placebo ou Cloridrato de Propranolol 2 mg/kg/dia solução oral, desenvolvida na Austrália Ocidental; consistia em xarope pré-fabricado com cloridrato de propranolol (British Pharmacopoeia, Norwich, Reino Unido) 10 mg por 5 mL com benzoato de sódio e sacarina. A administração foi iniciada na dose de 1 mg/kg/dia dividida 3 vezes ao dia por 1 semana, e depois aumentado para 2 mg/kg/dia divididos 3 vezes ao dia das semanas 2 a 24. A eficácia foi avaliada através da realização de medições de volume cego nas semanas 0, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 e pontuação do investigador cegado de fotografias nas semanas 0, 12 e 24.

Dos 82 participantes potenciais, 40 atenderam critérios de inclusão e foram aleatoriamente atribuídos a um grupo de estudo, com 19 no grupo em tratamento ativo com Cloridrato de Propranolol e 20 no grupo placebo.

O crescimento de HI parou na semana 4 no grupo em tratamento com Cloridrato de Propranolol. Diferenças significativas na variação percentual do volume do HI foram observadas entre os grupos, com a maior diferença na semana 12. Redução significativa na vermelhidão e elevação de HI ocorreu no grupo tratado com o medicamento nas semanas 12 e 24 ($p < 0,01$ e $0,001$, respectivamente).

Não houve hipoglicemia, hipotensão ou bradicardia significativa. Uma criança interrompeu o estudo devido a uma infecção do trato respiratório superior. Outros eventos adversos incluíram bronquiolite, gastroenterite, estreptococos infecção, extremidades frias, cárie dentária e distúrbios do sono.

Em conclusão o Cloridrato de Propranolol solução administrado por via oral a 2 mg/kg/dia reduziu o volume, cor e elevação do HI focal e segmentar em pacientes menores de 6 meses e crianças até 5 anos de idade.

Limitações:

População pequena e com características clínicas muito heterogêneas. A maioria das crianças era mais velha de 6 meses e seus hemangiomas eram de tamanhos diferentes.

O desfecho foi avaliado de forma subjetiva, formas de medições diferentes podem impactar de formas diferentes no volume do HI.

O estudo não avaliou a duração do tratamento.



6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. (QUADRO 3)

O objetivo da análise econômica apresentada pelo demandante foi determinar os custos e efeitos da incorporação do cloridrato de propranolol (Promangiol®) no SUS, para tratamento de pacientes com HI proliferativo, com idade entre cinco semanas a cinco meses, quando comparado às alternativas atualmente utilizadas para indicação.

Os possíveis comparadores referidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HI, publicado em 2013, (Portaria SAS/MS no 1.326, de 25 de novembro de 2013) (1) são os glicocorticoides, o propranolol (comprimido de 10 mg e 40 mg) e a alfainterferona.

O demandante excluiu propranolol como comparador, justificando que constitui o princípio ativo em análise na presente avaliação econômica, tendo como diferença a sua apresentação (Promangiol®, solução oral 3,75 mg/mL). Os glicocorticoides foram excluídos da análise porque são off-label, os efeitos adversos são mais frequentes e mais graves. Do mesmo modo, a alfainterferona foi excluída como comparador, já que ela é recomendada em segunda linha (após falha de glicocorticoides).

Portanto o comparador considerado no modelo é a não intervenção medicamentosa, designado como “placebo”.

QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Inadequado: São escassos os dados de utilidade relacionados à Hemangioma



		Infantil publicados na literatura.
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Promangiol® (propranolol) versus placebo.	Inadequado: Os comparadores deveriam ser os medicamentos já disponíveis no SUS para Hemangioma Infantil.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com HI proliferativo com idade entre cinco semanas a cinco meses.	Adequado: Consistente com a proposta apresentada
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Resposta ao tratamento	Adequado: Principal desfecho utilizado nos estudos.
5. Horizonte temporal	20 anos	Inadequado.
6. Taxa de desconto	5% atribuído aos custos e resultados de eficácia.	Adequado: Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado: Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	Sucesso: definido como resolução completa ou quase completa das lesões. Sem sucesso: sem resolução completa ou quase completa das lesões.	Adequado: Os dados utilizados no modelo foram retirados da literatura, como descrito abaixo.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valor de utilidade: Sucesso = 1 Morte = 0 Sem sucesso = 0,84	Inadequado: Os autores utilizaram aproximações de utilidades a partir de condições relacionadas, como acne, manchas de vinho do porto ou dermatite atópica
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os usos de recursos médicos foram estimados por especialistas ativos no país. Os custos também foram estabelecidos a partir da opinião de especialistas e através de consultas a tabela CMED.	

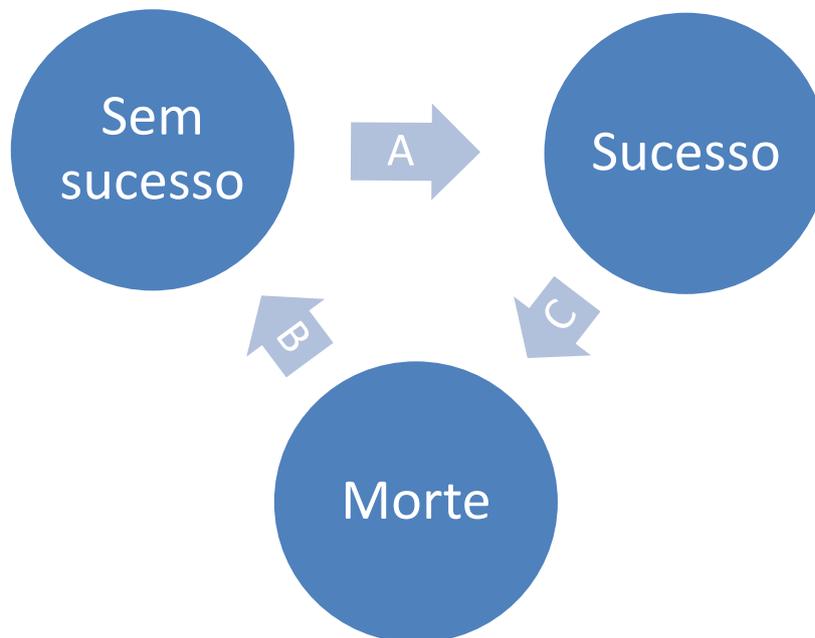


11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado.
12. Método de modelagem	Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel®. O curso da doença foi simulado utilizando um modelo que combina uma árvore de decisão com o modelo de Markov.	Adequado.
13. Pressupostos do modelo	Os pacientes iniciam o tratamento no estado “sem sucesso” e podem transitar para o estado “sucesso” com a resolução da lesão do hemangioma (transição A) ou “morte” por qualquer causa (transição B). Para pacientes no estado “sucesso”, pode haver transição para o estado morte (transição C). O estado de saúde “morte” é um estado absorvente.	Adequado: O modelo possui suposições (parâmetros pressupostos estruturais como características da população modelada, história natural da doença e padrões de manejo da doença) que condizem com a indicação, mas não foram incluídos eventos adversos.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística.	Adequado.

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software a Microsoft Excel®. O curso da doença foi simulado utilizando um modelo que combina uma árvore de decisão com o modelo de Markov. O modelo de Markov simula a resolução (ou não) do HI e inclui no total três estados de saúde (Figura 4):



FIGURA 4 - ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV APRESENTADO PELO DEMANDANTE.



Fases da doença

O curso da doença é simulado em três fases.

- 1) Primeira fase (primeiro ano): a fase inicial simula o primeiro ano de vida do paciente e inclui o tratamento durante dois conjuntos de três meses.
- 2) Fase de involução espontânea (1-6 anos): até os seis anos de idade pode ocorrer à involução espontânea do HI. Assim, essa fase da análise simula a transição espontânea do estado de “sem sucesso” para “sucesso” devido à involução espontânea.
- 3) Fase pós-involução (seis anos até tempo horizonte): a partir desta idade, o modelo considera que não há mais involução espontânea das lesões do hemangioma. Assim, pode ocorrer intervenção para remoção das lesões através de cirurgia. Assume-se que essas intervenções resultem em sucesso, ou seja, perante uma cirurgia nesta fase, ocorre uma transição do estado “sem sucesso” para o estado “sucesso”.

Na primeira fase (primeiro ano), utilizou-se o estudo clínico multicêntrico, randomizado e duplo cego (23). Assume-se que todas as descontinuações ocorrem nos primeiros três meses. As descontinuações foram consideradas no modelo no estado de saúde “sem sucesso”.



As frequências de sucesso utilizadas no modelo são mostrada abaixo na Figura 5.

FIGURA 5 - SUCESSO DO TRATAMENTO.

	Propranolol		Placebo			
		Min	Max		Min	Max
Resultado do tratamento: pacientes/total pacientes no grupo (%)						
Sucesso	61/102 (59,8)	34/58 (0,586)	27/43 (0,628)	2/55 (3,6)	0	2/25 (8,0)
Sem sucesso	28/102 (27,4)**	(0,326)**	(0,026)**	(30,9)**	(0,418)	(0,265)**
Descontinuação	13/102 (12,7)	9/102 (8,8)	35/101 (34,7)	36/55 (65,5)	32/55 (58,2)	36/55 (65,5)

*Fonte: Estudo 201 (xx)

**dado resultando da subtração de 1-(sucesso%)-(descontinuação%)

Durante a fase de involução espontânea (idade 1-6 anos), foram obtidos os resultados de curso espontâneo do HI após tratamento com propranolol a partir dos estudos observacionais retrospectivos publicados por Couto et al. 2012 (28) e Bauland et al. 2011 (29). Foram encontradas lesões residuais em 86,7% e 68,6% dos pacientes, respectivamente. Assim, foi considerado que entre 13% e 31% dos pacientes nessa fase tem involução espontânea completa do hemangioma.

Foi ainda estimada a proporção de pacientes submetidos à cirurgia nessa fase, media de 5%. Esse dado foi obtido a partir da estimativa de especialistas locais.

Desta forma, foi calculada a probabilidade de transição do estado “sem sucesso” para o estado “sucesso”. A Figura 6 representa essas transições para cada ano dessa fase.

FIGURA 6 - TRANSIÇÃO DE "SEM SUCESSO" PARA "SUCESSO"

Fase de involução: Probabilidade de transição “sem sucesso” para “sucesso”				
	Idade	P sucesso	baixa	alta
Estado de saúde “sem sucesso”	2	0,0295	0,021	0,039
	3	0,1439	0,087	0,203
	4	0,1070	0,065	0,151
	5	0,0367	0,025	0,049
	6	0,0367	0,025	0,049

Fonte: Dossiê do demandante.



Para a fase pós-involução (dos seis anos de idade até o tempo horizonte, uma vez que não ocorre mais involução espontânea), a taxa de sucesso é resultado da intervenção ativa. A proporção e janela de idade com intervenção ativa (cirurgia) foi obtida através de estimativa de especialistas e situou-se entre seis e 11 anos de idade. Assim, de acordo com as estimativas dos especialistas, 12% dos pacientes com idades compreendidas entre seis e 11 anos são submetidos à cirurgia (Figura 7).

FIGURA 7 - TRANSIÇÃO DO ESTADO "SEM SUCESSO" PARA "SUCESSO" DURANTE A FASE PÓS-INVOLUÇÃO.

Fase pós involução: probabilidade de transição anual do estado de saúde "sem sucesso" para "sucesso", durante faixa etária em que a intervenção cirúrgica é aplicável				
	Faixa etária (anos)	P sucesso	Mínimo	Máximo
Sem sucesso	6 até 11	12%	7%	16%

Fonte: Dossiê do demandante.

Dado o longo horizonte temporal, foi considerada a mortalidade ao longo do modelo, traduzida pela transição para o estado de saúde "morte" no modelo de Markov. O ratio homem/mulher foi considerado e os dados de risco de mortalidade foram obtidos para cada gênero a partir das tabelas de mortalidade publicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2015.

Qualidade de vida – utilities

O tempo de vida em cada comparador foi ajustado à qualidade de vida utilizando dados de utilidade (utility).

Para o estado de saúde "sem sucesso", se utilizaram proxys de utilidades, ou seja, aproximações de utilidades a partir de condições relacionadas, como acne, manchas de vinho do porto ou dermatite atópica. Estas aproximações foram realizadas devido à escassez de dados de qualidade de vida em HI proliferativo. Os dados foram obtidos a partir do estudo de Klassen et al. 2000, que utilizou a ferramenta EQ-5D para mensurar qualidade de vida em pacientes com acne no Reino Unido (30). A idade em que a perda por qualidade de vida é aplicável se assumiu ser os cinco anos de idade (Figura 8).



FIGURA 8 - DADOS DE UTILIDADE POR ESTADO DE SAÚDE.

Estado de saúde	Fonte	Utilidade	Alta	Baixa
Sucesso	-	1.00	1.00	1.00
Sem sucesso	Klassen <i>et al.</i> 2000	0,84	0,81	0,87
Morte	-	0.00	0.00	0.00

Fonte: Dossiê do demandante.

Uso de recursos – custo do tratamento farmacológico

De forma a calcular os custos relacionados ao tratamento com cada comparador, foram incluídos custos diretos considerando adequado simular uma duração de tratamento para seis meses. Em caso de retratamento, considerou-se no modelo que o tratamento tem duração de 90 dias de acordo com os resultados do estudo Wedgeworth *et al.* 2015 (31).

Para dose considerou o indicado em bula pela ANVISA que indica o uso de uma fase de titulação de duas semanas, seguida de uma fase de manutenção. Para cálculo do custo, considerou-se o preço máximo de venda ao governo (PMVG, ICMS 18%), como consta da tabela atualizada de 20/10/2017 pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). A apresentação considerada tem uma concentração de 3,75 mg/mL e contém 120 mL por apresentação, com um custo total de R\$ 599,73 por unidade (R\$ 1,33 por mg). A Figura 9 especifica o cálculo do custo de tratamento.

FIGURA 9 - CUSTO DO TRATAMENTO COM PROMANGIOL (PROPRANOLOL)

Fase de tratamento	Dose mg/kg/dia	Dose média mg/mg	Custo/dia	Custo/ primeiros 3 meses de tratamento	Custo/ últimos 3 meses de tratamento
Dose de manutenção	3,00	23	R\$18,05	R\$1.498,22	R\$ 1624,57
Dose de titulação – Semana 2	2,00	15	R\$12,03		
Dose de titulação – Semana 1	1,00	8	R\$ 6,02		

Fonte: Dossiê do demandante.



Uso de recursos médicos – custo do tratamento

Os usos de recursos médicos foram estimados por especialistas ativos no país e organizados por tabelas (ANEXO 4).

Resultados

Os custos totais por cada comparador estão representados na Figura 10. No tempo horizonte considerado, o custo do tratamento total foi de R\$ 3.979,93 para o Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) e de R\$ 371,15 para o comparador placebo. Assim, o custo incremental foi de R\$ 3.608,79.

FIGURA 10 - CUSTOS TOTAIS POR TIPO DE RECURSO NO HORIZONTE TEMPORAL.

Cumulative costs by treatment arm over 20 year(s)						
	Promangiol			Placebo		
	<i>base case</i>	<i>p2.5</i>	<i>p97.5</i>	<i>base case</i>	<i>p2.5</i>	<i>p97.5</i>
Cumulative discounted Treatment cost	R\$3.979,93	R\$3.159,33	R\$3.684,94	R\$371,15	R\$296,20	R\$451,06
Drugs for Tx	R\$3.317,97	R\$2.648,26	R\$3.113,30	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Health Service contacts	R\$345,46	R\$224,30	R\$328,96	R\$361,83	R\$285,90	R\$442,29
rebound costs after succes	R\$313,01	R\$194,46	R\$348,82	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Residual lesion removal costs	R\$3,50	R\$1,07	R\$3,83	R\$9,32	R\$6,12	R\$13,55

Fonte: Dossiê do demandante.

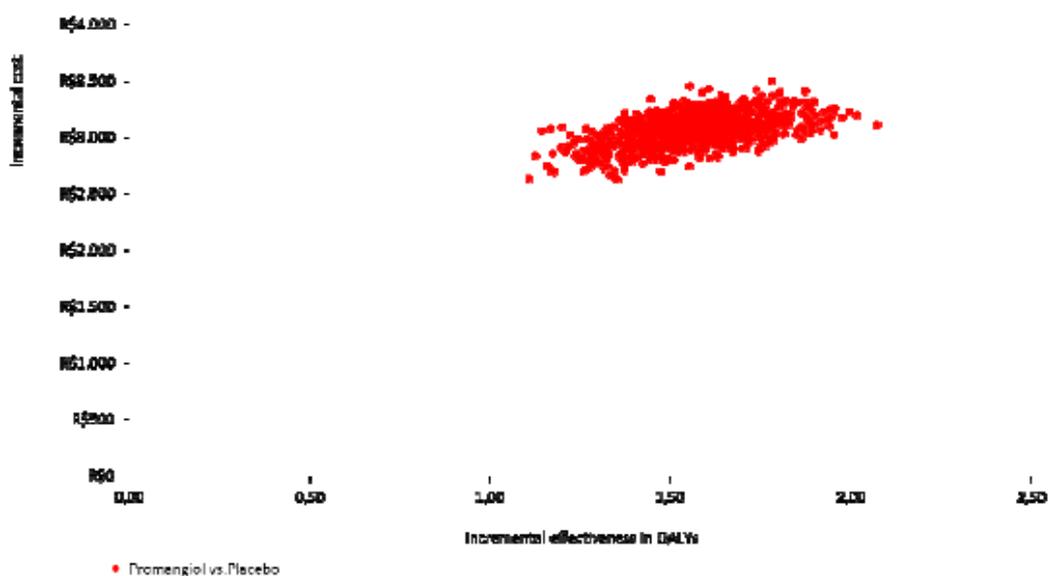
Os dados de eficácia e efetividade resultaram em um total de anos de vida ajustados à qualidade de 15,45 anos para o Promangiol® (propranolol) e de 10,80 para o placebo (resultado considerando desconto). O resultado incremental foi de 4,65 anos de vida ganhos ajustados à qualidade para o Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) quando comparado com a opção de tratamento placebo.

A relação entre esses dois resultados é a taxa de custo-utilidade incremental. Esse foi de R\$ 776,34/QALY ganho para o Promangiol® (propranolol) comparado com placebo.

Para testar a robustez da análise econômica desenvolvida, o demandante realizou uma análise de sensibilidade probabilística. Considerando as incertezas relacionadas aos parâmetros, o plano de custo-utilidade resultante está representado na Figura 11. Todos os pontos se encontram claramente no quadrante superior direito, mostrando maior eficácia e custo relacionado do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®). A massa de pontos é bastante densa, ou seja, os parâmetros incertos considerados afetam relativamente pouco o resultado.



FIGURA 11 - ANÁLISE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.



Limitações

Foram consideradas no modelo premissas inadequadas para escolha do comparador, já que o comparador escolhido foi placebo e no PCDT para Hemangioli Infantil existem recomendações de uso de propranolol (mesmo principio ativo da intervenção em análise, mas forma farmacêutica diferente), prednisona, prednisolona e alfainterferona.

Os dados de utilidade são obtidos a partir de outras condições e assumiu-se erroneamente que seriam aplicáveis aos estágios simulados para essa hemangioma infantil. Segundo as demandantes aproximações de utilidades a partir de condições relacionadas, como acne, manchas de vinho do porto ou dermatite atópica aproximações foram realizadas devido à escassez de dados de qualidade de vida em HI proliferativo.

Os dados foram obtidos a partir do estudo de Klassen et al. 2000, que utilizou a ferramenta EQ-5D para mensurar qualidade de vida em pacientes com acne no Reino Unido (49). A idade em que a perda por qualidade de vida é aplicável se assumiu ser os cinco anos de idade, considerado então não adequado para o modelo.

No modelo assumiu-se que os resultados de qualidade de vida em pacientes com sucesso no tratamento (estado de saúde “sucesso”) sejam os mesmos de pessoas saudáveis, premissa inadequada. Além disso, assume-se que qualidade de vida é impactada apenas a partir dos três anos de idade, seguindo estimativas de especialistas, que são consideradas como baixo nível de evidência.



Todas as intervenções ativas (cirurgia) na fase pós-involução resultam em sucesso do tratamento.

Em relação à descontinuação, o demandante assumiu ocorra nos primeiros três meses de tratamento, uma atitude conservadora de considerar que a descontinuação pode ocorrer a qualquer momento do tratamento seria o mais adequado.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante foi desenvolvido para similar o impacto financeiro após a introdução do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) no mercado de saúde público brasileiro comparado ao placebo. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® sob a perspectiva do SUS no horizonte temporal de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da saúde.

No modelo, dois cenários foram simulados:

- Cenário 1 proposto: Considera o reembolso do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®). Para refletir a realidade de uma possível incorporação, incluindo um *market share* progressivo.
- Cenário 2 referência: Representa o cenário atual, em que o reembolso do novo tratamento não é realizado.

A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário referência representará o impacto orçamentário adicional.

Para cada cenário um *market share* foi proposto refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte (Quadros 4 e 5).

QUADRO 4 - MARKET SHARE NO CENÁRIO 1.

Cenário 1 – com reembolso	2019	2020	2021	2022	2023
Promangiol®	15%	30%	40%	50%	60%
Placebo	85%	70%	60%	50%	40%



QUADRO 5 - MARKET SHARE NO CENÁRIO 2.

Cenário 2 – sem reembolso	2019	2020	2021	2022	2023
Promangiol®	0%	0%	0%	0%	0%
Placebo	100%	100%	100%	100%	100%

Uma revisão sistemática foi realizada para encontrar dados epidemiológicos de HI e estimar a população elegível. Vários estudos estimam uma variação de resultados muito heterogêneos de incidência de HI. Deste modo, foi utilizada a incidência publicada pelo estudo de Kanada *et al.* (2012), que está dentro do intervalo de incidência sugerido por Kilcline *et al.* (2008) (6,32-38).

Visto que o HI é diagnosticado, geralmente, em recém-nascidos, foi utilizada a taxa de nascimento anual estimados pelo IBGE para os anos de 2018 a 2022 como população de interesse, compreendendo 2.577.825 recém-nascidos em 2018 (39).

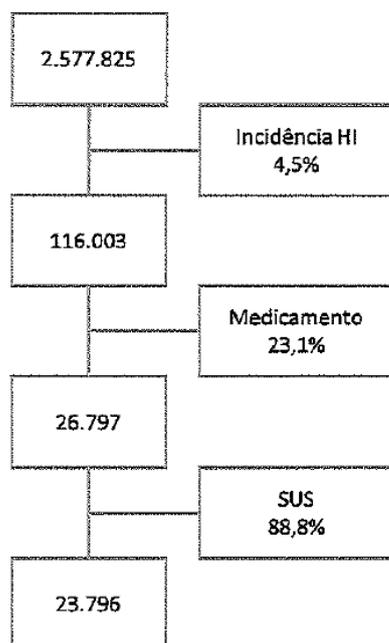
Muitos casos de hemangioma dispensam intervenção medicamentosa, porém um estudo prospectivo publicado por Haggstrom *et al.* (2006) mostrou que 38% dos pacientes avaliados necessitaram de tratamento medicamentoso (15). Existe ainda um estudo local, do Brasil, São Paulo, que incluiu 208 pacientes pediátricos com hemangiomas cervicofaciais do Hospital Universitário mostrou, entre 1997 e 2010, que 23,1% recebia tratamento medicamentoso. Esta proporção foi utilizada para estimar a % de pacientes que necessita de tratamento ativo (40).

Segundo a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), em junho de 2017, 617.153 pessoas com até um ano de idade possuíam plano de saúde. De acordo com o IBGE, a população estimada com até um ano de idade em 2018 é de 2.774.484 de pessoas. Assumindo que todas as pessoas que possuem plano de saúde não utilizarão os serviços do SUS, foi calculado que 88,8% das pessoas com até um ano de idade são usuárias do SUS. Esta porcentagem foi considerada constante também nos anos seguintes, dada à imprevisibilidade da variação do número de beneficiários no Sistema Suplementar de Saúde dos últimos anos (39).

A Figura 12 explicita como foi o cálculo da população elegível.



FIGURA 12- POPULAÇÃO ELEGÍVEL COM CÁLCULO PARA A ESTIMATIVA 2018.



O modelo estima os custos de tratamento no primeiro ano de vida e também a fase involutiva e pós-involutiva de cada paciente. Assim, para a análise de impacto orçamentário, foram incluídos os custos também do 2º, 3º, 4º e 5º ano de vida. Por exemplo, no ano 2019, foram incluídos os custos dos pacientes diagnosticados e tratados naquele ano 2019 e ainda os custos do 2º ano de vida dos pacientes tratados e diagnosticados no ano 2018, e que então se encontrariam na fase involutiva/de estabilização. O quadro abaixo representa os pacientes calculados para cada ano.

QUADRO 6 - ESTIMATIVA DE PACIENTES POR ANO.

	2018	2019	2020	2021	2022
Número total de nascimentos no ano	2.577.825	2.560.252	2.545.414	2.532.465	2.518.692
1 ano após diagnóstico*	23.795	23.633	23.496	23.377	23.249
2 ano após diagnóstico	0	23.795	23.633	23.496	23.377
3 ano após diagnóstico	0	0	23.795	23.633	23.496
4 ano após diagnóstico	0	0	0	23.795	23.633
5 ano após diagnóstico	0	0	0	0	23.795



Os quadros 7 e 8 mostram o impacto orçamentário considerando proporção de pacientes e market share sem incorporação do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) e com sua incorporação.

QUADRO 7 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A INCORPORAÇÃO DE PROMANGIOL®.

	Promangiol	Placebo	TOTAL
2018	R\$22.476.272,65	R\$1.242.046,90	R\$23.718.319,55
2019	R\$52.144.276,55	R\$1.253.035,52	R\$53.397.312,07
2020	R\$81.561.789,46	R\$1.134.657,09	R\$82.696.446,55
2021	R\$110.781.381,41	R\$909.319,67	R\$111.690.701,08
2022	R\$147.034.988,96	R\$677.997,20	R\$147.712.986,16
			R\$419.215.765,42

QUADRO 8 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO SEM A INCORPORAÇÃO DE PROMANGIOL®.

	Promangiol	Placebo	TOTAL
2018	R\$0,00	R\$1.656.062,53	R\$1.656.062,53
2019	R\$0,00	R\$2.109.320,21	R\$2.109.320,21
2020	R\$0,00	R\$2.508.039,30	R\$2.508.039,30
2021	R\$0,00	R\$2.867.570,87	R\$2.867.570,87
2022	R\$0,00	R\$3.202.708,37	R\$3.202.708,37
			R\$12.343.701,28

O impacto orçamentário estimado da incorporação do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) solução oral 3,75 mg/ml no SUS, dados os parâmetros considerados, é de R\$166.086.958,58 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre R\$ 12.987.986,92 (2019) e R\$50.674.403,28 (2023).

A análise de sensibilidade evidenciou uma variação dos resultados de impacto orçamentário entre **R\$94.187.842** a **R\$184.541.065**.



A porcentagem de pacientes necessitando de tratamento obteve o maior impacto na variação do resultado. Utilizando apenas uma variação mínima de -10%, como estimado, o impacto orçamentário foi de R\$94.187.842 até o valor basal de R\$166.086.959.

A variação da incidência da doença em 0,5% teve um impacto importante no resultado, variando de R\$147.632.852 à R\$184.541.065. Por fim, a variação da proporção de pacientes usuários do SUS influenciou o resultado de R\$160.475.913 até R\$171.698.004.

FIGURA 13 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.



Limitações:

As premissas utilizadas para a estimativa da população são inadequadas, apesar de utilizar dados do IBGE e projeções sobre o número de nascimentos e estudos que avaliaram incidência da doença, o demandante assumiu que pessoas que possuem plano de saúde não utilizarão os serviços do SUS.

O demandante estimou a população com um market-share inicial de 15% aumentando até 60%, o que pode ter subestimado a população elegível e a taxa de difusão da tecnologia, tendo em vista que as necessidades médicas não atendidas atualmente seriam minimizadas com a incorporação do medicamento sob a forma farmacêutica de solução oral, mais fácil de ser administrada em recém-nascidos.

Nos cenários construídos pelo demandante para simular o impacto orçamentário utilizar como comparador placebo é totalmente inadequado, já que o PCDT para Hemangioma Infantil traz como tratamento diversas alternativas terapêuticas.

O propranolol é considerado de primeira linha para o tratamento de hemangioma infantil e está disponível do SUS na forma farmacêutica comprimidos de 10 mg e de 40 mg, o mais adequado seria utiliza-lo como comparador. Sendo o valor de impacto orçamentário



incremental atribuído à mudança de forma farmacêutica do medicamento em um cenário de possível incorporação.

O modelo apresentado pelo demandante que estima os custos de tratamento no primeiro ano de vida e também a fase involutiva e pós-involutiva de cada paciente não está bem elucidado, bem como os valores atribuídos a cada etapa dessas fases.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado, o que inviabiliza a interpretação dos resultados da análise.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

Não foram encontradas avaliações do propranolol solução oral para o tratamento de hemangioma infantil proliferativo nos seguintes órgãos: NICE (National Institute for Clinical Excellence and Health – Reino Unido) e SMC (Scottish Medicines Consortium – Escócia).

O Comitê canadense de especialistas em drogas do CADTH ((Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomenda que o propranolol oral solução seja reembolsado pelo tratamento do hemangioma infantil de proliferativo nas seguintes circunstâncias: hemangioma com risco de vida ou função; hemangioma ulcerado com dor e/ou falta de resposta a medidas simples de tratamento de feridas; ou hemangioma com risco de cicatrização permanente ou desfiguração, com a condição de uma substancial redução no preço.

O PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Austrália) em Julho de 2017 após análise, concluiu que os dados clínicos e os possíveis benefícios da recomendação apresentados pelo Hemangiol® (Propranolol) não suportam o preço solicitado, uma redução de preço seria necessário para justificar o financiamento da tecnologia.

A European Medicines Agency (EMA) recomenda o uso de Hemangiol® (Propranolol) para o tratamento de pacientes com hemangioma infantil. Concluiu que o Hemangiol® era um tratamento eficaz do hemangioma, e em termos de segurança considerou que o perfil de segurança é aceitável: os riscos identificados são aqueles já conhecidos para o propranolol e que podem ser adequadamente controlados com um plano de gestão de riscos. A empresa fabricante do medicamento fornecerá aos prestadores de cuidados que administram o Hemangiol a crianças um pacote educacional, informando-os da necessidade de monitorizarem as crianças em termos de determinados efeitos secundários e como controlá-los. Fornecerá



também instruções sobre o modo de administração correto do medicamento, para evitar o risco de níveis baixos de açúcar no sangue.

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento do hemangioma infantil. Utilizaram-se os termos “*infantile hemangioma*” e “*hemangioma*”. Ressalta-se que a via de administração dos medicamentos é de grande importância, uma vez que o público-alvo desta doença são crianças.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada, com exceção da tecnologia avaliada no relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante do exposto, foi detectada uma tecnologia nova no horizonte para tratamento do hemangioma infantil: o nadolol suspensão oral. O estudo clínico NCT02505971, de fase 3, que está em andamento, compara nadolol com propranolol suspensão oral. A previsão de término do estudo é dezembro de 2018.

6.8 Considerações gerais

Os HI's são os tumores vasculares benignos mais comuns na infância, presentes em cerca de 4%-5% da população pediátrica. A grande maioria dos HI não apresenta complicações nem necessita de intervenção terapêutica, mas alguns deles podem estar associados a alterações estéticas relevantes e morbidade manifesta.

Para pacientes com HI complicados, que necessitam tratamento, a conduta medicamentosa é a escolha para a maioria dos pacientes. As principais opções terapêuticas são o propranolol, os glicocorticoides e a alfainterferona. Contudo, antes da escolha terapêutica, é fundamental a avaliação do risco/benefício de cada uma das opções.



Os estudos demonstram eficácia e segurança do Cloridrato de Propranolol em comparação ao placebo, mas nenhum estudo que avaliasse comparativamente as duas formas farmacêuticas de Cloridrato de Propranolol (comprimido e solução oral), ou outros comparadores foi encontrado. Portanto não podemos inferir sobre a superioridade, inferioridade ou igualdade entre Promangiol® e as alternativas já disponíveis no SUS. Também não encontramos nenhum estudo que avaliou adesão ao tratamento ou qualidade de vida entre os comparadores.

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade, os dados de eficácia e efetividade resultaram em um total de anos de vida ajustados à qualidade de 15,45 anos para o Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) e de 10,80 para o placebo (resultado considerando desconto). O resultado incremental foi de 4,65 anos de vida ganhos ajustados à qualidade para o Promangiol® (propranolol) quando comparado com a opção de tratamento placebo. A relação entre esses dois resultados é a taxa de custo-utilidade incremental. Esse foi de R\$ 776,34/QALY ganho para o Promangiol® (propranolol) comparado com placebo. O modelo possui grandes limitações nos dados de utilidades e no levantamento dos custos, limitando a interpretação dos resultados.

O impacto orçamentário estimado da incorporação do Cloridrato de Propranolol (Promangiol®) solução oral 3,75 mg/ml no SUS, dados os parâmetros considerados, é de R\$166.086.958,58 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre R\$ 12.987.986,92 (2019) e R\$50.674.403,28 (2023). O modelo possui grandes limitações na análise, o que inviabiliza a interpretação dos resultados.

Embora o Cloridrato de Propranolol tem sido usado off-label durante vários anos para o tratamento de hemangioma infantil, ainda devemos ser cautelosos quanto à sua segurança. O perfil de segurança do tratamento em longo prazo em pacientes pediátricos ainda não foi estabelecido, os efeitos colaterais ainda não estão bem reconhecidos. Além disso, apesar das evidências clínicas demonstradas nos estudos apresentados, uma redução de preço seria necessária para justificar o financiamento da tecnologia.



7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Plenário presentes em sua 71ª reunião ordinária, nos dias 03 e 04 de outubro de 2018, indicaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar a não incorporação no SUS do Cloridrato de Propranolol (solução oral 3,75 mg/mL) para tratamento de pacientes com hemangioma infantil proliferativo, entendendo que, apesar das evidências clínicas demonstradas nos estudos apresentados, uma redução de preço seria necessária para justificar o financiamento da tecnologia.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 57, de 15 de outubro de 2018, referente à recomendação inicial da CONITEC não favorável à incorporação do Cloridrato de Propranolol (solução oral 3,75 mg/mL) para tratamento de pacientes com hemangioma infantil proliferativo, ficou disponível para contribuições no período de 16 de outubro a 05 de novembro de 2018.

Ao todo, foram recebidas 40 contribuições, sendo 35 do formulário “experiência ou opinião” e 5 do formulário “técnico-científico”. Das 40 contribuições, 37 (92,5%) apresentavam posicionamento “Discordo totalmente da recomendação preliminar” (4 técnicas e 33 opinião), 2 apresentou posicionamento “Discordo parcialmente da recomendação preliminar”, nenhuma contribuição “Concordo parcialmente com a recomendação preliminar” e apenas 1 “Concordo totalmente com a recomendação preliminar”.

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

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial 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.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

8.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 5 contribuições de cunho técnico-científico.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, 4 contribuições (80%) foram enviadas por pessoas físicas, dos quais 3 se declararam como profissional de saúde e 1 como interessado no tema. Foi enviada 1 contribuição de pessoa jurídica. Todas as contribuições tiveram origem da região sudeste.

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 4 alusivas às evidências clínicas sobre eficácia e segurança do Cloridrato de Propranolol (solução oral 3,75 mg/mL) para tratamento de pacientes com hemangioma infantil proliferativo. Todas as contribuições foram contrárias à recomendação inicial da Conitec. No entanto, todas as contribuições apenas afirmavam sobre as evidências clínicas do medicamento, não citando nenhum estudo ou referência que comprovasse tal resultado, ou relatavam experiência profissional em tratamento de pacientes com hemangioma infantil .

Temas abordados

Sobre os temas abordados nas contribuições, foi feito uma análise dos conteúdos e a estratificação por citação do tema, como demonstrado na tabela abaixo.



TEMA CITADO NA CONTRIBUIÇÃO	NÚMERO ABSOLUTO DE CITAÇÕES
Redução dos efeitos adversos	2
Risco da manipulação	2
Eficácia e efetividade	1
Custos	2
Uso em outros países	1
Redução dos custos com complicações	1

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 35 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 9 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, todas as contribuições foram enviadas por pessoas físicas, dos quais 1 se declarou como paciente, 9 como familiar, amigo ou cuidador de paciente, 5 profissional de saúde e 20 na categoria de interessado no tema. Não foi recebida nenhuma contribuições de pessoa jurídica.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	21 (60)
Masculino	14 (40)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (3)
Branco	24 (69)
Indígena	0
Pardo	8 (23)
Preto	2 (6)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0



Característica	Número absoluto (%)
18 a 24 anos	2 (6)
25 a 39 anos	20 (57)
40 a 59 anos	11 (31)
60 anos ou mais	2 (6)
Regiões brasileiras	
Norte	0
Nordeste	1 (3)
Sul	2 (6)
Sudeste	32 (91)
Centro-oeste	0

Temas abordados

Sobre os temas abordados nas contribuições, foi feita uma análise dos conteúdos e a estratificação por citação do tema, como demonstrado na tabela abaixo.

TEMA CITADO NA CONTRIBUIÇÃO	NÚMERO ABSOLUTO DE CITAÇÕES
Redução dos efeitos adversos	3
Segurança na dosagem	9
Eficácia e efetividade	6
Negociação de preço	2
Falta de alternativa terapêutica segura	3
Formulação para população infantil	10
Aprovação de registro pela ANVISA	3

“A formulação em solução oral é a melhor opção para o tratamento dos pacientes com hemangioma infantil, é segura e eficaz sem a necessidade de macerar comprimido em casa, o que pode gerar risco e contaminação para o paciente pediátrico.”



9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião ordinária, nos dias 05 e 06 de dezembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação ao SUS do Cloridrato de Propranolol (solução oral 3,75 mg/mL) para tratamento de pacientes com hemangioma infantil proliferativo.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 412/2018.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 89, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o cloridrato de propranolol (solução oral 3,75 mg/ml) para pacientes com hemangioma infantil 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 Não incorporar o cloridrato de propranolol (solução oral 3,75 mg/ml) para pacientes com hemangioma infantil 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 A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Diário Oficial da União (DOU) nº 249, seção 1, página 434.



11.REFERÊNCIAS

1. CLÍNICO, Protocolo; TERAPÊUTICAS, Diretrizes. HEMANGIOMA INFANTIL.
2. [Acesso em setembro/2018]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_HemangiomaInfantil.pdf.
3. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Section On Dermatology SOO-H, Neck S, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015;136(4):e1060-104.
4. Randel A. American Academy of Pediatrics Releases Report on Infantile Hemangiomas. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):526-7.
5. Hiraki PY, Goldenberg DC. Diagnóstico e tratamento do hemangioma infantil. *Rev Bras Cir Plást*. 2010;25(2):388-97.
6. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):477-93; quiz 94-6.
7. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):168-73.
8. Bauland CG, van Steensel MA, Steijlen PM, Rieu PN, Spauwen PH. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(2):29e-35e.
9. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol*. 2002;138(12):1567-76.
10. Hemangioma Investigator G, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150(3):291-4.
11. Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol*. 1998;134(6):718-22.
12. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31(1):11-22.
13. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*. 2001;137(5):559-70.
14. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122(2):360-7.
15. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128-40.
16. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-7.
17. DW M. Epidemiology; pathogenesis; clinical features; and complications of infantile hemangiomas. In: Levy ML, UpToDate 2017 [Acesso em setembro/2018]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/infantile-hemangiomas-epidemiologypathogenesis-clinical-features-and-complications>.



18. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(4):631-7.
19. Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. *Plast Reconstr Surg.* 1967;39(1):76-83.
20. Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016.
21. Chao YH, Liang DC, Chen SH, Wang LY, Yeh TC, Liu HC. Interferon-alpha for alarming hemangiomas in infants: experience of a single institution. *Pediatr Int.* 2009;51(4):469-73.
22. Jimenez-Hernandez E, Duenas-Gonzalez MT, Quintero-Curiel JL, Velasquez-Ortega J, Magana-Perez JA, Berges-Garcia A, et al. Treatment with interferon-alpha-2b in children with life-threatening hemangiomas. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):640-7.
23. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 1992;326(22):1456-63.
24. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372(8):735-46.
25. Prey S, Voisard JJ, Delarue A, Lebbe G, Taieb A, Leaute-Labreze C, et al. Safety of Propranolol Therapy for Severe Infantile Hemangioma. *Jama.* 2016;315(4):413-5.
26. MARQUELING, Ann L. et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatric dermatology*, v. 30, n. 2, p. 182-191, 2013.
27. Leaute-Labreze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinnet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbe G, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2016;138(4).
28. HOGELING, Marcia; ADAMS, Susan; WARGON, Orli. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*, p. peds. 2010-0029, 2011.
29. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plastic and reconstructive surgery.* 2012;130(3):619-24.
30. Bauland CG, Luning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(4):1643-8.
31. Klassen AF, Newton JN, Mallon E. Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: comparing generic and disease-specific measures. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2000;43(2):229-33.
32. Wedgeworth E, Glover M, Irvine A, Neri I, Baselga E, Clayton T, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *British Journal of Dermatology.* 2016;174(3):594-601.
33. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr.* 2012;161(2):240-5.
34. Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 2015;100(1):F85-91.
35. Brito VRS, Sousa FS, Gadelha FH, Souto RQ, Rego ARF, França ISX. Malformações congênitas e fatores de risco materno em Campina Grande — Paraíba. *Rev Rene.* 2010;11:27-36.
36. Rodrigues LdS, Lima RHdS, Costa LC, Batista RFL. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2014;23:295-304.
37. G. TGP, C. GA. Frequência das dermatoses nos pacientes da enfermaria de pediatria do Hospital



- Universitário Pedro Ernesto. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2014:28-39.
38. Da Luz HLJ, Felipe H. Malformações congênitas: análise retrospectiva de 396 casos na maternidade Carmela Dutra em Florianópolis - Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina; 1987.
 39. De Miranda SM, Novello JM. Malformação congênita: Estudo em uma população neonatal. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 1981.
 40. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. Estimativas populacionais para os municípios brasileiros. 2017.
 41. Goldenberg DC, Hiraki PY, Marques TM, Koga A, Gemperli R. Surgical Treatment of Facial Infantile Hemangiomas: An Analysis Based on Tumor Characteristics and Outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(4):1221-31.



ANEXO 1

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	Preço PF 0%
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA	LFM-PROPRANOLOL	40 MG COM CX BL AL PLAS AMB X 10	Similar	0,69
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	10 MG COM CT STR AL/AL X 24	Novo (Referência)	4,41
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	10 MG COM CT BL AL/AL X 24	Novo (Referência)	4,41
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	EMS SIGMA PHARMA LTDA	PROPRANOLOL	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Similar	4,18
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30	Genérico	2,71
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	EMS S/A	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	2,71
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	10 MG COM CT BL AL/AL X 30	Novo (Referência)	5,5
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	CAZI QUIMICA FARMACEUTICA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA	PRANOLAL	10 MG COM CT FR VD AMB X 50	Similar	4,99
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	10 MG COM CT BL AL/AL X 60	Novo (Referência)	11
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 600 (EMB HOSP)	Genérico	53,06
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	EMS SIGMA PHARMA LTDA	REBATEN LA	160 MG CAP GEL DURA LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30	Novo (Referência)	33,9
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA	PROMANGIOL	3,75 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 120 ML + SER	Novo	624,26
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	40 MG COM CT STR AL/AL X 20	Novo (Referência)	5,4
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	40 MG COM CT BL AL/AL X 20	Novo (Referência)	5,4
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20	Genérico	2,88
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS LEIT X 20	Genérico	2,88
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	EMS SIGMA PHARMA LTDA	PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Similar	6,66
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	3,9
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	4,07
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	POLOL	40 MG COM CT 02 BL AL PLAS INC X 15	Similar	4,47
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	3,99



	E FARMACÊUTICA S.A				
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30	Genérico	4,3
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT 3 BL AL PLAS AMB X 10	Genérico	3,98
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	PROPRATEC	40 MG COM CT 3 BL AL PLAS AMB X 10	Similar	3,98
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIOS OSÓRIO DE MORAES LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PVC X 30	Genérico	4,58
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	VITAMEDIC INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA	AMPRIX	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Similar	3,32
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	EMS S/A	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	2,37
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	40 MG COM CT BL AL/AL X 30	Novo (Referência)	8,12
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	CLORIDRATO DE PROPANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	3,81
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	NEOLATINA COMÉRCIO E INDÚSTRIA FARMACEUTICA S.A	PRADINOLOL	40 MG COM CT 3 BL AL PLAS INC X 10	Similar	3,94
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30	Genérico	4,31
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30	Genérico	4,31
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	CARDIX	40 MG COM CT BL AL PLAS X 30	Similar	4,44
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA	PROPRAMED	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 40	Similar	5,22
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	POLOL	40 MG COM CT 02 BL AL PLAS INC X 20	Similar	5,99
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO GLOBO LTDA	PROPALOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 40	Similar	5,38
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO GLOBO LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40MG COM CT BL AL PLAS LAR X 40	Genérico	4,43
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	PRESSOFLUX	40 MG COM CT FR VD INC X 40	Similar	5,06
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MEDQUIMICA INDUSTRIA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40MG COM CT BL AL PLAS LAR X 40	Genérico	5,06



	FARMACEUTICA LTDA.				
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIOS OSÓRIO DE MORAES LTDA	PROPRANOLOM	40 MG COM CT 2 BL AL PVC X 20	Similar	6,11
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIOS OSÓRIO DE MORAES LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PVC X 40	Genérico	6,11
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	VITAMEDIC INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA	AMPRIX	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 40	Similar	5,3
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	CLORIDRATO DE PROPANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 40	Genérico	5,54
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	UNI PROPALOL	40 MG COM CT 4 BL AL PLAS INC X10	Similar	6,02
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	CARDIX	40 MG COM CT BL AL PLAS X 40	Similar	5,21
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	CAZI QUIMICA FARMACEUTICA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA	PRANOLAL	40 MG COM CT FR VD AMB X 50	Similar	7,67
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	GERMED FARMACEUTICA LTDA	CLORIDRATO DE PROPANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60	Genérico	8,81
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	40 MG COM CT BL AL/AL X 60	Novo (Referência)	16,22
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT 10 BL AL PLAS AMB X 10 (EMB HOSP)	Genérico	13,5
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS LEIT X 270 (EMB FRAC)	Genérico	39,92
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	PRESSOFLUX	40MG COM CT BL AL PLAS LAR X 400 (EMB HOSP)	Similar	59,25
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	COMANDO DO EXÉRCITO	LQFEX PROPRANOLOL	40 MG COM CX ENV KRAFT X 500 (EMB HOSP)	Similar	39,19
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA	LFM-PROPANOLOL	40 MG COM CX BL AL PLAS AMB X 500	Similar	34,87
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S/A - IQUEGO	IQUEGO - PROPRANOLOL	40 MG COM CX 25 BL AL PLAS LAR X 20	Similar	17,72
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PHARLAB INDUSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)	Genérico	64,86



CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	PRESSOFLUX	40MG COM CT BL AL PLAS LAR X 500 (EMB HOSP)	Similar	58,45
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40MG COM CT BL AL PLAS LAR X 500 (EMB HOSP)	Genérico	58,45
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	VITAMEDIC INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA	AMPRIX	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)	Similar	59,59
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	FARMANGUINHOS - PROPRANOLOL	40 MG COM CX ENV KRAFT POLIET X 500	Similar	35,13
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP	FURP- PROPRANOLOL	40 MG COM CX 25 BL AL PLAS AMB X 20 (EMB. HOSP.)	Similar	35,11
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP	FURP - PROPRANOLOL	40 MG COM CX BL AL PLAS MARROM X 500 (EMB HOSP)	Similar	35,11
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	SANVAL COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	SANPRONOL	40 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500 (EMB HOSP)	Similar	66,86
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	POLOL	40 MG COM CT 30 BL AL PLAS INC X 20 (EMB HOSP)	Similar	89,06
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 600 (EMB HOSP)	Genérico	75,83
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CT BL AL PLAS INC X 600 (EMB HOSP)	Genérico	75,83
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.	PRESSOFLUX	40MG COM CT BL AL PLAS LAR X 1000 (EMB HOSP)	Similar	140,93
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	CARDIX	40 MG COM CT BL AL PLAS X 1000	Similar	130,49
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIOS OSÓRIO DE MORAES LTDA	PROPRANOLOM	40 MG COM CX 300 BL AL PVC X 20 (EMB HOSP)	Similar	898,86
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIOS OSÓRIO DE MORAES LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	40 MG COM CX BL AL PVC X 6000 (EMB HOSP)	Genérico	898,86
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO NEO QUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	HIPERNOLOL	80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20	Similar	4,74
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	CAZI QUIMICA FARMACEUTICA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA	PRANOLAL	80 MG COM CT FR VD AMB X 20	Similar	5,95



CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATIL FARMACEUTICA LTDA	PROPACOR	80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20	Similar	7,4
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	80 MG COM CT STR AL/AL X 20	Novo (Referência)	7,14
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	80 MG COM CT BL AL/AL X 20	Novo (Referência)	7,14
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	CARDIX	80 MG COM CT BL AL PLAS X 20	Similar	4,85
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	EMS SIGMA PHARMA LTDA	PROPRANOLOL	80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Similar	10,81
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	7
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	6,57
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	80 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30	Genérico	7
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	80 MG COM CT 3 BL AL PLAS AMB X 10	Genérico	6,47
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	PROPRATEC	80 MG COM CT 3 BL AL PLAS AMB X 10	Similar	6,47
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	VITAMEDIC INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA	AMPRA X	80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Similar	5,33
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	EMS S/A	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	3,47
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	80 MG COM CT BL AL/AL X 30	Novo (Referência)	10,71
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	NEOLATINA COMÉRCIO E INDÚSTRIA FARMACEUTICA S.A	PRADINOLOL	80 MG COM CT 3 BL AL PLAS INC X 10	Similar	6,89
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	EMS SIGMA PHARMA LTDA	REBATEN LA	80 MG CAP GEL DURA LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30	Novo (Referência)	19,92
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	INDERAL	80 MG COM CT BL AL/AL X 60	Novo (Referência)	21,41



ANEXO 2

TABELA 3 - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

Bases Eletrônicas	Estratégias de Busca	Arquivos recuperados	Arquivos selecionados
Medline (PUBMED)	(((((("hemangioma"[MeSH Terms] OR Hemangioma[Text Word]) OR ("haemangiomas"[All Fields] OR "hemangioma"[MeSH Terms] OR "hemangioma"[All Fields] OR "hemangiomas"[All Fields])) OR ("hemangioma"[MeSH Terms] OR "hemangioma"[All Fields] OR ("hemangioma"[All Fields] AND "intramuscular"[All Fields]))) OR ("hemangioma"[MeSH Terms] OR "hemangioma"[All Fields] OR "angioma"[All Fields])) OR "Hemangioma, capillary infantile"[Supplementary Concept]) AND ("propranolol"[MeSH Terms] OR ("propranolol"[Text Word] OR "propranolol"[All Fields] OR "propanolol"[All Fields])) AND Infantile[All Fields]	701	4
Lilacs BVS	(tw:(Hemangioma)) OR (tw:(Hemangiomas)) OR (tw:(Hemangioma, Intramuscular)) OR (tw:(Angioma)) OR (tw:(Hemangioma, capillary infantile)) AND (tw:(Propranolol))	2	0
Cochrane Libray	(hemangioma) OR (hemangioma, capillary) OR (hemangiomas) AND ("propranolol")	364	1



ANEXO 3

QUADRO 9 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)
Marqueling et al., 2013 ²⁵ Revisão Sistemática de 41 estudos. EUA	Pacientes com HI requerendo terapia sistêmica (n =1264)	Propranolol (2,1mg/kg/dia) X placebo ou outros tratamentos Duração média de tratamento dos pacientes nos estudo foi de 6,4 meses.	Taxa de resposta (avaliação visual de mudanças em cor e tamanho IH em visitas clínicas ou fotografias de série) Recidiva Eventos Adversos	A taxa de resposta média foi de 98% (intervalo 82% -100%). Vinte e nove estudos (73%) relataram 100% taxa de resposta. Esses estudos descobriram que 17% (119/708) dos pacientes mostraram evidência de rebote ou recaída de seus hemangiomas, definidos como aumento de tamanho, cor ou ambos. Foram 371 no total eventos adversos relatados em 1.189 pacientes. A maioria eventos adversos comuns foram alterações no sono (n = 136) e acrocianose (n = 61).
Léauté-Labrèze et al., 2015 ²³ ECR duplo-cego, randomizado, multicêntrico. Fase 2-3.	Pacientes com HI entre 1 a 5 meses de idade requerendo terapia sistêmica (n = 456) Duração: 6 meses	Propranolol (3mg/kg/dia) X placebo	Taxa de Sucesso Eventos Adversos	A frequência de tratamento bem sucedido foi maior com este regime do que com placebo (60% vs. 4%, P <0,001). Eventos adversos conhecidos associados ao propranolol (hipoglicemia, hipotensão, bradicardia e broncoespasmo) ocorreram com pouca frequência, sem diferença



Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)
				significativa na frequência entre o grupo placebo e os grupos que receberam propranolol.
<p>Prey et al., 2016²⁴</p> <p>Coorte</p> <p>A duração mediana do seguimento foi de 396 dias.</p> <p>França</p>	<p>Pacientes com HI proliferativo (n= 902).</p>	<p>Propranolol (2mg/kg/dia)</p>	<p>Eventos Adversos</p>	<p>Entre os 922 pacientes, 81 (8,8%) apresentaram 133 reações adversas à droga, incluindo 24 (2,6%) que apresentaram 36 reações consideradas sérias. As reações adversas à droga mais comumente reportadas foram desordens respiratórias (principalmente infecções), correspondendo a 38,3% de todas as reações adversas.</p> <p>Apenas 1% dos pacientes tiveram desordens respiratórias relacionadas ao medicamento (9/922 pacientes, sendo seis casos considerados sérios), 0,76% tiveram distúrbios do sono (7/922, com nenhum caso considerado sério), 0,2% tiveram eventos cardíacos (2/922, ambos considerados sérios) e 0,43% apresentaram eventos metabólicos (4/922, todos considerados sérios).</p>
<p>Léauté-Labrèze et al., 2016²⁶</p> <p>Revisão Sistemática de 83 estudos.</p>	<p>Pacientes com HI requerendo terapia sistêmica (n =5.862)</p>	<p>Propranolol solução oral - diferentes dosagens</p> <p>X</p> <p>Diferentes alternativas terapêuticas ou placebo.</p>	<p>Eventos Adversos</p>	<p>Um total de 83 dos 398 registros de literatura identificados preencheram os critérios de inclusão, abrangendo 3766 pacientes tratados com propranolol. Os dados do fabricante para 3 ensaios clínicos agrupados (435 pacientes tratados com propranolol) e 1 Programa de Uso Compassivo (1661 pacientes) foram incluídos. Dados de EA foram relatados para 1945 de 5862 pacientes tratados com propranolol.</p>



Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)
				Os EA mais relatados incluíram uma série de distúrbios do sono, frieza periférica, e agitação. Os EAs mais graves (bloqueio atrioventricular, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo / hiperreactividade brônquica e convulsões relacionadas com hipoglicémia) foram administrado por doses decrescentes ou descontinuação temporária / permanente de propranolol.
Hongeling et al., 2011 ²⁷ ECR duplo-cego, randomizado, placebo controlado de grupos paralelos.	Pacientes com HI em locais com potencial desconfigurante requerendo terapia sistêmica	Propranolol (2mg/kg/dia) X placebo	Resposta ao tratamento (eficácia) Eventos Adversos	O crescimento de IH parou na semana 4 no grupo propranolol. Significativas diferenças na variação percentual no volume foram observadas entre grupos, com a maior diferença na semana 12. Diminuição significativa em vermelhidão e elevação de IH ocorreram no grupo propranolol nas semanas 12 e 24 (p <0,01 e 0,001, respectivamente). EA hipoglicemia, hipotensão ou bradicardia ocorreu. Uma criança descontinuou o estudo por causa de uma infecção do trato respiratório superior. Outros eventos adversos incluíram bronquiolite, gastroenterite, estreptococos infecção, extremidades frias, cárie dentária e distúrbios do sono.



ANEXO 4

Uso de recursos médicos – custos do tratamento

- Fase de tratamento: as Tabelas 22 e 23 especificam os recursos utilizados por comparador nos primeiros três meses de tratamento e na segunda fase de tratamento, respectivamente.

TABELA 4 - RECURSOS MÉDICOS UTILIZADOS NOS PRIMEIROS TRÊS MESES DE TRATAMENTO – ESPECÍFICOS PARA O TRATAMENTO.

Comparador	% recebendo	Nº de dias/ estadias por 3 meses	Parâmetro calculado (média população)	Mínimo*	Máximo*
Promangiol® (propranolol)					
Visita médica	100%	4,0	4,00	2,40	5,60
Hospitalização	0%	0,0	0,00	0,00	0,00
Hospitalização por eventos adversos	0%	0,0	0,00	0,00	0,00
Placebo					
Visita médica	100%	4,0	4,00	2,40	5,60
Hospitalização	0%	0,0	0,00	0,00	0,00
Hospitalização por eventos adversos	0%	0,0	0,00	0,00	0,00



TABELA 5 - RECURSOS MÉDICOS UTILIZADOS NA SEGUNDA FASE DE TRATAMENTO – ESPECÍFICOS PARA O TRATAMENTO.

Estado de saúde	% recebendo	Nº de dias/ estadias por 3 meses	Parâmetro calculado (média população)	Mínimo*	Máximo*
Sucesso					
Visita médica	100%	3	3,00	1,80	4,20
Hospitalização	0%	0	0,00	0,00	0,00
Hospitalização por eventos adversos	0%	0	0,00	0,00	0,00
Retratamento					
Visita médica	100%	3	3,00	1,80	4,20
Hospitalização	0%	0	0,00	0,00	0,00
Hospitalização por eventos adversos	0%	0	0,00	0,00	0,00
Não sucesso					
Visita médica	100%	3	3,00	1,80	4,20
Hospitalização	0%	0	0,00	0,00	0,00
Hospitalização por eventos adversos	0%	0	0,00	0,00	0,00

Fonte: estimativa por especialistas.



- Fase de involução espontânea: os recursos médicos utilizados na fase de involução espontânea estão especificados na Tabela 24.

TABELA 6 - RECURSOS MÉDICOS UTILIZADOS NA FASE DE INVOLUÇÃO ESPONTÂNEA.

Estado de saúde	% recebendo	Nº de dias/ estadias por 3 meses	Parâmetro calculado (média população)	Mínimo*	Máximo*
Sucesso					
visita médica	100%	1,0	1,00	0,60	1,40
Sem sucesso					
visita médica	100%	2	2,00	1,20	2,80

Fonte: estimativa por especialistas.

- Fase pós-involução espontânea: os recursos médicos utilizados na fase pós-involução espontânea estão especificados na Tabela 25.

TABELA 7 - RECURSOS MÉDICOS UTILIZADOS NA FASE PÓS-INVOLUÇÃO ESPONTÂNEA.

Estado de saúde	% recebendo	Nº de dias/ estadias por 3 meses	Parâmetro calculado (média população)	Mínimo*	Máximo*
Sucesso					
visita médica	100%	1,7	1,67	1,00	2,33
Sem sucesso					
Visita médica	100%	3,3	3,33	2,00	4,67



Durante a fase de pós-involução espontânea, a transição de “sem sucesso” para “sucesso” era resultado de intervenção ativa, ou seja, cirúrgica. A proporção das diferentes intervenções ativas utilizadas foi estimada a partir de opinião de especialistas e está descrita na Tabela 26 para cada fase após o tratamento.

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DE INTERVENÇÕES ATIVAS PARA REMOÇÃO DE LESÕES RESIDUAIS.

Fase de involução e fase pós-involução, entre 6-11 anos de idade						
Sem sucesso	%	Baixa*	Alta*	%	Baixa*	Alta*
	recebendo			recebendo		
Ressecção cirúrgica (10 cm ²) da lesão da pele	29,0%	17,4%	40,6%			
Remoção à laser da lesão da pele	0,0%	0,0%	0,0%			
Ressecção + laser	0,0%	0,0%	0,0%			

Nota: as estimativas de intervenção com laser não foram consideradas, uma vez que não são reembolsadas pelo SUS. O PCDT de hemangioma posiciona esta tecnologia como sendo intervencional (22).

Custos unitários

Os custos por cada recurso utilizado na análise estão descrito nas Tabelas 27 e 28.

TABELA 9 - CUSTO POR UNIDADE – RECURSOS MÉDICOS.

Custo por unidade: ambulatorial/ internação			
Unidade	Custo/ unidade	Descrição da unidade	Fonte
Visita médica	R\$ 10,00	por consulta	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada



TABELA 10 - CUSTO POR UNIDADE – RECURSOS PARA CIRURGIAS E RESSECÇÃO.

Custo por unidade: ressecção e cirurgia			
Unidade	Custo/ unidade	Descrição da unidade	Fonte
Ressecção cirúrgica (5 cm ²) da lesão na pele	R\$ 29,86	preço por lesão de cerca de 5 cm ²	04.06.02.013-2 - Excisão e sutura de hemangioma, SIGTAP
Ressecção cirúrgica (10 cm ²) da lesão na pele	R\$ 356,81	Preço por lesão, em que uma ressecção simples não é possível devido ao seu tamanho ou localização	04.01.02.005-3 - Excisão e sutura de lesão na pele com Plástica em Z ou Rotação de retalho, SIGTAP
Destruição da pele por laser	R\$ 0,00	Por unidade	Não reembolsado

Cálculo dos resultados

Custos totais

O custo total por utilização de recursos médicos nos primeiros três meses de tratamento está especificado nas Tabelas 29 e 30.

TABELA 11 - USO DE RECURSOS MÉDICOS – PRIMEIROS TRÊS MESES DE TRATAMENTO.

Medical resource consumption for the first 3 month period (treatment specific)			
Promangioli	Base	Low	High
Drugs	R\$1.498,22	R\$1.498,22	R\$1.750,93
Health Service contacts	R\$40,00	R\$24,00	R\$56,00
Placebo			
Drugs	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Health Service contacts	R\$40,00	R\$24,00	R\$56,00



TABELA 12 - USO DE RECURSOS MÉDICOS – ÚLTIMOS TRÊS MESES DE TRATAMENTO.

Medical resource consumption expressed in units for the 2nd 3 month period (health state specific)				
Drugs (all health states)		Base	Low	High
	Promangiol	R\$1.624,57	R\$1.407,96	R\$1.624,57
	Placebo	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Success				
	Health Service contacts	R\$30,00	R\$18,00	R\$42,00
No success				
	Health Service contacts	R\$30,00	R\$18,00	R\$42,00

SUS: Sistema Único de Saúde

Tanto para a fase de involução espontânea, como para a fase pós-involução, os custos médicos totais por estado de saúde estão representados na Tabela 31. Na fase de involução, os custos totais para as lesões residuais são de R\$ 103,47 (mínimo de R\$ 62,08 e máximo de R\$ 144,86) e na fase pós-involução, esses custos são de R\$ 103,47 (mínimo de R\$ 62,08 e máximo de R\$ 144,86).

TABELA 13 - USO DE RECURSOS MÉDICOS – FASE DE INVOLUÇÃO ESPONTÂNEA E PÓS-INVOLUÇÃO.

Fase de involução espontânea			Fase pós-involução		
Base	Mínimo	Máximo	Base	Mínimo	Máximo
Sucesso					
R\$ 10,00	R\$ 6,00	R\$ 14,00	R\$ 16,67	R\$ 10,00	R\$ 23,33
Sem sucesso					
R\$ 20,00	R\$ 12,00	R\$ 28,00	R\$ 33,33	R\$ 20,00	R\$ 46,67