



MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MESTRADO PROFISSIONAL EM

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

DANIELA SOUZA CRUZ

ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE DO ECVLIZUMABE NO TRATAMENTO DA
HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

RIO DE JANEIRO

2019

DANIELA SOUZA CRUZ

ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE DO ECULIZUMABE NO TRATAMENTO DA
HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadores: Prof.^a Dr.^a Marisa da Silva Santos e Prof. Me. Bráulio dos Santos Júnior.

RIO DE JANEIRO

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

C957a Cruz, Daniela Souza.

Análise de custo-utilidade do eculizumabe no tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna / Daniela Souza Cruz. – Rio de Janeiro, 2019.

163 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Eculizumabe. 2. Hemoglobinúria paroxística noturna. 3. Avaliação econômica . 4. Análise de custo.
I. Título.

DANIELA SOUZA CRUZ

**ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE DO ECULIZUMABE NO TRATAMENTO DA
HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em: 27/03/2019

Banca Examinadora:

Prof^a Dr.^a Marisa da Silva Santos
Orientador
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^o Me. Bráulio dos Santos Júnior.
Co-orientador
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a Dr.^a Márcia Ferreira Teixeira Pinto
Fundação Oswaldo Cruz

Prof^a Dr.^a Luciene Fontes Schluckebier
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^o Dr. Ricardo Ribeiro Alves Fernandes
Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de crescimento profissional, mas principalmente por nunca ter deixado faltar amor em cada trecho da minha jornada.

Ao meu namorado Rafael por tanto amor, carinho, companheirismo e compreensão. Por sempre sonhar e lutar comigo na realização de cada projeto. Você acredita mais em mim do que eu mesma, obrigada pela insistência em me mostrar o quanto eu sou capaz. Tenho plena consciência de que devo muito a você pelo que sou hoje. Não poderia deixar de lembrar da sua participação ativa neste trabalho, seja nos finais de semana estudando comigo ou nos ensinamentos de Excel.

À minha amada família que torce intensamente pelo meu sucesso. Por entenderem a minha ausência em tantos momentos e por preencherem de alegria as horinhas que passamos juntos. Sobretudo, agradeço a minha mãe que é o meu exemplo maior de garra, perseverança e fé.

À minha orientadora, Marisa, pelos ensinamentos em ATS, pela prestatividade excepcional e pela rapidez com que sempre respondeu aos meus e-mails. Seu incentivo e entusiasmo foram essenciais para minha motivação na elaboração deste trabalho. Muito obrigada! Tenho certeza que eu não poderia ter tido melhor orientadora.

Ao Bráulio pelo rigor técnico que proporcionaram contribuições valiosas para a construção do modelo analítico. Agradeço, ainda, pela sua paciência em discutir comigo cada dúvida da pesquisa.

Aos professores do mestrado e colegas de turma pela discussão rica que tivemos em aula, cujos ensinamentos estão me ajudando a cada dia na execução do meu trabalho.

Aos colegas e amigos da CMED por me mostrarem diariamente a importância do nosso trabalho e o impacto da ATS na vida da população brasileira. Aprendo muito com vocês a cada reunião e discussão.

Aos amigos que me proporcionam tantas risadas. Em especial, agradeço à Celina que mesmo fisicamente longe, está sempre presente em minha vida.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara caracterizada por anemia hemolítica crônica, acarretando em sintomas como fadiga, dispneia e hemoglobinúria. Outros aspectos clínicos associados são o risco aumentado de tromboembolismo e de comprometimento da medula óssea. O eculizumabe é eficaz na redução da hemólise intravascular, consistindo no único medicamento específico para a doença. Contudo, o alto preço da terapia é um fator limitante para o acesso ao tratamento, estimulando a judicialização do medicamento no Brasil, com impactos financeiros significativos para o Ministério da Saúde. Apesar disto, a estimativa da razão de custo-utilidade incremental é desconhecida.

OBJETIVO: Realizar análise de custo-utilidade do eculizumabe para o tratamento da HPN, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

MÉTODOS: Foi desenvolvido um modelo de decisão de Markov para a população acima de 35 anos, com HPN sintomática. Foram considerados ciclos mensais e um horizonte temporal de 20 anos. Considerou-se os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) como medida de efetividade. Dados foram obtidos a partir de ensaios clínicos, coortes históricas e bases assistenciais do SUS. O uso de recursos e os custos foram estimados pela perspectiva do SUS. Análises de sensibilidade determinística e probabilísticas foram efetuadas.

RESULTADOS: O ganho estimado em efetividade com o uso do eculizumabe foi de 1,08 QALY mediante ao custo incremental de R\$ 10.934.545,67. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$10.138.511,04 por QALY, sendo 110,6 vezes maior que a disposição a pagar de três vezes o Produto Interno Bruto *per capita*. Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros relacionados à utilidade dos estados de saúde foram associados com maior impacto no modelo. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística evidenciam que 100% das simulações não seriam consideradas custo-efetivas com a disposição a pagar arbitrada em R\$ 30.548,40 e R\$ 91.645,20 por QALY.

CONCLUSÕES: O ganho em efetividade com o uso do eculizumabe foi modesto, associado com um custo incremental expressivo. Assim, o medicamento eculizumabe não é custo-efetivo, quando comparado à terapia convencional, no tratamento da HPN sob a perspectiva do SUS. Regras mais específicas para

análises econômicas de medicamentos para doenças raras precisam ser elaboradas.

Palavras-chave: Eculizumabe. Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Análise de custo-utilidade. Análise de custo-efetividade. Avaliação econômica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare disease characterized by chronic hemolytic anemia, resulting in symptoms such as fatigue, dyspnea and hemoglobinuria. The risk of thromboembolism and bone marrow abnormality are other related clinical aspects. The eculizumab is effective in reducing intravascular hemolysis, being the only specific drug to the disease. Although, the high price of therapy is a limiting factor to access to the treatment, encouraging the judicialization of the drug in Brazil, causing significant financial impact to the Brazilian Ministry of Health. Despite this, the estimate of incremental cost-utility ratio is unknown.

OBJECTIVE: To perform a cost-utility analysis of eculizumab for the treatment of PNH from the perspective of the Brazilian Unified Health System (SUS).

METHODS: A Markov decision model was developed for patients over 35 years old with symptomatic PNH. Monthly cycles and a time horizon of 20 years were considered. Quality-adjusted life years (QALYs) were considered as measures of effectiveness. Data were extracted from clinical trials, historical cohorts and SUS databases. Resource use and costs were estimated from the perspective of SUS. Deterministic and probabilistic sensitivity analysis were performed.

RESULTS: The estimated gain in effectiveness with the use of eculizumab was 1.08 QALYs through the incremental cost of R\$ 10,934,545.67. The incremental cost-effectiveness ratio was R\$ 10,138,511.04 per QALY, being 110.6 times greater than the willingness to pay of three times the 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 evidence that 100% of the simulations were not considered cost-effective with the arbitrated willingness to pay of 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 expressive incremental cost. Therefore, eculizumab is not a cost-effective drug compared with the current standard of care in the treatment of PNH from the perspective of the SUS. More specific rules for the economic evaluations of drugs for rare diseases need to be created.

Key words: Eculizumab. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Cost-Utility Analyses. Cost Effectiveness Analysis. Economic evaluation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 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	50
Figura 2- Avaliação do risco de viés do ensaio clínico TRIUMPH pela ferramenta da Cochrane.....	86
Figura 3- Resumo esquemático da composição do estudo de extensão do eculizumabe	93
Figura 4- Diagrama de tornado indicando as variáveis em ordem decrescente de influência na Razão de Custo-efetividade Incremental do eculizumabe versus terapia convencional	129
Figura 5- Plano de custo-efetividade do eculizumabe versus terapia convencional	131

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Taxa de mortalidade geral da população da coorte histórica francesa	56
Tabela 2- Probabilidades de transição entre os estados de saúde consideradas para a coorte de pacientes em uso de Eculizumabe	64
Tabela 3- Probabilidades de transição entre os estados de saúde consideradas para a coorte de pacientes em uso de Terapia Convencional.....	65
Tabela 4- Resultados dos desfechos de eficácia avaliados no estudo TRIUMPH	84
Tabela 5- Resultados dos desfechos de eficácia avaliados no estudo SHEPHERD.	87
Tabela 6- Resultados dos desfechos exploratórios avaliados nos pacientes incluídos no estudo TRIUMPH	89
Tabela 7- Resultados dos principais desfechos de eficácia avaliados nos ensaios clínicos Fase II	91
Tabela 8- Custos mensais com medicamentos e transfusões sanguíneas do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”, de acordo com a Terapia utilizada	99
Tabela 9- Custos mensais com exames e serviços de saúde do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”, de acordo com a Terapia utilizada	100
Tabela 10- Custo mensal total do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”, de acordo com a Terapia utilizada	101
Tabela 11- Custo do tratamento da meningite meningocócica para as duas coortes	101
Tabela 12- Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”, de acordo com a Terapia utilizada	102
Tabela 13- Custo das terapias do evento tromboembólico, de acordo com o tipo de terapia ou procedimento realizado	104
Tabela 14- Custo com o tratamento dos eventos de sangramento decorrentes das terapias, de acordo com a terapia utilizada para o tratamento do evento tromboembólico.....	106
Tabela 15 - Custo com exames e serviços de saúde devido ao evento tromboembólico, de acordo com o tipo de evento.....	107
Tabela 16- Custo total do tratamento do evento tromboembólico para as duas coortes	108
Tabela 17- Custo mensal total do estado de saúde “Evento tromboembólico”, de acordo com a Terapia utilizada	108

Tabela 18- Custo mensal do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”, de acordo com a Terapia utilizada	109
Tabela 19- Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”, de acordo com a terapia utilizada	109
Tabela 20- Custo mensal de todos os estados de saúde considerados no modelo analítico, de acordo com a Terapia utilizada	110
Tabela 21 - Utilidade de todos os estados de saúde considerados no modelo analítico, de acordo com a Terapia utilizada	118
Tabela 22- Valores dos parâmetros utilizados no modelo analítico e na análise de sensibilidade.....	120
Tabela 23- Valores dos parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística	125
Tabela 24- Razão de Custo-efetividade incremental no caso-base	126
Tabela 25- Resultado da razão de custo-efetividade incremental na análise univariada dos parâmetros utilizados no modelo, de acordo com os valores mínimos e máximos de cada parâmetro.	127
Tabela 26 – Resultados da análise de sensibilidade probabilística.....	130
Tabela 27- Razão de Custo-efetividade incremental na análise de cenários de melhor e pior caso.....	131
Tabela 28- Razão de Custo-efetividade incremental de acordo com o preço do frasco do medicamento eculizumabe.....	132
Tabela 29- Razão de Custo-efetividade incremental de acordo com o horizonte temporal avaliado	133
Tabela 30- Razão de Custo-efetividade incremental de acordo com os subgrupos de pacientes.....	134

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Anemia Aplásica
ACE	Análise de custo-efetividade
ACU	Análise de custo-utilidade
AEGIS	<i>Automated Evaluation of Gastrointestinal Symptoms</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CHEERS	Padrões Consolidados para o Relato de Avaliações Econômicas da Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Comprasnet	Portal de Compras do Governo Federal
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DALY	Anos de vida ajustados por incapacidade
DEALE	<i>Declining Exponential Approximation of Life Expectancy</i>
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i>
EP	Embolia Pulmonar
EQ-5D	<i>Euro Quality of Life Instrument-5D</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPI	Glicosilfosfaditilinositol
HPN	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
IIQ	Intervalo Interquartil
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LDH	Lactato Desidrogenase
MAC	Complexo de ataque da membrana
MCK	Eventos Clínicos Renais Principais
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	Óxido nítrico

NT-proBNP	Fragmento N-terminal do peptídeo Natriurético tipo B
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PIB	Produto Interno Bruto
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RCEI	Razão de custo efetividade incremental
RNI	Índice Internacional Normalizado
RR	Risco Relativo
SHEPHERD	<i>Safety in Hemolytic PNH Patients Treated With Eculizumab: A Multi Center Open-Label Research Design</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TIPS	Shunt Transjugular Intra-Hepático Portossistêmico
TRIUMPH	<i>Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria</i>
TVP	Trombose Venosa Profunda

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
2. REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA	23
2.2. DIAGNÓSTICO.....	24
2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	24
2.3.1. Tromboembolismo	25
2.3.2. Insuficiência Renal.....	26
2.4. TRATAMENTO	27
2.4.1. Eculizumabe	28
2.5. DOENÇAS RARAS.....	29
2.6. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	31
2.7. AVALIAÇÕES ECONÔMICAS	31
2.8. AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	34
2.8.1. Conitec	35
2.9. MODELOS ANALÍTICOS DE DECISÃO	36
2.9.1. Árvore de Decisão	37
2.9.2. Modelo de Markov	38
2.9.3. Modelos de simulação a nível individual.....	39
2.10. CUSTOS.....	40
2.11. QUALIDADE DE VIDA.....	41
3. OBJETIVOS.....	44
3.1. OBJETIVO GERAL.....	44
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4. MÉTODOS.....	45
4.1. CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA	45
4.2. POPULAÇÃO DE ESTUDO	45

4.3. DESENHO DE ESTUDO	45
4.3.1. Tipo de modelo de decisão	46
4.3.2. Intervenções comparadas	46
4.3.2.1. Terapia convencional	47
4.3.2.2. Eculizumabe	47
4.3.3. Estados de saúde	49
4.3.4. Perspectiva	51
4.3.5. Medidas de desfecho em saúde	51
4.3.6. Horizonte temporal	51
4.3.7. Taxa de desconto	51
4.3.8. Definição do caso base	52
4.4. FONTE DE DADOS	52
4.4.1. Estimativas da probabilidade de transição entre os estados de saúde	52
4.4.1.1. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Paciente sintomático” para o estado de saúde “Evento tromboembólico”	53
4.4.1.2. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Paciente sintomático” para o estado de saúde “Morte”	54
4.4.1.2.1. Probabilidade mensal por morte geral da população brasileira	54
4.4.1.2.2. Probabilidade mensal por morte devido à hemoglobinúria paroxística noturna	55
4.4.1.3. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Paciente sintomático” para o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”	57
4.4.1.4. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” para o estado de saúde “Morte”	59
4.4.1.4.1. Probabilidade de morte por meningite meningocócica	59
4.4.1.5. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” para o estado de saúde “Pacientes sintomáticos”	60
4.4.1.6. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Evento tromboembólico” para o estado de saúde “Morte”	60
4.4.1.6.1. Probabilidade mensal por morte devido ao tromboembolismo	61
4.4.1.7. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Evento tromboembólico” para o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”	61
4.4.1.8. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Morte”	61

4.4.1.9.	Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Evento tromboembólico”	62
4.4.1.10.	Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”	62
4.4.1.11.	Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Morte”	63
4.4.1.12.	Resumo das probabilidades de transição consideradas no modelo analítico de markov	63
4.4.2.	Estimativas da eficácia e segurança das intervenções.....	66
4.4.3.	Estimativas de custos	67
4.4.3.1.	Custo mensal do estado de saúde “Pacientes sintomáticos”	67
4.4.3.2.	Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”	69
4.4.3.3.	Custo mensal do estado de saúde “Evento tromboembólico”	70
4.4.3.3.1.	Custo mensal do tratamento do evento tromboembólico	70
4.4.3.3.1.1.	Custo mensal das terapias do evento tromboembólico	71
4.4.3.3.1.1.1.	Heparina não fracionada	72
4.4.3.3.1.1.2.	Varfarina.....	72
4.4.3.3.1.1.3.	Alteplase.....	73
4.4.3.3.1.1.4.	Implantação de TIPS ou Angioplastia Com Stent.....	73
4.4.3.3.1.2.	Custo mensal do tratamento dos eventos de sangramento decorrente das terapias do evento tromboembólico	74
4.4.3.3.1.3.	Custo mensal dos exames e serviços de saúde devido ao evento tromboembólico	74
4.4.3.4.	Custo mensal do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”.....	75
4.4.3.5.	Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”.....	75
4.4.4.	Estimativas da utilidade	76
4.5.	CÁLCULO DA RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL.....	76
4.6.	SOFTWARE	77
4.7.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	77
5.	RESULTADOS	82

5.1. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO ECULIZUMABE	82
5.1.1. Ensaio clínicos fase III	82
5.1.1.1. Ensaio clínico TRIUMPH	82
5.1.1.2. Ensaio clínico SHEPHERD	86
5.1.1.3. Estudo Exploratório	88
5.1.2. Ensaio clínicos Fase II	89
5.1.3. Estudo de extensão	92
5.1.3.1. Tromboembolismo.....	93
5.1.3.2. Função renal	95
5.1.3.3. Sobrevida	96
5.1.3.4. Transfusão sanguínea.....	97
5.1.3.5. Eventos adversos.....	97
5.1.4. Revisão sistemática.....	97
5.2. CUSTOS DOS ESTADOS DE SAÚDE.....	98
5.2.1. Custo mensal do estado de saúde “Pacientes sintomáticos”	98
5.2.2. Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”.....	101
5.2.3. Custo mensal do estado de saúde “Evento tromboembólico”	102
5.2.4. Custos do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”	108
5.2.5. Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”.....	109
5.2.6. Resumo dos custos mensais dos estados de saúde	109
5.3. UTILIDADE DOS ESTADOS DE SAÚDE.....	110
5.3.1. Utilidade do estado de saúde “pacientes sintomáticos”.....	110
5.3.2. Utilidade do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”	114
5.3.3. Utilidade do estado de saúde “Evento tromboembólico”	115
5.3.4. Utilidade do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”.....	117
5.3.5. Utilidade do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”	118
5.3.6. Resumo da utilidade dos estados de saúde	118

5.4. RESUMO DOS PARÂMETROS	118
5.5. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL.....	126
5.6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA	126
5.7. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA	130
5.8. ANÁLISE DE CENÁRIOS.....	131
5.8.1. Análise do melhor e do pior caso.....	131
5.8.2. Análise de cenários de acordo com alterações no preço do eculizumabe.....	132
5.8.3. Análise de cenários de acordo com o horizonte temporal	132
5.8.4. Análise de subgrupos	133
6. DISCUSSÃO.....	135
7. CONCLUSÃO	145
REFERÊNCIAS.....	146
APÊNDICE A - Fluxograma da seleção dos estudos.	163

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os preços das terapias farmacológicas têm aumentado de forma expressiva em todo o mundo (1–4), principalmente em relação aos medicamentos para o tratamento de neoplasias e para doenças raras, cujos custos anuais por paciente podem exceder €100.000 (4–6). Verifica-se, ainda, como exemplo, um gasto relevante na aquisição dos novos medicamentos antivirais de ação direta para o tratamento da Hepatite C (7,8), no qual o sofosbuvir foi responsável pelo segundo maior faturamento do mercado farmacêutico brasileiro, no ano de 2016 (9).

No Brasil, em resposta ao aumento generalizado dos preços dos medicamentos na década de 90, criou-se a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), um órgão interministerial responsável por regular o mercado farmacêutico no país (9,10). A regulação econômica exercida pela CMED seguiu o modelo *Price Cap*, ou teto de preço, no qual é estabelecido o preço máximo que um medicamento poderá ser comercializado no país, sendo a prática da concessão de descontos facultada às empresas. Os critérios para o cálculo do preço estão estabelecidos pela Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004, no qual fundamenta-se no referenciamento externo e interno de preços de medicamentos e em Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) (9,11).

A regulação de preços de medicamentos executada pela CMED contempla tanto o mercado privado, quanto público, impactando diretamente no orçamento destinado à saúde. O Sistema Único de Saúde (SUS) foi criado em 1990, por meio da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, com a complexa missão de garantir a saúde da população brasileira, hoje estimada em mais de 208 milhões de habitantes. Uma das atribuições do SUS, estabelecida pelo artigo 6º da referida lei, é garantir a assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica, evidenciando a importância do acesso aos medicamentos (12).

Entendimentos distorcidos sobre a integralidade da assistência farmacêutica desencadeou o aumento crescente das demandas judiciais por medicamentos não incorporados, fenômeno denominado de judicialização da assistência farmacêutica (13,14). Com intuito de delimitar este conceito, foi aprovada a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, sendo estabelecida, em

síntese, que a prescrição de medicamentos deveria estar em conformidade com as diretrizes terapêuticas definidas em protocolo clínico (15).

Ainda em referência às disposições da Lei nº 12.401 de 2011, foi instituída a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), com a função de assessorar o Ministério da Saúde nas questões referentes à elaboração ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica, compreendendo, inclusive, a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos no rol do SUS (15). Destaca-se a importância da fixação dos critérios norteadores dos relatórios da Conitec, devendo ser fundamentado em evidências científicas, avaliações econômicas e impacto orçamentário da incorporação da tecnologia no SUS (15,16). Ampliou-se, deste modo, o acesso da população a medicamentos comprovadamente eficazes, sem renunciar à relevância da eficiência alocativa dos recursos, representando, portanto, um avanço para a institucionalização da ATS no Brasil (17).

Contudo, a aprovação da Lei nº 12.401 de 2011 não foi suficiente para reduzir a judicialização dos medicamentos no país, sobretudo no que concerne aos medicamentos para doenças raras. Neste cenário, destaca-se o medicamento Soliris[®] (Princípio ativo: eculizumabe), que, entre 2012 e 2014, foi responsável por mais de um terço dos recursos utilizados no Ministério da Saúde por este meio de aquisição de medicamentos (18). O eculizumabe é indicado para duas doenças, a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) e a Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica (19). Por ser destinado a duas doenças raras, logo presume-se que o impacto orçamentário deste medicamento não é devido a sua expressiva demanda, mas justifica-se pelo alto preço do fármaco, sendo considerado um dos medicamentos mais caros do mundo (20).

A ausência de terapias alternativas ou de medicamentos bioequivalentes, como os genéricos e similares, viabiliza a prática de preços abusivos exercida pelos produtores de medicamentos para doenças raras. Devido à proteção patentária concedida pela Lei de Propriedade Industrial brasileira, Lei nº 9.279/1996, medicamentos detentores de patente no Brasil permanecem por até 20 anos como únicos no mercado (21), configurando um monopólio extremamente lucrativo para as indústrias farmacêuticas e, em contrapartida, notavelmente nocivo para a garantia do acesso aos

medicamentos (22,23). Outra prática utilizada pelos fabricantes é o denominado “*evergreening*”, no qual a patente é mantida além dos 20 anos por meio de pequenas modificações do produto(24).

Na tentativa de ponderar os preços dos medicamentos com os benefícios potenciais do tratamento, são utilizadas frequentemente as avaliações econômicas, em evidência a análise de custo-utilidade (ACU). Um dos maiores benefícios desta análise específica é tornar viável a avaliação do custo de oportunidade pelo gestor, no qual, em síntese, significa avaliar os benefícios que foram perdidos ao incorporar uma tecnologia para aquela população, cujos recursos para saúde são limitados. Consideram-se benefícios perdidos, tendo em vista que ao incorporar uma tecnologia, em teoria, o gestor abre mão de fornecer à população outra tecnologia (25).

Dessa forma, ter uma ferramenta, como a ACU, que auxilie na tomada de decisão, torna-se essencial para subsidiar os gestores públicos acerca da alocação adequada dos recursos escassos de saúde e, simultaneamente, garantir a sustentabilidade do SUS. Devido a isto, a ACU é o tipo de avaliação econômica indicado como preferencial pela Conitec (26). Contudo, apesar da importância desta ferramenta, ainda não foram desenvolvidas ACU do eculizumabe na perspectiva do SUS.

Considerando o impacto atual dos gastos com o medicamento eculizumabe, a necessidade de avaliar a eficiência alocativa dos recursos destinados à saúde no SUS e tendo em vista que a ACU é uma das principais ferramentas para nortear os gestores públicos na tomada de decisão, este estudo objetiva avaliar a eficácia e custo-utilidade do medicamento eculizumabe no tratamento da HPN por meio da ACU, sob a perspectiva do SUS.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

A HPN é uma doença rara, cuja prevalência estimada é de 1-5 casos por um milhão de indivíduos (27). Apresenta uma mediana de idade no diagnóstico de 30-40 anos (28–32). Embora a predominância seja de pacientes adultos, a doença também pode acometer a população pediátrica (29,30,32). Os estudos observacionais sobre a doença sugerem uma distribuição ligeiramente maior no sexo feminino (28,29,32).

A doença é causada por uma mutação somática adquirida nas células hematopoiéticas, especificamente no gene da fosfatidilinositolglicana classe A, localizada no cromossomo X. Este gene produz uma enzima indispensável para a biossíntese da glicosilfosfatidilinositol (GPI), um glicolípido que exerce a função de âncora para diversas proteínas de superfície serem expressas nas membranas das células sanguíneas normais. Em virtude da mutação na fosfatidilinositolglicana classe A, observa-se uma redução na síntese de GPI prejudicando, conseqüentemente, a fixação de diversas proteínas de superfície nas células sanguíneas dos pacientes (33,34).

Dentre as proteínas comprometidas, destacam-se o CD55 e o CD59, conhecidas como o fator acelerador de degradação e o inibidor da lise reativa de membrana, respectivamente (35). Estas proteínas são responsáveis por regular a ativação da cascata do complemento em etapas diferentes (34,35). O CD55 inibe a formação e a estabilidade da C3 e C5 convertases, em contrapartida o CD59 interfere no complemento efetor terminal, bloqueando a formação do complexo de ataque da membrana (MAC, do inglês *Membrane Attack Complex*) (35). Resultados de testes laboratoriais sugerem relevância superior do CD59, pois eritrócitos sem a ação desta proteína são mais susceptíveis à lise que os eritrócitos com ausência de CD55 (36). Embora a supressão destas duas proteínas aumente a susceptibilidade à lise das três linhagens de células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas), observa-se uma vulnerabilidade superior das hemácias, resultando na anemia hemolítica crônica identificada nestes pacientes (34,35).

2.2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da HPN é realizado por citometria de fluxo do sangue periférico, cujo objetivo é identificar a presença de duas ou mais linhagens sanguíneas com deficiência de proteínas ancoradas por GPI (37,38). O resultado da deficiência avaliada pode ser ausente, parcial ou completa, cujos eritrócitos são classificados como tipo I, II ou III, respectivamente. Estes distintos fenótipos dos eritrócitos da HPN estão relacionados com a sensibilidade específica à lise mediada pelo complemento, no qual o tipo III apresenta uma hipersensibilidade acentuada (15-25 vezes maior) e o tipo II, apenas uma hipersensibilidade modesta (3-5 vezes maior) (35).

Embora a citometria de fluxo permita um diagnóstico conclusivo da HPN, geralmente o diagnóstico é tardio devido à raridade da doença e aos sintomas inespecíficos (39).

2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os aspectos clínicos da HPN são irregulares, variando consideravelmente a cada paciente. Apesar desta variabilidade, 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 (27,35,37,38,40).

Em consequência destas manifestações clínicas variadas, em 2005, foi desenvolvida uma proposta de classificação da HPN, vigente na atualidade (33,41), no qual subdivide a doença em três subcategorias (42):

- a) HPN clássica: Pacientes que apresentam hemólise intravascular evidente, sem presença de anormalidades na medula óssea (42).
- b) HPN na presença de outra doença específica da medula óssea: Além da evidência clínica e laboratorial da hemólise intravascular, os pacientes apresentam diagnóstico, prévio ou atual, de anormalidades na medula óssea, como anemia aplásica (AA), síndrome mielodisplásica (SMD), ou mielofibrose (42).

- c) HPN subclínica: Embora sejam detectadas poucas células sanguíneas com ausência de GPI, os pacientes não apresentam evidências clínicas ou laboratoriais de hemólise. Esta subcategoria é mais frequente em pacientes com falência medular, principalmente em AA e SMD (42).

Desde 1940, pacientes são acompanhados em estudos observacionais a fim de ampliar a compreensão sobre as características clínicas, sintomas frequentes e sobrevida dos pacientes (28–32). O maior estudo incluiu 1610 indivíduos que estão sendo prospectivamente acompanhados no Registro Internacional da HPN, cujos relatos basais de 856 pacientes indicam que 93% eram sintomáticos. Os sintomas relatados com maior frequência incluíram fadiga (80%), dispneia (64%), cefaleia (63%), hemoglobinúria (62%), dor abdominal (44%), icterícia (41%), disfunção erétil (38% dos homens) e dor no peito (33%). Destaca-se que a prevalência de hemoglobinúria, dor abdominal, icterícia e disfunção erétil foi significativamente superior em pacientes que apresentavam $\geq 50\%$ de granulócitos com deficiência de GPI, sugerindo a associação destes sintomas com a quantidade de clones de HPN. Outras características clínicas relevantes, destes pacientes incluídos no estudo, abrangem eventos tromboembólicos (15,5%), insuficiência renal (13,9%), AA (43,5%) e SMD (5,8%) (32).

2.3.1. Tromboembolismo

De acordo com os dados epidemiológicos disponíveis, o tromboembolismo é a principal causa de morte em pacientes com HPN (28,43,44). O mecanismo para o seu desenvolvimento não foi completamente elucidado, contudo as evidências atuais indicam que seja uma complicação de causa multifatorial (43,45,46).

Dentre os possíveis fatores de risco, destaca-se a hemólise, cujo aumento da hemoglobina livre no plasma provoca depleção do óxido nítrico (NO), sendo a redução da biodisponibilidade do NO o provável responsável pelo aumento da agregação plaquetária e, conseqüentemente, desenvolvimento do tromboembolismo (47,48). Corroborando com esta hipótese, observa-se um aumento do risco de trombose em outras condições

clínicas que também cursam com hemólise, tais como: talassemias, anemia falciforme e anemia hemolítica autoimune (48).

Em contrapartida, estudos observacionais demonstram que pacientes com HPN sem indicativo de hemólise também apresentam eventos tromboembólicos em frequência superior à população geral (49), consolidando a provável multicausalidade da trombose. Outros fatores que podem contribuir para a ocorrência são a ativação do complemento, maior susceptibilidade das plaquetas ao MAC (45), defeitos no sistema fibrinolítico (43,50), e ausência de outras proteínas ancoradas pelo GPI como o receptor ativador do plasminogênio tipo uroquinase (43,45,46).

Em relação à mortalidade relacionada ao tromboembolismo, observou-se que o Risco Relativo (RR) foi significativamente superior para tromboes de veias hepáticas (RR = 5,64; Intervalo de Confiança (IC) 95%: 2,26–14,02); tromboembolismo pulmonar (RR= 5,70; IC 95%: 1,70–19,11); trombose de veias mesentéricas (RR = 8,27; IC 95%: 2,50–27,41) e acidente vascular cerebral (RR = 4,87; IC 95%: 1,79–13,30). Embora os eventos trombóticos arteriais apresentem baixa incidência, o infarto agudo do miocárdio e a trombose de artérias do Sistema Nervoso Central representam eventos com alto risco para a morte, RR de 20,53 (95% CI: 4,42–95,28) e RR de 4,00 (IC 95% CI: 1,07–14,93), respectivamente (44).

2.3.2. Insuficiência Renal

Embora seja menos frequente, a insuficiência renal é considerada uma causa de morte relevante nesta doença, sendo responsável por cerca de 8-18% dos óbitos na HPN (51,52). A etiologia da insuficiência renal na HPN é incerta e tem sido pouco estudada (52), sendo os casos clínicos ou séries de casos as principais evidências para a sua compreensão.

A maioria dos relatos de casos sugerem associação entre a insuficiência renal e a deposição progressiva de hemossiderina, complicação clínica conhecida como hemossiderose (53–61). A exposição constante do epitélio renal à hemoglobina livre no plasma, decorrente da hemólise crônica e hemoglobinúria, leva à hemossiderose nos túbulos contorcidos proximais e, subsequentemente, ao dano tubular renal (52).

O possível desenvolvimento da insuficiência renal devido à hemossiderose também foi observada em outras doenças, respaldando esta hipótese (62–65). Contudo, assim como no tromboembolismo, a insuficiência renal na HPN parece ser multifatorial. Em 1981, Clark et al. publicaram um dos maiores estudos observacionais que acompanhou pacientes com HPN e que apresentavam anormalidades renais. Vinte e um pacientes foram estudados entre 1957-1980, sendo realizados exames radiológicos, bioquímicos e autópsias, quando possível. Devido aos achados de micro infarto nas autópsias realizadas, os autores sugerem que a trombose microvascular seria uma causa plausível para justificar a insuficiência renal nestes pacientes (66). Outros mecanismos que podem contribuir para o dano renal é a fibrose intersticial (61), a formação de radicais livres, a toxicidade da hemoglobina livre para os túbulos renais e a depleção de NO (60,67).

2.4. TRATAMENTO

Ao analisar o arsenal terapêutico da HPN, observa-se que o tratamento disponível atualmente é principalmente de suporte, visando controlar as manifestações clínicas da doença (27,42).

Convém destacar que existe uma terapia curativa por meio do transplante de células-tronco hematopoiéticas (33,38,40,41), contudo, devido à dificuldade de encontrar um doador compatível (34,40) e aos riscos associados ao procedimento, esta alternativa, atualmente, tem a indicação limitada aos pacientes mais sintomáticos que apresentam falhas graves na produção da medula óssea (33,38,40,41).

Desta forma, como terapia de suporte, os pacientes costumam necessitar de transfusões sanguíneas devido ao grau de hemólise intravascular (27,38). Ácido fólico, vitamina B12 e suplementos de ferro podem ser utilizados para manter a eritropoiese (27). Para aqueles pacientes com risco elevado de tromboembolismo, o uso profilático de varfarina pode ser recomendado, embora seu benefício seja contestável (34,38). A indicação de corticoides é, ainda, controversa pela falta de estudos clínicos, pelo mecanismo de ação na doença não elucidado e pela toxicidade do uso em longo prazo (27,38,42). De forma análoga, o mecanismo de ação responsável pelos andrógenos

amenizarem a anemia também não é completamente compreendido e, do mesmo modo, é associado a potenciais eventos adversos, como toxicidade hepática, hipertrofia prostática e efeitos androgênicos (27,42).

2.4.1. Eculizumabe

Em 2007 foi concedido o registro no *Food and Drug Administration* (FDA) do primeiro medicamento específico para o tratamento da HPN, o eculizumabe (41). Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga, com alta afinidade, à proteína humana C5 do complemento, prevenindo sua clivagem em C5a e C5b (40). A proteína C5b é necessária para formação do MAC por meio da ligação às proteínas do complemento C6, C7, C8 e C9. Assim, inibindo a ativação do complemento terminal, o eculizumabe impede, conseqüentemente, a formação do MAC (19,33). Como a hemólise na HPN é decorrente da lise mediada pelo sistema complemento, com a inibição do complemento terminal pelo eculizumabe observa-se uma redução significativa na hemólise intravascular, resultando em ausência ou redução da necessidade de transfusão sanguínea (68,69). Outros benefícios esperados deste tratamento com o anticorpo monoclonal são a melhoria na qualidade de vida dos pacientes (68,69), a redução do risco de trombose (70) e a melhoria ou estabilização da função renal (51).

Um dos maiores riscos do tratamento é a suscetibilidade aumentada à infecção meningocócica (*Neisseria meningitidis*), demonstrada nos ensaios clínicos (68,69). Devido a isto, recomenda-se a vacinação prévia ao tratamento contra os sorotipos meningocócicos A, C, Y, W135 e B, sem, contudo, ser suficiente para garantir a prevenção completa da infecção (19,33).

O eculizumabe, registrado com o nome comercial de Soliris[®] pela empresa Alexion Pharmaceutical, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em março de 2017 (71). Em outubro do mesmo ano, o medicamento teve o preço fábrica estabelecido pela CMED, permitindo, portanto, a comercialização do produto no mercado brasileiro (72). Todavia, mesmo antes da concessão do registro sanitário no país, o Soliris[®] já estava sendo utilizado por pacientes brasileiros, por meio da judicialização. Convém ressaltar que, nos anos de 2012 a 2014, as ações judiciais para aquisição

deste medicamento representaram o maior consumo de recursos da União em judicialização de medicamentos (18).

O impacto orçamentário do eculizumabe no SUS torna-se ainda mais expressivo ao considerar que as duas doenças, indicadas para o uso do medicamento (19), são consideradas raras, a HPN e a Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica (73). Em 2016, o eculizumabe demandou aos cofres públicos brasileiros um custo de R\$ 391,8 milhões para atender 336 pacientes (74). Em 2017, as compras do Soliris[®] representaram o maior gasto do SUS em atendimento às demandas judiciais, foram R\$ 267 milhões para atender 428 pacientes. Até agosto de 2018, foram destinados R\$ 247 milhões para a compra do medicamento. Isto reflete o cenário atual do tratamento de muitas doenças raras, com gastos exorbitantes para o tratamento de uma quantidade limitada de pacientes (6,75,76).

2.5. DOENÇAS RARAS

No Brasil, o Ministério da Saúde define doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos (77). Para o FDA, são aquelas que acometem menos de 200.000 americanos (78). Já a *European Medicines Agency* considera rara apenas a doença cuja prevalência não for superior a 5 pessoas em 10.000 indivíduos na União Europeia (79,80). Existe ainda o conceito de doença ultra rara, ou doença ultra órfã, utilizado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para designar condições que ocorrem em menos de 1.000 pessoas no Reino Unido (81). Esse termo também é utilizado pela agência de avaliação de tecnologia da Itália, *Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco*, que emprega a expressão doença ultra rara para aquelas cuja prevalência observada é de 1 caso para 1.000.000 de indivíduos (81).

A falta de um conceito universal para doença rara motivou a realização de uma revisão sistemática buscando as definições utilizadas atualmente no mundo. Os pesquisadores identificaram mais de 296 definições, com 23 termos diferentes. A expressão mais usual foi “doença rara” seguida de “doença órfã”, utilizadas em 38% e 27% das definições, respectivamente. A maioria das definições adotam, explicitamente ou implicitamente, o limiar de prevalência,

que variou de 5 a 76 casos por 100.000 pessoas, com uma média global de 40 casos por 100.000 indivíduos. Apesar de menos frequentes, outros critérios também são aplicados nas definições, tais como gravidade da doença, disponibilidade de opção terapêutica e existência de fator hereditário (81).

Desde a década de 80, tem aumentado progressivamente a preocupação das autoridades sanitárias internacionais em incentivar o desenvolvimento e o registro de novos medicamentos para doenças raras (6,78,79,82), também conhecidos como medicamentos órfãos (81). Os Estados Unidos foram pioneiros, em 1983, com a aprovação da Lei de Medicamentos Órfãos (do inglês *Orphan Drug Act*), no qual são fornecidos incentivos para favorecer o desenvolvimento destes medicamentos como flexibilidade na aplicação dos padrões regulatórios pelo FDA (78) e até financiamento governamental (73). O Programa de Subsídios de Ensaios Clínicos de Produtos Órfãos (do inglês *Orphan Products Clinical Trials Grants Program*) já concedeu mais de US\$ 390 milhões para financiar ensaios clínicos de tecnologias destinadas ao tratamento de doenças raras (73). De forma análoga, a União Europeia, desde 2000, publicou uma regulação específica (EC/nº141/2000) incentivando o desenvolvimento e registro de medicamentos órfãos (79). Dentre os incentivos praticados, pode-se destacar a redução das taxas cobradas pelas agências regulatórias europeias e a proteção contra a concorrência de mercado em até 12 anos (83). Mas esta prática não é exclusiva da Europa e dos Estados Unidos, abrangendo também países como Austrália (6,82), Japão, Taiwan e Cingapura (6).

Em consonância com as autoridades internacionais, a Anvisa, desde 2008, também busca agilizar o registro de medicamentos para doença rara (84,85). Com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada nº 205, de 28 de dezembro de 2017, espera-se garantir maior celeridade para a obtenção da anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras (85).

As repercussões decorrentes desta mobilização mundial já proporcionaram o registro de mais de 282 novos fármacos, desde 1983 (86). Contudo, convém advertir que a principal finalidade de todos estes incentivos não é apenas aumentar a quantidade de medicamentos órfãos registrados,

mas melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem com doenças raras. Entretanto, a mera disponibilidade do registro de novas tecnologias não garante maior acesso dos pacientes ao tratamento (6,86). Os preços destas terapias, frequentemente, excedem €100.000 por paciente por ano, custos explicitamente elevados que configuram uma barreira para aquisição do medicamento, prejudicando o acesso dos pacientes ao tratamento adequado (6).

2.6. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Neste cenário, de difícil equilíbrio entre o preço elevado dos medicamentos novos e a necessidade de prover terapias efetivas para a população, fomenta o interesse progressivo dos países, inclusive do Brasil, sobre às ATS (87).

A ATS consiste em um processo dinâmico que explora os fatores relevantes para determinar o valor de uma tecnologia em saúde, tais como custo, efetividade e segurança. Diferencia da medicina baseada em evidência principalmente por englobar, além da qualidade da evidência, os custos associados à intervenção (88). Avalia consequências em curto e longo prazo, agregando aspectos multidisciplinares (médico, social, econômico, ético e político) (89).

Desde a sua criação, a ATS tem a finalidade de ser uma ferramenta importante para subsidiar decisões acerca de incorporação de tecnologias em saúde, objetivando garantir a eficiência alocativa dos escassos recursos para saúde (87,88).

2.7. AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

Diante deste contexto de ATS, destacam-se as avaliações econômicas em saúde, cuja finalidade é comparar duas, ou mais, alternativas terapêuticas em termos de custos (por exemplo: preço da tecnologia, salário dos profissionais de saúde, diária de internação) e consequências (por exemplo: anos de vida ganho, casos evitados, qualidade de vida). Considerar ambos critérios, custo e consequência, é uma característica indispensável para

identificar uma avaliação econômica e, conseqüentemente, diferenciá-la de outros tipos de estudos (25). Quando um estudo compara apenas os custos entre duas tecnologias diferentes, pode-se classificá-lo como uma análise de custo. Por outro lado, em um ensaio clínico cabeça a cabeça (do inglês *head-to-head*) somente os efeitos, ou conseqüências das intervenções são comparados (90). Portanto, estes tipos de estudos divergem de uma avaliação econômica, justamente por esta representar uma integração entre os custos comparativos e a eficácia clínica entre tecnologias (25,90).

Nas avaliações econômicas, todos os custos são mensurados em unidades monetárias, sendo similar em todas as avaliações (25). Todavia, as conseqüências podem ser mensuradas em diferentes unidades, subdividindo as avaliações econômicas em quatro tipos principais (25,26):

1. Análise de custo-minimização: Aplicada quando as tecnologias comparadas são consideradas equivalentes em termo de efetividade, sendo, por isto, possível avaliar apenas a diferença absoluta entre os seus custos, em unidade monetária. Não é considerada uma avaliação econômica completa (25,26).
2. Análise de custo-benefício: Tanto os custos, quanto os benefícios serão avaliados por unidades monetárias. Assim, é necessário converter as conseqüências das tecnologias avaliadas (por exemplo: anos de vida ganhos, casos evitados, redução de internações) em unidades monetárias (25,26).
3. Análise de custo-efetividade (ACE): Os custos das tecnologias comparadas são mensurados em unidades monetárias, todavia as conseqüências são medidas por unidades naturais, ou unidades de efeito, como: anos de vida ganhos, casos evitados, redução de reinternações. O resultado é expresso pela razão de custo efetividade incremental (RCEI), obtida pela diferença dos custos entre as alternativas, dividida pela diferença das unidades de efeito mensuradas, resultando em um custo incremental por unidade de efeito (por exemplo: custo extra por ano de vida ganho) (25,26).
4. ACU: Considerada uma variação da ACE, cuja conseqüência emprega necessariamente uma mensuração genérica de benefício clínico que são os índices de utilidade, como os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY,

do inglês *quality-adjusted life-years*) ou anos de vida ajustados por incapacidade (DALY, do inglês *disability-adjusted life-year*). O resultado também é expresso pela RCEI, obtendo, por exemplo, um custo incremental por QALY ou por DALY (25,26).

Dentre os quatro tipos supracitados, presume-se que a análise de custo-minimização seja mais simples, contudo a incerteza para determinar a equivalência entre as tecnologias sugere que o seu uso seja adequado apenas para tecnologias quase idênticas, como fármacos com o mesmo mecanismo de ação (25,26).

A dificuldade em valorar monetariamente os benefícios em saúde, limitam o uso da análise de custo-benefício, cuja aplicabilidade é frequentemente observada em áreas diferentes da saúde, como meio ambiente e transporte (25,26).

Embora sejam bastante utilizados, os estudos de ACE também são alvos de críticas. A utilização, nestes estudos, de unidades naturais com desfechos substitutos (por exemplo: número de milímetros de mercúrio reduzidos de pressão arterial ou de mg/dL reduzidos de colesterol) não estimam necessariamente benefícios clinicamente relevantes. Outra desvantagem muito discutida é a dificuldade em comparar resultados de ACE para doenças distintas que, conseqüentemente, utilizaram diferentes unidades naturais como medida, prejudicando a avaliação do custo de oportunidade pelos gestores de saúde. Por exemplo, é impraticável para os tomadores de decisão escolher entre uma intervenção que reduz novos casos de neoplasia e outra intervenção que reduz eventos de infarto agudo do miocárdio (25,26).

Com intuito de possibilitar a comparação entre programas de diferentes áreas da saúde, muitos países têm recomendado preferencialmente a utilização das ACU. Como discutido previamente, a ACU utiliza uma mensuração genérica de benefício clínico conhecida como utilidade, no qual integra, em um único índice, ganhos entre dois desfechos relevantes para todas as doenças: a redução da morbidade (ganho em qualidade de vida) e a redução da mortalidade (ganho em sobrevivência). Assim, utilizando como medida sumária de desfecho o mesmo índice de utilidade (QALY ou DALY) permite que os tomadores de decisão comparem os custos e ganhos de intervenções

para diferentes doenças, possibilitando a escolha da intervenção mais custo-efetiva. Portanto, a ACU é uma ferramenta mais apropriada para orientar a eficiência alocativa dos recursos escassos em saúde, favorecendo a avaliação do custo de oportunidade e minimizando os conflitos éticos que poderiam ser gerados com esta difícil decisão (25,26).

2.8. AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Como forma de institucionalizar a ATS no processo decisório de incorporação das tecnologias de saúde, foram criadas organizações e agências de ATS. A Austrália estabeleceu, em 1953, a *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), sendo responsável por recomendar as terapias que deverão ser incluídas na lista de medicamentos subsidiados pelo governo. Apesar do Ministério da Saúde Australiano não ser obrigado a acatar a recomendação da PBAC, ressalta-se que todos os medicamentos incluídos na referida lista precisam ter sido aprovados previamente pela Agência. Na sua avaliação, a PBAC leva em conta a indicação terapêutica do medicamento, a eficácia clínica, a segurança, além do custo-efetividade comparativo com outros tratamentos. Para isto, a Agência foi pioneira em requerer estudos de avaliação econômica para subsidiar a análise, cujos três tipos de estudos são aceitos: ACE, ACU e análise de custo-minimização (91).

Na Europa, as agências de ATS também desempenham papel relevante na definição das tecnologias que serão financiadas pelo sistema público de saúde. Entretanto, cada agência apresenta características peculiares e escopo de atuação distinto. De forma análoga, o NICE, no Reino Unido, fundamenta suas decisões por meio de avaliações econômicas. Contudo, diferente da PBAC, o NICE publica as suas recomendações por meio de guias compulsórios para o *National Health Service* da Inglaterra, podendo ser aplicado seletivamente pela Irlanda do Norte, Escócia e País de Gales (92). Outras agências de ATS que atuam na Europa são *Haute Autorité de Santé* na França, *Scottish Medicine Consortium* na Escócia e o *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* na Alemanha.

Na América do Norte, destaca-se a atuação do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, cujas recomendações possuem caráter

consultivo para orientar as decisões de financiamento de medicamentos ao Ministério da Saúde e governos provinciais do Canadá, com exceção de Quebec (93).

2.8.1. Conitec

Em consonância com este movimento mundial, a Lei nº 12.401 de 2011 cria a Conitec e estabelece que os medicamentos dispensados pelo SUS devem ser avaliados também por critérios de custo-efetividade, consistindo na institucionalização da ATS no processo decisório de incorporação de tecnologias em saúde no SUS. As recomendações da Conitec não são mandatórias, contudo assessora o Ministério da Saúde na incorporação, alteração ou exclusão de novas tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (15).

O processo de avaliação pode ser motivado por qualquer instituição, pessoa física, ou até mesmo órgãos internos do SUS. A submissão de propostas de incorporação de medicamentos deve ser fundamentada com evidências científicas acerca da sua eficácia e segurança, além de serem apresentados estudos de impacto orçamentário e avaliações econômicas em saúde como análises de custo-benefício, custo-minimização, ACE e, preferencialmente, ACU (26,94).

Por meio de reuniões mensais, as demandas tecnológicas são avaliadas com a discussão entre os órgãos ou entidades que compõem o plenário da Conitec. As recomendações preliminares são publicadas no sítio eletrônico do Ministério da Saúde e submetidas à consulta pública, estimulando a participação da sociedade no processo decisório. Após as avaliações das contribuições nas consultas públicas, o tema é rediscutido em plenária com a elaboração da recomendação final da Conitec. Cabe ao Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde a decisão sobre a incorporação, ou não, da tecnologia, podendo ser solicitada a realização de audiência pública, antes da tomada de decisão (94).

Embora a aplicação da ATS torne o processo de incorporação mais rigoroso, em função da necessidade de avaliações econômicas e de impacto orçamentário, os resultados publicados sugerem que este rigor técnico não

inviabilizou o acesso às tecnologias em saúde no país. O balanço divulgado pela Conitec revela que, entre os anos de 2012-2014, foram incorporadas 114 novas tecnologias no SUS, representando aproximadamente o triplo da média anual de incorporação de novas tecnologias antes da criação da Comissão (95). Considerando a atuação até 2016, verificou-se que 46,4% dos pedidos de incorporação de medicamentos tiveram parecer favorável da Conitec, no qual as demandas internas obtiveram maior sucesso que as originadas externamente (17).

Em conformidade com outras agências de ATS, os relatórios da Conitec levam em consideração aspectos sobre efetividade, segurança e custo-efetividade, mas não fica claro, em alguns relatórios, quais destes critérios são mais relevantes no processo decisório. Isto reforça a necessidade de aprimoramento nos critérios considerados e maior transparência nas recomendações da Conitec (17,96).

2.9. MODELOS ANALÍTICOS DE DECISÃO

A comparação entre duas ou mais terapias, em termos de custos e qualidade de vida, é um atributo inerente às ACE (97). Neste cenário, os modelos de decisão são ferramentas analíticas que buscam aproximar esta comparação da realidade, fornecendo subsídios para a alocação de recursos em saúde, sob condições de incerteza (25,97).

Sabe-se que um paciente pode apresentar diversos eventos em saúde dependendo do curso da doença, por exemplo: acidente vascular cerebral, tromboembolismo, cegueira, amputação, neuropatia periférica, óbito. Por conseguinte, o intuito de toda terapia é ser capaz de alterar o curso natural da doença, prevenindo estes eventos, melhorando o prognóstico do paciente ou aliviando os sintomas. Contudo, esta capacidade é variável para cada tratamento, pois depende da efetividade da terapia.

Diante deste contexto, o modelo analítico de decisão procura criar o cenário da doença em avaliação, estabelecendo uma série de possíveis prognósticos da doença, também conhecidos como estados de saúde. Esta representação visa possibilitar a estimativa dos impactos de intervenções

alternativas em cada estado de saúde, em termos de custos e de consequências (25).

Cabe destacar que não é factível a construção de um modelo com todos os prognósticos possíveis da doença, ou que aborde as consequências das intervenções em sua totalidade. Estas limitações decorrem tanto por conta da complexidade do modelo quanto pela indisponibilidade de dados a serem imputados. Assim, para definição do modelo de decisão, os analistas precisam encontrar um equilíbrio entre o realismo e a flexibilidade em termos de dificuldade computacional e requerimento de dados (97).

Em síntese, todos os modelos são simplificações da realidade, refletindo o conhecimento sobre a história natural da doença e o impacto esperado das opções terapêuticas na evolução da condição clínica (97). Para a construção do modelo, são necessárias diversas informações, sendo obtidas por fontes distintas, tais como: ensaios clínicos, estudos observacionais, dados epidemiológicos e análises de custos (25,97).

Existem quatro tipos principais de modelos analíticos de decisão: árvore de decisão, modelos de Markov, simulações de eventos discretos e modelos de transmissão dinâmica (25,97,98). Não há superioridade estabelecida entre eles, sendo cada tipo adequado para circunstâncias diferentes, podendo, inclusive, mais de um modelo ser apropriado para o mesmo contexto (98). Então, a escolha do modelo deve ser orientada de acordo com as características da doença, a importância da interação entre os indivíduos, as consequências relevantes com o uso das tecnologias avaliadas, a disponibilidade de informação e a complexidade computacional (25,97,98).

2.9.1. Árvore de Decisão

A árvore de decisão é o modelo mais simples e um dos mais utilizados. Cada ramo (ou braço) da árvore representa uma possível situação clínica que os pacientes se encontram. Utiliza-se uma coorte homogênea de indivíduos que irão se mover para cada ramo da árvore, de acordo com a probabilidade de ocorrer determinados eventos clínicos característicos da doença. A combinação dos diferentes ramos determina uma série de caminhos ao longo dos quais os pacientes podem passar no modelo (25). Considera-se a árvore

de decisão um modelo ideal para representar doenças agudas, em curtos períodos de tempo, em que os eventos costumam acontecer uma única vez. Apresenta a vantagem de ser transparente e de fácil compreensão (98).

2.9.2. Modelo de Markov

O modelo de Markov poderá ser aplicado para solucionar a necessidade de retratar doenças crônicas ou condições clínicas com eventos recorrentes (25,97,98). O tempo neste modelo é computado por meio de ciclos, cuja duração será definida pelo pesquisador de acordo com a doença e a intervenção avaliada, podendo ser considerado, por exemplo, ciclos de um ano, seis meses, ou até um dia (25). De forma análoga à árvore de decisão, utiliza-se uma coorte homogênea, contudo, ao invés de ramos, as situações clínicas são retratadas como estados de saúde mutuamente exclusivos. A mudança entre os estados de saúde ocorre a cada ciclo, cuja velocidade é determinada por um conjunto de probabilidades de transição (97). Quando esta probabilidade de transição for constante entre os ciclos, o modelo é denominado de ciclo de Markov (97,98). Quando, em função do tempo, a probabilidade de transição variar a cada ciclo, o modelo é chamado de processo de Markov (98).

O pressuposto Markoviano determina que todos os pacientes em um mesmo estado de saúde são homogêneos, apresentando uma mesma probabilidade de transição independente do tempo em que permaneceu no estado de saúde anterior ou quantas vezes o paciente sofreu determinado evento (25,97,98). Este pressuposto revela uma desvantagem deste tipo de modelo, caracterizada como ausência de memória. Esta característica dificulta o uso do Markov em doenças cujo prognóstico é dependente do histórico clínico do paciente, isto é, em situações clínicas cujos eventos futuros dependem dos eventos passados (97).

Para contornar esta limitação, pode-se utilizar alguns recursos como incorporar estados temporários ou estados túnel. Uma alternativa viável é determinar um estado de saúde para cada evento recorrente, por exemplo, o modelo poderia ter o estado de saúde do “primeiro tromboembolismo”, “segundo tromboembolismo”, entre outros. Nos casos exemplificados, a falta de

memória do Markov pode ser solucionada aumentando o número de estados de saúde. Todavia, a quantidade excessiva de estados de saúde torna o modelo ainda mais complexo, podendo ser mais apropriado aplicar uma abordagem de modelagem diferente (98).

2.9.3. Modelos de simulação a nível individual

Limitações constatadas nos modelos de coorte, como a ausência de memória, podem ser supridas com a utilização de modelos que representam cada paciente individualmente. Os modelos de simulações de eventos discretos são exemplos deste tipo de modelo. Já os modelos de transmissão dinâmica podem ser individuais ou baseados em coortes (25,97,98).

Com a simulação a nível individual, a trajetória dos pacientes é heterogênea, sendo movidos um de cada vez, possibilitando, assim, preservar o histórico clínico do indivíduo com riqueza de detalhes. Este histórico do paciente pode ser usado para determinar transições, custos e qualidade de vida relacionada à saúde (98). Os modelos dinâmicos são úteis, ainda, em cenários cuja interação entre os indivíduos é importante, pois podem influenciar nos resultados das tecnologias avaliadas. São comumente utilizados na área de doenças infecciosas, no qual os efeitos do tratamento podem refletir também nos indivíduos ao redor do paciente, devido a potencial redução na transmissão de infecções. Por exemplo, nas avaliações econômicas de vacinas, pode-se considerar relevante mensurar o “efeito rebanho” atingido com a imunização dos indivíduos (25,97,98).

Todavia, a necessidade excessiva de dados a serem imputados no modelo de simulação a nível individual configura a primeira limitação para a sua aplicabilidade, uma vez que, na maioria das vezes, essas evidências não estão disponíveis na literatura (25,97,98). Ademais, uma fragilidade adicional deste tipo de abordagem é a flexibilidade reduzida para avaliar a incerteza, tendo em vista a maior dificuldade em realizar análises de sensibilidade, principalmente as análises de sensibilidade probabilística (25,97). Esta limitação pode prejudicar a avaliação crítica da ACE.

2.10. CUSTOS

Nas avaliações econômicas, os custos são estimados calculando a quantidade de recursos necessários para o tratamento com cada tecnologia, assim como os recursos utilizados devido às consequências em saúde imputadas no modelo. Então, esta quantidade de recurso é multiplicada pela sua respectiva unidade de custo (98).

Os custos considerados nos modelos analíticos de decisão dependem da perspectiva adotada em cada estudo, porque um determinado recurso pode ser considerado um custo para uma perspectiva, mas não para outra (25,98). As principais perspectivas utilizadas nas análises de custo-efetividade são a do pagador (por exemplo: sistema público de saúde, saúde suplementar, hospital, paciente) e a da sociedade. Na primeira, apenas os custos incorridos pelo pagador devem ser considerados no modelo. Por outro lado, a perspectiva da sociedade é mais ampla, englobando todos os custos independentemente de quem os custeia. Assim, além dos custos com os serviços de saúde, são considerados os custos para os pacientes, para os serviços sociais, para os empregadores na forma de perdas de produtividade e para familiares e amigos devido ao cuidado informal (98).

A princípio, divide-se os custos em saúde em dois tipos principais (26):

- a) Custos diretos: Os custos diretos são àqueles custos incorridos diretamente com o cuidado da doença. É subdividido, ainda, em custos diretos médicos e custos diretos não médicos. Os custos diretos médicos estão relacionados diretamente aos cuidados de saúde incluindo os custos com medicamentos, tratamento de eventos adversos, materiais médicos, exames, profissionais de saúde e diárias de internação. Já os custos diretos não médicos são os custos decorrentes da doença, que resultam do processo de adoecimento, entretanto não estão relacionados especificamente ao ambiente médico-hospitalar, por exemplo, necessidade de dietas especiais, alimentação, transporte dos pacientes e cuidadores aos serviços de saúde, residência temporária, entre outros (26).

b) Custos indiretos: Em contrapartida, os custos indiretos são àqueles relacionados com o impacto da doença no tempo dos pacientes ou até mesmo dos cuidadores (familiares e amigos). Englobam os custos sociais da doença, estimando a perda de produtividade que o estado da doença pode acarretar com o presenteísmo, o absenteísmo, a incapacidade ou a morte precoce. Além da perda de produtividade, pode-se avaliar a redução do tempo destinado ao lazer em decorrência de um estado de doença. Este tipo de custo não é incluído na perspectiva do SUS, mas é considerado na perspectiva da sociedade (26).

2.11. QUALIDADE DE VIDA

A relevância da qualidade de vida tem refletido na crescente mensuração deste desfecho nos ensaios clínicos. Por meio da aplicação de questionários, procura-se mensurar a satisfação dos pacientes pelo seu estado de saúde, avaliando aspectos da qualidade de vida que não são comumente capturados nos principais desfechos clínicos avaliados, como sobrevida.

Existem duas categorias de questionários de qualidade de vida: genéricos e específicos. Os questionários genéricos foram formulados para avaliar aspectos na qualidade de vida que impactam, em princípio, em qualquer doença. São avaliados domínios gerais como função física, bem-estar mental, função social e dor. Exemplos incluem o *Short Form 6D* e o *Euro Quality of Life Instrument-5D* (EQ-5D). Já os questionários específicos avaliam domínios importantes para uma determinada doença que podem não ser relevantes para outras condições clínicas. Pode-se citar, como exemplo, o questionário *Kidney Disease and Quality-of-Life Short-Form*, específico para doença renal crônica (DRC) terminal, e o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) para câncer. Por serem restritos para cada doença, os questionários específicos perdem a capacidade de comparabilidade entre condições clínicas diferentes, dificultando a aplicabilidade nos estudos de ACU (25).

Atualmente, a aplicação dos índices de utilidade de estados de saúde é considerada a forma mais usual de viabilizar o cálculo do QALY. Por meio de

inquéritos públicos, as preferências da população em relação a cada estado de saúde são empregadas para gerar os índices de utilidade por meio de algoritmos. Por convenção, o índice de utilidade de estados de saúde possui como faixa de referência os valores de 0-1, no qual o 0 representa a morte e o 1 representa a saúde perfeita. Desta forma, a população determina um valor para cada estado de saúde de acordo com a sua percepção e preferência, no qual os estados de saúde preferidos devem receber valores maiores e os menos preferidos, valores menores (25,26). Ressalta-se que é possível a valoração de estados de saúde com valores abaixo de zero, para aqueles estados de saúde que podem ser considerados piores que a morte (25).

Na prática, após obtenção do índice de utilidade, pode-se calcular o QALY. Multiplica-se os anos de vida passados em um determinado estado de saúde pela utilidade valorada deste estado de saúde. Por exemplo, em um ensaio clínico, um grupo de tratamento apresentou uma sobrevida de 5 anos em um estado de saúde valorado em 0,6. O QALY calculado para estes pacientes é de $5 \times 0,6 = 3$ QALY (26).

É importante destacar que nem todos os questionários genéricos podem ser utilizados para gerar índice de utilidade, somente aqueles baseados em preferências são considerados adequados (25,26). Os quatro instrumentos mais utilizados internacionalmente são: Short Form 6D, EQ-5D, *Health Utilities Index* e *Quality of Well-Being*. Considerando que a cultura pode variar significativamente os valores e as preferências de indivíduos por estados de saúde, recomenda-se que índices de utilidades sejam gerados para o país onde será desenvolvido a ACU (26). No Brasil, foram realizados estudos para valorar os estados de saúde do Short Form 6D (99) e do EQ-5D (100), gerando índices de utilidade válidos para a população brasileira (26).

No entanto, a maioria dos ensaios clínicos mensuram a qualidade de vida por meio de questionários específicos, com intuito de captar pequenas melhorias na qualidade de vida dos pacientes (101). Desta forma, diante da ausência de resultados com os questionários adequados, pode-se recorrer ao uso da técnica do *mapping*, também conhecida como *cross-walking* (25,101). A técnica baseia-se em estimar a conversão entre os valores dos questionários que não são baseados em preferência para os questionários genéricos baseados em preferências, por meio de modelo de regressão estatística. Para

possibilitar esta associação, é necessário que os dois tipos de questionários sejam avaliados pela mesma população (25). Por fim, a vantagem do *mapping* é fornecer um modelo estatístico que permite estimar a utilidade e, conseqüentemente, o cálculo de QALY por meio de ensaios clínicos que não utilizam qualquer instrumento de qualidade de vida baseada em preferências.

3. OBJETIVOS

3.1.OBJETIVO GERAL

Estimar a RCEI do uso do medicamento eculizumabe adicionado à terapia convencional comparado à terapia convencional para o tratamento da HPN, sob a perspectiva do SUS.

3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar a eficácia do uso do eculizumabe no tratamento de pacientes com HPN, por meio de uma Revisão Rápida (*Rapid Review*).

Estimar os custos médicos diretos, no Brasil, com o tratamento do eculizumabe adicionado à terapia convencional e da terapia convencional da HPN, sob a perspectiva do SUS.

Estimar o ganho em QALY com o uso do eculizumabe adicionado à terapia convencional comparado com a terapia convencional na HPN.

4. MÉTODOS

O relato do presente estudo seguiu as orientações do guia dos Padrões Consolidados para o Relato de Avaliações Econômicas da Saúde (CHEERS, do inglês *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) (102).

4.1. CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

A pergunta de pesquisa: Qual o custo-utilidade da adição do eculizumabe à terapia convencional comparada com a terapia convencional no tratamento da HPN, na perspectiva do SUS?

4.2. 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. Estes pacientes não possuem indicação para transplante de células-tronco hematopoiéticas, ou seja, não apresentam falha medular grave.

Assumiu-se a idade inicial da população do modelo como 35 anos, de acordo com os dados de mediana de idade no diagnóstico de 30-40 anos (28–32).

4.3. DESENHO DE ESTUDO

Dentre os tipos de avaliação econômica completa, foi escolhida a ACU por permitir a comparação de duas opções terapêuticas, utilizando um desfecho em saúde comum a outras doenças, o QALY, o que permite a comparação posterior com outras tecnologias, viabilizando a análise do custo de oportunidade das decisões em saúde. Ademais, este é o tipo de avaliação econômica priorizada pela Conitec (91).

4.3.1. Tipo de modelo de decisão

Para escolha do modelo analítico levou-se em consideração que a interação entre os indivíduos na HPN não é importante, tendo em vista que a melhora ou piora clínica de um indivíduo não impacta no outro. Adicionalmente, verificou-se que seis estados de saúde seriam suficientes para retratar os eventos da doença que seriam impactados com o uso do eculizumabe.

Assim, em virtude da irrelevância da interação entre os indivíduos e da quantidade satisfatória de estados de saúde definidos no modelo, concluiu-se que não seria necessária a construção de um modelo de simulação a nível individual, podendo ser utilizados modelos mais comuns e simples como árvore de decisão ou modelos de Markov.

Devido ao horizonte temporal longo, cronicidade da doença e relevância da recorrência dos eventos, considerou-se mais apropriada a utilização do modelo de Markov como modelo analítico (25,98), com duração mensal para cada ciclo.

Sabendo que a probabilidade de transição para mortalidade geral varia a cada ano (12 ciclos), pode-se definir o modelo como processo de Markov.

4.3.2. Intervenções comparadas

Conforme discutido previamente, só existe um tratamento curativo para a doença, que corresponde ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Devido ao fato do procedimento possuir indicação limitada, alta morbidade e mortalidade, o transplante não foi considerado como comparador neste estudo (33,38,40,41,103), sendo a população definida como portadores de HPN sem indicação de transplante.

O eculizumabe é o único medicamento específico para o tratamento da HPN. Além deste fármaco, o arsenal terapêutico disponível é basicamente paliativo para controle de sintomas e das complicações relacionadas.

O objetivo do modelo é comparar, em termos de efetividade e custos, o impacto da adição do eculizumabe à terapia convencional no tratamento de pacientes com HPN. Para isto, foram definidas duas coortes de pacientes:

- 1) Pacientes em uso de terapia convencional;
- 2) Pacientes em uso de terapia convencional acrescida do eculizumabe.

4.3.2.1. Terapia convencional

Em relação à terapia convencional, as informações sobre os tipos de tratamento prescritos e a frequência de uso nesta população foram obtidos por meio dos estudos observacionais pesquisados, na base de dados *Medline*, que apresentaram informações sobre o curso natural da HPN.

Verificou-se que algumas terapias são constantemente citadas em revisões narrativas, todavia são raramente incluídas no arsenal terapêutico reportado nos estudos observacionais, sugerindo um uso pouco frequente do medicamento. Isto foi observado com o ácido fólico, vitamina B12, suplementos de ferro, eritropoetina e fatores estimuladores de colônias de granulócitos. Desta forma, o uso destas tecnologias não será considerado na análise de custo deste estudo (27–32,40,43,104,105).

Definiu-se apenas um fármaco para cada classe terapêutica. A escolha foi motivada pela evidência do uso do fármaco na população específica, assim como pela composição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Desta forma, optou-se por utilizar a varfarina como anticoagulante oral, a prednisona como corticosteroide, o danazol como andrógeno e a ciclosporina como imunossupressor (106).

4.3.2.2. Eculizumabe

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, que se liga à proteína humana C5 do complemento e inibe a ativação do complemento terminal, possuindo a categoria regulatória de produto biológico (19).

A indicação terapêutica, formalmente aprovada em bula pela Anvisa, é para adultos e crianças para o tratamento de pacientes com HPN e Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica. Especificamente em relação à HPN, a bula indica que o benefício clínico de Soliris[®] foi demonstrado no tratamento de pacientes

com hemólise e sintoma(s) clínico(s) indicativo(s) de alta atividade da doença, independente do histórico de transfusões (19).

É comercializado, no Brasil, pela empresa Alexion Pharmaceutical, com o nome comercial de Soliris[®] em frasco-ampola contendo 30 ml de solução estéril para diluição para infusão intravenosa, cuja concentração do fármaco é de 10mg/mL, totalizando 300mg de eculizumabe por frasco (19).

A administração do medicamento deve ser realizada por um profissional de saúde sob prescrição de médico especialista em doenças hematológicas ou renais. Deve ser realizada diluição com soluções de cloreto de sódio 0,9% ou 0,45% ou dextrose 5%, com intuito de obter uma concentração final de 5 mg/ml do fármaco. A solução diluída deve ser administrada por infusão intravenosa durante 25 a 45 minutos nos adultos, não sendo indicada a administração por injeção intravenosa rápida ou em *bolus*. Os pacientes devem ficar sob observação durante uma hora após a infusão (19).

A posologia do eculizumabe para pacientes adultos com HPN é dividida em duas fases (19):

1) Fase inicial: 600 mg, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas (19);

2) Fase de manutenção: 900 mg na quinta semana, seguida de 900 mg a cada 14 ± 2 dias (19).

Os pacientes tratados com eculizumabe permanecem em uso dos demais tratamentos convencionais, como previsto no protocolo do ensaio clínico, no qual foi permitido o uso concomitante do eculizumabe com eritropoetina, imunossuppressores, corticoides, cumarínicos, heparina de baixo peso molecular, suplementos férricos e ácido fólico (68). Não foram relatadas reduções no uso dos demais medicamentos após início de tratamento com o eculizumabe (68,69). Ademais, as evidências de vida real corroboram com este pressuposto, uma vez que os pacientes em uso de eculizumabe, acompanhados no Registro Internacional de pacientes com HPN, são tratados concomitantemente com outras terapias, tais como anticoagulantes e imunossuppressores (32). Desta forma, considerou-se que o eculizumabe foi adicionado à terapia convencional.

4.3.3. Estados de saúde

Os eventos de saúde considerados em modelos analíticos precisam ser relevantes clinicamente e economicamente, cujos efeitos das tecnologias impactam na qualidade ou na expectativa de vida dos pacientes.

Ao analisar a história natural da doença pode-se citar como principais eventos na HPN a dependência da transfusão sanguínea, os eventos tromboembólicos, a insuficiência renal, a AA, a SMD e a remissão espontânea da doença. Destes, os três últimos eventos não mostram diferença com o uso do eculizumabe, não sendo, portanto, contemplados neste estudo. 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 falha renal ou a necessidade de tratamento com hemodiálise (51). Por conseguinte, esta complicação de saúde também não será avaliada no modelo.

Assim, foram consideradas duas complicações da HPN, cujo uso do eculizumabe comprovou ser capaz de alterar o curso natural da doença: a dependência da transfusão sanguínea e os eventos tromboembólicos. Adicionalmente, foi incluído no modelo o aumento do risco de infecção meningocócica, tendo em vista que esta é a principal complicação potencial decorrente do uso do eculizumabe, mesmo com a administração de vacinas contra meningite antes do início do tratamento (19,34,107–111).

Segue na, Figura 1, a representação esquemática dos estados de saúde definidos para o modelo. Ao todo, é composto de seis estados que refletem as complicações de saúde que podem ser modificadas com o uso do eculizumabe: Paciente sintomático; Meningite em pacientes sintomáticos; Evento tromboembólico; Histórico de tromboembolismo; Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo; e Morte. No modelo, todos os pacientes da coorte iniciam no estado de saúde “Paciente Sintomático”.

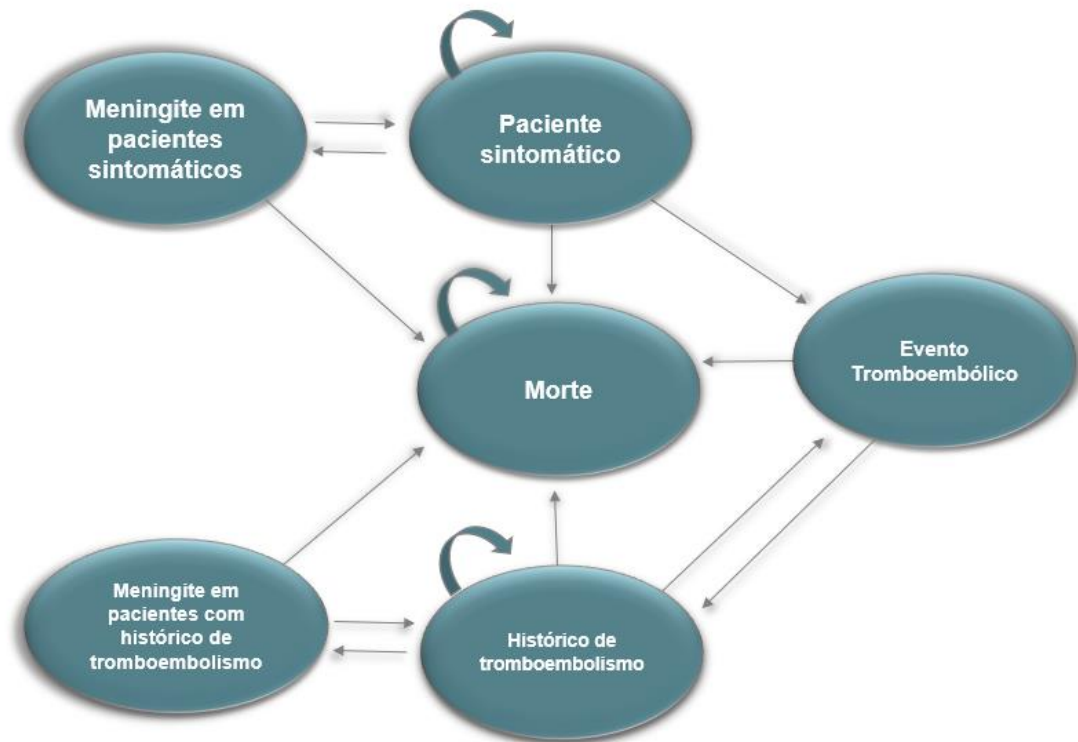


Figura 1- Representação esquemática do modelo analítico de Markov para análise de custo-utilidade do eculizumabe comparado à terapia convencional em pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Os efeitos do eculizumabe na dependência da transfusão sanguínea foram mensurados por meio da redução da quantidade de pacientes dependentes de transfusão sanguínea em todos os estados de saúde, exceto no estado de saúde “Morte”. Esta referida 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 eculizumabe apresentou uma probabilidade de transição menor para este estado de saúde em comparação com os pacientes em uso da terapia convencional, tendo em vista a redução do RR demonstrada no estudo de extensão (70).

4.3.4. Perspectiva

Foi utilizada a perspectiva do sistema de saúde do Brasil, o SUS. Especificamente a perspectiva do órgão comprador de serviços públicos de saúde, como o Ministério da Saúde.

4.3.5. Medidas de desfecho em saúde

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

4.3.6. Horizonte temporal

Considerando a cronicidade da HPN, cuja expectativa de vida nos estudos observacionais varia de 10-22 anos (28–31,104), optou-se por utilizar um horizonte temporal de 20 anos (240 meses).

4.3.7. Taxa de desconto

Será utilizada 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 (26). A referida taxa será aplicada tanto para os custos, quanto para os resultados em saúde, por meio da fórmula (97):

$$V_d = V_t \times \left(\frac{1}{(1+r)^t} \right)$$

Onde:

V_d = Valor descontado dos custos ou desfechos em saúde;

V_t = Valor inicial dos custos ou desfechos em saúde no ano t ;

r = taxa;

t = período de interesse, em anos.

4.3.8. Definição do caso base

A análise principal de um estudo de avaliação econômica é denominada de caso referência ou caso base (26). No referido estudo, o caso base consiste em uma coorte de pacientes com HPN sintomática de ambos os sexos, com 70 Kgs, com idade inicial de 35 anos, no qual 54,3% dos pacientes são dependentes de transfusão sanguínea (28,105,109). Os pacientes não possuem indicação para transplante de células-tronco hematopoiéticas.

4.4. FONTE DE DADOS

4.4.1. Estimativas da probabilidade de transição entre os estados de saúde

De acordo com o modelo definido, foi identificada a necessidade de definição das probabilidades de transição entre os estados de saúde expostos previamente na Figura 1.

Para identificar estudos sobre a incidência de cada evento considerado no modelo foi realizada revisão da literatura, com busca de dados no *Medline* e *Lilacs*, utilizando como palavras chave “*hemoglobinuria*” e “*paroxysmal*”.

Os parâmetros encontrados que foram descritos como taxas foram convertidos em probabilidades mensais por meio da equação (98):

$$p = 1 - e^{(-rt)}$$

Onde:

p = probabilidade;

r = taxa;

t = período de tempo de interesse, em anos.

4.4.1.1. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Paciente sintomático” para o estado de saúde “Evento tromboembólico”

Os dados encontrados na literatura utilizados para definição da probabilidade de transição entre pacientes sintomáticos e pacientes que apresentaram um evento tromboembólico foram obtidos de estudos observacionais de coortes históricas. Como o tromboembolismo é a principal causa de morte entre os pacientes com HPN, a maioria dos estudos observacionais de coortes históricas reportou dados sobre a ocorrência deste evento nesta população (28,31,32,104,112).

Embora a maioria dos estudos relate a porcentagem de pacientes que apresentaram tromboembolismo, apenas dois estudos reportaram a incidência cumulativa por um período de 10 anos (28,112), sendo estes dados mais apropriados para utilização como probabilidade de transição. Destes dois estudos, optou-se por utilizar o dado da coorte francesa publicado por Latour et al. 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 (28).

Assim, no estudo, a incidência cumulativa de tromboembolismo, no período de 10 anos, foi de 0,307, o que equivale a uma taxa de $\cong 0,0367$. Convertendo a taxa para uma probabilidade mensal de tromboembolismo obteve-se o valor de $\cong 0,00305$. Esta é a probabilidade de transição para os pacientes da coorte em uso da terapia convencional, considerada constante entre os ciclos.

Para os pacientes em uso de eculizumabe, esta probabilidade será multiplicada pelo RR de tromboembolismo com o eculizumabe de 0,1449 (IC 95%: 0,0464 – 0,4523, $p= 0,0009$), observada no estudo de extensão dos ensaios clínicos pivotais (70).

4.4.1.2. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Paciente sintomático” para o estado de saúde “Morte”

A probabilidade de transição entre “Pacientes sintomáticos” e o estado de saúde “Morte” representa a probabilidade mensal por morte geral da população brasileira adicionado à probabilidade mensal por morte devido à HPN, que serão detalhadas nas próximas seções.

4.4.1.2.1. Probabilidade mensal por morte geral da população brasileira

Os dados sobre a expectativa de vida da população brasileira foram obtidos na tábua completa de mortalidade para o Brasil, no ano de 2016(113).

Calculou-se a probabilidade mensal por morte geral pela expectativa de vida da população brasileira em 2016, na idade específica da coorte estabelecida: 35-55 anos (113). Considerou-se que a probabilidade de transição varia a cada 12 ciclos (12 meses) em função da idade dos pacientes da coorte.

Primeiramente a expectativa de vida para cada idade foi convertida em taxa. Então, a taxa de mortalidade calculada foi convertida em probabilidade de morte a cada mês, de acordo com a idade dos pacientes da coorte.

A conversão da expectativa de vida em taxa foi realizada pela seguinte equação (114,115):

$$r = \frac{1}{E_v}$$

Onde:

r = taxa;

E_v = Expectativa de vida.

4.4.1.2.2. Probabilidade mensal por morte devido à hemoglobinúria paroxística noturna

Para estimar a probabilidade de morte devido especificamente à doença, utilizou-se os dados da coorte histórica de pacientes franceses, cuja mediana de sobrevida foi de 22 anos (28). Este resultado foi convertido em taxa de mortalidade do estudo, por meio da equação (114,115):

$$r = - \frac{1}{S_m} \times \log_e (0,5)$$

Onde:

r = taxa;

S_m= Mediana da sobrevida dos pacientes.

A taxa calculada de mortalidade nos pacientes do estudo foi de \cong 0,0315. No entanto, esta taxa não corresponde apenas a taxa de mortalidade específica pela HPN, haja vista que os pacientes estão sujeitos aos riscos concorrentes da mortalidade geral ajustada por idade, sexo e raça. Tendo em vista que, no presente estudo, a mortalidade da população geral será considerada utilizando os dados específicos da população brasileira, então calculou-se a taxa de mortalidade em excesso específica da HPN, aplicando o método conhecido como “*Declining Exponential Approximation of Life Expectancy*” (DEALE) com a seguinte equação (114,115):

$$r_D = r_E - r_{pop}$$

Onde:

r_D = Taxa de mortalidade em excesso específica da doença;

r_E = Taxa de mortalidade específica da população do estudo;

r_{pop}= Taxa de mortalidade geral da população onde o estudo foi realizado.

A coorte histórica utilizada para os dados de mortalidade da HPN, incluiu pacientes franceses acompanhados entre o período de 1950 até 2005, nos quais 35% dos pacientes foram diagnosticados antes de 1986, 31% entre 1986-1995 e 33% entre 1995-2005 (28). Assim, para calcular a taxa de mortalidade geral da população do estudo, utilizou-se a expectativa de vida da população francesa em cada período, ponderada por esta distribuição da população da coorte. Para esta estimativa, foi utilizada a expectativa de vida do ano médio destes períodos, ou seja, foi empregada a expectativa de vida em 1990 correspondendo aos pacientes entre 1986-1995 e a expectativa de vida em 2000 correspondendo ao período entre 1995-2005. A expectativa de vida em 1975-1977 foi empregada para o período entre 1950-1986, uma vez que foi o período mais antigo identificado da população francesa (116).

Utilizou-se, para todos os períodos, a expectativa de vida da população com 34 anos, uma vez que a mediana da idade no diagnóstico dos pacientes na coorte era de 34,2 anos (28). Para a conversão da expectativa de vida em taxa foi aplicada a equação discutida previamente, cujos resultados foram expostos na Tabela 1.

Tabela 1- Taxa de mortalidade geral da população da coorte histórica francesa

Ano (Período)	Porcentagem de pacientes no período	Taxa de mortalidade do período
1975-1977 (1950-1986)	35,43%	0,0241
1990 (1986-1995)	31,30%	0,0226
2000 (1995-2005)	33,26%	0,0217
Total	100%	0,0228

Fonte: Latour, 2008 (28); INED, 2018 (116).

Assim, aplicando a equação do método DEALE, a taxa de mortalidade em excesso específica da HPN foi calculada por meio da subtração da “Taxa de mortalidade específica da população do estudo” ($\cong 0,0315$) pela “Taxa de mortalidade geral da população onde o estudo foi realizado” ($\cong 0,0228$), resultando em uma taxa de $\cong 0,0087$.

Foi necessário, ainda, subdividir a taxa de mortalidade em excesso específica da HPN em duas: taxa de mortalidade exclusiva da HPN e taxa em excesso específica do tromboembolismo em pacientes com HPN. Desta forma, definiu-se a seguinte equação:

$$r_{\text{HPN}} = r_{\text{HPN sem trombose}} + r_{\text{HPN com trombose}}$$

Onde:

r_{HPN} = Taxa em excesso específica da Hemoglobinúria Paroxística Noturna;

$r_{\text{HPN sem trombose}}$ = Taxa de mortalidade exclusiva da Hemoglobinúria Paroxística Noturna;

$r_{\text{HPN com trombose}}$ = Taxa em excesso específica do tromboembolismo em pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

Para calcular a taxa em excesso específica do tromboembolismo em pacientes com HPN utilizou-se os resultados do mesmo estudo de coorte, no qual informa um *Hazard ratio* (HR) para a morte de 15,4 (IC 95%: 9,3-25,4; $P < 0,001$) para pacientes com HPN que desenvolveram trombose (28).

Assim, considerou-se que a “taxa de mortalidade exclusiva da HPN” como a incógnita “X” e a “taxa em excesso específica do tromboembolismo em pacientes com HPN” como a incógnita “15,4X” (devido ao HR observado). Logo, considerando a “taxa em excesso específica da HPN” como $\cong 0,0087$, aplicou-se estas incógnitas na equação descrita previamente, sendo calculado os valores de $\cong 0,00053$ e $\cong 0,00816$ para “taxa de mortalidade exclusiva da HPN” e “taxa em excesso específica do tromboembolismo em pacientes com HPN”, respectivamente.

Então a “taxa de mortalidade exclusiva da HPN” foi convertida em probabilidade mensal, resultando no valor de $\cong 0,00004$. Este valor corresponde à probabilidade mensal por morte devido à HPN, sendo considerada como constante entre os ciclos.

4.4.1.3. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Paciente sintomático” para o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”

Foram identificadas duas referências que abordaram a incidência da infecção meningocócica em pacientes em uso de eculizumabe (40,108). Uma

corresponde ao estudo de extensão dos ensaios pivotais do eculizumabe que reportou uma taxa de 0,42 eventos por 100 pacientes-ano, no qual 195 pacientes foram acompanhados em uma mediana de duração de 33 meses de tratamento (108). O outro artigo trata-se de um estudo observacional de 79 pacientes tratados com eculizumabe em um centro na Inglaterra entre 2002 e 2010, cuja taxa de meningite meningocócica foi de 0,9 eventos por 100 pacientes-ano (40).

Foi utilizada a taxa observada no estudo de extensão devido à quantidade maior de pacientes acompanhados e por este mesmo estudo ter sido utilizado em outras probabilidades de transição no modelo (108). Destaca-se que o dado reportado no estudo de Kelly et al. (40) foi utilizado na análise de sensibilidade determinística.

Então, a densidade da incidência de meningite meningocócica considerada foi de 0,42 eventos por 100 pacientes-ano, o que equivale a uma taxa de 0,0042. Esta taxa foi convertida em probabilidade mensal, resultando no valor de $\cong 0,00035$.

Não há resultados comparativos de incidência de infecção meningocócica em pacientes com HPN em uso de terapia convencional. Assim, para estimar este dado, utilizou-se os casos confirmados de meningite no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no ano de 2017. Utilizou-se como filtro a faixa etária entre 20-39 e 40-59 anos e a etiologia da meningite por Meningococemia, Meningite meningocócica, e Meningite meningocócica+meningococemia. No total foram notificados 390 casos (117). Para estimar a população em risco no mesmo período, utilizou-se os dados da projeção da população brasileira, ambos sexos, para o ano de 2017, na idade entre 20-59 anos, obtendo a estimativa de 118.312.927 indivíduos (118).

Então, para estimar a taxa de incidência de meningite em pacientes em uso de terapia convencional foram utilizados como numerador os casos confirmados de doença meningocócica e como denominador a população em risco no período, obteve-se a incidência de $\cong 0,3296$ por 100.000 habitantes. Esta taxa foi convertida em probabilidade mensal, resultando no valor de \cong

0,0000003, que será considerada como a probabilidade mensal para os pacientes em uso de terapia convencional.

4.4.1.4. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” para o estado de saúde “Morte”

A probabilidade de transição entre o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” para a “Morte” será estabelecida como a soma de três probabilidades: probabilidade mensal por morte geral da população brasileira + probabilidade mensal por morte devido à HPN + probabilidade de morte por infecção meningocócica.

Os cálculos para estimar a probabilidade mensal por morte geral da população brasileira e a probabilidade mensal por morte devido à HPN foram os mesmos descritos previamente nas seções 4.4.1.2.1 e 4.4.1.2.2, respectivamente.

4.4.1.4.1. Probabilidade de morte por meningite meningocócica

Para estimar a taxa de morte devido à Meningite meningocócica, foram utilizados os dados do SINAN, do ano de 2017. Os casos confirmados foram filtrados por Evolução (Ign/Branco; Alta; Óbito por meningite; Óbito por outra causa) segundo a Etiologia (meningite por Meningococcemia, Meningite meningocócica, e Meningite meningocócica+meningococcemia).

Foram notificados 246 óbitos por meningite meningocócica em um total de 1.052 casos notificados. A letalidade foi estimada com os óbitos como numerador e o total de casos de doença meningocócica como denominador, resultando em uma letalidade de $\cong 23\%$, sendo esta a probabilidade inserida no modelo. Importante sinalizar que a taxa de morte calculada não foi específica para a idade da população da coorte, devido a limitação de pesquisa no SINAN com apenas dois tipos de filtro (117).

4.4.1.5. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” para o estado de saúde “Pacientes sintomáticos”

O estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” constitui um estado temporário, no qual o indivíduo permanece neste estado por um ciclo, e, necessariamente, os indivíduos que não foram deslocados para o estado de saúde “Morte” se deslocam para o estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”.

Como os estados de saúde são mutuamente excludentes, o conjunto de probabilidades de transição para cada estado deve totalizar 1. Para o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” já foi previamente definida a probabilidade de transição para o estado de saúde “Morte” (seção 4.4.1.4). Assim, a probabilidade de transição entre “Meningite em pacientes sintomáticos” para “Pacientes Sintomáticos” corresponde a probabilidade residual (representada por #), sendo calculada pela equação: $1 - \text{probabilidade de transição da “Meningite em pacientes sintomáticos” para a “Morte”}$.

4.4.1.6. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Evento tromboembólico” para o estado de saúde “Morte”

A probabilidade de transição entre o estado de saúde “Evento tromboembólico” para a “Morte” será estabelecida como a soma da probabilidade mensal por morte geral da população brasileira + probabilidade mensal por morte devido à HPN + probabilidade mensal por morte devido ao tromboembolismo.

Os cálculos para estimar a probabilidade mensal por morte geral da população brasileira e a probabilidade mensal por morte devido à HPN foram os mesmos descritos previamente nas seções 4.4.1.2.1 e 4.4.1.2.2, respectivamente.

4.4.1.6.1. Probabilidade mensal por morte devido ao tromboembolismo

No mesmo estudo que reportou o dado utilizado para calcular a probabilidade mensal por morte devido à HPN, relatou que o desenvolvimento de trombose representa uma HR para a morte de 15,4 (IC 95%: 9,3-25,4). Assim, para calcular a probabilidade mensal por morte devido ao tromboembolismo, multiplicou-se a taxa de mortalidade devido à doença pela HR informada no estudo ($\cong 0,00053 \times 15,4$), resultando em uma taxa de mortalidade por tromboembolismo de $\cong 0,00816$. Esta taxa foi convertida em probabilidade mensal, obtendo o valor de $\cong 0,00068$. A probabilidade mensal de morte devido ao tromboembolismo será considerada como constante entre os ciclos.

4.4.1.7. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Evento tromboembólico” para o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”

O estado de saúde “Evento Tromboembólico” constitui um estado temporário, no qual o indivíduo permanece neste estado por um ciclo, e, necessariamente, os indivíduos que não foram deslocados para o estado de saúde “Morte” se deslocam para o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”.

Assim, a probabilidade de transição entre o “Evento tromboembólico” para o “Histórico de tromboembolismo” corresponde a probabilidade residual, sendo calculada pela equação: $1 - \text{probabilidade de transição do “Evento tromboembólico” para a “Morte”}$.

4.4.1.8. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Morte”

Foi considerada que a probabilidade de transição do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Morte” será a mesma

calculada para a probabilidade de transição entre o estado de saúde “Paciente sintomático” para o estado de saúde “Morte”.

4.4.1.9. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Evento tromboembólico”

Considerou-se que a probabilidade do indivíduo com histórico de tromboembolismo apresentar um novo evento tromboembólico é superior em comparação com pacientes sem histórico do evento. Esta conclusão foi decorrente do resultado apresentado na coorte histórica francesa, no qual pacientes com trombose no diagnóstico apresentaram um HR de 3,7 (IC 95%: 2,1 – 6,6) para o desenvolvimento de trombose (28).

Assim, para calcular a probabilidade de um novo evento tromboembólico, multiplicou-se a taxa de tromboembolismo, calculada na seção 4.4.1.1, pela HR supracitada ($\cong 0,0367 \times 3,7$), resultando em uma taxa de novo evento tromboembólico de $\cong 0,1357$. Esta taxa foi convertida em probabilidade mensal, obtendo o valor de $\cong 0,01124$, sendo utilizada para a coorte de pacientes em uso da terapia convencional.

Para os pacientes em uso de eculizumabe com histórico de tromboembolismo, a probabilidade de transição será multiplicada pelo RR de tromboembolismo com o eculizumabe (RR = 0,145), observada no estudo de extensão dos ensaios clínicos pivotais (70).

4.4.1.10. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”

Os cálculos para estimar a probabilidade mensal de incidência de infecção meningocócica foram descritos na seção 4.4.1.3, sendo considerado o mesmo valor para a probabilidade de transição entre o estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”.

4.4.1.11. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo” para o estado de saúde “Morte”

Os cálculos para estimar a probabilidade de morte em pacientes que apresentaram infecção meningocócica é semelhante aos descritos previamente na seção 4.4.1.4.

4.4.1.12. Resumo das probabilidades de transição consideradas no modelo analítico de markov

Na Tabela 2 e Tabela 3 foram expostas as probabilidades de transição entre os estados de saúde de acordo com a terapia utilizada em cada coorte, eculizumabe e terapia convencional, respectivamente. Como discutido previamente, as probabilidades de transição que deslocam os indivíduos para o estado de saúde “Evento tromboembólicos” diferenciam entre as duas coortes, tendo em vista que, para os pacientes em uso de eculizumabe, a probabilidade de transição é multiplicada pelo RR do tromboembolismo com o uso da tecnologia.

Outra diferença que pode ser observada é a probabilidade de ocorrer Meningite meningocócica, tendo em vista que o uso de eculizumabe aumenta o risco deste evento.

Tabela 2- Probabilidades de transição entre os estados de saúde consideradas para a coorte de pacientes em uso de Eculizumabe

De:	Para:	Pacientes sintomáticos	Meningite em pacientes sintomáticos	Evento tromboembólico	Histórico de tromboembolismo	Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo	Morte
Pacientes Sintomáticos	#		0,00035 ^a	0,00044 ^{b,c}	-	-	$p_M_G^d + 0,00004^b$
Meningite em pacientes sintomáticos	#		-	-	-	-	$p_M_G^d + 0,00004^b + 0,23384^e$
Evento tromboembólico	-		-	-	#	-	$p_M_G^d + 0,00004^b + 0,00068^b$
Histórico de tromboembolismo	-		-	0,00163 ^{b,c}	#	0,00035 ^a	$p_M_G^d + 0,00004^b$
Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo	-		-	-	#	-	$p_M_G^d + 0,00004^b + 0,23384^e$
Morte	-		-	-	-	-	1

Fonte: ^aHilmen, 2013 (108); ^bLatour, 2008 (28); ^cHilmen, 2007 (70); ^dBrasil, 2017 (113); ^eBrasil, 2017 (117). #: Probabilidade residual; p_M_G: Probabilidade mensal por morte geral da população brasileira.

Tabela 3- Probabilidades de transição entre os estados de saúde consideradas para a coorte de pacientes em uso de Terapia Convencional

De:	Para:	Pacientes sintomáticos	Meningite em pacientes sintomáticos	Evento tromboembólico	Histórico de tromboembolismo	Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo	Morte
Pacientes Sintomáticos	#		0,0000003 ^{a,b}	0,00305 ^c	-	-	$p_M_G^d + 0,00004^c$
Meningite em pacientes sintomáticos	#		-	-	-	-	$p_M_G^d + 0,00004^c + 0,23384^a$
Evento tromboembólico	-		-	-	#	-	$p_M_G^d + 0,00004^c + 0,00068^c$
Histórico de tromboembolismo	-		-	0,01124 ^c	#	0,0000003 ^{a,b}	$p_M_G^d + 0,00004^c$
Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo	-		-	-	#	-	$p_M_G^d + 0,00004^c + 0,23384^a$
Morte	-		-	-	-	-	1

Fonte: ^aBrasil, 2017 (117); ^bBrasil,2018 (118); ^cLatour, 2008 (28); ^dBrasil, 2017 (113). #: Probabilidade residual; p_M_G: Probabilidade mensal por morte geral da população brasileira.

4.4.2. Estimativas da eficácia e segurança das intervenções

Foi realizada uma *Rapid Review* utilizando as bases de dados *Medline*, *Cochrane Library* e *Lilacs* com o objetivo de avaliar a eficácia do eculizumabe no tratamento da HPN. Os critérios de inclusão previamente definidos foram: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase II ou III que avaliaram grupos de tratamento do eculizumabe em pacientes com HPN, independentemente da idade, sexo ou perfil da doença. A inclusão dos ensaios clínicos fase II, justifica-se pela raridade da doença com consequente escassez de referências. Ressalta-se que os estudos de extensão destes ensaios clínicos foram igualmente selecionados. A estratégia de busca realizada não limitou o período de publicação do estudo, tipo de revista, tampouco restringiu o idioma.

Foram estabelecidas as seguintes estratégias de busca para a seleção dos artigos na base de dados pesquisadas:

- Embase: Adaptada da estratégia de busca do Medline.
- Medline: ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR ((hemoglobinuria'[tw] OR hemoglobinurias[tw]) AND paroxysmal[tw])) AND ("eculizumab"[Supplementary Concept] OR eculizumab[tw] OR Soliris[tw])
- Cochrane Library: "hemoglobinuria" in Title, Abstract, Keywords and "paroxysmal" in Title, Abstract, Keywords and eculizumab in Title, Abstract, Keywords.
- Lilacs (via bireme): (tw:(Hemoglobin*)) AND (tw:(Parox*)) AND (tw:(eculizumab*))

Adicionalmente, foram realizadas buscas por ensaios clínicos no site do *ClinicalTrials.gov*, *Cortellis Clinical Trials Intelligence* e busca manual.

As medidas de efeito (RR) observadas com o uso do eculizumabe foram extraídas dos ensaios clínicos realizados e dos respectivos estudos de

extensão. Foram utilizados, no modelo, o RR de tromboembolismo e o RR de dependência de transfusão sanguínea. Contudo, a estimativa de ambos parâmetros não foi publicada nos artigos disponíveis. Assim, os referidos riscos relativos e intervalos de confiança 95% foram estimados por meio dos dados disponíveis no estudo (número de pacientes que apresentaram evento e número de pacientes expostos, em cada grupo de tratamento) com o auxílio da calculadora do software *Review Manager* 5.3.

4.4.3. Estimativas de custos

Em virtude da perspectiva adotada, não foram abordados custos diretos não médicos, tampouco os custos indiretos. Os custos intangíveis também não foram computados. Assim, 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) (119). Utilizou-se 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 (120), 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.

Para melhor estimativa dos cálculos, foi considerado um ano como contendo 365,25 dias, com intuito de contabilizar os anos bissextos. Da mesma maneira, o mês foi considerado como 30,4375 dias.

Para estimativa da quantidade de uso dos medicamentos, considerou-se que um paciente adulto possui 70Kgs.

4.4.3.1. Custo mensal do estado de saúde “Pacientes sintomáticos”

Conforme discutido previamente na seção 4.3.2.1, o arsenal terapêutico considerado para a terapia convencional foi fundamentado nos estudos

observacionais pesquisados (27–32,40,43,104,105). 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 nestes estudos, ponderada pela quantidade de pacientes incluídos em cada coorte utilizada (27–32,40,43,104,105).

A quantidade de bolsas de hemácias transfundidas e a porcentagem de pacientes dependentes de transfusão foram alteradas para os pacientes tratados com eculizumabe, de acordo com os resultados do ensaio clínico TRIUMPH (*Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria*) (68). O RR com o uso do eculizumabe para dependência de transfusão sanguínea foi de 0,5171 (IC 95%: 0,3867-0,6914). Então multiplicou-se a porcentagem de pacientes dependentes de transfusão por este 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, estimou-se uma quantidade equivalente diária do fármaco para mensurar a quantidade necessária para o tratamento mensal.

Devido ao aumento do risco de infecção meningocócica (*Neisseria meningitidis*) com o tratamento com eculizumabe (19,34,107–111), é recomendado, na bula do medicamento, a vacinação contra a meningite, sorotipos A, C, Y, W135 e B. Assim, o custo com a administração destas vacinas foi considerado no primeiro mês da coorte de pacientes em tratamento com eculizumabe. Para a imunização com o sorotipo B é necessária uma dose de reforço após um mês da primeira dose (121). Conforme a bula destas vacinas, a necessidade e o período de dose de reforço para pacientes adultos ainda não foram estabelecidos, desta forma não foi considerada a necessidade de reforço da vacina (121,122).

Estimou-se que seria necessário acompanhamento mensal com especialista e a realização de exames adicionais para avaliar o controle e progressão da doença. Os tipos de exames e frequência de realização foram obtidos em pesquisa na literatura (42,110,123). Para pacientes em uso de eculizumabe, considerou-se a necessidade de consulta médica a cada administração do medicamento, tendo em vista a recomendação de

administração do eculizumabe sob supervisão de médico especialista, conforme bula do produto (19).

A tromboprolifaxia primária com anticoagulantes não é recomendada para todos os pacientes com HPN devido à falta de evidências robustas sobre a eficácia nesta fase (34,44). Todavia, mesmo com a escassez de evidências, a profilaxia primária é recomendada para pacientes com mais de 50% de granulócitos deficientes em GPI, uma vez que estes pacientes apresentam um risco maior de desenvolvimento de tromboembolismo (112). Assim, tendo em vista que a profilaxia primária não é recomendada para todos os pacientes, que o uso do eculizumabe não altera a quantidade de granulócitos deficientes em GPI e considerando o baixo custo da varfarina, decidiu-se não incluir o tratamento com este anticoagulante no estado de saúde dos pacientes sintomáticos.

4.4.3.2. Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”

O custo deste estado de saúde foi estimado por meio da soma do custo mensal do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos” adicionado ao custo específico do tratamento da meningite meningocócica.

Para estimar os custos relacionados ao tratamento da meningite meningocócica, utilizou-se as orientações do Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (124).

Os principais exames para determinar o diagnóstico de casos suspeitos de meningite meningocócica são a cultura do líquido cefalorraquidiano e do sangue periférico, antibiograma, bacterioscopia direta e aglutinação pelo látex (124). O reembolso destes testes diagnósticos já estão incluídos na diária de internação do SUS (125).

Para o tratamento, recomenda-se que o paciente seja acompanhado em internação hospitalar para, ao menos, a administração do antimicrobiano venoso (124). Considerou-se 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 (126).

A terapia farmacológica para adultos consiste no uso de ceftriaxona endovenosa associada a outros tipos de tratamento de suporte, como reposição de líquidos. Tendo em vista o baixo custo das soluções parenterais para reposição hidroeletrólítica, estes custos não serão mensurados (124).

4.4.3.3. Custo mensal do estado de saúde “Evento tromboembólico”

Os custos do estado de saúde “Evento tromboembólico” são compostos pelos custos de saúde do estado “Pacientes sintomáticos” adicionado aos custos do tratamento do evento tromboembólico. Por sua vez, o custo de tratamento do evento tromboembólico foi dividido em: custo mensal das terapias do evento tromboembólico; custo mensal do tratamento dos eventos de sangramento decorrente das terapias; e custo mensal dos exames e serviços de saúde devido ao evento tromboembólico. Ressalta-se que o tratamento do evento tromboembólico é semelhante entre as duas coortes, apresentando, portanto, o mesmo custo.

4.4.3.3.1. Custo mensal do tratamento do evento tromboembólico

Foi realizada pesquisa na literatura para identificar os principais locais onde desenvolve tromboembolismo em pacientes com HPN. Foram realizadas buscas na base de dados *Medline* e *Lilacs*, utilizando os termos “*Embolism*”, “*Thrombosis*” e “*Hemoglobinuria, Paroxysmal*”.

A maioria dos eventos tromboembólicos na HPN são de origem venosa, ocorrendo mais frequentemente em sítios não usuais. Uma revisão, publicada por Ziakas et al., analisou 339 casos de eventos tromboembólicos em pacientes com esta condição clínica. Verificou-se que 25,4% destes eventos foram fatais, com 20,5% envolvendo mais de um sítio (variando de 2-5 sítios). Os principais locais onde ocorreram trombose foram: veias hepáticas (40,7%); veias profundas (14,9%); veias do sistema nervoso central (14%); veia portal (10,2%); veias do pulmão (7,2%); veia cava inferior (7,2%); e veias mesentéricas (7,2%) (44). A maior predileção de tromboembolismos de veias hepáticas,

conhecida como síndrome de Budd-Chiari primária, também foi relatada nos estudos observacionais pesquisados, assim como a incidência superior das trombozes venosas em relação às trombozes arteriais (28,29,31,105,112).

Não foi encontrado protocolo ou diretriz clínica do Ministério da Saúde sobre o tratamento da trombose ou embolia pulmonar (EP) no âmbito do SUS. Contudo, encontrou-se guias clínicos sobre o tema publicados por sociedades médicas brasileiras. Estes guias foram utilizados para determinar a posologia, mensurar os itens e a quantidade de recursos necessários para o tratamento do evento tromboembólico(127,128).

No geral, o arsenal terapêutico para os eventos tromboembólicos é semelhante, sendo preconizada a heparinização plena para a maioria dos pacientes, excetuando-se àqueles hemodinamicamente instáveis cuja terapia de escolha é o uso de trombolíticos (127,128). Embora o tratamento da síndrome de Budd-Chiari primária também inclua a anticoagulação e a trombólise como opções terapêuticas iniciais, alguns pacientes não respondem adequadamente ao tratamento sendo necessários procedimentos subsequentes como angioplastia e técnicas de derivação, como Shunt Transjugular Intra-Hepático Portossistêmico (TIPS, do inglês *Transjugular Intrahepatic Portasystemic Shunt*) (129,130).

Com o intuito de abordar estes tratamentos comuns na síndrome de Budd-Chiari primária, utilizou-se, para definição do tratamento neste estado de saúde, a proporção das terapias observadas na referida revisão publicada por Ziakas et al. Assim, será considerado que 72,8% dos pacientes são tratados pela terapia convencional com anticoagulantes; 10,5% com trombolíticos + anticoagulantes; 10,5% com TIPS + anticoagulantes; e 6,2% realizam angioplastia + anticoagulantes (44).

4.4.3.3.1.1. Custo mensal das terapias do evento tromboembólico

Em consulta à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, verificou-se que os anticoagulantes selecionados e padronizados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS são a varfarina (comprimido oral) e a heparina sódica não fracionada (solução injetável) (106). Ademais, em janeiro

de 2018, a Conitec recomendou a incorporação da enoxaparina exclusivamente para o tratamento de gestantes com trombofilia. Como trombolítico, a alteplase é o fármaco disponível (106).

Conforme a bula dos medicamentos e os guias clínicos pesquisados, a posologia prescrita para os anticoagulantes é dependente da resposta do paciente ao tratamento, por meio da monitorização dos parâmetros bioquímicos.

4.4.3.3.1.1.1. Heparina não fracionada

A heparina não fracionada é recomendada com uma dose inicial, em *bolus* EV, de 80 UI/Kg, seguida da administração em infusão venosa contínua inicialmente na dose de 18 UI/Kg/hora com ajuste de dose para obter e manter um Tempo de Tromboplastina Parcial ativada entre 1,5 e 2,5 acima do basal, recomendando um tempo de heparinização de cinco a sete dias. Assim, foi considerado um tempo de heparinização de seis dias com dose diária de 30.240 UI, estimado para um paciente de 70Kgs (127,128).

4.4.3.3.1.1.2. Varfarina

A dose da varfarina é ajustada por meio do monitoramento do Índice Internacional Normalizado (RNI, do inglês *International Normalized Ratio*), que mensura o tempo de protrombina. Atualmente recomenda-se a prescrição conjunta do anticoagulante com a heparinização até atingir o nível adequado de RNI, no intervalo de 2,0 a 3,0 para o tratamento do tromboembolismo.

Não existe um consenso em relação a dose inicial adequada da varfarina. Uma revisão sistemática da Cochrane avaliou dois nomogramas iniciais para o tratamento do fármaco no tromboembolismo venoso, com doses iniciais de varfarina 5mg ou 10 mg. Concluiu-se que não há diferença significativa entre desfechos clínicos importantes como recorrência do tromboembolismo, sangramento maior ou sangramento menor. Em relação a proporção de pacientes que atingiram o nível terapêutico adequado do RNI no quinto dia de tratamento, foi observado um benefício com a dose inicial de

10mg (RR = 1,27; IC 95%: 1,05 – 1,54). No entanto, a alta heterogeneidade ($I^2= 90\%$) indica a incerteza deste resultado (131).

Diante desta controvérsia, optou-se por seguir as orientações definidas na bula do medicamento referência deste produto. A dose inicial recomendada é de 2,5 a 5mg de varfarina, com ajustes posológicos baseados nos resultados do RNI, sendo adotada, no modelo, a dose de 5mg. Na dose de manutenção, a maioria dos pacientes é satisfatoriamente mantida com uma dose de 2,5 a 10 mg ao dia, sendo utilizada a média destas doses: 6,25mg (132).

A manutenção do tratamento com varfarina é recomendado por um período mínimo de 3 meses. Como a HPN é considerada um fator de risco para o desenvolvimento dos eventos tromboembólicos, considerou-se que todos os pacientes que desenvolveram tromboembolismo irão manter o tratamento com varfarina de forma contínua.

4.4.3.3.1.1.3. Alteplase

Para a Alteplase foi considerada a posologia de 100mg por 2 horas, conforme recomendado em bula para a EP e para o infarto agudo do miocárdio (133). Esta posologia também foi recomendada no guia clínico sobre EP. Após a administração do trombolítico, considerou-se o início da heparinização associada com a anticoagulação oral (128).

4.4.3.3.1.1.4. Implantação de TIPS ou Angioplastia Com Stent

Para os procedimentos implantação de TIPS e angioplastia com Stent foi considerada a realização de um único procedimento. Após a realização do procedimento, considerou-se o início da heparinização associada com a anticoagulação oral.

4.4.3.3.1.2. Custo mensal do tratamento dos eventos de sangramento decorrente das terapias do evento tromboembólico

O sangramento é um dos principais eventos adversos da terapia anticoagulante ou trombolítica. As taxas de sangramento consideradas para as terapias heparina + varfarina foram obtidas de uma revisão sistemática da Cochrane, resultando em uma taxa de sangramento maior de 0,02 (0,009-0,04) e uma taxa de sangramento menor de 0,011 (0,004-0,031) (134). As mesmas taxas para a terapia Alteplase + Heparina foram obtidas do Relatório de Recomendação da Conitec sobre a Alteplase para tratamento da EP aguda: 0,188 (0,150-0,226) para sangramento maior e 0,461 para sangramento menor (135).

Considerou-se que os eventos de sangramento de menor relevância clínica são manejados apenas com uma consulta médica adicional para cada evento e um teste adicional de RNI.

Já para os eventos de sangramento maior, utilizou-se os custos estimados a partir do protocolo de reversão de sangramentos importantes relacionados ao uso de anticoagulação oral do Instituto Nacional de Cardiologia. O custo total decorrente de sangramento grave foi estimado em R\$4.668,22 e foi previamente publicado no Relatório de Recomendação da Conitec sobre a Alteplase para tratamento da EP aguda (135).

4.4.3.3.1.3. Custo mensal dos exames e serviços de saúde devido ao evento tromboembólico

A quantidade de uso de recursos referente aos testes diagnósticos, diárias hospitalares e consultas médicas ambulatoriais, foi obtida de uma análise econômica, realizada no Brasil, comparando a rivaroxabana com a varfarina no tratamento do tromboembolismo venoso (136). O estudo separou os recursos necessários para Trombose Venosa Profunda (TVP) e EP. Desta forma, utilizando os dados da revisão sobre os eventos tromboembólicos na HPN, considerou-se que 7,2% dos pacientes apresentam EP e necessitam dos

exames específicos para esta condição clínica. Os demais pacientes necessitam dos exames determinados para TVP (44).

Ressalta-se que a supracitada análise econômica estimou os custos para o tratamento anual do tromboembolismo, sendo utilizado, neste estudo, apenas os custos com testes diagnósticos referentes ao primeiro mês, limitando-se aos custos hospitalares (136).

Por fim, calculou-se o custo total dos exames e serviços de saúde de acordo com a taxa de ocorrência de cada tipo de evento.

4.4.3.4. Custo mensal do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”

Para pacientes no estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”, serão considerados os gastos em saúde dos “Pacientes sintomáticos” adicionado aos custos com o tratamento mensal com varfarina com a realização de um exame de RNI mensal, uma vez que é recomendada a profilaxia com anticoagulante oral para os pacientes que já apresentaram um evento tromboembólico. Ressalta-se que, nos custos ambulatoriais, não foi considerada consulta médica adicional devido ao monitoramento do RNI com varfarina, visto que já é contabilizada uma consulta médica mensal para pacientes tratados com terapia convencional e uma consulta a cada dose de eculizumabe.

Tendo em vista o risco de sangramento com o tratamento com varfarina, será incluído neste estado de saúde o custo do tratamento dos eventos adversos relacionados à varfarina, descritos previamente na seção 4.4.3.3.1.2.

4.4.3.5. Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”

O custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo” foi calculado somando o custo mensal do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” adicionado ao custo do tratamento da meningite meningocócica, descritos previamente nas seções 4.4.3.4 e 4.4.3.5, respectivamente.

4.4.4. Estimativas da utilidade

Os valores de utilidade em cada estado de saúde foram estimados por meio de estudos publicados que determinaram a qualidade de vida de pacientes na presença e ausência de cada evento considerado no modelo (dependência da transfusão sanguínea, eventos tromboembólicos e infecção meningocócica).

Para identificar estudos sobre a utilidade ou qualidade de vida para cada estado de saúde foi realizada revisão da literatura, com busca no *Medline* e *Lilacs*, utilizando como palavras chave "*Quality of life*", "*Utility*", "*Short-Form 6 Dimensions*", "*SF-36*", "*Euroqol-5D*", "*EQ-5D*". Para pesquisa sobre o impacto da transfusão sanguínea na qualidade de vida dos pacientes, foram acrescentados os termos "*Blood Transfusion*" e "*transfusion independence*". Para a desutilidade do evento tromboembólico, utilizou-se adicionalmente as palavras chave "*thrombosis*", "*venous thromboembolic disease*", "*pulmonary embolism*" e "*deep-vein thrombosis*". Já para a qualidade de vida da meningite, foi incluído o termo "*Meningococcal Infections*".

Foi realizada busca adicional no site da *EuroQol Research Foundation*.

A intenção com a pesquisa era encontrar estudos que avaliaram o impacto na qualidade de vida dos eventos de interesse por um dos questionários de qualidade de vida que já possuem índices de utilidade válidos para a população brasileira, como o Short Form 6D e o EQ-5D, ou estudos que estimaram a utilidade destes eventos diretamente na população brasileira. Na ausência de estudos com estas características, poderiam ser aceitos os estudos que avaliaram diretamente a utilidade destes eventos em outras populações.

4.5. CÁLCULO DA RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL

A RCEI estima o custo incremental necessário para obter uma unidade adicional da medida de desfecho se uma determinada intervenção for utilizada ao invés da segunda intervenção. Nesse estudo, a medida de desfecho utilizada foi o QALY. Assim, foi estimado o custo em reais (R\$) por QALY incremental pela seguinte equação (98):

$$RCEI = \frac{C_E - C_{TC}}{QALY_E - QALY_{TC}}$$

Onde:

RCEI = Razão De Custo-Efetividade Incremental

C_E = Custo com o tratamento com eculizumabe;

C_{TC} = custo com a terapia convencional;

$QALY_E$ = Anos de vida ajustados pela qualidade estimados com o uso do eculizumabe;

$QALY_{TC}$ = Anos de vida ajustados pela qualidade estimados com o uso da terapia convencional

4.6. SOFTWARE

Para realizar a ACU foi utilizado o Microsoft Excel 2016. Este software é um dos mais populares e difundidos, cujas funcionalidades básicas já permitem a modelagem completa de diversos estudos de ACE, o que favorece a divulgação e compartilhamento do modelo analítico. Outra vantagem ponderada é que as fórmulas no software podem ser expostas, em contrapartida, em outros programas específicos para a modelagem de ACE estas fórmulas não são tão acessíveis, tornando o Microsoft Excel uma opção mais compreensível e transparente (97).

Devido a estas características, o Microsoft Excel é amplamente recomendado para a realização de modelagem de custo-efetividade (97).

4.7. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A incerteza é inerente às avaliações econômicas, podendo ser decorrente de variabilidades dos dados de uma amostra homogênea de pacientes; heterogeneidades que podem ser explicadas devido a diferenças entre os pacientes; incertezas estruturais (inclusão de comparadores relevantes, abordagem dos eventos relevantes, incertezas clínicas, escolha do

modelo analítico adequado, entre outros); e incertezas dos parâmetros (probabilidades de transição entre estados de saúde, custos, utilidades, resultados de efetividade) (97,98).

A incerteza dos parâmetros é um dos tipos mais frequentemente citados, no qual está relacionada à precisão nas suas estimativas. Os valores das variáveis utilizadas no modelo são geralmente provenientes de amostras e estão associados a uma margem de erro em relação ao valor real do parâmetro. No caso base, utiliza-se, para cada parâmetro, um valor pontual como estimativa da faixa de valores que representam o valor real. Assim, a incerteza em torno das estimativas médias dos parâmetros precisa ser refletida nos resultados de custo-efetividade, com o intuito de avaliar o impacto na RCEI com os diferentes valores possíveis para cada parâmetro (26).

Para avaliar a incerteza dos parâmetros neste estudo, foram realizadas análise de sensibilidade determinística e probabilística. Para os parâmetros relacionados ao RR e a probabilidade de transição entre os estados de saúde, utilizou-se os limites dos IC da estimativa reportados nos estudos. Já em relação aos dados de utilidade, os valores máximos e mínimos aplicados foram oriundos do desvio padrão (DP) observado no estudo. No que concerne à variação na estimativa dos custos, apenas foi variado o preço do eculizumabe, utilizando os valores máximos e mínimos dos preços registrados de venda do medicamento para o SUS.

Para os parâmetros “Probabilidade de ter meningite com eculizumabe” e “Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com terapia convencional” utilizou-se, na análise de sensibilidade determinística e de cenários, os limites plausíveis reportados nos estudos identificados em revisões da literatura. Contudo, na análise de sensibilidade probabilística foram aplicados, para estes parâmetros, apenas os resultados de uma única referência, sendo considerado o estudo de Hillmen, 2013 (108) e Latour, 2008 (28), respectivamente.

Na análise de sensibilidade univariada determinística, variou-se os valores mínimos e máximos de cada parâmetro separadamente, enquanto os demais parâmetros utilizados no modelo permaneceram inalterados. A RCEI proveniente de cada referida variação foi registrada para a construção do

diagrama de tornado, cujos resultados revelam os parâmetros que isoladamente apresentam maior impacto no resultado da RCEI.

A análise de sensibilidade multivariada probabilística foi executada realizando 1.000 simulações, cujos parâmetros do modelo variaram simultaneamente de forma randômica, de acordo com as distribuições de probabilidade definidas. A distribuição utilizada para o RR da dependência de transfusão sanguínea e do tromboembolismo foi a log-normal; a distribuição beta foi utilizada para os valores de probabilidades de transição; e a distribuição gama, para os custos e utilidade.

Com o resultado da RCEI para todas as simulações, foram construídos os gráficos de dispersão, mostrando a distribuição das simulações nos quatro quadrantes do plano de custo-efetividade.

Adicionalmente, foram realizadas análises de cenários. Na análise de melhor caso, os parâmetros foram alterados simultaneamente para os valores máximos ou mínimos que favoreciam ao eculizumabe. De forma contrária, na análise de pior caso, os parâmetros foram alterados simultaneamente para os valores máximos ou mínimos que desfavoreciam ao eculizumabe.

Assim, na análise de melhor caso, os seguintes parâmetros foram alterados para o valor mínimo: Probabilidade de morrer pela HPN; Probabilidade de ter meningite com eculizumabe; RR de ter tromboembolismo com o tratamento com eculizumabe; RR de ser dependente de transfusão com o tratamento com eculizumabe; Bolsas de hemácias transfundidas com eculizumabe; Custo Eculizumabe por frasco; Utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea; Taxa de desconto da efetividade. Para os valores máximos, foram alterados os seguintes parâmetros: Probabilidade de morrer pelo evento tromboembólico; Probabilidade de ocorrer um evento Tromboembólico; Probabilidade de ocorrer um novo evento tromboembólico; Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com terapia convencional; Bolsas de hemácias transfundidas com terapia convencional; Utilidade dos pacientes independentes de transfusão sanguínea; Taxa de desconto do custo. Na análise de pior caso os mesmos parâmetros foram variados em ordem inversa.

Os valores considerados para o preço do eculizumabe no modelo correspondem aos custos com a compra do medicamento Soliris[®] pelo

Ministério da Saúde, no ano de 2018. No momento, não há outros medicamentos disponíveis no mercado brasileiro com o mesmo princípio ativo (72). Embora o número do pedido da patente principal do medicamento Soliris® (PI 9507594-1) tenha expirado em maio de 2015 (137,138), novos pedidos de patente do medicamento podem estender os direitos de propriedade intelectual da empresa (números do pedido: PI 0708909-0; e BR 11 2016 020454 9) (137). Com intuito de participação futura neste mercado, existem seis medicamentos em desenvolvimento com este princípio ativo, um deles, da empresa Amgen Inc, encontra-se sendo avaliado em ensaio clínico fase III (139).

Visando avaliar o impacto do preço do medicamento eculizumabe, contemplando, inclusive, a entrada de novos concorrentes no mercado, avaliou-se a alteração do preço do medicamento com deságios de 10%; 20%; 30%; 40% e 50%. A análise de cenário foi realizada para o caso base, assim como para o melhor e pior caso. Adicionalmente, verificou-se qual o preço do eculizumabe seria considerado como custo-efetivo.

Foram analisados cenários com diferentes horizontes temporais devido à incerteza de duração do efeito da intervenção. Os estudos clínicos que comprovaram a eficácia e segurança do eculizumabe, em pacientes com HPN, duraram até 36 meses. Apesar deste tempo de tratamento, o eculizumabe é de uso contínuo podendo ser utilizado por toda a vida do paciente. Devido a isto, o caso-base utilizou um horizonte temporal de 20 anos considerando que o efeito do medicamento se manteria por todo período. Então, devido à ausência de evidências que garantam que o efeito do medicamento se mantém até 20 anos, foi avaliado o impacto do horizonte temporal na RCEI, sendo realizados cenários com horizonte temporal de 3 anos (36 meses); 5 anos (60 meses); 10 anos (120 meses) e 15 anos (180 meses). Os demais parâmetros do modelo permaneceram inalterados.

Em virtude da eficácia do eculizumabe ser fundamentada na redução da transfusão sanguínea e prevenção do tromboembolismo, foram identificados três subgrupos de pacientes que poderiam ser beneficiados de forma diferenciada com o medicamento: 1) pacientes dependentes de transfusão sanguínea; 2) pacientes com histórico de tromboembolismo; e 3) pacientes dependentes de transfusão sanguínea com histórico de tromboembolismo.

Assim, uma análise estratificada foi utilizada para avaliar o impacto da RCEI se a incorporação do eculizumabe fosse limitada para estes subgrupos de pacientes. Para caracterizar na simulação o subgrupo de pacientes dependentes de transfusão sanguínea, o parâmetro “Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com terapia convencional” foi alterado para 100%. Já para o subgrupo de pacientes com histórico de tromboembolismo o parâmetro “Probabilidade de ocorrer um evento Tromboembólico” foi inserido o mesmo valor do parâmetro “Probabilidade de ocorrer um novo evento tromboembólico”. Para o terceiro subgrupo, as duas referidas alterações foram realizadas simultaneamente no modelo. Para os demais parâmetros foram mantidos os valores do caso-base.

5. RESULTADOS

5.1. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO ECULIZUMABE

No apêndice A apresentou-se os números de estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão. Foram localizados 1.466 artigos científicos em 26/02/2018 apenas por um pesquisador, sendo incluídos onze artigos (três ensaios clínicos fase II (140–142), dois ensaios clínicos fase III (68,69), um estudo exploratório de um ensaio clínico fase III (143), um estudo de extensão com quatro relatos (51,70,108,144) e uma revisão sistemática (145).

5.1.1. Ensaios clínicos fase III

Foram realizados apenas dois ensaios clínicos fase III, com 184 pacientes ao todo, para avaliar a eficácia e segurança do eculizumabe no tratamento da HPN (68,69). Apenas o estudo TRIUMPH foi duplo-cego, contudo foi controlado por placebo (68). Já o estudo SHEPHERD (*Safety in Hemolytic PNH Patients Treated With Eculizumab: A Multi-Center Open-Label Research Design*) foi aberto, com braço único de tratamento, no qual comparou-se os resultados do ensaio clínico com o basal dos pacientes incluídos (69).

5.1.1.1. Ensaio clínico TRIUMPH

Oitenta e sete pacientes foram incluídos no estudo TRIUMPH, cujos critérios de elegibilidade eram pacientes com idade ≥ 18 anos, diagnóstico de HPN, com confirmação de pelo menos dez por cento de eritrócitos HPN tipo III por citometria de fluxo, que haviam recebido \geq quatro transfusões nos 12 meses precedentes, com contagens de plaquetas correspondentes a, pelo menos, 100.000/microlitro e níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) pelo menos 1,5 vezes maior que o limite superior considerado normal (68).

Dois grupos de tratamentos foram estabelecidos:

- Grupo intervenção: Foram tratados com eculizumabe, via intravenosa, 600mg, uma vez por semana (\pm dois dias), nas primeiras quatro semanas. Na semana cinco, foi administrado eculizumabe, via intravenosa, 900mg, seguida de 900mg de eculizumabe a cada duas semanas (\pm dois dias) (n=43) (68).
- Grupo placebo: Foi administrado placebo, via intravenosa, uma vez por semana (\pm dois dias) até a semana cinco, seguida de infusões de manutenção com placebo a cada duas semanas (\pm dois dias) (n= 44) (68).

Durante o estudo era permitido, nos dois braços de tratamento, a administração concomitante com eritropoetina, imunossuppressores, corticoides, anticoagulantes cumarínicos, heparinas de baixo peso molecular, suplementos de ferro e ácido fólico, desde que as doses fossem constantes antes e durante o estudo. Todos os pacientes foram vacinados contra *Neisseria meningitidis*. (68).

Os doentes foram tratados por 26 semanas de acordo com o grupo para o qual foram alocados aleatoriamente. A randomização foi realizada por sistema de interação de voz, na razão 1:1, estratificado pela quantidade de bolsas de hemácias transfundidas no último ano (68).

Antes da randomização, todos os pacientes foram submetidos a um período inicial de observação (13 semanas) para confirmar a necessidade de transfusão sanguínea e identificar a concentração de hemoglobina (“valor de referência”) que iria definir a estabilização dos valores de hemoglobina e os resultados de transfusões. O valor de referência de hemoglobina era inferior ou igual a 9 g/dL em doentes sintomáticos e inferior ou igual a 7 g/dL em doentes assintomáticos (68).

Os desfechos primários de eficácia avaliados foram o número de bolsas de hemácias transfundidas durante o estudo e os pacientes que mantiveram os níveis séricos de hemoglobina estáveis (definida como doentes que mantiveram uma concentração de hemoglobina acima do valor de referência de hemoglobina, evitando a necessidade de transfusão de eritrócitos durante o período total de 26 semanas) (68).

Os desfechos secundários de eficácia foram a independência de transfusão sanguínea; alteração do grau de hemólise, mensurada pelo valor de LDH na área sob a curva do período basal até o final do estudo; tempo até a primeira transfusão; e proporção de células sanguíneas de HPN tipo III. A qualidade de vida foi estimada com a aplicação do questionário EORTC QLQ-C30^I e do questionário *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F)^{II} (68). Os principais resultados apresentados no estudo foram descritos na Tabela 4.

Tabela 4- Resultados dos desfechos de eficácia avaliados no estudo TRIUMPH

Desfecho	Eculizumabe	Placebo	Valor p (nominal)
Estabilização da hemoglobina	49%	0%	p<0,001
Pacientes que permaneceram independentes de transfusão sanguínea	51%	0%	p<0,001
Mediana de unidades de bolsas de eritrócitos transfundidas	0	10	p<0,001
Média de unidades de bolsas de eritrócitos transfundidas	3,0±0,7	11,0±0,8	p<0,001
Mediana da área sob a curva para o nível de LDH	58.587 U/L	411.822 U/L	p<0,001
Alteração média do escore do FACIT-F	6,4 ± 1,2	-4,0 ± 1,7	p<0,001
Alteração média do escore do EORTC QLQ-C30 (Escala de qualidade de vida em geral)	10,9	-8,5	p<0,001

Fonte: Hillmen, 2006 (68). EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue*; LDH: Lactato desidrogenase.

O estudo relata, ainda, que a taxa geral de transfusão sanguínea no grupo do eculizumabe reduziu 73%. Nos pacientes tratados com eculizumabe, que não atingiram a independência de transfusão sanguínea, o número de unidades de bolsas transfundidas foi reduzida por 44%, quando comparado

^I O questionário é composto por 30 itens divididos em cinco escalas funcionais (desempenho físico e funcional, função cognitiva, emocional e social), três escalas de sintomas (fadiga, dor e náusea e vômitos), uma escala que avalia a qualidade de vida em geral, seis termos únicos (dispneia, distúrbio de sono, perda de apetite, constipação e diarreia, impacto financeiro). Os escores de cada escala variam de 0-100, no qual escores maiores indicam melhoria nas escalas de saúde global e escalas funcionais, enquanto menores escores indicam melhorias na escala de sintomas e termos únicos (185). Resultados de um estudo sugerem que alterações médias nos escores de 5-10 representam uma pequena alteração na qualidade de vida; 10-20 indicam alterações moderadas; >20 grandes alterações(186).

^{II} Questionário de 13 itens que avalia cansaço, fraqueza e dificuldade na realização de atividades usuais dos pacientes devido à fadiga. Os escores deste instrumento variam de 0-52, no qual escores maiores indicam melhoria da fadiga(187). Alteração ≥ três pontos representa uma diferença clinicamente relevante(188).

com os pacientes no grupo placebo. Com seis meses de estudo, foram utilizadas, no grupo eculizumabe, 131 bolsas por 21 pacientes dependentes de transfusão sanguínea, resultando em uma média, no período, de $\cong 6,23$ bolsas. Em contrapartida, no grupo placebo, foram transfundidas 482 bolsas por 44 pacientes dependentes de transfusão sanguínea, resultando em uma média de $\cong 10,95$ bolsas por seis meses de estudo (68).

O RR para dependência de transfusão sanguínea com o uso do eculizumabe não foi reportado no estudo, contudo com os dados do ensaio clínico esta medida de associação foi estimada pela calculadora do software *Review Manager*, resultando em um RR de 0,5171 (IC 95%: 0,3867-0,6914).

Em relação aos eventos adversos, ocorreram treze eventos adversos sérios: 4 (9%) no grupo do eculizumabe vs. 9 (20%) no grupo placebo. Nenhum paciente faleceu durante o estudo. Apenas um paciente no grupo placebo desenvolveu trombose. Dois pacientes descontinuaram o tratamento no grupo do eculizumabe: um paciente devido a inconveniência de ter que viajar para administrar o fármaco no centro de estudo e uma paciente devido a gravidez. No grupo placebo dez pacientes pararam de receber o tratamento por perceberem a ausência de eficácia da terapia, mas continuaram sendo acompanhados. Os eventos adversos mais frequentes foram: cefaleia (44% vs. 27%, respectivamente); nasofaringite (23% vs. 18%); dor na coluna (19% vs. 9%); náusea (16% vs. 11%); e infecção do trato respiratório superior (14% vs. 23%) (68).

Como limitação do estudo pode-se destacar que os desfechos principais correspondiam a parâmetros bioquímicos, sendo considerados desfechos substitutos. O curto período de acompanhamento não foi suficiente para avaliar a sobrevida dos pacientes e a incidência de eventos tromboembólicos e de eventos adversos em longo prazo ou menos frequentes (como a incidência de meningite meningocócica). Cerca de 20% dos pacientes alocados no grupo placebo suspenderam o tratamento por notarem a falta de eficácia da terapia, este fato pode ter influenciado nos resultados de desfechos subjetivos avaliados pelo próprio paciente, tais como os questionários de qualidade de vida aplicados, além de representar um potencial viés de atrito. Ademais, o estudo foi financiado pela empresa que comercializa o medicamento (68). Na Figura 2, o ensaio clínico randomizado foi avaliado pela

ferramenta de risco de viés da Cochrane, sendo classificado com qualidade metodológica alta.

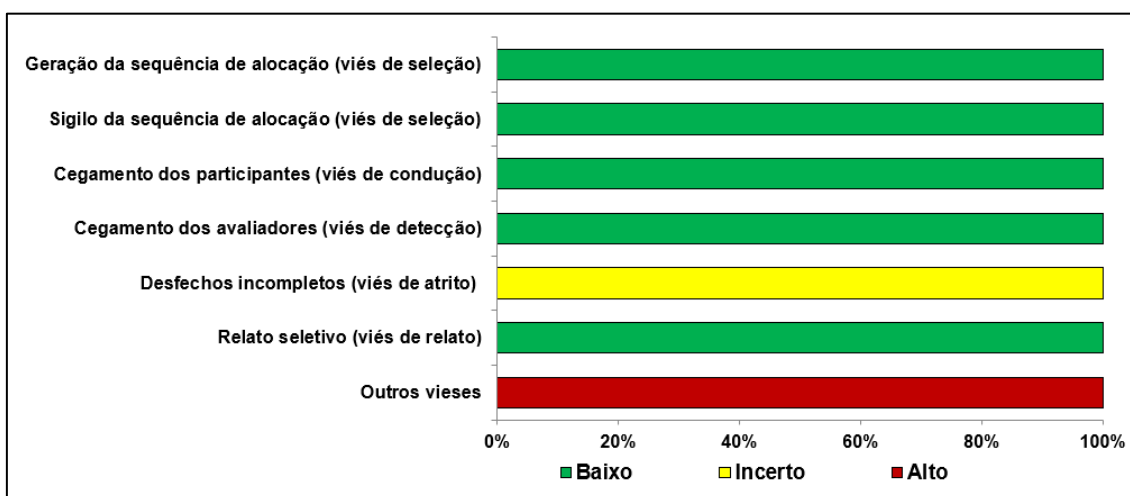


Figura 2- Avaliação do risco de viés do ensaio clínico TRIUMPH pela ferramenta da Cochrane

5.1.1.2. Ensaio clínico SHEPHERD

O estudo SHEPHERD foi aberto, multicêntrico, braço único, com duração de 52 semanas, no qual 97 pacientes foram tratados com eculizumabe. Os critérios para inclusão foram: pacientes com HPN; idade ≥ 18 anos, que haviam realizado pelo menos uma transfusão nos 24 meses precedentes devido à anemia ou sintomas relacionados à anemia ou crenças pessoais que impediram transfusões; confirmação de pelo menos dez por cento de eritrócitos HPN tipo III por citometria de fluxo; apresentando, pelo menos, 30.000 plaquetas/microlitro; e níveis séricos de LDH pelo menos 1,5 vezes maior que o limite superior considerado normal. Em comparação com o estudo TRIUMPH, pode-se inferir que os critérios de elegibilidade foram ampliados, incluindo pacientes com menor dependência de transfusão sanguínea e doentes com trombocitopenia mais grave (69).

A posologia prescrita foi a mesma utilizada no estudo TRIUMPH e recomendada na bula do medicamento Soliris[®], sendo, inclusive, todos os pacientes vacinados contra *Neisseria meningitidis* 14 dias antes do início do tratamento. Os desfechos avaliados também foram semelhantes, cujos principais resultados foram expostos na Tabela 5 (69).

Tabela 5- Resultados dos desfechos de eficácia avaliados no estudo SHEPHERD

Desfecho	Antes do tratamento com eculizumabe	Durante o tratamento com eculizumabe	Valor p (nominal)
Pacientes que permaneceram independentes de transfusão sanguínea durante o estudo		51%	p<0,001
Mediana anual de unidades de bolsas de eritrócitos transfundidas	8,0	0,0	p<0,001
Média anual de unidades de bolsas de eritrócitos transfundidas	12,3 ± 1,25	5,9 ± 1,06	p<0,001
Média do nível de LDH sérico (U/L)	2.201 ± 105	297 ± 21	p<0,001
Alteração média do escore do FACIT-F		12,2 ± 1,1	p<0,001
Alteração média do escore do EORTC QLQ-C30 (Escala de qualidade de vida em geral)		19,7 ± 2,05	p<0,001

Fonte: Brodsky, 2008 (69). EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue*; LDH: Lactato desidrogenase.

Foram reportados 44 eventos adversos sérios, no qual sete deles foram considerados como possivelmente relacionados com a terapia: febre (2); cefaleia (1); distensão abdominal (1); infecção viral (1); ansiedade (1) e insuficiência renal (1). Dois pacientes desenvolveram eventos tromboembólicos (um TVP e uma EP), com a ocorrência de um óbito devido a complicações com o evento. Não foi informada a quantidade de pacientes que descontinuaram o tratamento, tampouco os motivos. Os eventos adversos mais frequentes ao final do estudo mantiveram os mesmos: cefaleia (14,6%); nasofaringite (15,6%) 23% vs. 18%); dor na coluna (9,4%); náusea (7,3%); e infecção do trato respiratório superior (18,8%) (69).

Limitações relevantes devem ser consideradas na análise dos resultados do estudo SHEPHERD. Por ser um estudo aberto, sem comparador, os pacientes estão sujeitos ao efeito placebo, podendo relatar melhoras clínicas em desfechos subjetivos (como qualidade de vida e eventos adversos) por crença na eficácia da intervenção testada. Os pesquisadores também podem ser influenciados por este desenho de estudo, aumentando o risco de viés de performance e de detecção na avaliação destes desfechos. Parâmetros bioquímicos estão menos sujeitos a esses vieses, como a redução sérica do LDH e estabilização da hemoglobina, contudo a indicação para necessidade de transfusão sanguínea levava em conta aspectos sintomáticos, além do nível sérico de hemoglobina. Portanto, os desfechos relacionados à transfusão

sanguínea também podem ter sido influenciados pela ausência de grupo comparador e mascaramento (69).

Algumas limitações são semelhantes ao observado no estudo TRIUMPH, tais como o financiamento pela indústria, escolha de desfechos substitutos e o curto período de acompanhamento, tendo em vista a cronicidade da doença. Como o ensaio clínico não foi randomizado, não foi aplicada a avaliação do risco de viés da Cochrane, contudo, pelas limitações discutidas, pode-se classificá-lo com qualidade metodológica baixa (69).

5.1.1.3. Estudo Exploratório

A relação entre hemólise, depleção de NO, catabolismo da arginina e medidas de hipertensão pulmonar foram investigados no estudo publicado por Hill et al. Os desfechos exploratórios foram avaliados em 73 pacientes incluídos no estudo TRIUMPH e incluíram dosagens de hemoglobina livre no plasma, depleção plasmática de NO, dispneia e níveis do fragmento N-terminal do peptídeo Natriurético tipo B (NT-proBNP, do inglês *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*). As aferições dos parâmetros bioquímicos foram realizadas no período basal e em visitas programadas durante as 26 semanas do estudo TRIUMPH. Segue, na Tabela 6, um resumo dos principais desfechos exploratórios avaliados e os resultados apresentados (143).

A pressão arterial pulmonar não foi mensurada, sendo o efeito do eculizumabe no tônus vasomotor avaliado por aferições sequenciais da pressão arterial no período basal, e nas semanas 1, 2 e 4. Em comparação com os pacientes tratados com placebo, os doentes em uso de eculizumabe apresentaram uma redução da pressão sistólica (-10mmHg vs. período basal; $p = 0,01$) e da pressão diastólica (-4,0 mmHg; $p < 0,001$), consistente com reduções significativas no tônus vasomotor (143).

Assim, embora o estudo tenha apresentado resultados favoráveis com o uso do eculizumabe, os parâmetros avaliados foram medidas fisiológicas que configuram desfechos substitutos para o desfecho clinicamente relevante, a hipertensão pulmonar. Ressalta-se que a pressão arterial não foi mensurada, utilizando-se a redução da pressão sistêmica (avaliada em apenas 4 semanas de tratamento) e do NT-proBNP como associação para a redução da

hipertensão pulmonar. Ademais, o tempo do estudo foi considerado insuficiente para avaliar a magnitude e continuidade do efeito do eculizumabe nestes parâmetros. Diante deste contexto, não foi considerado benefício clínico do eculizumabe na prevenção da hipertensão pulmonar em pacientes com HPN (143).

Tabela 6- Resultados dos desfechos exploratórios avaliados nos pacientes incluídos no estudo TRIUMPH

Desfecho	Eculizumabe		Placebo		Valor p (nominal)
	Basal	Semana 26	Basal	Semana 26	
Média dos níveis de LDH plasmático (U/L)	2.200 ± 158	327 ± 68	2.258 ± 155	2.419 ± 140	p<0,0001
Mediana dos Níveis de NT-proBNP (pg/ml)	182	115,5	118	150,5	p =0,04
Média dos níveis de hemoglobina livre no plasma (mg/L)	988 ± 232,4	152 ± 50,5	679 ± 119,3	877 ± 124,6	p<0,001
Alteração média do consumo de NO (basal vs. Semana 26)	-67,1%		+ 14,9%		p<0,001
Mediana do escore do EORTC QLQ-C30 (Escala de dispneia)	33,3	16,7	33,3	33,3	p=0,005

Fonte: Hill, 2010 (143). EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; LDH: Lactato desidrogenase; NO: Óxido Nítrico; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo Natriurético tipo B.

5.1.2. Ensaios clínicos Fase II

Todos os três ensaios clínicos de fase II foram de braço único, sem comparador, com desenho de estudo aberto, duração de 12 semanas, sendo alocados menos de 30 pacientes por estudo (140–142). A posologia utilizada do eculizumabe foi a mesma aprovada na bula do medicamento Soliris® e todos os pacientes foram vacinados contra *N. meningitidis* antes do início do tratamento. A população foi diferenciada, sendo incluídos pacientes pediátricos (140), japoneses (141) e adultos (141,142).

O estudo mais antigo foi publicado por Hillmen et al. e incluiu 11 pacientes com idade mediana de 48 anos e duração mediana da doença de 8,6

anos. Os critérios de inclusão do estudo eram pacientes ≥ 18 anos, com diagnóstico de HPN \geq seis meses, que tinham recebido pelo menos quatro transfusões de hemácias nos 12 meses precedentes (142).

Já o estudo publicado por Reiss et al. objetivava incluir pacientes com 2-17 anos, com diagnóstico de HPN, evidência de \geq cinco por cento de eritrócitos ou granulócitos deficientes de GPI, LDH acima dos valores considerados normais e uma transfusão de hemácias nos dois anos precedentes. Apesar de permitir a inclusão de pacientes mais novos, apenas sete pacientes foram incluídos no estudo com idade entre 11-17 anos (140).

Da mesma forma, o estudo de Kanakura et al, intitulado de AEGIS (*Automated Evaluation of Gastrointestinal Symptoms*), pretendeu incluir doentes com idade ≥ 12 anos, contudo a eficácia do eculizumabe foi estudada em 29 pacientes com idade entre 26-70 anos (mediana de 47 anos). Eram considerados elegíveis para o ensaio clínico, os pacientes japoneses com diagnóstico de HPN \geq seis meses, evidência de $\geq 10\%$ de eritrócitos HPN tipo III, LDH $\geq 1,5$ vezes maior que o limite superior considerado normal, plaquetas ≥ 30.000 plaquetas/microlitro e que tinham sido considerados pelos médicos como tendo a necessidade de pelo menos uma transfusão de hemácias nos últimos 2 anos (141).

Assim como nos ensaios clínicos fase III, os desfechos avaliados foram principalmente relacionados com a redução da hemólise, tais como redução do LDH, necessidade de transfusão sanguínea e porcentagem média de eritrócitos HPN do tipo III. Além destes desfechos, a qualidade de vida também foi avaliada por meio dos questionários FACIT-F, EORTC QLQ-C30 e do *The Pediatric Quality of Life Inventory*, específico para população pediátrica. Na Tabela 7, foram expostos os principais resultados de eficácia destes estudos.

Tabela 7- Resultados dos principais desfechos de eficácia avaliados nos ensaios clínicos Fase II

Desfecho	Hillmen, 2004			Reiss, 2014			Kanakura, 2011		
	Antes do tratamento	Tratamento com eculizumabe	Valor p (nominal)	Antes do tratamento	Tratamento com eculizumabe	Valor p (nominal)	Antes do tratamento	Tratamento com eculizumabe	Valor p (nominal)
Porcentagem média de eritrócitos HPN tipo III (%)	36,7 ± 5,9	59,2 ± 8,0	p=0,005	22,4	24,2	-	43,9 ± 4,5	57,3 ± 4,9	p<0,0001
Mediana de unidades de bolsas de eritrócitos transfundidas	2,1 mensal	0,6 mensal	p=0,003	-	-	-	2	0	p=0,006
Média de unidades de bolsas de eritrócitos transfundidas	1,8 mensal	0 mensal	p=0,003	-	-	-	5,2 ± 1,0	1,5 ± 0,7	p=0,006
Média de LDH sérico (UI/L)	3.111±598	594 ± 32	p=0,002	1.020	<275	p=0,0156	1.845 ± 115	399 ± 100	p<0,0001
Alteração média do escore do FACIT-F	-	-	-	-	-	-	+ 4,1 ± 2,3	-	P<0,001
Alteração média do escore do EORTC QLQ-C30 (Escala de qualidade de vida em geral)	-	13,7	p=0,02	-	-	-	-	-	-
Alteração média do escore do EORTC QLQ-C30 (Escala de dispneia)	-	-12,4	p= 0,002	-	-	-	-13,8 ± 4,5	-	P<0,001

Fonte: Hillmen, 2004 (142); Reiss, 2014 (140); Kanakura, 2011 (141). EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue*; HPN: Hemoglobinúria Paroxística Noturna; LDH: Lactato desidrogenase.

Ressalta-se que os questionários de qualidade de vida do *The Pediatric Quality of Life Inventory* foram respondidos apenas por 4 crianças e 3 pais, impossibilitando inferir melhorias acerca deste desfecho no único estudo que utilizou esta ferramenta (140).

De forma complementar, o efeito do eculizumabe na função renal dos pacientes foi avaliada apenas no estudo AEGIS. Este efeito foi mensurado por uma melhora ou piora no estágio da DRC durante o tratamento, sendo os estágios classificados de acordo com o guia da *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) de 2002 (141)^{III}. Para ser considerada uma melhora na função renal, o paciente deveria ter reduzido a categoria do estágio da DRC. Em contrapartida, para ser caracterizada a piora, o paciente precisava aumentar a categoria do estágio da DRC. Desta forma, a disfunção renal basal foi identificada em 66% dos pacientes avaliados. Ao final das 12 semanas de estudo, 41% (12/29) dos pacientes tratados com eculizumabe melhoraram a função renal, enquanto que 3% (1/29) pioraram ($p=0,0002$). Cinquenta e cinco por cento dos pacientes não alteraram o estágio de DRC.

5.1.3. Estudo de extensão

Com os resultados dos ensaios clínicos fase III (68,69), o uso de eculizumabe mostrou reduzir a hemólise intravascular, com reflexo na melhoria da qualidade de vida. Dos 184 pacientes que foram incluídos nestes estudos, 177 aceitaram participar do estudo de extensão de longo prazo (NCT00122317) (51,70,108,144). Foram incluídos, também, dez pacientes do estudo AEGIS (fase II) (142). A composição do estudo de extensão foi ilustrada

^{III} O Guia da KDOQI de 2002 considera como portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente Taxa de Filtração Glomerular (TFG) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou a TFG $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria, hematúria glomerular, imagens ultrassonográficas anormais) presente há pelo menos 3 meses(189). Os estágios são divididos em(189):

Estágio 5: TFG $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$;

Estágio 4: TFG = $15\text{-}30 \text{ mL/min/1,3 m}^2$;

Estágio 3: TFG = $30\text{-}60 \text{ mL/min/1,3 m}^2$;

Estágio 2: TFG = $60\text{-}90 \text{ mL/min/1,3 m}^2$ com evidência de dano renal;

Estágio 1: TFG $\geq 90 \text{ mL/min/1,3 m}^2$ com evidência de dano renal;

Sem DRC: TFG $\geq 60 \text{ mL/min/1,3 m}^2$ sem evidência de dano renal.

na Figura 3. Em oportuno, os pacientes que foram inicialmente alocados para o grupo placebo no estudo TRIUMPH (68), foram tratados com eculizumabe no estudo de extensão.

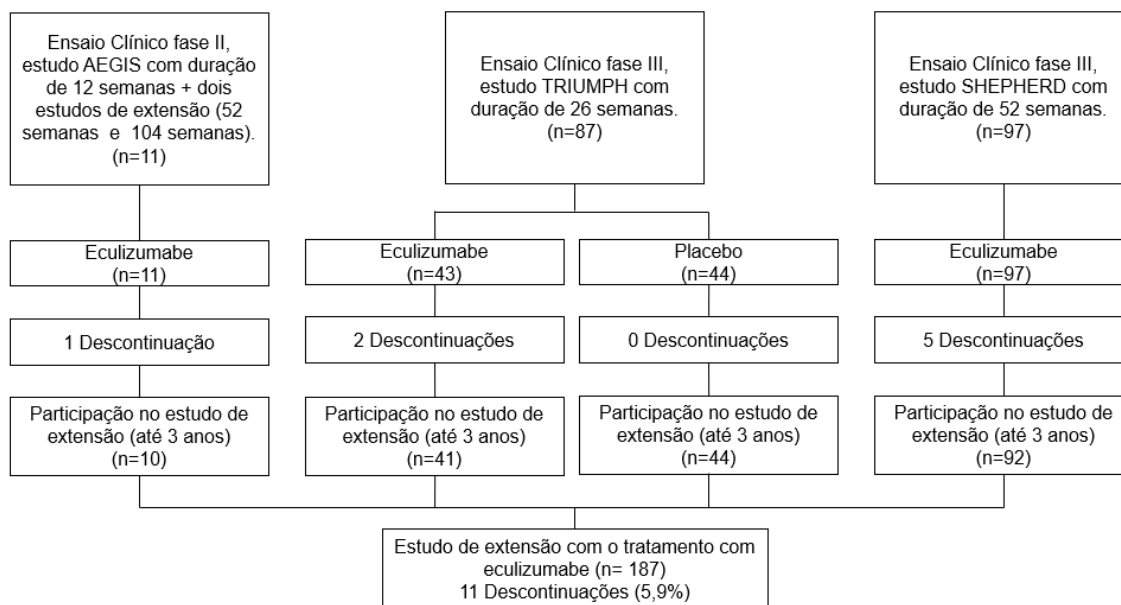


Figura 3- Resumo esquemático da composição do estudo de extensão do eculizumabe

Fonte: Adaptado de Hillmen et al, 2013 (108).

O período total de administração do eculizumabe em todo o estudo de extensão foi de 66 meses, apesar de ter sido aplicado um *cut-off* de 36 meses para as análises de segurança e eficácia. A mediana geral de duração do tratamento foi de 30,3 meses (10-66 meses) (108). Foram publicados quatro artigos científicos sobre os resultados clínicos deste estudo de extensão, no qual alguns desfechos se destacam por relevância clínica (51,70,108,144).

5.1.3.1. Tromboembolismo

Um dos benefícios clinicamente significantes foi a redução na taxa de tromboembolismo dos pacientes com HPN após iniciarem o uso de eculizumabe. Os pacientes ao serem incluídos nos ensaios clínicos foram questionados acerca da sua história médica pregressa referente aos eventos

vasculares adversos principais^{IV}. Estes eventos continuaram sendo monitorados durante os estudos clínicos e de extensão. Então, a taxa de tromboembolismo com o tratamento com eculizumabe foi comparada com a taxa pré-tratamento destes mesmos pacientes (70).

O tempo de exposição, mensurado em pacientes-anos, para o pré-tratamento incluiu o período que se estende desde o início da data do diagnóstico de HPN, ou do primeiro evento tromboembólico, até o primeiro dia de tratamento com eculizumabe. Os eventos tromboembólicos do tratamento com eculizumabe incluíram todos os eventos durante a primeira dose de eculizumabe nos estudos clínicos até a última dose de eculizumabe nos estudos de extensão ou os registros até novembro de 2006 (70).

O resultado apresentado demonstrou uma redução no RR para tromboembolismo de 85% ($p < 0,001$), comparando a taxa de eventos durante o tratamento com eculizumabe (1,07 eventos/ 100 pacientes-ano; total de 3 eventos) com a taxa prévia basal (7,37 eventos/ 100 pacientes-ano; total de 124 eventos) (70). O RR para o desenvolvimento de tromboembolismo com o uso do eculizumabe não foi reportado no estudo, contudo com os dados do artigo esta medida de associação foi estimada pela calculadora do software *Review Manager* resultando em um RR de 0,1449 (IC 95%: 0,0464-0,4523).

A evidência de redução de tromboembolismo com o uso do eculizumabe apresenta limitações decorrentes do próprio desenho do estudo de extensão, uma vez que o estudo não possuía braço comparador, foi aberto, cuja determinação dos eventos prévios dependiam da memória e registros do paciente sobre o seu histórico médico. Além disto, é realizada uma comparação “antes e depois”, no qual o cenário não é o mesmo, visto que se observa um maior acesso aos cuidados de saúde em ambientes controlados de ensaios clínicos. Apesar destas limitações, o benefício do eculizumabe neste desfecho foi considerado no modelo analítico pela magnitude do efeito

^{IV} Os eventos classificados como eventos vasculares adversos principais nos estudos incluem: tromboflebite; TVP; EP; acidente vascular cerebral; amputação; infarto do miocárdio; ataque isquêmico transitório; angina instável; trombose da veia renal; trombose venosa mesentérica; trombose da veia porta; gangrena; oclusão vascular periférica aguda; morte súbita; outros eventos(70).

apresentado e pela relevância do tromboembolismo na mortalidade e qualidade de vida de pacientes com HPN.

5.1.3.2. Função renal

De forma análoga aos dados sobre o tromboembolismo, os pacientes ao serem incluídos no ensaio clínico foram questionados acerca da sua história médica progressiva referente aos eventos clínicos renais principais (MCK, do inglês *major clinical kidney events*^V). Além disto, durante os estudos clínicos e de extensão, a ocorrência destes eventos continuou sendo monitorada. A redução no RR para MCK foi de 50% ($p < 0,001$), comparando a taxa de eventos durante o estudo (2,10 eventos/ 100 pacientes-ano; total de 8 eventos) com a taxa prévia (4,22 eventos/ 100 pacientes-ano; total de 71 eventos) (51).

Além do MCK, paralelamente, também foram avaliados os estágios da DRC, conforme os critérios definidos pela KDOQI de 2002 (reportado previamente na seção 5.1.2). Observou-se que aproximadamente 65% dos pacientes apresentavam algum grau de comprometimento da função renal (Estágios 1-5 da DRC) (51). Com seis meses de tratamento com eculizumabe 25,4% dos pacientes apresentaram melhora da função renal (definida como redução da categoria do estágio de DRC), 6,1% dos pacientes revelaram piora da função renal (definida como aumento da categoria do estágio de DRC) e 68,5% não apresentaram alterações na categoria do estágio da DRC. Após 36 meses de tratamento, a porcentagem observada foi de 44,8%, 6,9% e 48,3%, respectivamente, sendo mais provável o paciente apresentar melhora que piora na função renal ($p = 0,015$) (108).

Apesar dos resultados revelarem uma redução de MCK com o uso do eculizumabe, muitos eventos considerados neste desfecho não impactam de

^V Os eventos classificados como MCK foram definidos como dano renal reversível grave ou dano renal irreversível, incluindo: insuficiência renal aguda, insuficiência renal crônica, lesão renal, diálise e procedimentos (por exemplo, hemodiálise e / ou colocação de cateteres para diálise, angioplastia da artéria renal e cateterismo ureteral), nefrotoxicidade, rim cicatrizado ou necrótico, pielonefrite, glomerulopatia, estágios da doença renal 3-5, pedras nos rins, outros (inclui estenose da artéria renal aterosclerótica bilateral, cálculo renal, hematúria, hemocromatose, abscesso renal, síndrome nefrótica, hidronefrose secundária leve, nefrotoxicidade, glomerulonefrite proliferativa, cólica renal, cicatrização dos rins, hipertensão, inserção de stent ureteral esquerdo e nefropatia por perda de potássio).

forma relevante na qualidade de vida dos pacientes ou não são factíveis para serem modelados em uma ACE. Dos eventos classificados como MCK, considera-se que a falha renal, a hemodiálise e a diálise renal se destacam em termos de impacto na qualidade de vida de pessoas com DRC. Contudo, apenas oito destes eventos foram identificados no período pré-tratamento versus dois eventos durante o tratamento com eculizumabe, sendo calculado o RR de 1,11 (IC 95%: 0,24-5,18), ou seja, filtrando para os eventos renais de interesse, os resultados apresentados no estudo não demonstram benefício com o uso do eculizumabe. Devido aos poucos eventos de interesse mensurados, não é possível concluir que o tratamento com eculizumabe seja eficaz na prevenção da falha renal, hemodiálise ou diálise renal.

De forma semelhante, a redução da categoria do estágio de DRC pode ser um indicativo de benefício do uso do eculizumabe na função renal dos pacientes com HPN, entretanto este é um desfecho substituto não sendo possível inferir que esta redução seja clinicamente relevante para o paciente. Desta forma, os benefícios na função renal com o uso do eculizumabe não foram considerados no modelo analítico.

5.1.3.3. Sobrevida

A sobrevida com o uso do eculizumabe só foi avaliada no estudo de extensão. Durante a terapia, ocorreram quatro óbitos. Três mortes foram devido a comorbidades: leucemia mielocítica crônica, metástase de adenocarcinoma gástrico e herniação cerebral. Um quarto paciente faleceu com sintomas de sepse após ressecção do intestino delgado decorrente de uma trombose arteriovenosa no intestino delgado após 720 dias de tratamento. Nenhuma morte foi considerada, pelos pesquisadores, como relacionada com o uso do eculizumabe (108).

Na análise de sobrevida pelo método de Kaplan–Meier, estimou-se que a sobrevida dos pacientes em 36 meses seria de 97,6% (IC 95%: 93,7-99,1%), cujo resultado seria sustentado até 66 meses (108). Tendo em vista que a mediana geral de duração do tratamento foi de 30,3 meses (108) e que a mediana de sobrevida global dos pacientes com HPN varia de 10-22 anos (28–

31,104), não se pode concluir superioridade com o uso do eculizumabe neste desfecho.

5.1.3.4. Transfusão sanguínea

Nos ensaios clínicos fase III (68,69), cerca de 50% dos pacientes ficaram independentes de transfusões sanguíneas^{VI}. Essa porcentagem aumentou conforme a continuidade do tratamento, atingindo 82,1% (64-78%) dos pacientes nos últimos 6 meses do estudo de extensão (108).

Entre os pacientes que permaneceram dependentes de transfusão sanguínea (17,9%) o número de bolsas de hemácias transfundidas reduziu da média de 11,2 unidades nos seis meses prévios ao uso de eculizumabe para média de 3,5 unidades entre 30 e 36 meses de tratamento ($p=0,0001$) (108).

5.1.3.5. Eventos adversos

Apenas um paciente não reportou eventos adversos com o uso do medicamento. Os eventos mais frequentes foram: cefaleia (54,9%), nasofaringite (49,7%), infecção do trato respiratório superior (41%), diarreia (34,9%) e náusea (32,3%). A maioria dos eventos foram de gravidade leve a moderada (91,3%) (108).

Eventos adversos sérios foram relatados por 38,5% dos pacientes, cujos eventos mais frequentes foram: hemólise, dor abdominal e anemia. Dois casos de sepse meningocócica foram registrados durante o tratamento, resultando em uma taxa de infecção de 0,42 por 100 pacientes-ano (108).

5.1.4. Revisão sistemática

A revisão sistemática realizada pela *Cochrane* incluiu apenas ensaios clínicos randomizados, restringindo-se a análise a apenas o estudo TRIUMPH

^{VI} Considerou-se como independente de transfusão sanguínea os pacientes que não precisaram de transfusão sanguínea durante os seis meses anteriores. Pacientes dependentes de transfusão sanguínea foram definidos como pacientes que tinham recebido pelo menos uma transfusão sanguínea nos seis meses anteriores.

(145). Na conclusão dos autores, as evidências com este ensaio clínico indicam que o eculizumabe comparado ao placebo aumentou a qualidade de vida dos pacientes e a independência de transfusão sanguínea.

5.2. CUSTOS DOS ESTADOS DE SAÚDE

5.2.1. Custo mensal do estado de saúde “Pacientes sintomáticos”

O custo mensal do estado de saúde “Pacientes sintomáticos” foi subdividido em custo mensal dos medicamentos e transfusões sanguíneas, descritos na Tabela 8, e custo mensal dos exames e serviços de saúde, expostos na Tabela 9.

Foi descrito, na Tabela 10, um resumo do custo total mensal considerado no estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”, de acordo com a terapia utilizada em cada coorte. Por conta dos custos adicionais no primeiro ano de tratamento com eculizumabe com consultas, vacinas, doses extras iniciais de eculizumabe, foi necessário descrever separadamente os custos específicos deste período.

Tabela 8- Custos mensais com medicamentos e transfusões sanguíneas do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”, de acordo com a Terapia utilizada

Itens considerados	Posologia	Custo por unidade ^{a,b}	Terapia Convencional			Eculizumabe no primeiro mês			Eculizumabe a partir do segundo mês		
			Quantidade	Pacientes em uso	Custo Total da Terapia	Quantidade	Pacientes em uso	Custo Total da Terapia	Quantidade	Pacientes em uso	Custo Total da Terapia
Bolsas de hemácias	À critério médico	R\$8,09	1,83 ^c	54,23% ^{d,e,f}	R\$8,04	1,03 ^e	28,04% ^{c,d,e,f}	R\$2,33	1,03 ^e	28,04% ^{c,d,e,f}	R\$2,33
Prednisona (em g)	0,625 mg/Kg/dia ^g	R\$10,48	1,33	33,93% ^{d,e}	R\$4,74	1,33	33,93% ^{d,e}	R\$4,74	1,33	33,93% ^{d,e}	R\$4,74
Danazol (em g)	500 mg/Kg/dia ^h	R\$18,31	1.065,31	28,48% ^{d,e,f}	R\$5.554,40	1.065,31	28,48% ^{d,e,f}	R\$5.554,40	1.065,31	28,48% ^{d,e,f}	R\$5.554,40
Ciclosporina (em g)	7,5 mg/kg/dia ⁱ	R\$151,28	15,98	18,58% ^{d,e,f}	R\$449,14	15,98	18,58% ^{d,e,f}	R\$449,14	15,98	18,58% ^{d,e,f}	R\$449,14
Vacina meningite sorotipos A, C, Y, W135 (por dose)	Uma dose ^j	R\$247,40	-	-	-	1,00	100,00%	R\$247,40	-	-	-
Vacina meningite sorotipo B (por dose)	Duas doses em um mês ^j	R\$319,38	-	-	-	2,00	100,00%	R\$638,76	-	-	-
Eculizumabe-Fase Inicial (por frasco de 300mg)	600mg, 1x por semana, por 4 semanas ^j	R\$13.678,66	-	-	-	8,00	100,00%	R\$109.429,26	-	-	-
Eculizumabe-Fase de manutenção (por frasco de 300mg)	900mg, a cada 14 dias ^j	R\$13.678,66	-	-	-	-	-	-	6,52	100,00%	R\$ 89.216,60
Total					R\$6.016,32			R\$116.326,02			R\$95.227,20

Fonte: ^aComprasnet, 2018 (119); ^bPainel de Preços, 2018 (120); ^cHilmmen, 2006 (68); ^dLatour, 2008 (28); ^eNishimura, 2004 (105); ^fKelly, 2009 (40); ^gParker, 2005 (42); ^hRisitiano, 2008 (27); ⁱStoppa, 1996 (146); ^jBula do medicamento (19,121,122).

Tabela 9- Custos mensais com exames e serviços de saúde do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”, de acordo com a Terapia utilizada

Itens considerados	Frequência de realização	Custo por unidade ^a	Terapia Convencional			Eculizumabe no primeiro mês			Eculizumabe a partir do segundo mês		
			Quantidade	Pacientes em uso	Custo Total	Quantidade	Pacientes em uso	Custo Total	Quantidade	Pacientes em uso	Custo Total
Lactato desidrogenase ^{b,c,d}	Mensal	R\$3,68	1	100%	R\$3,68	1	100%	R\$3,68	1	100%	R\$3,68
Hemograma completo com hemoglobina ^{b,c,d}	Mensal	R\$4,11	1	100%	R\$4,11	1	100%	R\$4,11	1	100%	R\$4,11
Reticulócitos ^{b,c}	Mensal	R\$2,73	1	100%	R\$2,73	1	100%	R\$2,73	1	100%	R\$2,73
Bilirrubina ^{b,c}	Mensal	R\$2,01	1	100%	R\$2,01	1	100%	R\$2,01	1	100%	R\$2,01
Haptoglobina ^{b,c}	Mensal	R\$3,68	1	100%	R\$3,68	1	100%	R\$3,68	1	100%	R\$3,68
Creatinina sérica ^{b,c}	Mensal	R\$1,85	1	100%	R\$1,85	1	100%	R\$1,85	1	100%	R\$1,85
Exames pré-transfusionais	À critério médico	R\$34,08	1,8	54%	R\$33,88	1,03	28%	R\$9,81	1,03	28%	R\$9,81
Acompanhamento médico ^{b,c,d}	Mensal ou a cada dose do eculizumabe	R\$10,00	1	100%	R\$10,00	4,00	100%	R\$40,00	2,17	100%	R\$21,74
Administração do eculizumabe	A cada dose do eculizumabe	R\$0,63	-	-	-	4,00	100%	R\$2,52	2,17	100%	R\$1,37
Total					R\$61,94			R\$70,39			R\$50,98

Fonte: ^aSIGTAP, 2018 (125); ^bRöth, 2011 (123); ^cParker, 2005 (42); ^dBrodsky, 2009 (110).

Tabela 10- Custo mensal total do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”, de acordo com a Terapia utilizada

Custo mensal	Terapia convencional	Eculizumabe no primeiro mês	Eculizumabe a partir do segundo mês
Medicamentos e transfusões sanguíneas	R\$6.016,32	R\$116.326,02	R\$95.227,20
Exames e serviços de saúde	R\$61,94	R\$70,39	R\$50,98
Total	R\$6.078,26	R\$116.396,41	R\$95.278,18

Fonte: Comprasnet, 2018 (119); Painel de Preços, 2018 (120); Hillmen, 2006 (68); Latour, 2008 (28); Nishimura, 2004 (105); Kelly, 2009 (40); Parker, 2005 (42); Risitiano, 2008 (27); Stoppa, 1996 (146); Bula do medicamento (19,121,122); SIGTAP, 2018 (125); Röth, 2011 (123); Brodsky, 2009 (110).

5.2.2. Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”

O custo deste estado de saúde é subdividido em custo mensal do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos” adicionado ao custo específico do tratamento da meningite meningocócica.

A Tabela 11 apresenta o custo considerado para o tratamento da meningite meningocócica, sendo o mesmo custo para as duas coortes de pacientes. Os custos dos exames (cultura do líquido cefalorraquidiano; hemograma completo com hemoglobina; hemocultura; antibiograma; bacterioscopia direta; aglutinação pelo látex) já estão inclusos na diária da internação, por isto não foram descritos na referida tabela.

Tabela 11- Custo do tratamento da meningite meningocócica para as duas coortes

Itens considerados ^a	Posologia ^a	Custo por unidade	Quantidade ^a	Pacientes em uso ^a	Custo Total da Terapia
Ceftriaxona (em g)	2 g, 12 em 12 horas, por 7 dias	R\$ 2,38 ^b	28	100%	R\$ 66,54
Diária hospitalar em enfermaria para tratamento de doenças bacterianas	-	R\$ 865,91 ^c	1	100%	R\$ 865,91
Diária de Unidade de Terapia Intensiva	-	R\$ 478,72	1	67% ^d	R\$ 320,74
Total					R\$1.253,20

Fonte:^aBrasil, 2017 (124); ^bComprasnet, 2018 (119); ^cSIGTAP, 2018 (125); ^dStrelow, 2016 (126).

Na Tabela 12, foram descritos os custos totais considerados para o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”, de acordo com a terapia utilizada em cada coorte de pacientes.

Tabela 12- Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”, de acordo com a Terapia utilizada

Custo	Terapia convencional	Eculizumabe no primeiro mês	Eculizumabe a partir do segundo mês
Tratamento da meningite meningocócica	R\$ 1.253,20	R\$ 1.253,20	R\$ 1.253,20
Custo mensal total do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”	R\$ 6.078,26	R\$ 116.396,41	R\$ 95.278,18
Total	R\$ 7.331,46	R\$ 117.649,61	R\$ 96.531,38

Fonte: Comprasnet, 2018 (119); Painel de Preços, 2018 (120); Hillmen, 2006 (68); Latour, 2008 (28); Nishimura, 2004 (105); Kelly, 2009 (40); Parker, 2005 (42); Risitiano, 2008 (27); Stoppa, 1996 (146); Bula do medicamento (19,121,122); SIGTAP, 2018 (125); Röth, 2011 (123); Brodsky, 2009 (110); Strelow, 2016 (126).

5.2.3. Custo mensal do estado de saúde “Evento tromboembólico”

Os custos do estado de saúde “Evento tromboembólico” constituem a soma dos custos de saúde do estado “Pacientes sintomáticos” adicionado ao custo total do tratamento do evento tromboembólico. Por sua vez, o custo total do tratamento do evento tromboembólico foi subdividido em:

- 1) Custo das terapias do evento tromboembólico;
- 2) Custo do tratamento dos eventos de sangramento decorrente das terapias;
- 3) Custo dos exames e serviços de saúde devido ao evento tromboembólico.

Assim, descreveu-se, na Tabela 13, o custo das terapias do evento tromboembólico, de acordo com o tipo de terapia ou procedimento realizado: terapia convencional com anticoagulantes; trombolíticos + anticoagulantes; TIPS + anticoagulantes; e angioplastia + anticoagulantes. O custo total foi ponderado pela proporção de pacientes em uso de cada terapia ou procedimento.

Na Tabela 14, foi mensurado o custo para o tratamento dos eventos de sangramento, ponderado pela proporção de pacientes em uso de cada terapia.

Por fim, na Tabela 15, calculou-se o custo total dos exames e serviços de saúde de acordo com a taxa de ocorrência de cada tipo de evento. Os valores de reembolso de alguns exames já estão incluídos na diária de internação do SUS, não sendo, portanto, descritos na referida tabela como: Flebografia; Tempo de Tromboplastina Parcial ativada; RNI; Hemograma; Raio-x de tórax; Eletrocardiograma; Gasometria arterial. O exame D Dímero não consta no SIGTAP, não sendo incluído.

Tabela 13- Custo das terapias do evento tromboembólico, de acordo com o tipo de terapia ou procedimento realizado

(Continua)

Terapias ^a	Medicamentos/Procedimentos	Posologia considerada	Quantidade necessária	Custo do item	Custo total	Pacientes em uso ^a	Custo total por terapia
Anticoagulantes	Heparina não fracionada (em UI)	Dose inicial: 80 UI/Kg. Dose contínua: 18 UI/Kg/hora por seis dias. ^{b,c}	181.440	R\$0,001 ^e	R\$193,92	72,80%	R\$146,97
	Varfarina (em mg)	Dose inicial: 5mg no primeiro dia. Dose de manutenção: 6,25mg por tempo indeterminado. ^d	190	R\$0,04 ^e	R\$7,96		
Trombolítico + Anticoagulantes	Alteplase (em mg)	100mg ^d	100	R\$38,12 ^e	R\$3.815,87	10,50%	R\$421,86
	Heparina não fracionada (em UI)	Dose inicial: 80 UI/Kg. Dose contínua: 18 UI/Kg/hora por seis dias. ^{b,c}	181.440	R\$0,001 ^e	R\$193,92		
	Varfarina (em mg)	Dose inicial: 5mg no primeiro dia. Dose de manutenção: 6,25mg por tempo indeterminado. ^d	190	R\$0,04 ^e	R\$7,96		
TIPS + Anticoagulantes	Heparina não fracionada (em UI)	Dose inicial: 80 UI/Kg. Dose contínua: 18 UI/Kg/hora por seis dias. ^{b,c}	181.440	R\$0,001 ^e	R\$193,92	10,50%	R\$928,80
	Varfarina (em mg)	Dose inicial: 5mg no primeiro dia. Dose de manutenção: 6,25mg por tempo indeterminado. ^d	190	R\$0,04 ^e	R\$7,96		
	Implantação de TIPS com stent não recoberto		1	R\$1.614,75 ^f	R\$1.614,75		
	Stent para artéria periférica	Realizar um procedimento de implantação de TIPS	1	R\$2.034,50 ^f	R\$2.034,50		
	Cateter balão para angioplastia periférica		1	R\$499,14 ^f	R\$499,14		
	Conjunto de acesso hepático transjugular		1	R\$4.300,00 ^f	R\$4.300,00		

(Conclusão)

Terapias ^a	Medicamentos/Procedimentos	Posologia considerada	Quantidade necessária	Custo do item	Custo total	Pacientes em uso ^a	Custo total por terapia
	Fio Guia Dirigível para angioplastia		1	R\$195,45 ^f	R\$195,45		
	Heparina não fracionada (em UI)	Dose inicial: 80 UI/Kg. Dose contínua: 18 UI/Kg/hora por seis dias. ^{b,c}	181.440	R\$0,001 ^e	R\$193,92		
	Varfarina (em mg)	Dose inicial: 5mg no primeiro dia. Dose de manutenção: 6,25mg por tempo indeterminado. ^d	190	R\$0,04 ^e	R\$7,96		
Angioplastia + Anticoagulantes	Angioplastia intraluminal de vasos viscerais com stent não recoberto		1	R\$1.065,36 ^f	R\$1.065,36	6,20%	R\$265,93
	Cateter balão para angioplastia periférica		1	R\$499,14 ^f	R\$499,14		
	Cateter guia para angioplastia transluminal percutânea	Realizar um procedimento de angioplastia com stent.	1	R\$195,45 ^f	R\$195,45		
	Fio guia dirigível para angioplastia		1	R\$195,45 ^f	R\$195,45		
	Stent para artéria periférica		1	R\$2.034,50 ^f	R\$2.034,50		
	Introdutor valvulado		1	R\$97,48 ^f	R\$97,48		
Total							R\$1.763,57

Fontes: ^aZiakas, 2007 (44); ^bPânico, 2015 (127); ^cTerra-Filho, 2010 (128); ^dBula do medicamento (132,133); ^eComprasnet, 2018 (119); ^fSIGTAP, 2018 (125).

TIPS: Shunt Intra-hepático porto-sistêmico.

Tabela 14- Custo com o tratamento dos eventos de sangramento decorrentes das terapias, de acordo com a terapia utilizada para o tratamento do evento tromboembólico

Terapia	Pacientes em uso ^a	Eventos de sangramento menor			Eventos de sangramento maior			Custo total por terapia
		Probabilidade	Custo ^b	Custo total por pacientes em uso	Probabilidade	Custo ^c	Custo total por pacientes em uso	
Heparina + Varfarina	89,50%	0,03 ^d	R\$12,73	R\$0,30	0,016 ^d	R\$4.668,22	R\$ 66,85	R\$ 66,85
Alteplase + Heparina	10,50%	0,15 ^c	R\$12,73	R\$0,20	0,188 ^c	R\$4.668,22	R\$ 92,15	R\$ 92,15
Total								R\$ 159,49

Fontes: ^aZiakas, 2007 (44); ^bSIGTAP, 2018 (125); ^cBrasil, 2018 (135); ^dGarcia, 2016 (131).

Tabela 15 - Custo com exames e serviços de saúde devido ao evento tromboembólico, de acordo com o tipo de evento

Tipo do evento tromboembólico Tipo dos custos Itens considerados ^a	Embolia Pulmonar Custos hospitalares			Demais eventos tromboembólicos Custos hospitalares		
	n ^a	Custo ^b	Custo total por exame/ serviço	n ^a	Custo ^b	Custo total por exame/ serviço
Ultrassonografia duplex de membros inferiores	1	R\$39,60	R\$39,60	1,0	R\$39,60	R\$39,60
Ultrassonografia de abdome	1	R\$37,95	R\$37,95	0,3	R\$37,95	R\$11,39
Ecocardiograma	0,6	R\$39,94	R\$23,96	-	-	-
Tomografia Computadorizada de tórax	1	R\$136,41	R\$136,41	-	-	-
Cintilografia ventilação-perfusão	0,2	R\$383,07	R\$76,61	-	-	-
Arteriografia pulmonar	0,1	R\$201,01	R\$20,10	-	-	-
Diária hospitalar em enfermaria	1	R\$512,78	R\$512,78	1,0	R\$322,48	R\$322,48
Diárias de Unidade de Terapia Intensiva	0,8	R\$478,72	R\$382,98	0,0	R\$478,72	R\$0,00
Custo de cada tipo de evento		R\$1.230,40			R\$373,47	
Porcentagem da ocorrência do evento ^c		7,20%			92,80%	
Total			R\$435,16			

Fontes: ^aPiedade, 2017 (136); ^bSIGTAP, 2018 (125); ^cZiakas, 2007 (44).

Na Tabela 16, o custo total do tratamento do evento tromboembólico foi sumarizado com os valores descritos previamente na Tabela 13, Tabela 14 e Tabela 15.

Tabela 16- Custo total do tratamento do evento tromboembólico para as duas coortes

Custo	Valor
Terapias do evento tromboembólico	R\$1.763,57
Tratamento dos eventos de sangramento decorrente das terapias do evento tromboembólico	R\$159,49
Exames e serviços de saúde devido ao evento tromboembólico	R\$435,16
Total	R\$2.358,22

Fonte: Comprasnet, 2018 (119); Bula do medicamento (132,133); SIGTAP, 2018 (125); Ziakas, 2007 (44); Pânico, 2015 (127); Terra-Filho, 2010 (128); Piedade, 2017 (136); Garcia, 2016 (131).

Foram expostos, na Tabela 17, todos os custos incorporados no estado de saúde “Eventos Tromboembólicos”, de acordo com a terapia utilizada em cada coorte de pacientes.

Tabela 17- Custo mensal total do estado de saúde “Evento tromboembólico”, de acordo com a Terapia utilizada

Custo	Terapia convencional	Eculizumabe no primeiro mês	Eculizumabe a partir do segundo mês
Custo mensal total do estado de saúde “Pacientes Sintomáticos”	R\$6.078,26	R\$116.396,41	R\$95.278,18
Custo total do tratamento do evento tromboembólico	R\$2.358,22	R\$2.358,22	R\$2.358,22
Total	R\$8.436,48	R\$118.754,63	R\$97.636,40

Fonte: Comprasnet, 2018 (119); Painel de Preços, 2018 (120); Hillmen, 2006 (68); Latour, 2008 (28); Nishimura, 2004 (105); Kelly, 2009 (40); Parker, 2005 (42); Risitiano, 2008 (27); Stoppa, 1996 (146); Bula do medicamento (19,121,122,132,133); SIGTAP, 2018 (125); Röth, 2011 (123); Brodsky, 2009 (110); Ziakas, 2007 (44); Pânico, 2015 (127); Terra-Filho, 2010 (128); Piedade, 2017 (136); Garcia, 2016 (131).

5.2.4. Custos do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”

O estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” é composto pelos custos em saúde dos “Pacientes sintomáticos” adicionado aos custos com o tratamento mensal com varfarina + Exame de RNI e os custos do tratamento

dos eventos adversos relacionados à varfarina. Desta forma, segue na Tabela 18 um resumo dos custos em saúde considerados neste estado de saúde.

Tabela 18- Custo mensal do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”, de acordo com a Terapia utilizada

Custo	Terapia convencional	Eculizumabe a partir do segundo mês
Terapia, exames e serviços dos pacientes sintomáticos	R\$6.078,26	R\$95.278,18
Tratamento com varfarina	R\$2,73	R\$2,73
Exame Índice Internacional Normalizado	R\$7,96	R\$7,96
Tratamento dos eventos adversos relacionados à varfarina	R\$75,02	R\$75,02
Total	R\$6.163,97	R\$95.363,89

Fonte: Comprasnet, 2018 (119); Painel de Preços, 2018 (120); Hillmen, 2006 (68); Latour, 2008 (28); Nishimura, 2004 (105); Kelly,2009 (40); Parker,2005 (42); Risitiano, 2008 (27); Stoppa, 1996 (146); Bula do medicamento (19,121,122); SIGTAP, 2018 (125); Röth, 2011 (123); Brodsky, 2009 (110).

5.2.5. Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”

A Tabela 19 apresenta o custo considerado para o estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”, de acordo com a terapia utilizada na coorte.

Tabela 19- Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”, de acordo com a terapia utilizada

Custo	Terapia convencional	Eculizumabe a partir do segundo mês
Tratamento da meningite meningocócica	R\$ 1.253,20	R\$ 1.253,20
Terapia, exames e serviços dos pacientes com histórico de tromboembolismo	R\$ 6.163,97	R\$ 95.363,89
Total	R\$ 7.417,17	R\$ 96.617,09

Fonte: Comprasnet, 2018 (119); Painel de Preços, 2018 (120); Hillmen, 2006 (68); Latour, 2008 (28); Nishimura, 2004 (105); Kelly,2009 (40); Parker,2005 (42); Risitiano, 2008 (27); Stoppa, 1996 (146); Bula do medicamento (19,121,122); SIGTAP, 2018 (125); Röth, 2011 (123); Brodsky, 2009 (110); Strelow, 2016(126).

5.2.6. Resumo dos custos mensais dos estados de saúde

O modelo, utilizado para estimar a RCEI do eculizumabe comparado à terapia convencional em pacientes com HPN, apresenta cinco estados de

saúde, cujos custos foram descritos previamente nas seções anteriores. Na Tabela 20, foram sumarizados os custos mensais em cada estado de saúde, de acordo com a terapia utilizada por cada coorte de pacientes.

Tabela 20- Custo mensal de todos os estados de saúde considerados no modelo analítico, de acordo com a Terapia utilizada

Estado de Saúde	Terapia convencional	Eculizumabe no primeiro mês	Eculizumabe a partir do segundo mês
Pacientes sintomáticos	R\$6.078,26	R\$116.396,41	R\$95.278,18
Meningite em pacientes sintomáticos	R\$7.331,46	R\$117.649,61	R\$96.531,38
Eventos tromboembólicos	R\$8.436,48	R\$118.754,63	R\$97.636,40
Histórico de tromboembolismo	R\$6.163,97	-	R\$95.363,89
Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo	R\$7.417,17	-	R\$96.617,09

Fonte: Comprasnet, 2018 (119); Painel de Preços, 2018 (120); Hillmen, 2006 (68); Latour, 2008 (28); Nishimura, 2004 (105); Kelly, 2009 (40); Parker, 2005 (42); Risitano, 2008 (27); Stoppa, 1996 (146); Bula do medicamento (19,121,122,132,133); SIGTAP, 2018 (125); Röth, 2011 (123); Brodsky, 2009 (110); Ziakas, 2007 (44); Pânico, 2015 (127); Terra-Filho, 2010 (128); Piedade, 2017 (136); Garcia, 2016 (131); Strelow, 2016(126).

5.3. UTILIDADE DOS ESTADOS DE SAÚDE

5.3.1. Utilidade do estado de saúde “pacientes sintomáticos”

A qualidade de vida dos pacientes com HPN é pouco estudada. Quando estimada, os estudos utilizam os questionários específicos FACIT-F e EORTC QLQ-C30 (147,148), sendo, inclusive, os questionários que foram aplicados nos ensaios clínicos do eculizumabe (68,69). No entanto, questionários específicos não são adequados para mensurar a utilidade. Logo, até o momento, a utilidade dos pacientes com HPN ainda não foi estimada.

Os resultados de um estudo de pós-comercialização do eculizumabe em pacientes com HPN sugerem que a redução nos níveis séricos de LDH e o aumento da concentração de hemoglobina sérica apresentam forte correlação com a melhoria da qualidade de vida nesta população (147).

Além destes exames laboratoriais, algumas condições clínicas podem prejudicar a qualidade de vida desta população como: fraqueza, anemia, dor,

dependência de transfusão sanguínea, entre outras. Destas, a dependência da transfusão sanguínea foi o desfecho clínico no qual o eculizumabe comprovou eficácia superior em relação à terapia convencional (68,69). Adicionalmente, a transfusão sanguínea é realizada em cerca de 40-90% (28,40,105) dos pacientes com HPN, sendo esta frequência geralmente superior em pacientes que apresentam a AA como comorbidade (28,149,150).

Desta forma, 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.

Foi realizada busca na literatura, na base de dados *Medline*, para identificar a utilidade comparativa entre pacientes dependentes e independentes de transfusão sanguínea. Foram identificadas três referências (151–153).

Apenas um artigo utilizou questionários de qualidade de vida genéricos baseados em preferências. A população avaliada foi de pacientes com SMD. Contudo, foi feita correlação da qualidade de vida com a dosagem sérica de hemoglobina, ao invés de avaliar com a dependência de transfusão sanguínea (153). Em virtude disto, a sua utilização não foi considerada adequada para o modelo.

Adicionalmente, foram encontrados dois estudos (151,152) que estimaram o impacto da transfusão sanguínea na qualidade de vida, mensurando diretamente a utilidade em pacientes com AA ou SMD.

A utilidade da frequência da transfusão sanguínea foi estimada em um estudo que incluiu 30 pacientes com AA grave, que não respondiam a terapia imunossupressora. A maioria dos pacientes tinha idade superior a 40 anos (73,3%), era do sexo feminino (70%) e morava nos Estados Unidos (86,7%). Por meio da técnica do *discrete choice*, os pacientes anonimamente respondiam a um questionário virtual, no qual escolhiam entre duas opções de tratamento hipotéticas que diferenciavam entre si pela probabilidade de ocorrer um conjunto de atributos: frequência de transfusões, fadiga, risco de infecção e risco de hemorragia grave. De acordo com a preferência dos pacientes, a

frequência de transfusão foi considerada como o fator menos importante para a escolha dos tratamentos, dentre os quatro atributos avaliados. O escore de utilidade médio estimado para as diferentes frequências de transfusão avaliadas foi de 0,58 (IC 95%: 0,56-0,59) para nenhuma transfusão mensal; 0,57 (IC 95%: 0,55-0,58) para quatro transfusões mensais; e 0,35 (IC 95%: 0,34-0,36) para oito transfusões mensais (151).

Outra pesquisa foi realizada para mensurar a utilidade de pacientes com SMD por três estados de saúde relacionados com a frequência de transfusão sanguínea: independência de transfusão, redução de transfusão e dependência de transfusão. A maioria dos pacientes já havia sido transfundido (87%), 49% tinham recebido uma transfusão de sangue três meses antes da inclusão no estudo e apresentaram a média de idade de 67 anos. Em relação à qualidade de vida dos pacientes incluídos, o escore índice médio, pelo questionário EQ-5D, foi de 0,78. Foram aplicados, por meio de entrevistas físicas, o método do *Time Trade-Off* e escala visual analógica em 47 pacientes da Europa (n=39) ou dos Estados Unidos (n=8). Os escores de utilidade médios estimados pelo *Time Trade-Off* foram: 0,84 (DP: 0,16) para independência de transfusão; 0,77 (DP: 0,21) para redução de transfusão e 0,60 (DP: 0,28) para dependência de transfusão. As diferenças entre a utilidade média de cada estado de saúde foram consideradas estatisticamente significativas. Os escores pela escala visual analógica foram 78; 56 e 31, respectivamente (152).

Diante destas duas fontes de valoração da utilidade de estados de saúde relacionados com transfusão sanguínea, optou-se por utilizar os dados publicados no estudo de Szende et al., por ter sido considerado mais representativo das coortes de pacientes utilizadas no modelo (152). Os pacientes incluídos no estudo Pickard et al. apresentavam AA grave, no qual 33,3% já haviam sido submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas, 53,3% haviam apresentado infecção requerendo hospitalização por conta de leucopenia e 53,3% já haviam apresentado sangramentos devido a plaquetopenia. Dos quatros atributos avaliados no estudo, a fadiga e a frequência de transfusão sanguínea são os mais relevantes para os pacientes com HPN, em contrapartida estes dois atributos foram considerados menos importantes pelos pacientes com AA grave (151).

Ademais, a utilidade do estudo Pickard et al. foi extraída para estados de saúde com frequência de oito, quatro ou nenhuma transfusão mensal (151). No entanto, destaca-se que, não foram encontrados na literatura estudos que reportem a frequência de transfusão sanguínea em pacientes com HPN. Os dados existentes, que podem sugerir a frequência da transfusão sanguínea, são relacionados à quantidade média anual de bolsas transfundidas, que varia de 12,3 até 19,3 (40,68,69). Assim, a frequência de quatro ou oito transfusões mensais está acima da periodicidade de transfusões observada nos pacientes que apresentam HPN, não sendo, portanto, viável a utilização destes dados (151).

Desta forma, será considerado no modelo a utilidade 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 (152). Para definição da proporção de indivíduos dependentes de transfusão sanguínea em cada coorte, utilizou-se os valores descritos previamente na Tabela 8, no qual, no caso-base, a taxa de pacientes em uso de bolsas de hemácias é cerca de 54,23% para a terapia convencional e 28,04% para pacientes em uso de eculizumabe, devido ao RR de ser dependente de transfusão com o tratamento com eculizumabe.

Então, para a coorte de pacientes em uso da terapia convencional, será considerado que 54,23% são dependentes de transfusão sanguínea e apresentam a utilidade de 0,60. Para os demais pacientes desta coorte (45,77%), será considerado que são independentes de transfusão sanguínea e apresentam a utilidade de 0,84. Desta forma, a utilidade média desta coorte ponderada pela proporção de indivíduos com cada utilidade é de $\cong 0,7098$.

Os resultados do estudo TRIUMPH evidenciou que o eculizumabe reduz a quantidade de bolsas transfundidas em pacientes que permanecem dependentes de transfusão durante o tratamento (68). Por conta disto, na coorte de pacientes em uso de eculizumabe, ao invés da utilidade de pacientes dependentes de transfusão, será considerada a utilidade referente a pacientes com redução de transfusão. Assim, para os indivíduos em uso de eculizumabe, será considerado que 28,04% são pacientes com redução de transfusão sanguínea e apresentam a utilidade de 0,77. Para os demais pacientes desta coorte (71,96%), será considerado que são pacientes independentes de

transfusão sanguínea e apresentam a utilidade de 0,84. Desta forma, a utilidade média desta coorte ponderada pela proporção de indivíduos com cada utilidade é de $\cong 0,8204$.

Os valores de utilidade calculados foram divididos por 12 para corresponder à utilidade mensal dos estados de saúde.

5.3.2. Utilidade do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”

Foi realizada busca na literatura por estudos que avaliaram o impacto da qualidade de vida nos pacientes que apresentaram meningite, com intuito de estimar a desutilidade deste evento no modelo analítico. Entretanto, os estudos identificados foram realizados com a população pediátrica ou com adolescentes, o que contrasta com a característica dos pacientes do modelo, cuja idade considerada foi de 35-55 anos. Esta diferença observada, entre a população estudada e a população alvo, afeta a validade externa destes estudos para a generalização e uso nesta ACU (154–158).

Ademais, estes estudos mensuraram a qualidade de vida da meningite em longo prazo, devido ao risco de sequelas com a doença (154,155,157,158). Todavia, se o risco destas sequelas fosse considerado na ACU, seria necessário aumentar a quantidade de estados de saúde por conta da ausência de memória do Markov. Estas alterações aumentariam a complexidade do modelo sem, entretanto, representar um impacto relevante nos resultados da ACU, haja vista a baixa incidência do evento.

Diante do exposto, o decréscimo da utilidade devido à meningite meningocócica não será considerado, tendo em vista a natureza aguda da doença e pelo tratamento ser de curto prazo. Contudo, embora não altere a utilidade do modelo, a ocorrência de meningite meningocócica impactará de forma relevante no QALY devido à redução nos anos de vida pela letalidade da doença.

Portanto, a utilidade dos indivíduos no estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” será a mesma do estado de saúde “Pacientes sintomáticos”.

5.3.3. Utilidade do estado de saúde “Evento tromboembólico”

Foi realizada busca na literatura, na base de dados *Medline*, por estudos que estimaram o impacto do tromboembolismo na qualidade de vida dos pacientes. Os estudos identificados avaliaram a qualidade de vida na TVP ou na EP, não sendo identificado artigos que avaliaram a qualidade de vida no tromboembolismo geral, incluindo sítios não usais, como ocorre na HPN.

Uma meta-análise avaliou estudos sobre a qualidade de vida dos pacientes depois de pelo menos um ano da ocorrência de um episódio de EP ou TVP. Observou-se que, para os pacientes que tiveram EP, a saúde mental não diferenciava da população geral, contudo a saúde física ainda estava prejudicada após, pelo menos, um ano do evento. Já para pacientes que apresentaram TVP, a qualidade de vida era similar à população geral, exceto para aqueles que apresentaram síndrome pós-trombótica (159).

Então, duas condições clínicas parecem ser determinantes para a redução da qualidade de vida, em longo prazo, dos pacientes que apresentam um evento tromboembólico: a EP e a síndrome pós-trombótica. Observa-se que a EP representa 7,2% dos eventos tromboembólicos na HPN (44). Em relação à síndrome pós-trombótica, sua incidência em pacientes com HPN é desconhecida. Porém, pode-se presumir que a frequência desta condição clínica seja semelhante à da EP, tendo em vista que a síndrome pós-trombótica ocorre em cerca de 30-50% dos pacientes que desenvolvem especificamente TVP (160) e que a TVP acomete 14,9% dos pacientes que apresentam tromboembolismo na HPN (44).

Diante deste resultado, inferiu-se que o impacto do evento tromboembólico na qualidade de vida dos pacientes com HPN apresenta, na maior parte desta população, uma duração de até um ano. No modelo analítico, será considerado o decréscimo na utilidade devido ao evento por apenas um ciclo mensal. Por conseguinte, a pesquisa acerca da qualidade de vida em pacientes com TVP ou EP foi limitada ao período de até um ano após o evento, sendo identificado três artigos principais que avaliaram os dois tipos de eventos tromboembólicos.

A técnica *standard gamble* foi utilizada, em um dos estudos, para mensurar a utilidade dos eventos tromboembólicos em 215 pacientes de uma

clínica no Canadá que haviam tido previamente TVP ou EP. Considerou-se a duração do tromboembolismo por apenas um mês, conforme a duração média reportada pelos pacientes. A mediana calculada para a utilidade anual do estado de saúde com TVP foi 0,81 (intervalo interquartil (IIQ): 0,55-0,94), e do EP foi de 0,75 (IIQ: 0,45-0,91). Calculou-se a mediana do decréscimo da utilidade em 0,02 (IIQ: 0,01-0,04) e 0,02 (IIQ: 0,01-0,05), respectivamente (161). O estudo apresentou como limitação a grande variação nos resultados das utilidades, sendo verificado, em um estudo posterior, que esta técnica, *standard gamble*, tende a apresentar resultados de utilidades superiores ao do Short Form 6D (162). Ademais, não foi realizada comparação com a qualidade de vida da população geral.

Em outro estudo, aplicou-se o *Time trade-off* para avaliar a preferência por alguns estados de saúde. Foram incluídos 124 pacientes que haviam apresentado evento tromboembólico (43%) ou um sangramento maior com antagonista de vitamina K (18%) ou síndrome pós-trombótica (39%). Para TVP foi calculada a utilidade de 0,84 (IIQ: 0,64-0,98) e para EP 0,63 (IIQ: 0,36-0,86). Observou-se uma grande variabilidade nos resultados, sem associação com o tipo de evento ocorrido. Não foi realizada comparação com a utilidade da população geral para estes mesmos estados de saúde, o que poderia gerar o decréscimo da utilidade a ser utilizado no modelo (163).

O terceiro estudo objetivava avaliar o impacto da comorbidade no tromboembolismo tanto em relação à mortalidade, quanto à qualidade de vida em pacientes que tinham sido diagnosticados com TVP ou EP. Para estimar a qualidade de vida foi aplicado o questionário genérico EQ-5D, obtendo um estado de saúde que foi convertido em utilidade, por meio dos resultados de preferência da população inglesa. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses, sendo a qualidade de vida mensurada no período basal e nos meses 1, 3, 6 e 12, após a inclusão. Foi realizado em sete países da Europa, no qual 1263 pacientes tiveram EP e 1766 apresentaram TVP. Os dados foram comparados com a população geral do Reino Unido, ajustada pelo sexo, idade e comorbidades dos pacientes incluídos no estudo.

Para pacientes com comorbidades o escore médio do EQ-5D, considerando todos registros, foi de 0,793 para TVP vs. 0,780 para EP. Estes pacientes tiveram cerca de 0,053 e 0,057 de decréscimo de utilidade

comparado aos dados da população geral ajustada, respectivamente. Já em relação à população sem comorbidades o escore médio foi de 0,838 e 0,826 para TVP e EP. Em comparação com a população geral ajustada, o decréscimo de utilidade foi de 0,049 e 0,068, respectivamente (164).

Diante destas evidências, foram selecionados os dados publicados por Kroep et al para serem imputados no modelo analítico. Esta escolha foi embasada na qualidade metodológica superior do referido estudo em comparação com os demais, visto que foi o único que avaliou a qualidade de vida no período corrente em que os pacientes apresentaram o evento, assim como foi o único que realizou comparação com a população geral, sendo esta ajustada por fatores que poderiam impactar na qualidade de vida. Outras causas para escolha foi a quantidade de pacientes incluídos e o período de avaliação por até 12 meses após o evento (164).

Então, será considerado o decréscimo de utilidade dos pacientes com comorbidades no referido estudo. Considerando que 7,2% dos pacientes teriam EP (44), com decréscimo de utilidade de 0,057 e os demais pacientes (92,8%) teriam um decréscimo de 0,053, resultando em um decréscimo de utilidade ponderado por esta distribuição de 0,053288. Este valor será dividido por 12 para representar a desutilidade no período de um mês. Será considerado para descontar na utilidade dos pacientes de ambas coortes no estado de saúde “Evento tromboembólico”.

5.3.4. Utilidade do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”

Conforme discutido previamente, o impacto do evento tromboembólico na qualidade de vida dos pacientes com HPN foi considerado por apenas um mês, ou seja, apenas um ciclo no qual o paciente encontra-se no estado de saúde “Evento tromboembólico”. Desta forma, foi considerado que a utilidade dos pacientes que se encontram no estado de saúde “Histórico de tromboembolismo” será a mesma dos pacientes do estado de saúde “Pacientes sintomáticos”.

5.3.5. Utilidade do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo”

Assim como determinado para o estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos”, o decréscimo de utilidade devido à infecção meningocócica não será considerado no modelo para este estado de saúde. Desta forma, os indivíduos apresentarão a mesma utilidade do estado de saúde anterior, ou seja, os pacientes do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo” apresentarão a mesma utilidade do estado de saúde “Histórico de tromboembolismo”.

5.3.6. Resumo da utilidade dos estados de saúde

Na Tabela 21, foram expostas as utilidades consideradas em cada estado de saúde, de acordo com a terapia utilizada por cada coorte de pacientes.

Tabela 21 - Utilidade de todos os estados de saúde considerados no modelo analítico, de acordo com a Terapia utilizada

Estado de Saúde	Terapia convencional	Eculizumabe no primeiro mês	Eculizumabe a partir do segundo mês
Pacientes sintomáticos	0,0592 ^{a,b,c,d}	0,0684 ^{a,b,c,d}	0,0684 ^{a,b,c,d}
Meningite em pacientes sintomáticos	0,0592 ^{a,b,c,d}	0,0684 ^{a,b,c,d}	0,0684 ^{a,b,c,d}
Eventos tromboembólicos	0,0547 ^{a,b,c,d,e}	0,0639 ^{a,b,c,d,e}	0,0639 ^{a,b,c,d,e}
Histórico de tromboembolismo	0,0592 ^{a,b,c,d}	-	0,0684 ^{a,b,c,d}
Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo	0,0592 ^{a,b,c,d}	-	0,0684 ^{a,b,c,d}

Fonte: ^aSzende, 2009 (152); ^bLatour, 2008 (28); ^cNishimura, 2004 (105); ^dKelly, 2011 (109); ^eKroep, 2018 (164).

5.4. RESUMO DOS PARÂMETROS

Os valores de todos os parâmetros utilizados no caso-base foram descritos na Tabela 22. Para os parâmetros que variaram na análise de

sensibilidade determinística foi informado 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, nestes casos, foram informados, na Tabela 22, os valores mínimos e máximos, contudo não foi informada a função de distribuição de probabilidades.

Já na Tabela 23 foram descritos todos os parâmetros que variaram na análise de sensibilidade probabilística, com os valores respectivos de alfa e beta calculados para cada parâmetro.

Tabela 22- Valores dos parâmetros utilizados no modelo analítico e na análise de sensibilidade

(Continua)

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso Base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
	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)	-	(113)
	Probabilidade de morrer pela HPN	0,00004	0,00002	0,00006	Beta	(28)
	Probabilidade de ter meningite com eculizumabe	0,00035	0,00035	0,00075	Beta	(108,109)
Probabilidades de transição	Probabilidade de ter meningite com terapia convencional	0,0000003	-	-	-	(117,118)
	Probabilidade de morrer por meningite	0,23384	-	-	-	(117)
	Probabilidade de morrer pelo evento tromboembólico	0,00068	0,00022	0,00142	Beta	(28)
	Probabilidade de ocorrer um evento Tromboembólico	0,00305	0,00244	0,00370	Beta	(28)
	Probabilidade de ocorrer um novo evento tromboembólico	0,01124	0,00511	0,02416	Beta	(28)
Dependência de transfusão sanguínea	Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com terapia convencional	0,54226	0,40191	0,94937	Beta	(28,105,109)
	Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com eculizumabe	0,28040	0,15542	0,65639	-	(28,68,105,109)
Medidas de efeito	Risco relativo de ter tromboembolismo com o eculizumabe	0,14490	0,04640	0,45230	Log-Normal	(70)
	Risco relativo de ser dependente de transfusão com o eculizumabe	0,51710	0,38670	0,69140	Log-Normal	(68)
Custos	Unidades de bolsas de hemácias transfundidas por mês com terapia convencional	1,83	1,77	1,90	Gama	(68)
	Unidades de bolsas de hemácias transfundidas por mês com eculizumabe	1,03	0,99	1,06	Gama	(68)
	Quantidade de frascos de eculizumabe necessários no primeiro mês	8,00	-	-	-	(19)

(Continua)

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso Base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Custos	Quantidade de frascos de eculizumabe necessários a partir do segundo mês	6,52	-	-	-	(19)
	Custos Prednisona + Danazol + Ciclosporina	R\$ 6.008,27	-	-	-	(27,42,119,146)
	Custo bolsas de hemácias + exames transfusionais	R\$ 42,17	-	-	-	(125)
	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	-	-	-	(42,110,123,125)
	Custo do acompanhamento médico mensal com a terapia convencional	R\$ 10,00	-	-	-	(125)
	Custo do acompanhamento médico mensal com eculizumabe no primeiro mês	R\$ 40,00	-	-	-	(125)
	Custo do acompanhamento médico mensal com eculizumabe a partir do segundo mês	R\$ 21,74	-	-	-	(125)
	Preço por frasco de Eculizumabe	R\$ 13.678,66	R\$ 12.899,25	R\$ 13.899,35	Gama	(120)
	Custo da administração mensal com eculizumabe no primeiro mês	R\$ 2,52	-	-	-	(125)
	Custo da administração mensal com eculizumabe a partir do segundo mês	R\$ 1,37	-	-	-	(125)
	Custo com vacinas dos pacientes sintomáticos na coorte do eculizumabe	R\$ 886,16	-	-	-	(119)
	Custo total do tratamento do evento tromboembólico	R\$ 2.358,22	-	-	-	(27,28,123,125,127,128,131–133,136,146,40,42,44,68,105,110,119,120)
	Custo do tratamento da meningite meningocócica	R\$ 1.253,20	-	-	-	(119,124–126)
	Custo do tratamento com varfarina+ Exame RNI no estado histórico de tromboembolismo	R\$ 85,71	-	-	-	(119,125,132)

(Continua)

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso Base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Custos	Custo do tratamento com eculizumabe no primeiro mês	R\$ 116.396,41	R\$ 110.155,74	R\$ 118.178,23	-	(19,27,121–123,125,146,28,40,42,68,105,110,119,120)
	Custo do tratamento com eculizumabe a partir do segundo mês	R\$ 95.278,18	R\$ 90.189,23	R\$ 96.733,89	-	(19,27,123,125,146,28,40,42,68,105,110,119,120)
	Custo do tratamento mensal com terapia convencional	R\$ 6.078,26	R\$ 6.067,41	R\$ 6.109,73	-	(27,28,125,146,40,42,68,105,110,119,120,123)
	Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” em uso de eculizumabe no primeiro mês	R\$ 117.649,61	R\$ 111.408,94	R\$ 119.431,43	-	(19,27,121–123,125,126,146,28,40,42,68,105,110,119,120)
	Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” em uso de eculizumabe a partir do segundo mês	R\$ 96.531,38	R\$ 91.442,43	R\$ 97.987,09	-	(19,27,123,125,126,146,28,40,42,68,105,110,119,120)
	Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes sintomáticos” em uso de terapia convencional	R\$ 7.331,46	R\$ 7.320,61	R\$ 7.362,93	-	(27,28,40,42,68,105,111,122,123,126,128,129,146)
	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	-	(27,28,123,125,127,128,131–133,136,146,40,42,44,68,105,110,119,120)
	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	-	(19,27,120–123,125,127,128,131–133,28,136,146,40,42,44,68,105,110,119)

(Continua)

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso Base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Custos	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	-	(27,28,125,132,133,146,40,42,68,105,110,119,120,123)
	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	-	(27,28,125,146,40,42,68,105,110,119,120,123)
	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	-	(19,27,123,125,146,28,40,42,68,105,110,119,120)
	Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo” em uso de eculizumabe	R\$ 96.617,09	R\$ 91.528,14	R\$ 98.072,80	-	(19,27,123,125,126,146,28,40,42,68,105,110,119,120)
	Custo mensal do estado de saúde “Meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo” em uso de terapia convencional	R\$ 7.417,17	R\$ 7.406,32	R\$ 7.448,64	-	(27,28,125,126,146,40,42,68,105,110,119,120,123)
Utilidades	Utilidade dos pacientes independentes de transfusão sanguínea	0,0700	0,0567	0,0833	Gama	(152)
	Utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea	0,0500	0,0267	0,0733	Gama	(152)
	Utilidade dos pacientes com redução de transfusão sanguínea	0,0642	0,0467	0,0817	Gama	(152)
	Decréscimo de utilidade dos pacientes que apresentaram tromboembolismo	0,0044	0,0044	0,0044	-	(164)
	Utilidade dos pacientes sintomáticos em uso de eculizumabe	0,0684	0,0551	0,0822	-	(28,105,109,152)
	Utilidade dos pacientes sintomáticos em uso de terapia convencional	0,0592	0,0446	0,0738	-	(28,105,109,152)

(Continua)

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Caso Base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Utilidades	Utilidade da meningite em pacientes sintomáticos em uso de eculizumabe	0,0684	0,0551	0,0822	-	(28,105,109,152)
	Utilidade da meningite em pacientes sintomáticos em uso de terapia convencional	0,0592	0,0446	0,0738	-	(28,105,109,152)
	Utilidades dos pacientes que apresentaram evento tromboembólico em uso de eculizumabe	0,0639	0,0507	0,0778	-	(28,105,109,152,164)
	Utilidades dos pacientes que apresentaram evento tromboembólico em uso de terapia convencional	0,0547	0,0402	0,0694	-	(28,105,109,152,164)
	Utilidades dos pacientes com histórico de tromboembolismo em uso de eculizumabe	0,0684	0,0551	0,0822	-	(28,105,109,152)
	Utilidades dos pacientes com histórico de tromboembolismo em uso de terapia convencional	0,0592	0,0446	0,0738	-	(28,105,109,152)
	Utilidade da meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo em uso de eculizumabe	0,0684	0,0551	0,0822	-	(28,105,109,152)
	Utilidade da meningite em pacientes com histórico de tromboembolismo em uso de terapia convencional	0,0592	0,0446	0,0738	-	(28,105,109,152)
Taxas de desconto	Taxa de desconto do custo	0,05	0,00	0,10	Uniforme	(26)
	Taxa de desconto da efetividade	0,05	0,00	0,10	Uniforme	(26)

Tabela 23- Valores dos parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística

Tipo do parâmetro	Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Distribuição	Alfa	Beta	Fonte
Probabilidades de Transição	Probabilidade de morrer pela HPN	0,00004	Beta	0,02	459,98	(28)
	Probabilidade de ter meningite com eculizumabe	0,00035	Beta	0,07	186,93	(108)
	Probabilidade de morrer pelo evento tromboembólico	0,00068	Beta	0,31	459,69	(28)
	Probabilidade de ocorrer um evento tromboembólico	0,00305	Beta	1,40	458,60	(28)
	Probabilidade de ocorrer um novo evento tromboembólico	0,01124	Beta	5,17	454,83	(28)
Dependência de transfusão sanguínea	Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com terapia convencional	0,50559	Beta	226,00	221,00	(28)
Medidas de efeito	Risco relativo de ter tromboembolismo com o eculizumabe	0,14490	Lognormal	-1,93	0,58	(70)
	Risco relativo de ser dependente de transfusão com o eculizumabe	0,51710	Lognormal	-0,66	0,15	(68)
Custo	Unidades de bolsas de hemácias transfundidas por mês com terapia convencional	1,83333	Gamma	1512,50	0,001212	(68)
	Unidades de bolsas de hemácias transfundidas por mês com eculizumabe	1,02667	Gamma	1512,50	0,00068	(68)
	Preço por frasco de eculizumabe	R\$ 13.678,66	Gamma	1611,56	8,49	(120)
Utilidade	Utilidade dos pacientes independentes de transfusão sanguínea	0,84000	Gamma	0,08	1,96	(152)
	Utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea	0,60000	Gamma	0,17	2,40	(152)
	Utilidade dos pacientes com redução de transfusão sanguínea	0,77000	Gamma	0,10	2,35	(152)
Taxas de desconto	Taxa de desconto do custo	0,05000	Uniforme	-	-	(26)

5.5. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL

A RCEI estimada para o uso do eculizumabe comparado com a terapia convencional, de acordo com as premissas do caso-base, foi de R\$10.138.511,04/QALY, cujos custos e utilidades totais de cada uma das duas estratégias foram expostas na Tabela 24. O medicamento representa um ganho em efetividade estimado de 1,08 QALY, em contrapartida representa um custo incremental de R\$10.934.545,67. Este resultado revela que, no caso-base, o eculizumabe não é uma tecnologia dominada, tampouco dominante.

Tabela 24- Razão de Custo-efetividade incremental no caso-base

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	QALY incremental	RCEI (R\$ por QALY)
Eculizumabe	11.687.850,15	8,37			
Terapia convencional	753.304,48	7,29	10.934.545,67	1,08	10.138.511,04

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

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 no Brasil, incluindo o valor de um a três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* do país por QALY (26). Tendo em vista que o PIB *per capita* do Brasil foi de R\$ 30.548,40 em 2016, será considerada a faixa entre R\$ 30.548,40 e R\$ 91.645,20 por QALY como a disposição a pagar do SUS (165).

Assim, considerando a RCEI estimada de R\$10.138.511,04 por QALY e o limiar do SUS supracitado, verifica-se que a RCEI da comparação entre o eculizumabe e a terapia convencional se situa acima do que foi definido como aceitável em termos de disposição a pagar, sendo, portanto, a estratégia com eculizumabe rejeitada do ponto de vista econômico, por não ser considerada custo-efetiva para o tratamento de pacientes com HPN, na perspectiva do SUS.

5.6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA

O diagrama de tornado demonstrando os parâmetros com maior influência na RCEI está apresentado na Figura 4. A RCEI é mais sensível a

mudanças na utilidade em geral, principalmente em relação à utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea, seguido da utilidade dos pacientes com redução de transfusão sanguínea e pacientes independentes de transfusão sanguínea. O custo do ecilizumabe foi o oitavo parâmetro com maior impacto sobre a RCEI. A Tabela 25 mostra o resultado quando estes parâmetros são variados individualmente.

Tabela 25- Resultado da razão de custo-efetividade incremental na análise univariada dos parâmetros utilizados no modelo, de acordo com os valores mínimos e máximos de cada parâmetro.

(Continua)

Parâmetros	RCEI utilizando os valores mínimos do parâmetro (R\$/QALY)	RCEI utilizando os valores máximos do parâmetro (R\$/QALY)	Fonte
Utilidade dos pacientes dependentes de transfusão sanguínea	4.143.763,90	Dominado (-22.696.907,77)	(28,105,109,152)
Utilidade dos pacientes com redução de transfusão sanguínea	22.891.177,89	6.511.151,13	(28,105,109,152)
Utilidade dos pacientes independentes de transfusão sanguínea	16.660.237,24	7.286.268,03	(28,105,109,152)
Porcentagem de pacientes dependentes de transfusão sanguínea com terapia convencional	13.944.559,90	5.657.679,45	(28,105,109)
Taxa de desconto do custo	15.156.594,61	7.372.367,30	(26)
Taxa de desconto da efetividade	6.841.810,48	13.844.173,92	(26)
Risco relativo de ser dependente de transfusão com o ecilizumabe	9.684.641,62	10.815.994,73	(68)
Preço por frasco de Ecilizumabe	9.560.313,45	10.302.230,51	(120)
Probabilidade de ter meningite com ecilizumabe	10.138.511,04	10.741.424,37	(108,109)
Probabilidade de ocorrer um novo evento tromboembólico	10.149.900,04	10.115.052,40	(28)
Probabilidade de morrer pelo evento tromboembólico	10.149.631,40	10.120.607,11	(28)

(Conclusão)

Parâmetros	RCEI utilizando os valores mínimos do parâmetro (R\$/QALY)	RCEI utilizando os valores máximos do parâmetro (R\$/QALY)	Fonte
Risco relativo de ter tromboembolismo com o eculizumabe	10.135.221,05	10.150.687,62	(70)
Probabilidade de ocorrer um evento Tromboembólico	10.145.519,80	10.131.755,23	(28)
Probabilidade de morrer pela HPN	10.138.906,39	10.138.281,73	(28)
Unidades de bolsas de hemácias transfundidas por mês com terapia convencional	10.138.685,35	10.138.336,74	(68)
Unidades de bolsas de hemácias transfundidas por mês com eculizumabe	10.138.460,92	10.138.561,16	(68)

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

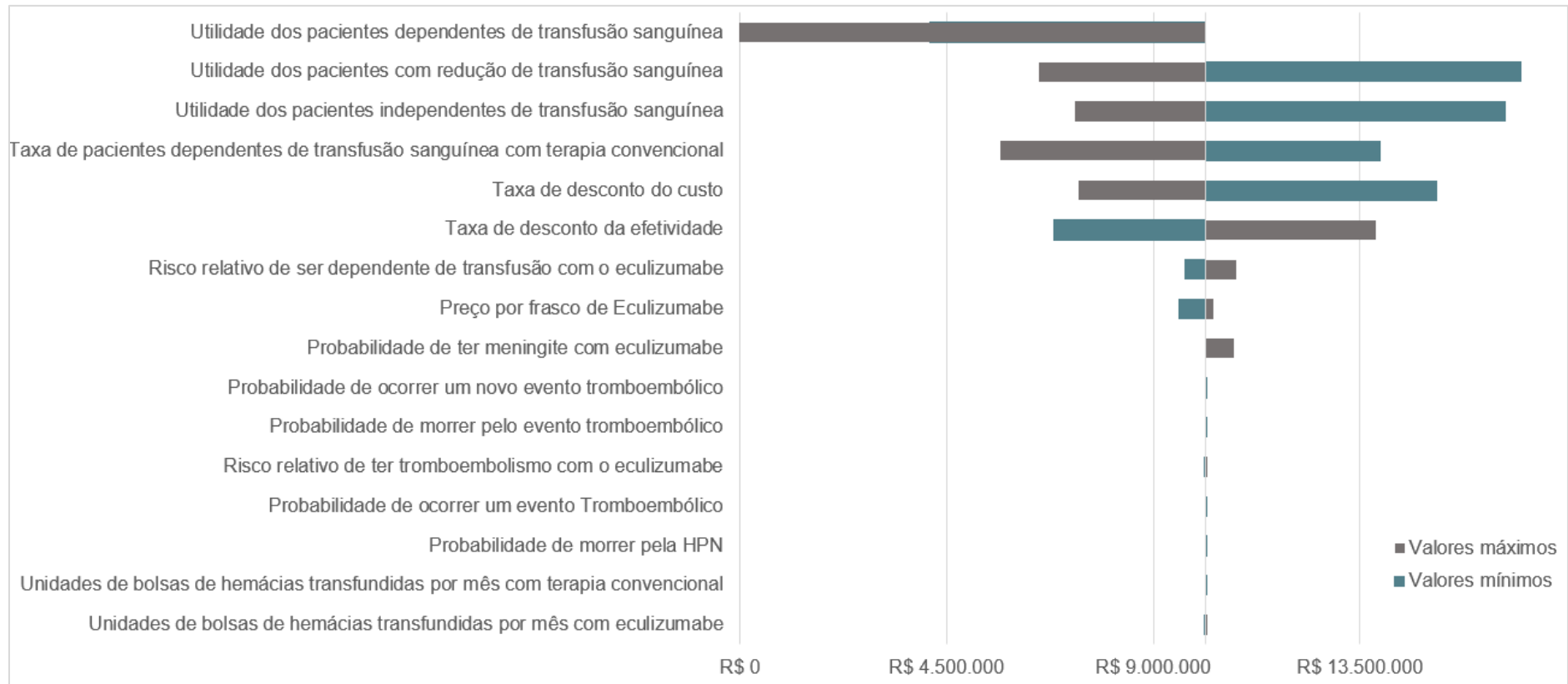


Figura 4- Diagrama de tornado indicando as variáveis em ordem decrescente de influência na Razão de Custo-efetividade Incremental do eculizumabe versus terapia convencional

5.7. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

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. Na Tabela 26, foram descritos os principais resultados da análise de sensibilidade probabilística. Na Figura 5, foi apresentada a distribuição das simulações nos quatro quadrantes do plano de custo-efetividade. Observa-se que, em 53,7% das simulações, a tecnologia se situa no quadrante do plano de custo-efetividade I (tanto custo quanto efetividade incrementais são positivos). Em contrapartida, em 46,3% das simulações, a tecnologia situa-se no quadrante IV (o custo incremental é positivo e a efetividade incremental é negativa, ou seja, caracteriza uma tecnologia dominada).

Tabela 26 – Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Medidas	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/ QALY)
Média	11.515.199,34	1,39	-409.495.610,20
Mediana	11.024.077,27	0,00	809.466,30
Porcentagem de valores positivos	100,00%	53,70%	53,70%
Porcentagem de valores negativos	0,00%	46,30%	46,30%
Valor mínimo	5.715.067,51	-34,30	-542.959.151.620,19
Valor máximo	17.261.397,74	104,28	173.068.371.497,90

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

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. Na Figura 5, foi apresentada a distribuição das simulações nos quatro quadrantes do plano de custo-efetividade. Observa-se que, em 53,7% das simulações, a tecnologia se situa no quadrante do plano de custo-efetividade I (tanto custo quanto efetividade incrementais são positivos). Em contrapartida, em 46,3% das simulações, a tecnologia situa-se no quadrante IV (o custo incremental é positivo e a efetividade incremental é negativa, ou seja, caracteriza uma tecnologia dominada).

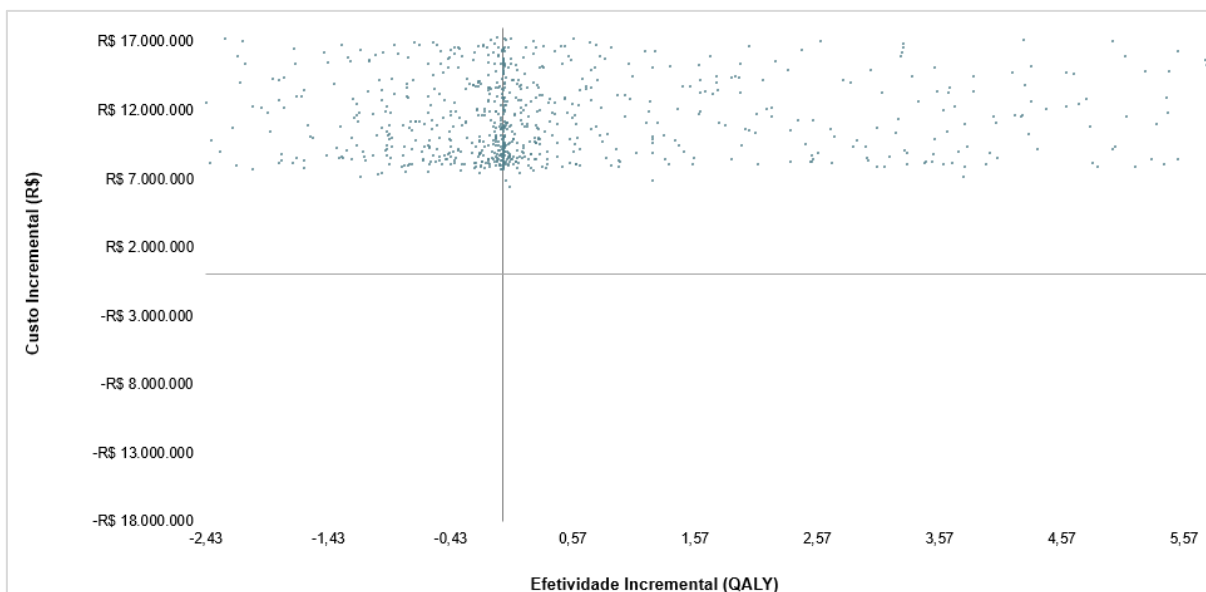


Figura 5- Plano de custo-efetividade do eculizumabe versus terapia convencional

5.8. ANÁLISE DE CENÁRIOS

5.8.1. Análise do melhor e do pior caso

A análise do melhor e pior-caso, realizada alterando-se simultaneamente todos os limites que poderiam favorecer ou desfavorecer, respectivamente, a RCEI para o eculizumabe, mostrou que a RCEI variou de R\$ 771.308,10 a -R\$ 18.061.976,52 por QALY. Ainda na análise de melhor-caso o eculizumabe não mostrou ser custo-efetivo, em contrapartida na análise de pior-caso o eculizumabe passa a ser dominado pela terapia convencional, uma vez que apresenta um decréscimo na utilidade com aumento dos custos.

Tabela 27- Razão de Custo-efetividade incremental na análise de cenários de melhor e pior caso

Melhor caso					
Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	QALY incremental	RCEI (R\$ por QALY)
Eculizumabe	8.056.532,19	15,19			
Terapia convencional	550.905,72	5,46	7.505.626,44	9,73	771.308,10
Pior caso					
Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	QALY incremental	RCEI (R\$ por QALY)
Eculizumabe	17.542.427,15	4,76			
Terapia convencional	1.124.444,53	5,67	16.417.982,61	-0,91	Dominado (-18.061.976,52)

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

5.8.2. Análise de cenários de acordo com alterações no preço do eculizumabe

Considerando o impacto relevante do preço do medicamento eculizumabe no custo do tratamento da HPN e a expectativa, no futuro, de registros de novos concorrentes do Soliris® no mercado, realizou-se a análise de cenários contemplando preços com deságios diferentes. A análise foi realizada para o caso-base e análise de melhor e pior cenário (Tabela 28).

Tabela 28- Razão de Custo-efetividade incremental de acordo com o preço do frasco do medicamento eculizumabe

Preço do frasco do medicamento	Desconto em relação ao preço médio	Caso-base (R\$/QALY)	Melhor caso (R\$/QALY)	Pior caso (R\$/QALY)
R\$ 12.310,79	10%	9.123.768,60	736.076,86	Dominado (-15.994.757,59)
R\$ 10.942,93	20%	8.109.031,40	654.182,77	Dominado (-14.214.739,15)
R\$ 9.575,06	30%	7.094.286,79	572.288,09	Dominado (-12.434.707,70)
R\$ 8.207,19	40%	6.079.542,18	490.393,40	Dominado (-10.654.676,25)
R\$ 6.839,33	50%	5.064.804,99	408.499,31	Dominado (-8.874.657,81)

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

Adicionalmente verificou-se que o eculizumabe seria considerado custo-efetivo, no caso-base, se o preço da tecnologia fosse reduzido para R\$ 135,53 por frasco do medicamento, considerando o limiar de R\$ 91.645,20 por QALY.

5.8.3. Análise de cenários de acordo com o horizonte temporal

Conforme discutido previamente, a eficácia do eculizumabe foi demonstrada por meio de ensaio clínico fase III acompanhado do estudo de extensão com duração até 36 semanas. No caso-base do modelo, utilizou-se um horizonte temporal de 20 anos, no qual considerou-se que o eculizumabe manteria o efeito terapêutico neste período.

Contudo, devido a diferença entre o tempo que o eculizumabe foi avaliado e o horizonte temporal aplicado, foi testado, no modelo, o impacto do horizonte temporal na RCEI (Tabela 29), cujos resultados demonstram que o eculizumabe permaneceu não sendo considerado custo-efetivo em todos os horizontes temporais avaliados.

Tabela 29- Razão de Custo-efetividade incremental de acordo com o horizonte temporal avaliado

Horizonte temporal	Custo incremental (R\$)	QALY incremental	RCEI (R\$ por QALY)
3 anos (36 meses)	2.893.733,35	0,29	9.825.430,12
5 anos (60 meses)	4.481.992,14	0,45	9.853.160,15
10 anos (120 meses)	7.534.961,67	0,76	9.955.900,38
15 anos (180 meses)	9.585.682,62	0,95	10.054.447,10

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

5.8.4. Análise de subgrupos

Com intuito de avaliar se o resultado da RCEI justificaria a incorporação para um subgrupo específico de pacientes, foram simulados cenários para três subgrupos: pacientes dependentes de transfusão sanguínea; pacientes com histórico de tromboembolismo e pacientes dependentes de transfusão sanguínea com histórico de tromboembolismo. Os resultados foram expostos na Tabela 30.

Tabela 30- Razão de Custo-efetividade incremental de acordo com os subgrupos de pacientes

Subgrupo	Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	QALY incremental	RCEI (R\$ por QALY)																
Dependentes de transfusão sanguínea	Eculizumabe	11.689.104,92	8,20	10.931.436,49	2,04	5.362.812,47																
	Terapia convencional	757.668,43	6,16				Histórico de tromboembolismo	Eculizumabe	11.688.428,26	8,37	10.930.278,05	1,08	10.085.211,75	Terapia convencional	758.150,21	7,29	Dependentes de transfusão sanguínea com histórico de tromboembolismo	Eculizumabe	11.689.682,95	8,20	10.927.170,57	2,04
Histórico de tromboembolismo	Eculizumabe	11.688.428,26	8,37	10.930.278,05	1,08	10.085.211,75																
	Terapia convencional	758.150,21	7,29				Dependentes de transfusão sanguínea com histórico de tromboembolismo	Eculizumabe	11.689.682,95	8,20	10.927.170,57	2,04	5.348.053,90	Terapia convencional	762.512,38	6,16						
Dependentes de transfusão sanguínea com histórico de tromboembolismo	Eculizumabe	11.689.682,95	8,20	10.927.170,57	2,04	5.348.053,90																
	Terapia convencional	762.512,38	6,16																			

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

6. DISCUSSÃO

A HPN é uma doença rara, crônica e debilitante, cujos principais sintomas são decorrentes da hemólise intravascular, causada pela deficiência de GPI nas hemácias dos pacientes. O impacto na qualidade de vida é notório, tendo em vista as manifestações clínicas apresentadas como anemia, fadiga, dispneia, cefaleia, hemoglobinúria e dor abdominal. Alguns pacientes apresentam, ainda, comorbidades associadas à falência medular como AA e SMD. Os eventos tromboembólicos e a insuficiência renal estão correlacionados com a redução na sobrevida destes pacientes.

Ainda hoje, a única terapia potencialmente curativa corresponde ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, cuja indicação é limitada devido aos riscos do procedimento e a dificuldade em identificar doadores compatíveis. Antes do advento do eculizumabe, o tratamento da HPN era restrito ao uso de arsenal terapêutico paliativo, com intuito de aliviar os sintomas da doença. Embora não contribua para a cura, o eculizumabe denota um caráter inovador por constituir o primeiro medicamento específico para HPN, cujos resultados clínicos evidenciam a sua capacidade de reduzir a hemólise intravascular na presença desta doença.

No presente estudo, verificou-se que o desenvolvimento clínico do medicamento foi fundamentado em dois ensaios clínicos fase III (68,69), três ensaios fase II (140–142) e um estudo de extensão (69,108,141,142). Destes, apenas o estudo TRIUMPH apresentou um desenho de estudo adequado para a comparação da intervenção com o placebo, pois consiste em um ensaio clínico duplo-cego que incluiu um grupo de tratamento com placebo, cujos pacientes foram alocados randomicamente entre os grupos. Apesar da qualidade metodológica satisfatória, os desfechos de eficácia avaliados eram, prioritariamente, desfechos substitutos, consistindo em resultados laboratoriais que indicam a redução da hemólise intravascular (por exemplo: redução sérica do LDH, estabilização da hemoglobina) (68).

Desfechos relevantes para os pacientes também foram avaliados, como a qualidade de vida por meio de dois instrumentos: FACIT-F e EORTC QLQ-C30. Os resultados indicam uma melhoria significativa neste desfecho, em termos estatísticos e clínicos (68). Porém, estes questionários de qualidade de vida foram

desenvolvidos para pacientes com neoplasia, o que limita a validade do uso em pacientes com HPN. Diante desta limitação, foi realizado um estudo, cujos resultados sugerem a validação destes instrumentos para a população requerida. Entretanto, cumpre destacar que o referido estudo foi realizado após a publicação dos estudos pivotais, incluindo apenas 29 pacientes e foi declarado o financiamento pela empresa Alexion Pharmaceuticals (148).

Ressalta-se, ainda, que o estudo TRIUMPH apresentou um viés de *performance*, pois cerca de 20% dos pacientes tratados com placebo perceberam a falta de eficácia da intervenção utilizada, o que pode ter influenciado nos resultados dos questionários aplicados. Por outro lado, os resultados dos demais ensaios clínicos (69,108,141,142) e estudos observacionais (107,147) corroboram com a evidência de ganho de qualidade de vida com o uso do eculizumabe, embora representem evidências de qualidade metodológica baixa.

A redução da necessidade de transfusão sanguínea foi um resultado clínico consistente entre os ensaios clínicos, atingindo até 82,1% de pacientes independentes de transfusão, em 36 meses de tratamento com eculizumabe (108). O uso do medicamento parece ser efetivo neste desfecho, tendo em vista que os estudos observacionais também demonstram esta tendência (109,166,167). Para o paciente, este é um desfecho que sugere uma melhoria na qualidade de vida, tanto por ser indicativo de redução na hemólise, quanto pelo impacto na qualidade de vida associado a este procedimento.

Em virtude da magnitude do efeito do eculizumabe na redução dos eventos tromboembólicos, este desfecho foi incluído no modelo analítico. A qualidade da evidência é baixa, haja vista que é oriundo do estudo de extensão, sem grupo comparador, aberto, com a comparação “antes e depois” (70,108). Todavia, os resultados dos estudos observacionais são consistentes com o apresentado no estudo de extensão, ratificando o efeito protetor do eculizumabe no desenvolvimento do tromboembolismo (107,109,166,168,169).

Sob o mesmo ponto de vista, as evidências dos efeitos do eculizumabe na função renal também são de baixa qualidade metodológica, pois provém da mesma fonte (51,108). Por outro lado, o benefício terapêutico em eventos renais clinicamente relevantes para o paciente (falha renal, hemodiálise e diálise renal) é ainda mais duvidoso por conta dos poucos eventos identificados, não sendo possível

inferir que o medicamento é capaz de prevenir estes eventos (51). Poucos estudos observacionais analisaram este desfecho e os resultados confirmam esta incerteza. No Registro Internacional de pacientes com HPN, os pacientes independentes de transfusão sanguínea tratados com eculizumabe apresentaram uma taxa de eventos renais de 2,16 eventos por 100 pacientes-ano *versus* 6,28 eventos por 100 pacientes-ano em não tratados (RR: 0,34 (IC 95%: 0,08-1,44)) (107). Os demais estudos apenas avaliaram que os pacientes, após tratamento com eculizumabe, apresentaram uma redução ou manutenção da categoria do estágio de DRC, desfecho que, isolado, é pouco relevante para o paciente (147,166,170).

Nos estudos incluídos na revisão da literatura, a sobrevida foi avaliada apenas no estudo de extensão (108). Contudo, nesta pesquisa, não foi considerado ganho em relação a este desfecho pela ausência de grupo comparador e pela curta duração do acompanhamento, tendo em vista que a mediana de sobrevida desta população pode chegar a 22 anos (28–31,104). Os resultados dos estudos observacionais contrapõem esta conclusão, sugerindo um aumento da sobrevida com o uso do eculizumabe (109,169).

Loschi et al. compararam, retrospectivamente, 123 pacientes franceses tratados com eculizumabe a partir de 2005, com 150 pacientes não tratados que foram acompanhados na coorte histórica francesa, entre 1950-2005 (28). Foram incluídos, na análise, apenas os pacientes da coorte histórica que seriam considerados elegíveis ao tratamento com eculizumabe. Os resultados foram favoráveis à coorte do eculizumabe, pois a sobrevida em seis anos de acompanhamento foi de 92% (IC 95%: 87-98%) comparado a 80% (IC 95%: 70-91%) dos controles da coorte histórica diagnosticados após o ano de 1985 (HR: 0,38; IC 95%: 0,15-0,94) e comparado a 58% (IC 95%: 48-70%) dos diagnosticados entre 1950-1985 (HR: 0,16; IC 95%: 0,071-0,37). Entretanto, este resultado precisa ser avaliado com cautela, pois não se pode inferir que o ganho em sobrevida seja apenas devido ao uso do eculizumabe, uma vez que outros avanços médicos no cuidado do paciente entre os anos de 1985 e 2005 podem ter impactado de forma relevante neste desfecho, assim como a maior compreensão da doença. Essa hipótese pode, inclusive, justificar a diferença apresentada na sobrevida dos pacientes da própria coorte histórica, de acordo com o período de diagnóstico, antes de 1985 *versus* após 1985 (169).

Na Inglaterra, uma coorte prospectiva também avaliou a sobrevida dos pacientes com HPN em uso de eculizumabe. Foram acompanhados 79 pacientes, cuja curva de sobrevida após cinco e oito anos foi similar a curva da população do Reino Unido, ajustada pela idade e sexo. Adicionalmente, foi realizada uma comparação desta coorte com os dados de sobrevida de 30 pacientes com HPN acompanhados no mesmo centro, entre os anos de 1997 e 2004, e que seriam elegíveis para o tratamento com eculizumabe. O resultado desta comparação sugere uma redução significativa no risco de morte, evidenciada pelo HR de 0,21 (IC 95%: 0,05-0,88). Como limitação, destaca-se que não foram divulgadas as características demográficas da coorte dos pacientes com HPN que não foram tratados com eculizumabe, o que poderia influenciar nos resultados, visto que a coorte prospectiva incluiu pacientes de idade entre 12-79 anos. Ademais, os pesquisadores declararam ter recebido incentivos financeiros da empresa Alexion Pharmaceuticals (109).

A estimativa de custo da doença mostrou que, dentre os itens estimados, o preço do eculizumabe representa um impacto significativo. Isoladamente, o custo do eculizumabe é 14,6 vezes maior do que o custo total da terapia convencional. Este impacto é ainda mais expressivo ao considerar que os pacientes tratados com eculizumabe continuam em uso dos demais tratamentos convencionais. Além do eculizumabe, o danazol também mostrou ser um medicamento oneroso, impactando de forma relevante no custo da doença, embora seja utilizado por cerca de 30% dos pacientes.

Para mensuração dos custos com serviços hospitalares e exames diagnósticos utilizou-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, caracterizando uma limitação deste estudo. Adicionado a isto, alguns exames laboratoriais e radiológicos são considerados procedimentos secundários, cujos valores são zerados para uso em âmbito hospitalar, acentuando ainda mais esta limitação.

Em comparação com a estimativa de custos aplicada no modelo de custo-efetividade do Ministério da Saúde, o custo médio do tratamento com cuidado convencional no SUS para HPN foi calculado em R\$ 819,00 por 26 semanas, valor muito abaixo do estimado no presente estudo, pois resultaria em R\$ 36.874,75, para

o mesmo período. Esta diferença pode ser justificada pelo método divergente de mensuração das quantidades de uso de recursos, assim como a valoração dos custos. O Ministério da Saúde estimou os gastos, identificando no Datasus pacientes com o diagnóstico de HPN - Marchiafava-Micheli (CID-10 D59.5) (171). Em contrapartida, neste trabalho, a mensuração da quantidade de uso de recursos foi realizada por meio dos registros em estudos observacionais, com a valoração individual de cada recurso por meio da tabela do SIGTAP ou dados do Comprasnet e Banco de Preços. Como o maior impacto no custo do tratamento é o preço do eculizumabe, ambos métodos são considerados uma boa aproximação e poderiam ter sido utilizados neste trabalho (26). Contudo, a estimativa do custo da doença foi um objetivo da pesquisa, no qual o método adotado para mensuração do custo foi capaz de propiciar maior grau de detalhamento dos custos com a doença.

Os parâmetros relacionados com a utilidade da dependência de transfusão sanguínea são os que mais impactam no resultado da RCEI, no qual foram obtidos por abordagem direta, pela técnica de *Time Trade-Off* em pacientes com SMD. Já o decréscimo da utilidade devido aos eventos tromboembólicos não variou na análise de sensibilidade, não sendo possível avaliar o seu impacto no modelo. Esta desutilidade foi proveniente da aplicação do questionário EQ-5D, em pacientes ingleses. Nenhuma das medidas de utilidade foram oriundas de pacientes com HPN, tampouco da população brasileira, o que pode ser considerada uma limitação do trabalho, tendo em vista que pacientes com esta condição clínica pode 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.

Os resultados da ACU revelam que, na perspectiva do SUS, o tratamento com o medicamento eculizumabe comparado à terapia convencional resulta em uma melhoria modesta para os pacientes com HPN, pois concede um ganho incremental de apenas 1,08 QALY, em 20 anos de tratamento. Esta melhoria torna-se ainda mais crítica em face aos resultados da análise de sensibilidade, no qual o medicamento, em algumas simulações, apresenta uma efetividade menor do que a terapia convencional, ou seja, há incertezas relacionadas ao próprio ganho de utilidade com o uso deste medicamento (Figura 5- Plano de custo-efetividade do eculizumabe versus terapia convencional). Com relação aos custos, o custo incremental estimado com o uso do medicamento foi de R\$ 10.934.545,67.

Então, diante de uma melhoria modesta de efetividade e custos incrementais excessivos, a RCEI do uso do eculizumabe comparado à terapia convencional foi alta, resultando em R\$ 10.138.511,04 por QALY adicional. Embora o Brasil não tenha estabelecido um limiar de custo-efetividade, considera-se que o valor de um a três PIB por QALY seja razoável para considerar a disposição a pagar do SUS, sendo, portanto, aceitável utilizar o limiar de R\$ R\$ 30.548,40 a R\$ 91.645,20 por QALY (26,165). Logo, considerando este limiar, verifica-se que o eculizumabe no tratamento da HPN não é custo-efetivo para o SUS, representando uma RCEI maior que 100 vezes a disposição a pagar do sistema de saúde.

Nas análises de cenários, pode-se concluir que a definição do horizonte temporal, embora altere o valor da RCEI, não modifica o resultado da análise, pois o eculizumabe não é considerado custo-efetivo em todos os cenários. Nem mesmo na análise de melhor cenário, o eculizumabe pode ser considerado custo-efetivo, pois representa uma RCEI de R\$ 771.308,10 por QALY. Em contrapartida, na análise de pior cenário o eculizumabe é dominado pela terapia convencional, pois resulta em maior custo associado com menor efetividade. Quando o preço do frasco do eculizumabe é reduzido, verifica-se que o modelo é sensível à variação do preço do medicamento, como também pode ser verificado por meio do diagrama de tornado (Figura 4). Na análise de subgrupos, observa-se que a RCEI reduz de forma relevante quando se restringe a população para pacientes dependentes de transfusão sanguínea, contudo, ainda assim, o medicamento não é custo-efetivo.

Outras análises de custo-efetividade com o eculizumabe em pacientes com HPN foram publicadas. Utilizando o modelo de Markov, Coyle et al., empregaram a utilidade como desfecho em saúde, avaliando 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 (necessidade de transfusão sanguínea, eventos tromboembólicos e infecção meningocócica), foram considerados também 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 comparado à terapia padrão apresentou um ganho de 2,45 QALY, com um custo incremental de \$5,24 milhões de dólares canadenses, resultando em uma RCEI de \$4,62 milhões por QALY ganho. Na análise de pior cenário, o eculizumabe

também foi dominado pela terapia padrão. Por conseguinte, para o sistema de saúde canadense, verificou-se que, para o medicamento ser considerado como custo-efetivo, o preço do eculizumabe deveria ser reduzido em 98,5% (172).

Já as análises de Connock et al. levaram em consideração diferentes desfechos em saúde. Um destes desfechos consistia nos anos de vida ganhos, mensurados de duas formas distintas. Quando considerada que a mortalidade com o eculizumabe era semelhante à da população geral, a RCEI calculada foi de £ 0,5 milhões a £1,4 milhões por anos de vida ganho. Avaliando os anos de vida ganhos por trombose evitada, a RCEI estimada aumentou para £ 1,2 milhões a £1,4 milhões por anos de vida ganho. Os outros desfechos avaliados apresentam menor capacidade de estimar o impacto clínico, como estabilização da hemoglobina ou do LDH (173).

Conforme citado previamente, em 2018, a Conitec avaliou a incorporação do eculizumabe para pacientes com HPN. Para subsidiar a análise, foi desenvolvida uma ACE, pelo modelo de Markov, utilizando como desfecho de eficácia a quinzena livre de transfusão sanguínea. A remissão espontânea foi uma consequência em saúde considerada no modelo, não sendo contemplados eventos como tromboembolismo, comprometimento renal e morte. O eculizumabe foi comparado ao cuidado convencional por um horizonte temporal de 6,5 meses. A RCEI estimada foi de R\$ 22.468,00 por quinzena livre de transfusão, quando utilizado, para o preço do eculizumabe, o valor do medicamento mais caro incorporado ao SUS (tratamento da doença de Gaucher). Considerando o valor mais baixo pago pelo SUS por um frasco de eculizumabe (R\$ 12.899,25), a RCEI aumenta para R\$ 66.177,00 por quinzena livre de transfusão. Assim, no relatório inicial da Conitec, não foi recomendada a incorporação do medicamento no SUS, tendo em vista que a relação de custo-efetividade extrapola os precedentes históricos, podendo comprometer a sustentabilidade do sistema de saúde (171). Contudo, considerando que a HPN é uma doença rara, em reunião da Conitec, após contribuições da consulta pública nº 63/2018, o plenário decidiu pela recomendação da incorporação do medicamento, mediante o cumprimento dos seguintes critérios (174):

- a) Atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica;

- b) Registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informatizado do SUS;
- c) Uso *ad experimentum* (reavaliação em três anos);
- d) Laudo próprio para dispensação do medicamento;
- e) Fornecimento aos respectivos hospitais; e
- f) Negociação para redução significativa do preço.

Por mais que já exista uma ACE avaliando o uso do eculizumabe para o tratamento da HPN na perspectiva SUS, entende-se que o presente estudo continua sendo relevante para subsidiar a tomada de decisões em saúde. A quinzena de transfusão sanguínea evitada, desfecho em saúde aplicado no modelo da Conitec, consiste em um desfecho de eficácia específico, cuja comparação deste resultado é limitada para doenças que, assim como a HPN, necessitam de uso frequente de transfusão sanguínea. Diante deste 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 a utilidade como o desfecho em saúde do modelo. Consequentemente, amplia-se a aplicabilidade do custo de oportunidade. Este aspecto torna-se ainda mais significativo pelas políticas atuais do Ministério da Saúde em priorizar Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para medicamentos para doenças raras (175).

Neste contexto, muito se tem discutido, recentemente, acerca do uso de avaliações econômicas para incorporação de medicamentos destinados a doenças raras nos sistemas públicos de saúde (86,176–180). Enfatizando as ACE e ACU, é improvável que estes fármacos sejam custo-efetivos utilizando os mesmos critérios de avaliação e mesma disposição a pagar dos medicamentos para condições clínicas mais prevalentes (86,177–180). Isto decorre, principalmente, devido aos altos preços praticados pelas indústrias farmacêuticas, aliada a baixa qualidade da evidência dos ensaios clínicos (86,177).

Por sua vez, os fabricantes alegam que estes aspectos são consequência da própria raridade da doença. Com poucos pacientes para serem tratados, é necessário elevar os preços dos fármacos para compensar os gastos com pesquisa e desenvolvimento dos medicamentos. Na mesma linha, é mais difícil alocar pacientes para participarem dos ensaios clínicos, proporcionando amostras

pequenas com resultados de eficácia expressos em largos intervalos de confiança (86,177).

Uma das principais preocupações em utilizar os critérios padrões de ACE para os medicamentos de doença rara é que esta análise pode não representar o valor e a preferência da sociedade em relação a estas tecnologias. Discute-se que a sociedade pode estar disposta a pagar mais por medicamentos destinados a doenças raras, tendo em vista a ausência de substitutos terapêuticos e as características debilitantes da doença (86,177,180,181). Nesta perspectiva, a ACE, com os mesmos critérios aplicados para doenças comuns, pode não ser adequada para avaliação de medicamentos para doenças raras, pois não é capaz de capturar o maior valor social em relação a estes fármacos. Devido a isto, algumas agências de avaliação de tecnologia utilizam critérios adicionais para fundamentar o reembolso destes medicamentos, aceitando, inclusive, um limiar de custo-efetividade superior para medicamentos destinados a estas doenças (177,178).

Contudo, esta premissa relacionada com o maior valor social das doenças raras é discutível. Resultados de estudos aplicados na sociedade sugerem que a maioria da população não prefere alocar os recursos públicos para o tratamento de doenças raras em detrimento do tratamento das doenças comuns (182–184), principalmente se esta decisão estiver relacionada com custo de tratamento dez vezes maior (183,184). Estas evidências demonstram que conclusões acerca da preferência da sociedade devem ser interpretadas com cautela, não sendo possível inferir com segurança acerca do valor social que o tratamento de doenças raras representa. Ademais, ainda que a sociedade estivesse disposta a conferir um valor adicional pelos benefícios de saúde para doenças raras, não está claro qual seria este valor apropriado e como mensurá-lo.

Apesar destas 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 legal nos critérios entre os medicamentos para condições clínicas comuns ou para doenças raras (15,26). Entretanto, a recente decisão de recomendação de incorporação do eculizumabe pela Conitec contraria esta alegação, pois revela que alterações nos critérios de avaliação de medicamentos para doenças raras estão sendo praticados.

Isto reforça a necessidade de discussão sobre o tema, maior transparência em relação às análises da Comissão e definição de limiar de custo-utilidade para tecnologias para doenças raras.

Dado o exposto, considera-se a ACU do presente estudo como uma ferramenta adequada para avaliar o custo-efetividade do eculizumabe 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, esta ACU pode complementar 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 (171).

7. CONCLUSÃO

Os resultados dos ensaios clínicos do eculizumabe comprovam que o medicamento é capaz de reduzir a necessidade de transfusão sanguínea em pacientes com HPN, com melhoria na qualidade de vida. Os estudos de extensão indicam que o uso do fármaco pode prevenir o tromboembolismo. Outros desfechos como melhoria da função renal e aumento de sobrevida não foram satisfatoriamente confirmados com as evidências atuais disponíveis.

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. Esta conclusão é corroborada pelas análises de sensibilidade, tendo em vista que em nenhum cenário, ou simulação, o medicamento mostrou-se custo-efetivo.

Embora exista a possibilidade da redução do preço do eculizumabe devido à expiração da patente, é improvável que esta redução seja significativa a ponto de atingir patamares favoráveis à RCEI do eculizumabe.

Desta forma, concluiu-se que, utilizando valores comuns de limiar de um a três PIB *per capita*, o medicamento eculizumabe 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 limiar para valores de custo-utilidade incrementais em tecnologias para doenças raras.

REFERÊNCIAS

1. Chhatwal J, Mathisen M, Kantarjian H. Are High Drug Prices for Hematologic Malignancies Justified? A Critical Analysis. *Cancer*. 2015;121(19):3372–9.
2. Morgan S. Drug Spending in Canada: Recent Trends and Causes. *Med Care*. 2004;42(7):635–42.
3. Karikios DJ, Schofield D, Salkeld G, Mann KP, Trotman J, Stockler MR. Rising cost of anticancer drugs in Australia. *Intern Med J*. 2014;44(5):458–63.
4. Prasad V, Jesús K De, Mailankody S. The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(6):381–90.
5. Kantarjian H, Steensma D, Sanjuan JR, Elshaug A, Light D. High Cancer Drug Prices in the United States: Reasons and Proposed Solutions. *J Oncol Pract*. 2014;10(4):208–11.
6. 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):1–24.
7. Craxì L, Sacchini D, Refolo P, Minacori R, Daloiso V, Ricci G, et al. Prioritization of high-cost new drugs for HCV: making sustainability ethical. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(6):1044–51.
8. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162(6):397–496.
9. Câmara de Regulação do Mercado de medicamentos (Brasil). Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2016. [Internet]. Brasília; 2017 [Acesso em 1 de fevereiro de 2018]. p. 1–29. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anuário+Estatístico+do+Mercado+Farmacêutico++2016/485ddf50-a37f-469f-89e5-29643c5c9df5>
10. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Diário Oficial da União, nº 194 de 07 de outubro de 2003. Seção 1, p. 1-2.
11. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED no 2, de 5 de março de 2004. Diário Oficial da União, no 86, de 6 de maio de 2004. Seção 1, p. 5-6.
12. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Diário Oficial da União, 20 de setembro de 1990. Seção 1; p. 1-5.
13. Vieira FS. Integralidade da assistência terapêutica e farmacêutica: um debate necessário. *Rev Saude Publica*. 2017;51(126):1–6.

14. Sant'Ana JMB, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS, Ventura M. Essencialidade e assistência farmacêutica: considerações sobre o acesso a medicamentos mediante ações judiciais no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(2):138–44.
15. 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.
16. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. *Diário Oficial da União*, de 22 de dezembro de 2011. Seção 1, 3.
17. Caetano R, Silva RM da, Pedro ÉM, Oliveira IAG de, Biz AN, Santana P. Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. *Ciência & Saúde Coletiva*.2017;22(8):2513–25.
18. Ministério da Saúde (Brasil). Nota de Esclarecimento à Interfarma. [Internet]. Atualizado em 11/08/2016. Brasília; 2016 [acesso em 24 de janeiro de 2018]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/esclarecimento-a-interfarma>
19. 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) [Internet]. Itapevi; 2017 [Acesso em 14 de janeiro de 2018]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20421682017&pIdAnexo=9737905
20. The Lancet Haematology. Editorial: The rising cost of orphan drugs. *Lancet Haematol* [Internet]. 2015 [Acesso em 14 de fevereiro de 2018];2(11):e456. Disponível em: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanhae/PIIS2352-3026\(15\)00229-X.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanhae/PIIS2352-3026(15)00229-X.pdf)
21. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei n 9.279, de 14 de maio de 1996. *Diário Oficial da União*, de 15 de maio de 1996. Seção 1, p. 8353.
22. Chaves GC, Vieira MF, Reis R. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: reflexões e estratégias da sociedade civil. *SUR - Rev Int Direitos Humanos*. 2008;5(8):170–98.
23. Meiners CMM de A. Patentes farmacêuticas e saúde pública: desafios à política brasileira de acesso ao tratamento anti-retroviral. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(7):1467–78.
24. Scopel CT, Chaves GC. Iniciativas de enfrentamento da barreira patentária e a relação com o preço de medicamentos adquiridos pelo Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2016;32(11):1–12.
25. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4o ed. New York: Oxford University Press; 2015.

26. Ministério da Saúde[Brasil]. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2 ed. Brasília, DF; 2014. 1-134 p.
27. Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biol Targets Ther.* 2008;2(2):205–22.
28. Latour RP de, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 2008;112(8):3099–106.
29. Socié G, Mary J-Y, Gramont A de, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet.* 1996;348(9027):573–7.
30. Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, Pastrana M, Cabero M in, Morillo D, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr. *Eur J Haematol.* 2014;93(4):309–19.
31. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J V. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253–8.
32. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922–9.
33. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(17028):1–14.
34. 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):190–8.
35. DeZern AE, Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Complement-Mediated Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(3):479–94.
36. Kinoshita T, Medof ME, Silber R, Nussenzweig V. Distribution of decay-accelerating factor in the peripheral blood of normal individuals and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Exp Med.* 1985;162(1):75–92.
37. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014;124(18):2804–11.
38. Schubert J, Roth A. Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease. *Eur J Haematol.* 2014;94(6):464–73.

39. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders by Flow Cytometry. *Cytom Part B Clin Cytom*. 2010;78B:211–30.
40. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911–21.
41. 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 Transfusion*. 2016;32(4):383–91.
42. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699–709.
43. Hill A, Kelly R, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121:4985–96.
44. 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):642–5.
45. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181–92.
46. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci*. 2016;31(2):214–21.
47. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *J Am Med Assoc*. 2005;293(13):1653–62.
48. L'Acqua C, Hod E. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *Br J Haematol*. 2015;168:175–85.
49. Yenerel MN, Muus P, Wilson A, Szer J. Clinical course and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by hemolytic status. *Blood Cells Mol Dis*. 2017 ju;65:29–34.
50. Rong Fu, Meng Y, Wang Y, Liu H, Liu Y, Li L, et al. The dysfunction of platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Thromb Res*. 2016;148:50–5.
51. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553–9.

52. Kokoris SI, Gavriilaki E, Miari A, Travlou A, Kyriakou E, Anagnostopoulos A, et al. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an update on clinical features, pathophysiology and treatment. *Hematology*. 2018;28:1–9.
53. Zeidman A, Chagnac A, Wisnovitz M, Mittelman M. Hemolysis-induced acute renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nephron*. 1994;66(1):112.
54. Ballarín J, Arce Y, Balcells RT, Encarnación MD, Manzarbeitia F, Ortiz A, et al. Acute renal failure associated to paroxysmal nocturnal haemoglobinuria leads to intratubular haemosiderin accumulation and CD163 expression. *Nephrol Dial Transpl*. 2011;26(10):3408–11.
55. Qi K, Zhang XG, Liu SW, Yin Z, Chen XM, Wu D. Reversible acute kidney injury caused by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med Sci*. 2011;341(1):68–70.
56. Relia N, Kaushik C. Renal hemosiderosis: a case of black kidneys causing renal failure. *J Postgrad Med*. 2010;56(3):216–7.
57. Kümpers P, Herrmann A, Lotz J, Mengel M, Schwarz A. A blue kidney--chronic renal failure as a consequence of siderosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria? *Clin Nephrol*. 2006;66(3):210–3.
58. Chow KM, Lai FM, Wang AY, Chan YL, Tang NL, Li PK. Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(2):E17.
59. Zachée P, Henckens M, Van Damme B, Boogaerts MA, Rigauts H, Verberckmoes RK. Chronic renal failure due to renal hemosiderosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol*. 1993;39(1):28–31.
60. Ram R, Adiraju KP, Gudithi S, K. V. Dakshinamurthy. Renal Manifestations in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Indian J Nephrol*. 2017;27(4):289–293.
61. Puri V, Gandhi A, Sharma S. Renal Biopsy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An Insight into the Spectrum of Morphologic Changes. *Indian J Nephrol*. 2017;27(4):284–288.
62. Arkoub RA, Wang D, Zimmerman D. A Rare Cause of Reversible Renal Hemosiderosis. *Case Reports Nephrol*. 2015;2015:1–4.
63. Ackermann D, Vogt B, Gugger M, Marti HP. Renal haemosiderosis: an unusual presentation of acute renal failure in a patient following heart valve prosthesis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(10):2682–3.
64. Qian Q, Nath KA, Wu Y, Daoud TM, Sethi S. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(4):780–4.
65. Siddappa S, Mythri KM, Kowsalya R, Parekh A. Refractory anemia leading to renal hemosiderosis and renal failure. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011;54(2):379–80.

66. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins. DE. The Kidneys in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 1981;57(1):83–9.
67. Villegas A, Núñez R, Gaya A, Cuevas-Ruiz MV, Bosch JM, Carral A, et al. Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1727–33.
68. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233–43.
69. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840–7.
70. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123–8.
71. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução- RE no 621, de 10 de março de 2017. Diário Oficial da União- Suplemento, no 49 de 13 de março de 2017. Brasília, DF; Seção 1, 15.
72. Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Listas de preços de medicamentos: Preços de Medicamentos (Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor). [Internet]. Atualizado em 20/10/2017. Brasília; 2017 [Acesso em 21 de janeiro de 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
73. Food and Drug Administration. List of FDA Orphan Drugs. [Internet]. Washington; [Acesso em 28 de janeiro de 2018]. Disponível em: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/fda-orphan-drugs>
74. Ministério da Saúde(Brasil). Assessoria de Comunicação Social. Ministério da Saúde divulga os 52 produtos prioritários para transferência de tecnologia. [Internet]. Brasília; 2017 [Acesso em 21 de janeiro de 2018]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/27458-ministerio-da-saude-divulga-os-52-produtos-prioritarios-para-transferencia-de-tecnologia>
75. Panju AH, Bell. CM. Policy alternatives for treatments for rare diseases. *Can Med Assoc J*. 2010;182(17):E787–92.
76. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan1 CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ Open*. 2015;5(6):1–8.
77. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no 199, de 30 de janeiro de 2014. Diário Oficial da União, nº 30 de 12 de fevereiro de 2014. Seção 1, p.44.

78. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development: Guidance for Industry. [Internet]. Washington; 2015 [Acesso em 21 de janeiro de 2018]. p. 1–19. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458485.pdf>
79. European Medicines Agency. Human Medicines Research and Development Support. Procedure for orphan medicinal product designation: Guidance for sponsors. EMA/710915/2009 [Internet]. Londres; 2015 [Acesso em 21 de janeiro de 2018]. p. 1–12. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003769.pdf
80. European Medicines Agency. Human Medicines Research and Development Support. Relevant sources for orphan disease prevalence data. EMA/452415/2012 [Internet]. Londres; 2014 [Acesso em 27 de janeiro de 2018]. p. 1–29. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/07/WC500130297.pdf
81. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions — A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Heal.* 2015;18(6):906–14.
82. Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Orphan drug program reforms [Internet]. Canberra; 2017 [Acesso em 28 de janeiro de 2018]. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/orphan-drug-program-reforms>
83. European Medicines Agency. Human Medicines Research and Development Support. Orphan designation: Orphan incentives. [Internet]. Londres; [Acesso em 28 de janeiro de 2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017
84. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada nº 16, de 13 de março de 2008. *Diário Oficial da União* no 52, de 17 de março de 2008. Seção 1, 38.
85. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada nº 205, de 28 de dezembro de 2017. *Diário Oficial da União* no 249, de 29 de dezembro de 2017. Seção 1, p. 112.
86. 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.
87. Banta D. The development of health technology assessment. *Health Policy (New York).* 2003;63(2):121–32.

88. Drummond MF, Schwartz JS, Jonsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Heal Care*. 2008;24(3):244–58.
89. Banta D. What is technology assessment? *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(1):7–9.
90. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *J Am Med Assoc*. 1997;277(19):1552–7.
91. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee. Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC Guidelines). Version 5.0. [Internet]. Canberra.; 2016 [Acesso em 23 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://pbac.pbs.gov.au/information/about-the-guidelines.html>
92. United Kingdom. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013 (PMG9). [Internet]. Londres.; 2013 [Acesso em 5 de dezembro de 2018]. p. 1–93. Disponível em: nice.org.uk/process/pmg9
93. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th ed. Appendix — worked example. [Internet]. Ottawa.; 2017 [Acesso em 30 de novembro de 2018]. p. 1–32. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/economic_guidelines_worked_example.pdf
94. Ministério da Saúde(Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS : como se envolver. [Internet]. Brasília.; 2016 [Acesso em 11 de novembro de 2018]. p. 1–34. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
95. Ministério da Saúde(Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Balanço Conitec: 2012-2014. [Internet]. Brasília.; 2014 [Acesso em 11 de dezembro de 2018]. p. 1–42. Disponível em: <http://conitec.gov>.
96. Pereira VC, Salomon FCR, Souza AB de. Critérios para decisões sobre incorporação de tecnologias em saúde no Brasil e no mundo. *Rev Eletrônica Gestão Saúde*. 2015;6(4):3066–93.
97. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 1o ed. New York: Oxford University Press; 2006. 294 p.
98. Gray AM, Clarke PM, Woltenholme JL, Wordsworth S. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care. Oxford (NY): Oxford University Press; 2011.

99. Cruz LN, Camey SA, Hoffmann JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, et al. Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. *Value Heal*. 2011;14:S108 –S114.
100. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Mak*. 2016;36(2):253–63.
101. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Alava MH, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Heal Technol Assessment*. 2014;18(9):1–254.
102. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11(6):1–6.
103. Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings PA, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 1999;104(2):392–6.
104. 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):90–7.
105. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Med (Baltimore)*. 2004;83(3):193–207.
106. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017*. Brasília, DF.: Ministério da Saúde; 2017. 211 p.
107. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003;102(10):3587–91.
108. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, Muus P, Schrezenmeier H, Szer J, et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Intern Med journal*. 2017;47:1026–34.
109. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, 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.

110. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786–6792.
111. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113(26):6522–7.
112. G. H. Struijka, Boutsb AHM, Rijkersc GT, Kuina EAC, Ten Bergeaand IJM, Bemelman FJ. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplantation*. 2013;13(3):819–20.
113. Ministério da Economia(Brasil). Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Consulta à Base de Dados do INPI. Consultar por: Base Patentes. [Internet]. Rio de Janeiro- RJ.; [Acesso em 14 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/>
114. Instituto Nacional de Propriedade Industrial (Brasil). STJ confirma entendimento do INPI sobre patente “mailbox” do medicamento Soliris. [Internet]. 2018 [Acesso em 2 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/noticias/stj-confirma-entendimento-do-inpi-sobre-patente-mailbox-do-medicamento-soliris>
115. Clarivate Analytics. Cortellis. Eculizumab [Internet]. 2019 [Acesso em 2 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
116. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro- RJ.; 2017 [Acesso em 30 de outubro de 2018]. p. 1–25. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2016/tabua_de_mortalidade_2016_analise.pdf
117. 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):883–8.
118. 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):889–97.
119. Institut National D’Études Démographiques (INED). Life table since 1977. [Internet]. [Acesso em 19 de outubro de 2018]. Disponível em: https://www.ined.fr/en/everything_about_population/data/france/deaths-causes-mortality/mortality-tables/
120. Ministério da Saúde (Brasil). 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. [Internet]. Brasília, DF.; 2017 [Acesso em 2 de dezembro de 2018]. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/>

121. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Rio de Janeiro- RJ.; 2018 [Acesso em 2 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
122. Brasil. Portal de Compras. Atas de Registro de Preço por Material/Serviço. [Internet]. 2018 [Acesso em 5 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://www.comprasgovernamentais.gov.br/>
123. Ministério do Desenvolvimento Planejamento e Gestão (Brasil). Painel de preços. [Internet]. 2018 [Acesso em 5 de novembro de 2018]. Disponível em: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/>
124. 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 [Internet]. Rio de Janeiro- RJ.; 2016 [Acesso em 13 de novembro de 2018]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21773882016&pIdAnexo=3809341
125. 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. [Internet]. Rio de Janeiro- RJ.; 2017 [Acesso em 13 de novembro de 2018]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5392602017&pIdAnexo=5626309
126. Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011;87:473–479.
127. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 2 ed. Brasília, DF.: Ministério da Saúde.; 2017. 705 p.
128. DATASUS (Brasil). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). [Internet]. 2018 [Acesso em 5 de novembro de 2018]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
129. Strelow VL, Miranda ÉJFP de, Kolbe KR, Framil JVS, Oliveira AP de, Vidal JE. Meningococcal meningitis: clinical and laboratory characteristics, fatality rate and variables associated with in-hospital mortality. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(11):875–80.
130. Pânico MDB, Matielo MF, Porto CLL, Marques MÁ, Yoshida R de A. Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare: Trombose Venosa Profunda. Diagnóstico e Tratamento. [Internet]. 2015 [Acesso em 9 de

novembro de 2018]. p. 1–35. Disponível em:

<http://www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/trombose-venosa-profunda.pdf>

131. Terra-Filho M, Menna-Barreto SS. Terra-Filho M, Menna-Barreto S, et al. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2010 Jan;36(supl.1):S1-S68.

132. Associação Europeia para o Estudo do Fígado. Recomendações de Orientação Clínica EASL: Doenças vasculares hepáticas. *J Hepatol*. 2016;64:179–202.

133. Garcia–Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari Syndrome: Long-Term Results and Prognostics Factors in 124 Patients. *Gastroenterology*. 2008;135:808–15.

134. Garcia P, Ruiz W, Loza Munárriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):1–42.

135. Farmoquímica S/A. Bula do Profissional de Saúde: Marevan (varfarina sódica). Comprimido 2,5 mg, 5mg e 7,5 mg. [Internet]. 2018 [Acesso em 9 de novembro de 2018]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8734612014&pIdAnexo=2243449

136. Boehringer Ingelheim. Bula do Profissional de Saúde. Actilyse (Pó liofilizado injetável) 10 mg/10 mL. 20 mg/20 mL. 50 mg/50 mL. Itapeceira da Serra – SP; 2018.

137. Robertson L, Yeoh SE, Ramli A. Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(12):1–57.

138. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Alteplase para tratamento da embolia pulmonar aguda. [Internet]. 2018 [Acesso em 9 de novembro de 2018]. p. 1–47. Disponível em: <http://conitec.gov.br/es-es/deciso-es-sobre-incorporacoes>

139. 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 da Econ da Saúde*. 2017;9(1):109–21.

140. Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Bedrosian CL, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1544–50.

141. Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese

patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *Int J Hematol.* 2011;93(1):36–46.

142. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004;350(6):552–9.

143. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010;149(3):414–25.

144. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(7):2559–65.

145. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):1–55.

146. Stoppa AM, Vey N, Sainty D, Arnoulet C, Camerlo J, Cappiello MA, 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):41–4.

147. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol.* 2018;107(6):656–65.

148. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn J-Y, Uranga MT, Vela JAG, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med journal.* 2012;43(3):298–307.

149. Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med journal.* 2016;46(9):1044–53.

150. Schrezenmeier H, Brodsky RA, Muus P, Bessler M, Szer J, Maciejewski JP, et al. Use of Blood Transfusions In Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with and without Aplastic Anemia Enrolled In the Global PNH Registry. *Blood.* 2010;116:2241.

151. Pickard AS, Huynh L, Ivanova JI, Totev T, Graham S, Mühlbacher AC, et al. Value of transfusion independence in severe aplastic anemia from patients' perspectives – a discrete choice experiment. *J Patient-Reported Outcomes.* 2018;2(13):1–11.

152. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7(81):1–8.
153. Jansen AJG, Essink-Bot M-L, Beckers EAM, Hop WCJ, Schipperus MR, van Rhenen DJ. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2003;121:270–4.
154. Oostenbrink R, Moll HA, Essink-Bot M-L. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis. A head-to-head comparison. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:791–799.
155. Koomen I, Raat H, Jennekens-Schinkel A, Grobbee DE, Roord JJ, Furth M van. Academic and behavioral limitations and health-related quality of life in school-age survivors of bacterial meningitis. *Qual Life Res*. 2005;14:1563–72.
156. Kennedy ITR, Hoek AJ van, Ribeiro S, Christensen H, Edmunds WJ, Ramsay ME, et al. Short-term changes in the health state of children with group B meningococcal disease: A prospective, national cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):1–11.
157. Buysse CM, Vermunt LC, Raat H, Hazelzet JA, Hop WC, Utens EM, et al. Surviving meningococcal septic shock in childhood: long-term overall outcome and the effect on health-related quality of life. *Crit Care*. 2010;14(R124):1–8.
158. Legood R, Coen PG, Knox K, Viner RM, Bashir H EI, Christie D, et al. Health related quality of life in survivors of pneumococcal meningitis. *Acta Pædiatrica*. 2009;98:543–547.
159. Bart Lubberts, Pereira NRP, Kabrhel C, Kuter DJ, DiGiovanni CW. What is the effect of venous thromboembolism and related complications on patient reported health-related quality of life? A meta-analysis. *Thromb Haemostasis*. 2016;116:417–431.
160. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol* 2006;134:357–65.
161. Hogg K, Kimpton M, Carrier M, Coyle D, Forgie M, Wells P. Estimating Quality of Life in Acute Venous Thrombosis. *J Am Med Assoc*. 2013;173(12):1067–72.
162. Kerstin Hogg, Shawb J, Coyle D, Fallah P, Carrier M, Wells P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. *Thromb Res*. 2014;134:819–25.
163. Locadia M, P.M. B, Stalmeier PF, Sprangers MA, van Dongen CJ, Middeldorp S, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb Haemostasis*. 2004;92(6):1336–41.

164. Kroep S, Chuang L, Cohen A, Gumbs P, Hout B van, Monreal M, et al. The impact of co-morbidity on the disease burden of VTE. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(4):507–515.
165. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Coordenação de Contas Nacionais. Sistema de contas nacionais : Brasil 2016. Contas Nacionais n. 63 - ISSN 1415-9813. [Internet]. 1o ed. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE., organizador. Rio de Janeiro- RJ.; 2018. 1-11 p. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101620>
166. Choi CW, Jang JH, Kim JS, Jo D-Y, Lee J-H, Kim S-H, et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: prospective study of a Korean PNH cohort. *Blood Res*. 2017;52(3):207–211.
167. Höchsmann B, Leichtle R, Zabern I von, Kaiser S, Flegel WA, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment with eculizumab is associated with a positive direct antiglobulin test. *Vox Sang*. 2012;102(2):159–166.
168. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2013;90(1):16–24.
169. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, Guibert S de, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366–370.
170. Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, et al. Interim analysis of post- marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol*. 2016;104(5):548–58.
171. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Outubro/2018. Relatório de recomendação: Eculizumabe para tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). [Internet]. 2018 [Acesso em 15 de novembro de 2018]. p. 1–93. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
172. 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;34:1016–29.
173. Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Moore D. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and costeffectiveness of eculizumab. [Internet]. Birmingham: The University of Birmingham; 2008. 1-73 p. Disponível em: www.bham.ac.uk
174. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. N. 413. Dezembro/2018. Brasília.; 2018. p. 1–108.

175. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência e Insumos Estratégicos. Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. [Internet]. 2015 [Acesso em 2 de fevereiro de 2019]. Disponível em: www.conitec.gov.br
176. 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.
177. Nestler-Parr S, MPhil, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, 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.
178. 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.
179. Simoens. S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(42):1–8.
180. Drummond M, Towse A. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *Eur J Heal Econ.* 2014;15(4):335–40.
181. National Institute for Clinical Excellence. NICE Citizens Council Report: Ultra Orphan Drugs. [Internet]. Londres; 2004 [Acesso em 21 de agosto de 2018]. p. 1–36. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/Get-involved/Citizens-Council/Reports/CCReport04UltraOrphanDrugs.pdf>
182. Emmanouil Mentzakis, 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):405–33.
183. 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):538–46.
184. 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 Journal.* 2010;341:c4715.
185. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Ann Cull, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.

186. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
187. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2):63–74.
188. Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6):547–61.
189. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

APÊNDICE A - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

