



ScienceDirect

Contents lists available at sciencedirect.com
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/vhri

Economic Evaluation

Cost-Utility Analysis of Eculizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria From the Perspective of the Brazilian Public Health System



Daniela Souza Cruz, MSc, Marisa da Silva Santos, DrPH, Bráulio Santos, MSc

ABSTRACT

Objective: To perform a first cost-utility analysis of eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from the perspective of the Brazilian Unified Health System.

Methods: A Markov decision model was developed for 35-year-old patients with symptomatic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. We used a cycle length of one month and a time horizon of 20 years. The effectiveness measure was the quality-adjusted life year (QALY). Data were extracted from clinical trials, historical cohorts, and Unified Health System databases. Resource use and costs were estimated from the perspective of the Unified Health System. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed.

Results: The estimated gain in effectiveness with the use of eculizumab was 1.08 QALY through the incremental cost of R\$10,959,375.95. The incremental cost-effectiveness ratio was R\$10,139,542.84 per QALY, being 331.92 times greater than the Brazilian gross domestic product per capita. In the deterministic sensitivity analysis, the parameters related to the utilities of health states were associated with greater impact in the model. The results of the probabilistic sensitivity analysis with 1000 simulations evidence that 100% of the simulations were not considered cost-effective with the arbitrated willingness to pay R\$30,548.40 and R\$91,645.20 per QALY.

Conclusions: The gain in effectiveness with the use of eculizumab was modest, associated with an unjustifiable incremental cost. Therefore, eculizumab is not a cost-effective drug compared with the current standard of care in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from the Brazilian Unified Health System perspective.

Keywords: eculizumab, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, cost-effectiveness analysis.

VALUE HEALTH REG ISSUES. 2021; 26:113–125

Introdução

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença rara, cuja prevalência estimada é de 1-5 casos por um milhão de indivíduos.¹ É considerada uma doença crônica e debilitante, cujos principais sintomas são decorrentes da hemólise intravascular, causada pela deficiência de glicosilfosfatidilinositol nas hemácias dos pacientes.^{2,3} Apresenta uma mediana de idade no diagnóstico de 30-40 anos.⁴⁻⁸ Embora a predominância seja de pacientes adultos, a doença também pode acometer a população pediátrica.^{5,6,8}

Os aspectos clínicos da HPN são variados, contudo três condições sobressaem e definem a tríade clínica da doença, caracterizada por hemólise intravascular, risco aumentado de tromboembolismo e falha de produção da medula óssea.^{1,3,9-11} Os sintomas mais frequentes incluem fadiga, dispneia, cefaleia, hemoglobinúria e dor abdominal.⁸

Ainda hoje, a única terapia potencialmente curativa é o transplante de células-tronco hematopoéticas,^{9,10,12,13} contudo, devido à dificuldade de encontrar um doador compatível^{2,9} e aos riscos

associados ao procedimento, essa alternativa tem a indicação limitada aos pacientes sintomáticos que apresentam falhas graves na produção da medula óssea.^{9,10,12,13}

O eculizumabe é o único medicamento específico para o tratamento da doença, o qual reduz a hemólise intravascular, resultando em ausência ou redução da necessidade de transfusão sanguínea, redução do risco de trombose¹⁴ e melhoria ou estabilização da função renal,¹⁵ proporcionando uma melhor qualidade de vida dos pacientes.^{16,17} Além desse fármaco, o arsenal terapêutico disponível consiste em terapia de suporte para controle de sintomas e das complicações relacionadas, incluindo transfusões sanguíneas, corticoides, imunossuppressores, andrógenos e anticoagulantes.^{1,10}

Entretanto, o preço do eculizumabe é uma barreira para o acesso da população brasileira a esse tratamento. Em 2017, as compras com o medicamento representaram o maior gasto do Sistema Único de Saúde (SUS) em atendimento às demandas judiciais em saúde- foram R\$267 milhões para atender 428 pacientes.¹⁸⁻²⁰

No final de 2018, o medicamento foi incorporado no SUS,²¹ embora a relação de custo-efetividade tenha se mostrado desfavorável, podendo, inclusive, comprometer a sustentabilidade do sistema de saúde.²²

Tendo em vista que a incorporação do ecilizumabe no SUS não foi fundamentada em aspectos econômicos²¹ e que a análise de custo-utilidade (ACU) é o tipo de avaliação econômica indicado como preferencial pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec),²³ esse estudo objetiva avaliar o custo-utilidade do medicamento ecilizumabe no tratamento da HPN por meio da ACU, sob a perspectiva do SUS.

Métodos

Descrição do Modelo

Foi realizada uma ACU pelo modelo de Markov, com ciclos mensais, em um horizonte temporal de 20 anos. Foi utilizada a perspectiva do SUS, especificamente a perspectiva do órgão comprador de serviços públicos de saúde, que é o Ministério da Saúde.

Como software, utilizou-se o Microsoft Excel 2016.

Aplicamos a taxa de desconto padronizada pelo Ministério da Saúde que corresponde a 5% ao ano no caso base, variando entre 0% e 10% na análise de sensibilidade.²³ A referida taxa foi aplicada tanto para os custos, quanto para a efetividade.

A análise utilizou os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) como medida de desfecho em saúde. Assim, a efetividade das intervenções foi estimada tanto em relação aos anos de vida ganhos, quanto acerca da melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

O Brasil não adotou oficialmente um limiar de disposição a pagar. Todavia, o Ministério da Saúde sugere a aplicação de faixas amplas de limiares para análise no sistema de saúde, incluindo o valor de uma a três vezes o produto interno bruto per capita do país por QALY.²³ Dessa forma, será considerada a faixa entre R\$30.548,40 e R\$91.645,20 por QALY como a disposição a pagar do SUS.²⁴

População de Estudo

A população alvo do modelo é uma coorte hipotética fechada constituída por 1.000 indivíduos com HPN sintomática, independente da necessidade de transfusões sanguíneas. Esses pacientes não possuem indicação para transplante de células-tronco hematopoiéticas, ou seja, não apresentam falha medular grave.

Assumimos a idade inicial da população do modelo como 35 anos, porque a mediana de idade no momento do diagnóstico variou entre 30 e 40 anos nas séries publicadas.⁴⁻⁸

Estados de Saúde

Foram considerados dois desfechos por meio dos quais o ecilizumabe poderia alterar o curso natural da HPN: a dependência da transfusão sanguínea e os eventos tromboembólicos. Incluímos como desfecho de segurança o risco de infecção meningocócica, pois esse é o principal efeito adverso do uso do ecilizumabe, mesmo com a administração prévia de vacinas contra meningite.^{2,25-30} Em referência ao comprometimento da função renal, as evidências disponíveis não foram consideradas robustas para comprovar que o uso do fármaco é capaz de prevenir a insuficiência renal ou a necessidade de tratamento com hemodiálise.¹⁵ Por conseguinte, essa complicação de saúde não foi avaliada no modelo.

Segue na [Figura 1](#), a representação esquemática dos estados de saúde definidos. No modelo, todos os pacientes da coorte iniciam no estado de saúde “Paciente Sintomático.”

Os efeitos do ecilizumabe na dependência da transfusão sanguínea foram estimados por meio da redução da quantidade de pacientes dependentes de transfusão sanguínea em todos os estados de saúde, exceto no estado de saúde “Morte.” Essa redução impacta, consequentemente, na qualidade de vida dos pacientes e nos custos com bolsas de hemácias e exames transfusionais.

Em relação aos eventos tromboembólicos, a coorte de pacientes em uso do ecilizumabe apresentou uma probabilidade de transição menor para esse estado de saúde em comparação com os pacientes em uso da terapia convencional, tendo em vista a redução do risco demonstrada no estudo de extensão dos ensaios clínicos.¹⁴

Intervenções Comparadas

O modelo comparou, em termos de efetividade e custos, o impacto da adição do ecilizumabe à terapia convencional no tratamento de pacientes com HPN. Para isso, foram definidas duas coortes de pacientes:

1. Pacientes em uso de terapia convencional;
2. Pacientes em uso de terapia convencional acrescida do ecilizumabe.

Em relação à terapia convencional, as informações sobre os tipos de tratamento prescritos e a frequência de uso nessa população foram obtidos por meio dos estudos observacionais pesquisados, na base de dados *Medline*, que apresentaram informações sobre o curso natural da HPN.^{1,4-9,31-33}

Foi utilizada a posologia aprovada em bula do ecilizumabe para pacientes adultos com HPN, sendo dividida em duas fases²⁹:

1. Fase inicial: 600 mg, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas;
2. Fase de manutenção: 900 mg na quinta semana, seguida de 900 mg a cada 14 ± 2 dias.

Para avaliar a eficácia e segurança do ecilizumabe, foi realizada uma *Rapid Review* (Dados no [suplemento](#)). As medidas de efeito observadas com o uso do ecilizumabe foram extraídas dos ensaios clínicos pesquisados e dos respectivos estudos de extensão abertos (extensão do ensaio clínico após o tempo originalmente previsto, no qual todos os pacientes foram tratados com ecilizumabe). Os riscos relativos (RR) do tromboembolismo e da dependência de transfusão sanguínea não foram diretamente relatados nos estudos, mas conseguimos estimá-los a partir dos dados publicados. As estimativas pontuais e intervalos de confiança foram calculados com o software *Review Manager* (versão 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration, 2014).

Probabilidade de Transição Devido ao Evento Tromboembólico

Para definir a probabilidade de transição para estados de saúde que apresentaram evento tromboembólico, utilizamos dados da coorte francesa publicados por Latour et al.,⁴ por corresponder ao estudo com a maior quantidade de pacientes, pelo longo período de acompanhamento e por conter os demais dados necessários para o modelo analítico.

Para os pacientes em uso de ecilizumabe, essa probabilidade será multiplicada pelo RR de tromboembolismo com o ecilizumabe.¹⁴

Figure 1. Representação esquemática do modelo analítico de Markov para análise de custo-utilidade do eculizumabe comparado à terapia convencional em pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna.



Pacientes com trombose no diagnóstico apresentaram um hazard ratio de 3,7 para o desenvolvimento de trombose.⁴ Assim, consideramos que a probabilidade do indivíduo com histórico de tromboembolismo apresentar um novo evento tromboembólico é superior em comparação com pacientes sem histórico do evento. Para calcular a taxa de um novo evento tromboembólico, multiplicamos a taxa de tromboembolismo, pela *hazard ratio* supracitada.

Os parâmetros encontrados no estudo que foram descritos como taxas foram convertidos em probabilidades mensais. Todas as equações foram descritas no [suplemento](#).

Probabilidade de Transição Por Morte

A probabilidade de morte em todos os estados de saúde foi calculada como a soma da probabilidade mensal por morte geral da população brasileira adicionado à probabilidade mensal por morte devido à HPN.

Calculamos a probabilidade mensal por morte geral pela expectativa de vida da população brasileira em 2016, na idade específica da coorte estabelecida: 35-55 anos.³⁴ Consideramos que a probabilidade de transição varia a cada 12 ciclos (12 meses) em função da idade dos pacientes da coorte.

Para estimar a probabilidade de morte devido especificamente à doença, utilizamos os dados da coorte histórica de pacientes franceses, cuja mediana de sobrevivência foi de 22 anos.⁴ No entanto, a taxa observada no referido estudo não corresponde apenas à taxa de mortalidade específica pela HPN, haja vista que os pacientes estão sujeitos aos riscos concorrentes da mortalidade geral. A taxa de mortalidade em excesso específica da HPN foi calculada pelo método conhecido como “*Declining Exponential Approximation of Life Expectancy*.”^{35,36} O mesmo método foi utilizado para calcular o acréscimo da mortalidade em pacientes que apresentaram tromboembolismo (Dados no [suplemento](#)).

Para os estados de saúde que contemplam a meningite, a probabilidade de morte foi acrescida pela probabilidade de morte por meningite meningocócica.³⁷

Probabilidade de Transição Devido à Meningite

Foram identificadas duas referências que abordaram a incidência da infecção meningocócica em pacientes em uso de eculizumabe.^{9,26} Optamos por utilizar a taxa observada no estudo de extensão dos ensaios clínicos, tendo em vista que esse estudo acompanhou uma quantidade maior de pacientes. Ademais, o referido estudo foi utilizado em outras probabilidades de transição no modelo.²⁶ Utilizamos o outro estudo⁹ na análise de sensibilidade determinística, aumentando o risco de meningite com o medicamento.

Não há resultados comparativos da incidência de infecção meningocócica em pacientes com HPN em uso de terapia convencional. Assim, para estimar esse dado, utilizamos os casos confirmados de meningite no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, em 2017.³⁷

Custos

Foram considerados apenas os custos diretos médicos relacionados à terapia convencional e ao tratamento com eculizumabe, na perspectiva do SUS.

Os preços dos medicamentos foram obtidos no Portal de Compras do Governo Federal (Comprasnet).³⁸ Utilizamos a média dos preços, ponderada pela quantidade vendida, entre o período de 01/11/2017 até 31/10/2018. Na ausência de dados no Comprasnet, foi utilizada a informação do painel de preços do Ministério do Desenvolvimento, Planejamento e Gestão, no ano de 2018,³⁹ disponível até 31/10/2018. O valor dos procedimentos e serviços foram obtidos em consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), sem aplicar ajustes aos valores.

O arsenal terapêutico considerado para a terapia convencional foi fundamentado nos estudos observacionais pesquisados.^{1,4-9,31-33} Para estabelecer a taxa de pacientes em uso de cada terapia, utilizou-se os dados dos mesmos estudos, sendo definida como a média da taxa reportada nesses estudos, ponderada pela quantidade de pacientes incluídos em cada coorte utilizada.^{1,4-9,31-33}

A quantidade de bolsas de hemácias transfundidas e a proporção de pacientes dependentes de transfusão foram alteradas para os pacientes tratados com eculizumabe, de acordo com os resultados do ensaio clínico TRIUMPH.¹⁶ O RR com o uso do eculizumabe para dependência de transfusão sanguínea foi de 0,5171 (IC 95%: 0,3867-0,6914). Então multiplicamos a porcentagem de pacientes dependentes de transfusão por esse valor, obtendo a porcentagem específica de dependentes de transfusão para pacientes tratados com eculizumabe.

Como a posologia do eculizumabe não é diária, sendo administrado, na fase de manutenção, a cada 14 ± 2 dias, foi estimada uma quantidade equivalente diária do fármaco para mensurar a quantidade necessária para o tratamento mensal.

A necessidade de acompanhamento mensal com especialista e de exames para avaliar o controle e progressão da doença foi estimada. Os tipos de exames e frequência de realização foram obtidos em pesquisa na literatura.^{28,40,41} Para pacientes em uso de eculizumabe, consideramos a necessidade de consulta médica a cada administração do medicamento, conforme a recomendação²⁹ de administração do eculizumabe sob supervisão de médico especialista.

Para estimar os custos relacionados ao tratamento da meningite meningocócica, utilizamos as orientações do Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.⁴² Os principais exames para determinar o diagnóstico de casos suspeitos de meningite meningocócica já estão incluídos na diária de internação do SUS.⁴³ Para o tratamento, recomenda-se que o paciente seja acompanhado em internação hospitalar para, ao menos, a administração do antimicrobiano venoso.⁴² Consideramos que 67% dos pacientes internam em Unidades de Terapia Intensiva, conforme resultados de um estudo retrospectivo, realizado em um centro de referência da cidade de São Paulo.⁴⁴

Os custos relacionados com o tratamento do tromboembolismo foram calculados de acordo com a proporção das terapias observadas na revisão publicada por Ziakas et al.⁴⁵

Para pacientes com “Histórico de tromboembolismo,” foram adicionados os custos com o tratamento mensal com varfarina e com a realização de um exame de Índice Internacional Normalizado mensal, uma vez que é recomendada a profilaxia com anticoagulante oral para os pacientes que já apresentaram um evento tromboembólico. Tendo em vista o risco de sangramento, foi incluído, nesse estado de saúde, o custo do tratamento dos eventos adversos relacionados à varfarina.

O custo especificado de cada estado de saúde foi descrito no suplemento.

Utilidade

A dependência de transfusão sanguínea foi a condição clínica considerada para estimar a utilidade dos indivíduos no modelo analítico, devido a sua frequência na população com HPN e, concomitantemente, por permitir a mensuração, em todos os estados de saúde, do impacto da redução da transfusão sanguínea em pacientes em uso de eculizumabe, quando comparado com a terapia convencional. Foram utilizados os dados publicados no estudo de Szende et al,⁴⁶ que mensurou a utilidade de pacientes com Síndrome Mielodisplásica por três estados de saúde relacionados com a frequência de transfusão sanguínea: independência de transfusão, redução da quantidade de bolsas transfundidas e dependência de transfusão. Essa foi a mesma referência utilizada por Coyle et al⁴⁷ para estimar a utilidade da transfusão sanguínea em pacientes com HPN na ACU do eculizumabe no sistema de saúde canadense.

Dessa forma, serão usadas no modelo as utilidades de 0,84 para pacientes independentes de transfusão sanguínea; 0,77 para pacientes com redução de transfusão sanguínea e 0,60 para pacientes dependentes de transfusão sanguínea.⁴⁶

Os resultados do estudo TRIUMPH evidenciaram que o eculizumabe reduz a quantidade de bolsas transfundidas em pacientes que permanecem dependentes de transfusão durante o tratamento.¹⁶ Por conta disso, na coorte de pacientes em uso de eculizumabe, ao invés da utilidade de pacientes dependentes de transfusão, foi considerada a utilidade referente a pacientes com redução de transfusão.

Não foi considerado decréscimo da utilidade devido à meningite meningocócica, tendo em vista a natureza aguda da doença e pelo tratamento ser de curto prazo. Em contrapartida, foi considerada a desutilidade do evento tromboembólico por meio dos dados publicados por Kroep et al.⁴⁸ Utilizamos o decréscimo de utilidade dos pacientes com comorbidades no referido estudo. Considerando que 7,2% dos pacientes teriam Embolia Pulmonar,⁴⁵ com decréscimo de utilidade de 0,057⁴⁸ e os demais pacientes (92,8%)⁴⁵ teriam um decréscimo de 0,053,⁴⁸ calculamos um decréscimo de utilidade, ponderado por essa distribuição, de 0,053288.

Ressalta-se que todos os valores de utilidade calculados foram divididos por 12 para corrigir a diferença entre a duração dos ciclos (mensais) e dos desfechos (anuais), sendo a desutilidade considerada apenas no ciclo que ocorreu o evento tromboembólico.

Análise de Sensibilidade

Para avaliar a incerteza dos parâmetros nesse estudo, foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Para os parâmetros relacionados ao RR e a probabilidade de transição entre os estados de saúde, utilizamos os limites dos IC.

Para os dados de utilidade, os valores aplicados foram oriundos do desvio padrão. Apenas na análise de sensibilidade determinística, o valor máximo considerado do parâmetro “Utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea” foi igual ao valor do caso base do parâmetro “Utilidade dos pacientes com redução de transfusão sanguínea.” Considerando os valores originais do estudo, o valor máximo da “Utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea” seria maior que o valor do caso base da “Utilidade dos pacientes com redução de transfusão sanguínea”⁴⁶. Assim, essa alteração foi necessária para tornar a análise mais condizente com a realidade, tendo em vista que se espera um decréscimo na utilidade quando os pacientes são dependentes de transfusão sanguínea.

No que concerne aos custos, apenas se variou o preço do eculizumabe. Foi considerado como limite superior o Preço Máximo de Venda ao Governo do medicamento Soliris®, determinado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, o que representa um aumento de 39,69%.⁴⁹ Para o limite inferior calculamos uma redução no preço na mesma proporção. Adicionalmente, foi calculado a partir de que preço o medicamento poderia ser considerado como custo-efetivo.

Para os parâmetros “Probabilidade de ter meningite com eculizumabe” e “Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com terapia convencional” utilizamos, na análise de sensibilidade determinística, os limites plausíveis relatados nos estudos identificados em revisões da literatura. Para a análise de sensibilidade probabilística foram usados estudos de Hillmen et al, 2013,²⁶ e Latour et al, 2008,⁴ respectivamente.

Tabela 1. Valores dos parâmetros utilizados no modelo analítico e na análise de sensibilidade.

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Probabilidades de transição	Probabilidade de Mortalidade geral	Variável a cada 12 ciclos (um ano)	Variável a cada 12 ciclos (um ano)	Variável a cada 12 - ciclos (um ano)	-	34
	Probabilidade de morrer pela HPN	0,00004	0,00002	0,00006	Beta	4
	Probabilidade de ter meningite com ecuzumabe	0,00035	0,00035	0,00075	Beta	26,27
	Probabilidade de ter meningite com terapia convencional	0,0000003	-	-	-	37,50
	Probabilidade de morrer por meningite	0,23384	-	-	-	37
	Probabilidade de morrer pelo evento tromboembólico	0,00068	0,00022	0,00142	Beta	4
	Probabilidade de ocorrer um evento Tromboembólico	0,00305	0,00244	0,00370	Beta	4
Dependência de transfusão sanguínea	Probabilidade de ocorrer um novo evento tromboembólico	0,01124	0,00511	0,02416	Beta	4
	Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com terapia convencional	0,54226	0,40191	0,94937	Beta	4,27,33
	Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com ecuzumabe	0,28040	0,15542	0,65639	-	4,16,27,33
Medidas de efeito	Risco relativo de ter tromboembolismo com o ecuzumabe	0,14490	0,04640	0,45230	Log-Normal	14
	Risco relativo de ser dependente de transfusão com o ecuzumabe	0,51710	0,38670	0,69140	Log-Normal	16
Custos	Unidades de bolsas de hemácias transfundidas por mês com terapia convencional	1,83	1,77	1,90	Gama	16
	Unidades de bolsas de hemácias transfundidas por mês com ecuzumabe	1,03	0,99	1,06	Gama	16
	Quantidade de frascos de ecuzumabe necessários no primeiro mês	8,00	-	-	-	29

continued on next page

Tabela 1. Continued

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
	Quantidade de frascos de eculizumabe necessários a partir do segundo mês	6,52	-	-	-	29
	Custos Prednisona + Danazol + Ciclosporina	R\$6.008,27	-	-	-	1,38,40,51
	Custo bolsas de hemácias + exames transfusionais	R\$42,17	-	-	-	43
	Custo mensal dos exames com a mesma frequência de realização entre as coortes (Lactato desidrogenase; Hemograma completo com dosagem de hemoglobina; Reticulócitos; Bilirrubina; Haptoglobina; Creatinina sérica).	R\$18,06	-	-	-	28,40,41,43
	Custo do acompanhamento médico mensal com a terapia convencional	R\$10,00	-	-	-	43
	Custo do acompanhamento médico mensal com eculizumabe no primeiro mês	R\$40,00	-	-	-	43
Custos	Custo do acompanhamento médico mensal com eculizumabe a partir do segundo mês	R\$21,74	-	-	-	43
	Preço por frasco de Eculizumabe	R\$13.678,66	R\$8.249,38	R\$19.107,94	Gama	39,49
	Custo da administração mensal com eculizumabe no primeiro mês	R\$2,52	-	-	-	43
	Custo da administração mensal com eculizumabe a partir do segundo mês	R\$1,37	-	-	-	43
	Custo com vacinas dos pacientes sintomáticos na coorte do eculizumabe	R\$886,16	-	-	-	38
	Custo total do tratamento do evento tromboembólico	R\$2.358,22	-	-	-	1,4,9,16,28,33,38-41,43,45,51-57

continued on next page

Tabela 1. Continued

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
	Custo do tratamento da meningite meningocócica	R\$3.177,65	-	-	-	38,42-44
	Custo do tratamento com varfarina+ Exame RNI no estado histórico de tromboembolismo	R\$85,71	-	-	-	38,43,56
	Custo do tratamento com eculizumabe no primeiro mês	R\$116.396,41	R\$110.155,74	R\$118.178,23	-	1,4,9,16,28,29,33,38-41,43,51,58,59
	Custo do tratamento com eculizumabe a partir do segundo mês	R\$95.278,18	R\$90.189,23	R\$96.733,89	-	1,4,9,16,28,29,33,38-41,43,51
	Custo do tratamento mensal com terapia convencional	R\$6.078,26	R\$6.067,41	R\$6.109,73	-	1,4,9,16,28,33,38-41,43,51
Custos	Custo mensal do estado de saúde "Meningite em pacientes sintomáticos" em uso de eculizumabe no primeiro mês	R\$119.574,06	R\$76.134,43	R\$163.024,60	-	1,4,9,16,28,29,33,38-41,43,44,51,58,59
	Custo mensal do estado de saúde "Meningite em pacientes sintomáticos" em uso de eculizumabe a partir do segundo mês	R\$98.455,83	R\$63.038,93	R\$133.883,64	-	1,4,9,16,28,29,33,38-41,43,44,51
	Custo mensal do estado de saúde "Meningite em pacientes sintomáticos" em uso de terapia convencional	R\$9.255,91	R\$9.245,06	R\$9.287,38	-	1,4,9,16,28,33,38-41,43,44,51
	Custo mensal total do estado de saúde "Evento tromboembólico" em uso de terapia convencional	R\$8.436,48	R\$8.425,63	R\$8.467,95	-	1,4,9,16,28,33,38-41,43,45,51-57
	Custo mensal total do estado de saúde "Evento tromboembólico" em uso de eculizumabe no primeiro mês	R\$118.754,63	R\$112.513,96	R\$120.536,45	-	1,4,9,16,28,29,33,38-41,43,45,51-59
	Custo mensal total do estado de saúde "Evento tromboembólico" com eculizumabe a partir do segundo mês	R\$97.636,40	R\$92.547,45	R\$99.092,11	-	1,4,9,16,28,33,38-41,43,51,56,57

continued on next page

Tabela 1. Continued

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso base	Mínimo	Máximo	Distribuição Fonte	
	Custo mensal do estado de saúde "Histórico de tromboembolismo" em uso de terapia convencional	R\$6.163,97	R\$6.153,12	R\$6.195,44	-	1,4,9,16,28,33,38-41,43,51
	Custo mensal do estado de saúde "Histórico de tromboembolismo" em uso de eculizumabe	R\$95.363,89	R\$90.274,94	R\$96.819,60	-	1,4,9,16,28,29,33,38-41,43,51
Custos	Custo mensal do estado de saúde "Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo" em uso de eculizumabe	R\$98.541,54	R\$63.124,64	R\$133.969,35	-	1,4,9,16,28,29,33,38-41,43,44,51
	Custo mensal do estado de saúde "Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo" em uso de terapia convencional	R\$9.341,62	R\$9.330,77	R\$9.373,09	-	1,4,9,16,28,33,38-41,43,44,51
Utilidades	Utilidade dos pacientes independentes de transfusão sanguínea	0,0700	0,0567	0,0833	Gama	46
	Utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea (análise de sensibilidade probabilística)	0,0500	0,0267	0,0733	Gama	46
	Utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea (análise de sensibilidade determinística)	0,0500	0,0267	0,0642	-	46
	Utilidade dos pacientes com redução de transfusão sanguínea	0,0642	0,0467	0,0817	Gama	46
	Decréscimo de utilidade dos pacientes que apresentaram tromboembolismo	0,0044	0,0044	0,0044	-	48
	Utilidade dos pacientes sintomáticos em uso de eculizumabe	0,0684	0,0551	0,0822	-	4,27,33,46

continued on next page

Tabela 1. Continued

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
	Utilidade dos pacientes sintomáticos em uso de terapia convencional	0,0592	0,0446	0,0738	-	4,27,33,46
	Utilidade da meningite em pacientes sintomáticos em uso de eculizumabe	0,0684	0,0551	0,0822	-	4,27,33,46
	Utilidade da meningite em pacientes sintomáticos em uso de terapia convencional	0,0592	0,0446	0,0738	-	4,27,33,46
	Utilidades dos pacientes que apresentaram evento tromboembólico em uso de eculizumabe	0,0639	0,0507	0,0778	-	4,27,33,46,48
	Utilidades dos pacientes que apresentaram evento tromboembólico em uso de terapia convencional	0,0547	0,0402	0,0694	-	4,27,33,46,48
	Utilidades dos pacientes com histórico de tromboembolismo em uso de eculizumabe	0,0684	0,0551	0,0822	-	4,27,33,46
	Utilidades dos pacientes com histórico de tromboembolismo em uso de terapia convencional	0,0592	0,0446	0,0738	-	4,27,33,46
	Utilidade da meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo em uso de eculizumabe	0,0684	0,0551	0,0822	-	4,27,33,46
	Utilidade da meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo em uso de terapia convencional	0,0592	0,0446	0,0738	-	4,27,33,46
Taxas de desconto	Taxa de desconto do custo	0,05	0,00	0,10	Uniforme	23
	Taxa de desconto da efetividade	0,05	0,00	0,10	Uniforme	23

Tabela 2. Razão de Custo-efetividade incremental no caso-base.

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	QALY incremental	RCEI (R\$por QALY)
Eculizumabe	11.714.406,43	8,39	10.959.375,95	1,08	10.139.542,84
Terapia convencional	755.030,48	7,31			

RCEI- Razão de custo-efetividade incremental; QALY, Anos de vida ajustados pela qualidade.

Parâmetros

Os valores de todos os parâmetros utilizados no caso base foram descritos na Tabela 1. Para os parâmetros que variaram na análise de sensibilidade determinística foram informados os limites inferiores e superiores, assim como a função de distribuição de probabilidades empregada na análise de sensibilidade probabilística. Alguns parâmetros são calculados como função de outros parâmetros no modelo, assim, nesses casos, foram informados, na tabela, apenas os valores mínimos e máximos.

Resultados

A Tabela 2 mostra o resultado da análise do caso base. Verifica-se que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da comparação entre o eculizumabe e a terapia convencional situa-se muito acima do que foi definido como aceitável em termos de disposição a pagar. A estratégia com eculizumabe deve ser rejeitada do ponto de vista econômico, por não ser custo-efetiva para o tratamento de pacientes com HPN, na perspectiva do SUS.

Adicionalmente se verificou que o eculizumabe seria considerado custo-efetivo, no caso base, se o preço da tecnologia fosse reduzido para R\$135,44 por frasco do medicamento, o que representa uma redução de 99% do preço praticado.

O diagrama de tornado (Fig. 2) mostra que a RCEI é mais sensível às mudanças na utilidade em geral, principalmente em relação à utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea. O custo do eculizumabe foi o quinto parâmetro com maior impacto sobre a RCEI.

A análise de sensibilidade probabilística mostrou que a RCEI da comparação do eculizumabe com a terapia convencional concentra-se acima de R\$7.000.000,00 (Fig. 3). Já a curva de aceitabilidade (Fig. 4) mostra que 100% das simulações não seriam consideradas custo-efetivas considerando o limiar supracitado.

Discussão

Os achados do estudo mostram que, quando comparado com a terapia convencional, o eculizumabe resulta em um ganho de QALY modesto mediante a um custo incremental excessivo. A RCEI comparando as duas intervenções indica valores muito acima do que é considerado como custo-efetivo na perspectiva do SUS, sendo essa afirmativa corroborada pelas análises de sensibilidade. Embora exista a possibilidade da redução do preço do eculizumabe devido à expiração da patente, é improvável que essa redução seja significativa a ponto de atingir patamares favoráveis à RCEI do eculizumabe.

Outra ACU sugere a mesma conclusão. Utilizando o modelo de Markov, Coyle et al.⁴⁷ avaliaram o medicamento sob a perspectiva do sistema de saúde canadense. Os autores adotaram premissas conservadoras a favor do eculizumabe. Além das consequências consideradas no presente estudo, foram considerados os eventos renais, os problemas relacionados a medula óssea, a resolução espontânea da doença e a sobrecarga de ferro devido à transfusão sanguínea. Aplicando um horizonte temporal de 40 anos, o eculizumabe resultou em uma RCEI de \$4,62 milhões/QALY. Então, para o sistema de saúde canadense, verificou-se que o preço do

Figure 2. Diagrama de tornado indicando as variáveis em ordem decrescente de influência na Razão de Custo-efetividade Incremental do eculizumabe versus terapia convencional.

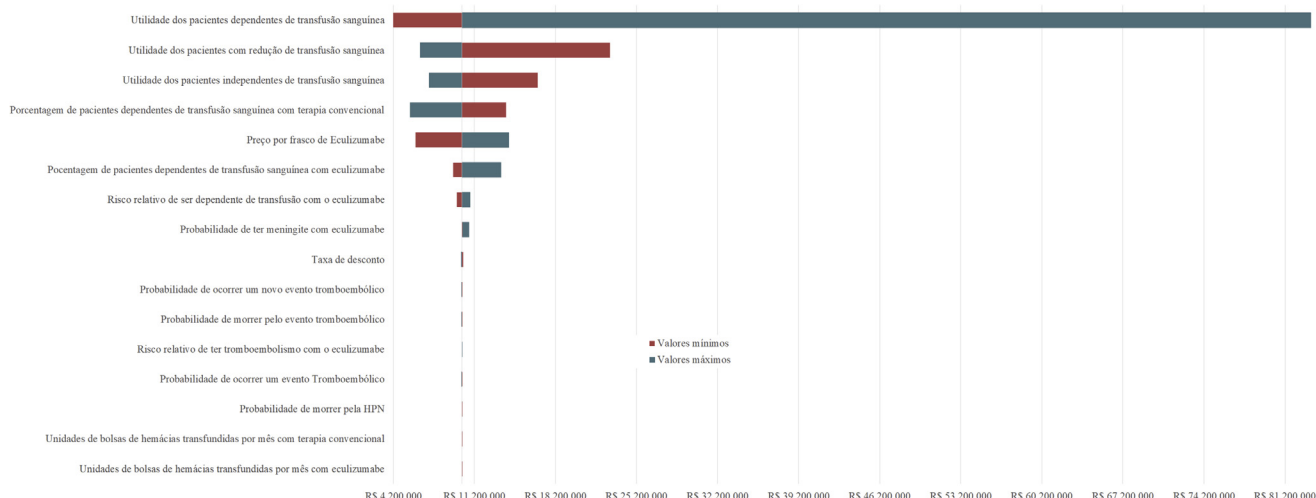
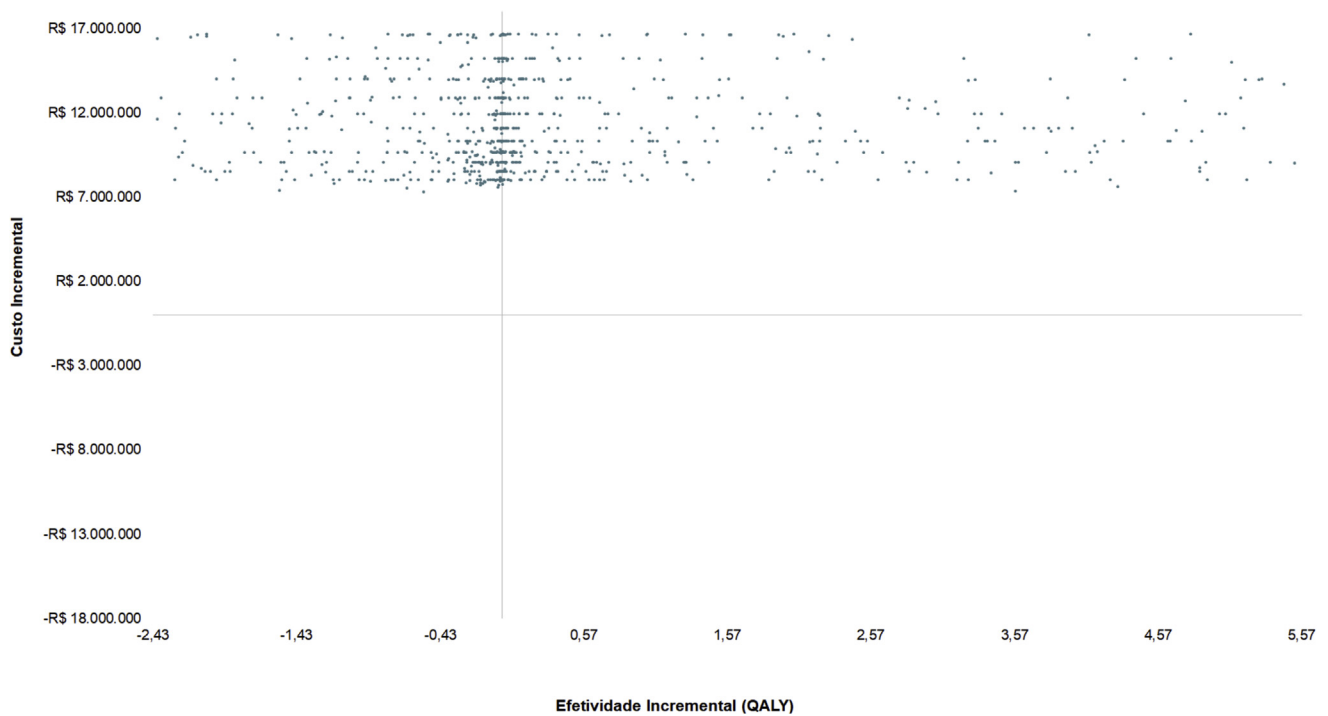


Figure 3. Plano de custo-efetividade do ecilizumabe versus terapia convencional. Legenda da figura 3- QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.



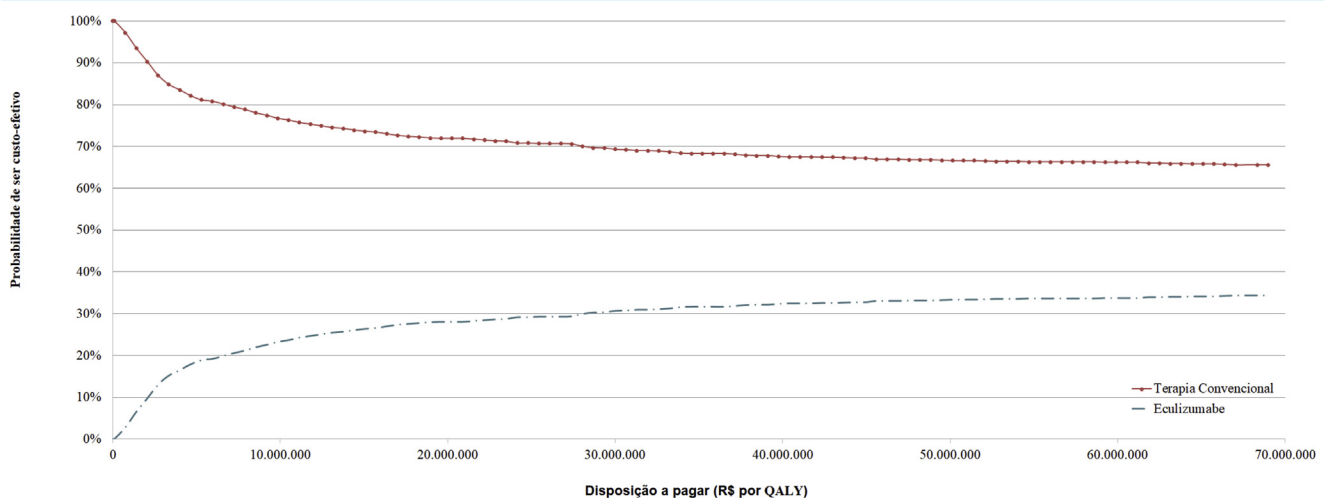
ecilizumabe deveria ser reduzido em 98,5%, para o medicamento ser considerado como custo-efetivo.

O estudo apresenta algumas limitações. Para mensuração dos custos com serviços hospitalares e exames diagnósticos utilizaram-se os dados do SIGTAP. Apesar da sua aplicação frequente em estudos de avaliação econômica no Brasil, discute-se que os valores de repasse da tabela não representam os custos reais dos procedimentos, representando apenas o dispêndio da esfera federal. Adicionado a isso, alguns exames laboratoriais e radiológicos são considerados procedimentos secundários, cujos

valores são zerados para uso em âmbito hospitalar, acentuando ainda mais essa limitação.

Ademais, embora os parâmetros relacionados com a utilidade apresentem o maior impacto no resultado da RCEI, nenhuma das medidas de utilidade foram oriundas de pacientes com HPN, tampouco da população brasileira. Isso pode ser considerado uma limitação, tendo em vista que pacientes com essa condição clínica podem ter preferências diferentes por cada estado de saúde. Da mesma forma, a cultura e hábitos de vida de um país também podem influenciar na preferência dos indivíduos.

Figure 4. Curva de aceitabilidade do ecilizumabe versus terapia convencional.



Apesar dessas limitações, entende-se que o presente estudo é relevante para subsidiar a tomada de decisões em saúde. A quinzena de transfusão sanguínea evitada, desfecho em saúde aplicado no modelo analítico elaborado pela Conitec,²¹ consiste em um desfecho de eficácia específico, aplicável apenas a doenças que, como a HPN, necessitam de transfusões sanguíneas frequentes. Diante desse contexto, a ACU elaborada dispõe da vantagem de permitir a comparação da relação de custo-efetividade estimada com uma variedade de condições clínicas, pois considera o QALY como o desfecho em saúde do modelo. Consequentemente, amplia-se a aplicabilidade do custo de oportunidade.

Em contrapartida, muito se tem discutido acerca do uso de avaliações econômicas para incorporação de medicamentos destinados a doenças raras nos sistemas públicos de saúde.^{60–65} Considera-se improvável que esses fármacos sejam custo-efetivos utilizando os mesmos critérios de avaliação e mesma disposição a pagar dos medicamentos para condições clínicas mais prevalentes.^{60,62–65} Isso decorre, principalmente, dos altos preços praticados pelas indústrias farmacêuticas, aliados à baixa qualidade da evidência dos ensaios clínicos^{60,62} e à dúvida em relação ao maior valor social desses fármacos.^{60,62,65–69}

Apesar dessas incertezas, os tomadores de decisão precisam equilibrar a necessidade de acesso ao tratamento com a sustentabilidade do sistema de saúde. Nesse sentido, no Brasil, o uso das avaliações econômicas é recomendado para considerar a incorporação de medicamentos no SUS, sem distinção nos critérios entre os medicamentos para condições clínicas comuns ou para doenças raras.^{23,70} Dado o exposto, considera-se a ACU do presente estudo como uma ferramenta adequada para avaliar o custo-efetividade do ecilizumabe no SUS, cujos resultados ratificam que o referido medicamento não atende aos aspectos econômicos fundamentais para justificar a sua incorporação para o tratamento da HPN no sistema público de saúde do Brasil. Assim, essa ACU complementa a análise realizada pela Conitec, por incluir, no modelo, consequências em saúde não contempladas na ACE elaborada pela Comissão, tais como os eventos tromboembólicos e a infecção meningocócica.²¹

Conclusão

Concluimos que, utilizando valores comuns de limiar de um a três produtos internos brutos per capita, o medicamento ecilizumabe não é custo-efetivo, quando comparado à terapia convencional, no tratamento da HPN sob a perspectiva do SUS. Para uma interpretação mais adequada e suporte à tomada de decisão ministerial é necessário definir o limiar para valores de custo-utilidade incrementais em tecnologias para doenças raras.

Supplemental Materials

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.03.003>.

Article and Author Information

Accepted for Publication: March 22, 2021

Published Online: July 28, 2021

doi: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.03.003>

Author Affiliations: Secretaria da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, Brasil (Cruz); Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, Brasil (Da Silva Santos, Santos).

Correspondence: Daniela Souza Cruz, Secretaria da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Brasília, Distrito Federal, BR 71205-050, Brasil. Email: daniela.souzacruz@gmail.com

Author Contributions: *Concept and design:* Cruz, Da Silva Santos, Santos
Acquisition of data: Cruz

Analysis and interpretation of data: Cruz, Da Silva Santos, Santos

Drafting of the manuscript: Cruz, Da Silva Santos

Critical revision of the paper for important intellectual content: Cruz, Da Silva Santos, Santos

Statistical analysis: Cruz, Santos

Supervision: Da Silva Santos, Santos

Conflict of Interest Disclosures: The authors reported no conflicts of interest.

Funding/Support: The authors received no financial support for this research.

REFERÊNCIAS

- Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biologics*. 2008;2(2):205–222.
- Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogn J-M, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015;95(3):190–198.
- DeZern AE, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a complement-mediated hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):479–494.
- Latour RP de, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112(8):3099–3106.
- Socié G, Mary J-Y, Gramont A de, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet*. 1996;348(9027):573–577.
- Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr. *Eur J Haematol*. 2014;93(4):309–319.
- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–1258.
- Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922–929.
- Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with ecilizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911–921.
- Schubert J, Roth A. Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease. *Eur J Haematol*. 2015;94(6):464–473.
- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804–2811.
- Mohammed AA, EL-Tanni H, Atiah TA-M, Atiah AA-M, Atiah MA-M, Rasmy AA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from bench to bed. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(4):383–391.
- Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.
- Hillmen P, Muus P, Dührsens U, et al. Effect of the complement inhibitor ecilizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123–4128.
- Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor ecilizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [published correction appears in *Am J Hematol*. 2010;85(11):911]. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553–559.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor ecilizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233–1243.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioni E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor ecilizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840–1847.
- Panju AH, Bell CM. Policy alternatives for treatments for rare diseases. *CMAJ*. 2010;182(17):E787–E792.
- Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review [published correction appears in *BMJ Open*. 2015;5(10):e007199corr1]. *BMJ Open*. 2015;5(6), e007199.
- Gammie T, Lu CY, Babar ZU-D. Access to orphan drugs: A comprehensive review of Legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One*. 2015;10(10), e0140002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Ecilizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna(413). *Dezembro/2018*.

22. Brasil. Ministério da Saúde. *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Outubro/2018*. Relatório de recomendação: Eculizumabe para tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). <http://conitec.gov.br>. Published 2018. Acessado novembro 15, 2018.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Departamento de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica*. Brasília, DF. 2ª edição 2014.
24. Brasil. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. *Coordenação de Contas Nacionais. Sistema de contas nacionais: Brasil 2016. Contas Nacionais n. 63 - ISSN 1415-9813*. <http://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101620>. Published 2018. Acessado dezembro 12, 2018.
25. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Int Med J*. 2017;47(9):1026–1034.
26. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62–73.
27. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786–6792.
28. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113(26):6522–6527.
29. Alexion Farmacêutica Brasil importação e distribuição de Produtos e Serviços de administração de Vendas Ltda. Bula do Profissional de Saúde: Soliris (eculizumabe). Solução para Diluição para Infusão 300mg (10mg/mL). http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20421682017&pldAnexo=9737905. Published 2017. Acessado janeiro 14, 2018.
30. Struijka GH, Boutsb AHM, Rijkersc GT, Kuina EAC, Ten Bergeaand IJM, Bemelman FJ. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant*. 2013;13(3):819–820.
31. Hill A, JR, Kelly HP. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985–4996.
32. Azambuja AP, Malvezzi M, Bitencourt MA, Oliveira MM, Medeiros LA, Pasquini R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in 103 Brazilian patients: diagnosis and classification. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(2):90–97.
33. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Med (Baltim)*. 2004;83(3):193–207.
34. Brasil. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. *Tábua completa de mortalidade para o Brasil - 2016: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil*. http://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2016/tabua_de_mortalidade_2016_analise.pdf. Published 2017. Acessado outubro 30, 2018.
35. Beck JR, Kassirer JP, Pauker SG. A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). I. Validation of the method. *Am J Med*. 1982;73(6):883–888.
36. Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE, Klein K, Kassirer JP. A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). II. Use in medical decision-making. *Am J Med*. 1982;73(6):889–897.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Meningite - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil. <http://portalsinan.saude.gov.br/>. Published 2017. Acessado dezembro 2, 2018.
38. Brasil. Portal de Compras. Atas de Registro de Preço por Material/Serviço. <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/>. Published 2018. Acessado novembro 5, 2018.
39. BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Planejamento e Gestão. Painel de preços. <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/>. Published 2018. Acessado novembro 5, 2018.
40. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699–3709.
41. Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol*. 2011;87(6):473–479.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. *Guia de Vigilância em Saúde: volume único*. 2nd ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
43. Brasil. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Published 2018. Acessado novembro 5, 2018.
44. Strelow VL, Miranda ÉJ, Kolbe KR, Framil JVS, Oliveira AP de, Vidal JE. Meningococcal meningitis: clinical and laboratorial characteristics, fatality rate and variables associated with in-hospital mortality. *Arq Neuro psiquiatr*. 2016;74(11):875–880.
45. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):642–645.
46. Szende A, Schaefer C, Goss TF, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Heal Qual Life Outcomes*. 2009;7(81):1–8.
47. Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Decis Mak*. 2014;34(8):1016–1029.
48. Kroep S, Chuang L, Cohen A, et al. The impact of co-morbidity on the disease burden of VTE. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(4):507–515.
49. Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Listas de preços de medicamentos: Preços de Medicamentos (Preço Fábrica e Preço Máximo de Venda ao Governo). <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Published 2020. Acessado julho 7, 2020.
50. Brasil. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. *Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060*. <http://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?&t=resultados>. Published 2018. Acessado fevereiro 2, 2018.
51. Stoppa AM, Vey N, Sainty D, et al. Correction of aplastic anaemia complicating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: absence of eradication of the PNH clone and dependence of response on cyclosporin A administration. *Br J Haematol*. 1996;93(1):41–44.
52. Pânico MDB, Matiello MF, Porto CLL, Marques MÁ, Yoshida Rde A. Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular: Trombose Venosa Profunda. Diagnóstico e Tratamento. <http://www.sbcv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>. Published 2015. Acessado novembro 9, 2018.
53. Terra-Filho M, Menna-Barreto SS, Rocha AT, et al. Comissão de Circulação Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT. *Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2010*. *J Bras Pneumol*. 2010;36(Suppl 1):S1–S68.
54. Piedade AD, Paladini L, Kashiura D, Lemmer T, Tobaruella FS, Campos KOM. Análise econômica do tratamento de tromboembolismo venoso com rivaroxabana em comparação com enoxaparina seguida de varfarina sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2017;9(1):109–121.
55. Garcia P, Ruiz W, Loza Munárriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:1–42.
56. Farmoquímica S/A. Bula do Profissional de Saúde: Marevan (varfarina sódica). Comprimido 2,5 mg, 5mg e 7,5 mg. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8734612014&pldAnexo=2243449. Published 2018. Acessado novembro 9, 2018.
57. Boehringer Ingelheim. *Bula do Profissional de Saúde. Actilyse (Pó liofilizado injetável) 10 mg/10 mL. 20 mg/20 mL. 50 mg/50 mL*. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp. Published 2018. Acessado agosto 13, 2018.
58. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Bula do Profissional de Saúde: Menveo (vacina meningocócica ACWY (conjugada)). Pó liofilizado + Diluente para Solução Injetável 10 mcg + 5 mcg + 5 mcg + 5 mcg / 0,5 mL. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5392602017&pldAnexo=5626309. Published 2017. Acessado novembro 13, 2018.
59. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Bula do Profissional de Saúde. Bexsero (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)). Suspensão injetável 50 mcg + 50 mcg + 50 mcg + 25 mcg / 0,5 mL. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21773882016&pldAnexo=3809341. Published 2016. Acessado novembro 13, 2018.
60. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Heal Care*. 2007;23(1):36–42.
61. Zelei T, Molnár MJ, Szegedi M, Kaló Z. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(72):1–11.
62. Nestler-Parr S MPhil, Korchagina D, Toumi M, et al. Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: report of the ISPOR rare disease Special Interest Group. *Value Heal*. 2018;21(5):493–500.
63. Schuller Y, Hollak CEM, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultraorphan drugs in Europe - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(92):1–12.
64. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(42):1–8.
65. Drummond M, Towse A. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(4):335–340.
66. United Kingdom. National Institute for Clinical Excellence. NICE Citizens Council Report: Ultra Orphan Drugs. <http://www.nice.org.uk/Media/Default/Get-involved/Citizens-Council/Reports/CCReport04UltraOrphanDrugs.pdf>. Published 2004. Acessado agosto 21, 2018.
67. Mentzakis E, Stefanowska P, Hurley J. A discrete choice experiment investigating preferences for funding drugs used to treat orphan diseases: an exploratory study. *Heal Econ Policy Law*. 2011;6(3):405–433.
68. Bourke SM, Plumpton CO, Hughes DA. Societal preferences for funding orphan drugs in the United Kingdom: an application of person trade-off and discrete choice experiment methods. *Value Heal*. 2018;21(5):538–546.
69. Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA, Grepperud S, Kristiansen IS. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *Br Med J*. 2010;341:c4715.
70. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. *Lei no 12.401 de 28 de abril de 2011. Diário Oficial da União, de 29 de abril de 2011; 2011*.