

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

TAFENOQUINA E TESTE QUANTITATIVO DA ATIVIDADE DA ENZIMA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE (G6PD)

para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax*

2023 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aerica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patricia Mandetta Gandara

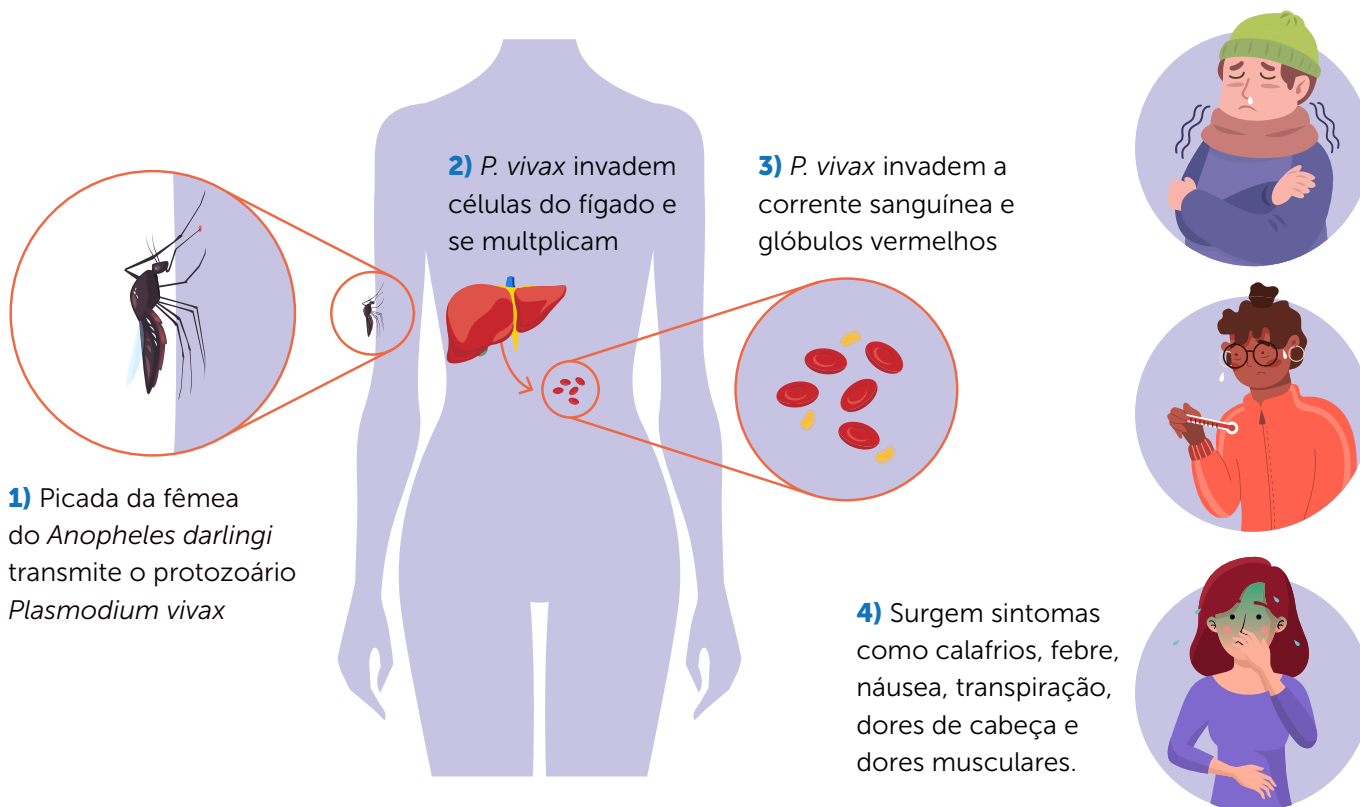
Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

TAFENOQUINA E TESTE QUANTITATIVO DA ATIVIDADE DA ENZIMA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE (G6PD) para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax*

O que é malária?

A malária é uma doença infecciosa aguda causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles darlingi*. Quando ela ocorre, os protozoários entram no organismo e invadem as células do fígado, onde se multiplicam. Chegam, então, à corrente sanguínea, invadindo os glóbulos vermelhos - responsáveis, entre outras coisas, pelo transporte de oxigênio para todas as células do corpo. É neste momento que aparecem os sintomas da malária, tais como calafrios, febre, transpiração, dores de cabeça, dores musculares, náuseas e vômitos.



A malária pode se manifestar de forma leve, moderada ou grave. Isso varia em função da espécie do protozoário causador, da sua quantidade circulante no organismo, do tempo de doença e do nível de imunidade desenvolvida pelo paciente. Gestantes, crianças e pessoas infectadas pela primeira vez estão mais sujeitas a formas graves da doença, principalmente nos casos causados pelo *P. falciparum*, que podem ser letais.

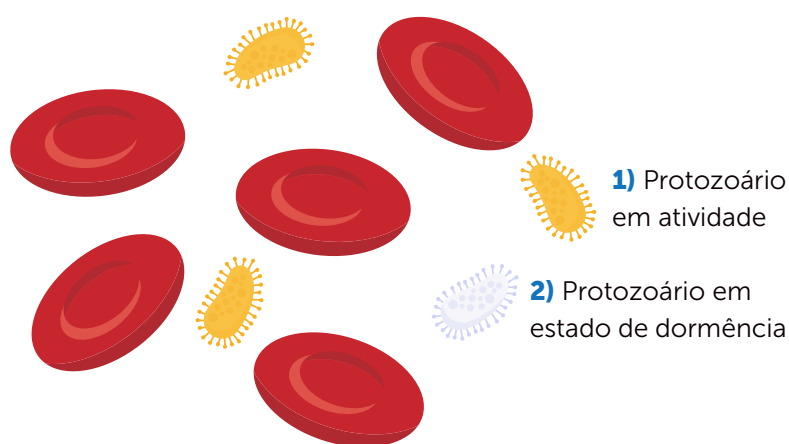
Em 2019, foram registrados 228 milhões de casos da doença, o que a situa como um grave

problema de saúde pública para o mundo. De todo modo, no mesmo ano, foram notificados no Brasil 157.454 casos. Isso representa uma redução de 19,1% em relação a 2018, quando foram registrados 194.572 casos. No Brasil, a área mais afetada pela malária compreende a região amazônica brasileira, composta pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão.

Como os pacientes com malária são tratados no SUS?

O diagnóstico precoce e o tratamento correto e oportuno são os meios mais adequados para reduzir a gravidade e o risco de morte por malária. Como os sinais e sintomas são pouco específicos, o diagnóstico clínico da malária não é preciso. Por causa disso, é importante a confirmação por meio de exames laboratoriais.

Medicamentos como a primaquina e tafenoquina atuam principalmente sobre os hipnozoítos, que são formas do protozoário que permanecem nas células do fígado em estado de dormência, sem invadir a corrente sanguínea, podendo voltar à atividade e gerar recaídas. Ao destruí-los, esses medicamentos ajudam a prevenir o ressurgimento de manifestações clínicas da malária. Já os medicamentos como a cloroquina têm efeito sobre os estágios sanguíneos da doença, sendo importante para a cura clínica de pacientes.



Conforme o Guia de Tratamento da Malária no Brasil (2021), a primaquina, entre demais medicamentos recomendados, é o único medicamento disponível que tem atividade contra os parasitos na forma dormente. Atualmente, a primaquina é administrada durante sete dias, sem testagem prévia de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

A G6PD é uma enzima, ou seja, trata-se de uma proteína que desempenha um papel importante na sobrevivência dos glóbulos vermelhos. Quando há deficiência de G6PD juntamente à infecção por algum parasita do gênero *Plasmodium*, aumenta a necessidade de atuação dessa enzima em um período limitado de tempo. Sendo assim, com esse déficit, os glóbulos vermelhos são destruídos. A deficiência de G6PD afeta aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo, e sua frequência varia de 5% a 25% em locais onde a malária é frequente, como África, Oriente Médio e Ásia.

Pacientes com deficiência de G6PD, isto é, com atividade da enzima abaixo de 30% do normal,

estão significativamente mais suscetíveis à ocorrência de Anemia Hemolítica Aguda (AHA) - causada pela queda massiva no número de glóbulos vermelhos - durante o tratamento com o medicamento avaliado. O risco de anemia devido à destruição dessas células varia de acordo com a dose de tafenoquina administrada e do grau de atividade da enzima G6PD. Nesse sentido, essas manifestações sanguíneas podem ser mínimas em pessoas com graus mais leves da deficiência ou levar a um episódio de AHA potencialmente fatal no caso de pessoas com menos de 10% da atividade dessa enzima. Por isso, a verificação prévia dessa deficiência é um elemento importante para a condução do tratamento de malária com tafenoquina de forma segura.

Tecnologias em saúde avaliadas: tafenoquina e teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

A demanda pela incorporação dessas tecnologias é originária do Departamento de Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (DEDT/SVSA/MS). Com base nela, foram analisadas evidências científicas e realizadas avaliações econômicas e do impacto dessas incorporações para o orçamento do SUS.

As evidências científicas analisadas demonstraram que o uso da tafenoquina reduziu o número de recaídas por *P. vivax* em comparação com o uso de nenhum tratamento para diminuição dos hipnozoítos. Não foram observadas diferenças significativas entre tafenoquina e a adoção de nenhum tratamento anti-hipnozoíto quanto à ocorrência de mortes e de Eventos Adversos (EAs). Além disso, verificou-se pouca ou nenhuma diferença na ocorrência geral de EAs entre o tratamento apenas com cloroquina e o tratamento com tafenoquina e cloroquina.

A tafenoquina também não apresentou diferença significativa em comparação com a primaquina em relação aos seguintes aspectos: EAs, eficácia terapêutica e prevenção de recaídas. Logo, de maneira geral, a tafenoquina pode ser considerada tão eficaz e segura quanto a primaquina.

Quanto ao teste para avaliação quantitativa da atividade da enzima G6PD, viu-se que ele foi capaz de detectar a deficiência em 95% das pessoas que de fato a possuem e apresentou resultados negativos para 95% das pessoas sem a deficiência. Não houve diferenças significativas no que diz respeito à origem da amostra de sangue, isto é, os resultados foram semelhantes para amostras de origem capilar (de vasos sanguíneos mais finos e superficiais) e de sangue venoso (de veias de maior calibre). Ou seja, o teste mostrou-se adequado para confirmar a atividade da enzima, bem como a sua deficiência, o que reduz a chance de expor pacientes com deficiência de G6PD ao risco de AHA devido ao uso de tafenoquina.

Em termos econômicos, as análises demonstraram que, em comparação com a terapia vigente (uso de primaquina sem realização do teste), o uso da tafenoquina no tratamento de

pacientes com testagem de G6PD normal será custo-efetivo no Brasil. Ou seja, a relação entre os custos e os resultados do uso do medicamento mostrou-se favorável à tafenoquina, devido às reduções de morte de células do sangue e melhorias no alcance da cura via tratamento de dose única. Dito de outro modo, a incorporação da tafenoquina e do teste quantitativo da atividade da G6PD poderia resultar em benefícios econômicos ao melhorar resultados de saúde na população no tratamento da malária no Brasil com maior segurança. Isso porque o medicamento mostrou-se eficaz e seguro e a disponibilidade de um teste de G6PD na triagem de pacientes encaminhados para tratamento de malária pode prevenir os EAs ligados ao tratamento com tafenoquina em pacientes com deficiência dessa enzima.

Por fim, viu-se que o impacto da possível incorporação das duas tecnologias para o orçamento público seria de R\$ 31,3 milhões em cinco anos. Se for levada em conta a distribuição progressiva dos testes para os estados de acordo com a quantidade de casos, esse valor pode ser reduzido para R\$ 27,3 milhões ao longo de cinco anos.

Perspectiva do Paciente

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 13/02/2023 a 26/02/2023. Duas pessoas se inscreveram, contudo, não deram seguimento ao processo por serem gestores. Sendo assim, não ocorreu o relato da Perspectiva do Paciente.

Recomendação inicial

O Comitê de Medicamentos recomendou a incorporação da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para confirmação diagnóstica. Esse tema foi discutido durante a 117ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 28 e 29 de março de 2023. Na ocasião, o Comitê levou em conta principalmente a ausência de tecnologias no horizonte tecnológico para o tratamento da malária, os resultados de um estudo que avaliou a implementação da tafenoquina e teste G6PD, oferecendo dados sobre a capacitação das equipes, o uso correto das tecnologias e a possibilidade de ocorrência de reações adversas. Além disso, foram tomados em consideração outras constatações, tais como as seguintes: o uso do medicamento em dose única melhora a adesão e a efetividade do tratamento, a incorporação de uma nova droga representa um avanço na ampliação da relação de medicamentos para malária; e que o uso da tafenoquina em pacientes com mais de 70% da atividade da enzima representa uma segurança maior na utilização da droga, ainda que isso represente um aumento de custos para o sistema de saúde.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 7, durante 20 dias, no período de 19/4/2023 a 8/5/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Durante a Consulta Pública nº 7, foram recebidas duas contribuições técnico-científicas e nenhuma contribuição sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

De modo geral, as contribuições técnico-científicas concordaram com a recomendação inicial da Conitec e afirmaram que a tafenoquina apresenta a mesma eficácia e segurança que a primaquina quando administrados em pessoas sem a deficiência de G6PD. Além disso, foi colocado que o medicamento teria como vantagem adicional a maior adesão ao tratamento por ser de dose única. Quanto aos aspectos econômicos, as contribuições consideraram que, como o número de casos da doença é baixo, não haveria um alto impacto orçamentário para o SUS.

Recomendação final

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 119ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de maio de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para confirmação diagnóstica. Não foram apresentados elementos na consulta pública que pudessem alterar a recomendação inicial.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para confirmação diagnóstica.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).