



Brasília, DF | Junho de 2025

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 1010

**Tafenoquina para tratamento de malária vivax**

2025 Ministério da Saúde.

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

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

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Coordenação: Luiza Lena Bastos- GHS

Alexandre Vilhena– Universidade do Estado do Amazonas

Ana Carolina Carioca da Costa – Fundação Oswaldo Cruz

Ana Clara de Moraes – Universidade Federal de Juiz de Fora

Angela Devine- University of Melbourne

Djane Baía- Universidade Nilton Lins

Henry Peixoto– Universidade de Brasília

Ivan Zimmermann – Universidade de Brasília

José Diego de Brito Sousa– Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado

Marcelo Brito– Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado

Márcia Gisele Santos da Costa – Instituto Nacional de Cardiologia

Márcia Pinto – Coordenação – Fundação Oswaldo Cruz

Marcus VG Lacerda– Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado

Vanderson Sampaio– Instituto todos pela saúde (itps)

Wuelton Monteiro– Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Viviane Del Lama Cardoso Salas- CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Barbosa- CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Perspectiva do Paciente**

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Marina Kuebler Silva- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

### **Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública**

Nayra Thamires Alves Ramos - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

**Revisão**

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SECTICS/MS  
Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS  
Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

**Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS  
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

**Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS  
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico - Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos

para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## SIGLAS

ACT: terapia combinada à base de artemisinina

AHA: Anemia hemolítica aguda

AL: Arteméter 20 mg + Lumefantrina 120mg

Anvisa: Agência de Vigilância sanitária

ARIMA: Autoregressive Integrated Moving Average

ASMQ: Artesunato 25mg+ Mefloquina 50mg

Conitec: Comissão nacional de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde

CQ: Cloroquina

DALYs: anos de vida ajustados por incapacidade

DSHW: Double-Seasonal Holt-Winters

ETS: Exponential smoothing state space

G6PD: Glicose-6-fosfato desidrogenase

G6PDd: deficiente da enzima Glicose-6-fosfato desidrogenase

IPA: Incidência parasitária anual

MAPE: Mean Absolute Percentage Error.

PNCM: Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária

PICOS: paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "Study type" [tipo de estudo]

PSA: análise de sensibilidade probabilística

PQ: Primaquina

SUS: Sistema Único de Saúde no Brasil

TBATS: modelo de espaço de estado de suavização exponencial com transformação Box-Cox

TQ: Tafenoquina

## Sumário

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 1.       | <b>APRESENTAÇÃO .....</b>  | 14 |
| 2.       | <b>CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>  | 14 |
| 3.       | <b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>  | 15 |
| 4.       | <b>INTRODUÇÃO .....</b>  | 19 |
| 4.1.     | <b>Aspectos epidemiológicos e clínicos da malária vivax em crianças.....</b>   | 19 |
| 4.2.     | <b>Diagnóstico .....</b>   | 20 |
| 4.3.     | <b>Atenção e cuidados da condição clínica no SUS .....</b>   | 20 |
| 4.3.1.   | <b>Tratamento da malária .....</b>   | 20 |
| 4.4.     | <b>Histórico de recomendações da Conitec .....</b>   | 24 |
| 5.       | <b>FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....</b>  | 24 |
| 5.1.     | <b>Preço proposto para incorporação.....</b>   | 26 |
| 5.2.     | <b>Aspectos Regulatórios .....</b>   | 27 |
| 6.       | <b>EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>   | 27 |
| 6.1.     | <b>Perguntas da Pesquisa .....</b>   | 27 |
| 6.2.     | <b>Estratégia de busca .....</b>   | 28 |
| 6.3.     | <b>Síntese e certeza das evidências .....</b>  | 29 |
| 6.3.1.   | <b>Pergunta 1: A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax em maiores de 35 kg? .....</b>   | 29 |
| 6.3.1.1. | <b>Parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por seis meses.....</b>  | 33 |
| 6.3.1.2. | <b>Eventos adversos graves.....</b>  | 35 |
| 6.3.1.3. | <b>Qualquer evento adverso .....</b>   | 38 |
| 6.3.1.4. | <b>Certeza das evidências (GRADE) para a primeira pergunta.....</b>  | 40 |
| 6.3.2.   | <b>Para a pergunta 2: ATQ 100 mg em dose única é eficaz e segura para a cura da malária vivax em crianças com peso entre &gt; 10 a ≤ 20 Kg (dois comprimidos de suspensão de 50 mg)? .....</b> | 41 |
| 6.3.2.1. | <b>Parasitemia recorrente de Plasmodium vivax por quatro meses e eventos adversos.....</b>   | 43 |
| 6.3.3.   | <b>Para a pergunta 3: ATQ 200 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical da malária vivax com peso entre &gt; 20 a ≤ 35 Kg (quatro comprimidos para suspensão de 50 mg)? .....</b>   | 44 |
| 6.3.3.1. | <b>Parasitemia recorrente de Plasmodium vivax em 4 meses e eventos adversos.....</b>   | 45 |
| 6.3.4.   | <b>Para a pergunta 4: A TQ e a testagem G6PD são viáveis de serem implementadas para o tratamento da malária vivax no Sistema Único de Saúde no Brasil (SUS)? .....</b>                        | 45 |
| 7.       | <b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....</b>  | 50 |
| 7.1.1.   | <b>O impacto da cura radical.....</b>  | 54 |
| 7.1.2.   | <b>Deficiência de G6PD e risco hemolítico.....</b>   | 56 |

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>7.1.3.</b>     | <i>Custos</i> .....   | 56 |
| <b>7.1.4.</b>     | <i>DALYs</i> .....  | 58 |
| <b>7.1.5.</b>     | <i>Análises</i> .....   | 59 |
| <b>7.1.6.</b>     | <i>Resultados</i> .....   | 59 |
| <b>7.2.</b>       | <i>Impacto orçamentário das tecnologias propostas</i> .....   | 63 |
| <b>7.2.1.</b>     | <i>Comparadores e cenários</i> .....  | 64 |
| <b>7.2.2.</b>     | <i>Limiares de deficiência da enzima G6PD</i> .....   | 66 |
| <b>7.2.3.</b>     | <i>Estimativa da população elegível</i> .....   | 66 |
| <b>7.2.4.</b>     | <i>Previsão do número de casos diagnosticados de malária vivax na Amazônia Brasileira</i> .....   | 67 |
| <b>7.2.5.</b>     | <i>Tratamento para recorrência entre 5 e 60 dias</i> .....  | 68 |
| <b>7.2.5.1.</b>   | <i>Análise de custo direto</i> .....  | 68 |
| <b>7.2.5.2.</b>   | <i>Custo do diagnóstico da deficiência por G6PD e do regime de tratamento com a tafenoquina</i> .....   | 68 |
| <b>7.2.5.3.</b>   | <i>Custo direto do tratamento farmacológico</i> .....   | 68 |
| <b>7.2.5.4.</b>   | <i>Custo direto médio da hospitalização</i> .....   | 69 |
| <b>7.2.5.5.</b>   | <i>Taxa de difusão: cenários para a compra de tiras reagentes e a realização de tratamentos de malária vivax com a tafenoquina e primaquina</i> ..... | 70 |
| <b>7.2.5.6.</b>   | <i>Cálculo do impacto orçamentário incremental</i> .....  | 71 |
| <b>7.2.5.7.</b>   | <i>Análise de incerteza</i> .....   | 71 |
| <b>7.2.5.7.1.</b> | <i>Análise de sensibilidade</i> .....   | 71 |
| <b>7.2.5.7.2.</b> | <i>Processo de validação</i> .....  | 71 |
| <b>7.3.</b>       | <i>Resultados</i> .....   | 72 |
| <b>7.3.1.</b>     | <i>Previsão do número de casos de malária vivax por estado da Amazônia Brasileira</i> .....   | 72 |
| <b>7.3.2.</b>     | <i>Estimativa de pessoas atendidas na Amazônia Brasileira: teste STANDARD™ G6PD e regimes de tratamento com primaquina e tafenoquina</i> .....        | 76 |
| <b>7.3.2.1.</b>   | <i>Cenário de incorporação da tafenoquina e do teste STANDARDTM G6PD</i> .....  | 77 |
| <b>7.3.3.</b>     | <i>Impacto orçamentário total</i> .....   | 78 |
| <b>7.3.3.1.1.</b> | <i>Análise de incerteza Análise de sensibilidade</i> .....  | 81 |
| <b>8.</b>         | <b>RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS</b> .....   | 83 |
| <b>9.</b>         | <b>MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO</b> .....   | 83 |
| <b>10.</b>        | <b>PERSPECTIVA DO PACIENTE</b> .....  | 84 |
| <b>11.</b>        | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....   | 84 |
| <b>12.</b>        | <b>DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL</b> .....   | 86 |
| <b>13.</b>        | <b>RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC</b> .....   | 87 |
| <b>14.</b>        | <b>CONSULTA PÚBLICA</b> .....   | 87 |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| <b>15.</b> | <b>DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO FINAL .....</b>     | <b>90</b>  |
| <b>16.</b> | <b>RETIFICAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....</b> | <b>90</b>  |
| <b>17.</b> | <b>RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....</b>                 | <b>91</b>  |
| <b>18.</b> | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                   | <b>91</b>  |
| <b>19.</b> | <b>Apêndice 1 .....</b>                                   | <b>96</b>  |
| <b>20.</b> | <b>Apêndice 2 .....</b>                                   | <b>100</b> |
| <b>21.</b> | <b>Apêndice 3 .....</b>                                   | <b>101</b> |
| <b>22.</b> | <b>Apêndice 4 .....</b>                                   | <b>107</b> |

## Figuras

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1:</b> Fluxograma de seleção dos estudos para responder à Pergunta 1 (A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?) .....   | 30 |
| <b>Figura 2:</b> Forest plot comparando TQ 300 mg em dose única a nenhum tratamento anti-hipnozoítas para o desfecho parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> em até 180 dias .....   | 34 |
| <b>Figura 3:</b> Forest plot comparando TQ 300 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> em até 180 dias. ....   | 34 |
| <b>Figura 4:</b> Forest plot comparando TQ 300 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> em até 180 dias. ....   | 35 |
| <b>Figura 5:</b> Forest plot comparando TQ 300 mg em dose única e nenhum tratamento anti-hipnozoítos para o desfecho número de eventos adversos graves. ....   | 36 |
| <b>Figura 6:</b> Forest plot comparando TQ 300 mg em dose única e Primaquina para o desfecho número de eventos adversos grave. ....  | 37 |
| <b>Figura 7:</b> Forest plot comparando TQ 30 mg em dose única ao tratamento com Primaquina para o desfecho parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> em até 180 dias. ....  | 37 |
| <b>Figura 8:</b> Fluxograma de seleção dos estudos para responder à Pergunta 2 e 3. ....   | 42 |
| <b>Figura 9:</b> Fluxograma de seleção dos estudos para responder à Pergunta 2 1.1.1. (A TQ e a testagem G6PD são viáveis de serem implementadas para o tratamento da malária vivax no SUS?) .....   | 46 |
| <b>Figura 10:</b> Diagrama do modelo de árvore de decisão para homens > 10 kg a < 35 kg que foram diagnosticados com malária vivax para a prática atual e a estratégia da TQ pediátrica. Observe que todos os homens > 35 kg passariam pelo caminho da estratégia da TQ pediátrica. ....   | 52 |
| <b>Figura 11:</b> Diagrama do modelo de árvore de decisão para mulheres > 10 kg a < 35 kg que foram diagnosticadas com malária vivax para a prática atual e a estratégia da TQ pediátrica. Observe que todas as mulheres > 35 kg passariam pelo caminho da estratégia de TQ pediátrica. ....   | 53 |
| <b>Figura 12:</b> Diagramas de tornado para os dez parâmetros mais impactantes das análises de sensibilidade unidirecionais. A) Custos incrementais para a estratégia de tafenoquina pediátrica em comparação com a estratégia de triagem de prática atual. B) Anos de vida ajustados por incapacidade evitados para a estratégia de tafenoquina pediátrica em comparação com a estratégia de triagem de prática atual. .... | 60 |
| <b>Figura 13:</b> Gráfico de dispersão dos resultados da análise de sensibilidade probabilística para a comparação entre a estratégia de tafenoquina pediátrica e a prática atual no plano de custo-efetividade. Oito pontos discrepantes não são mostrados aqui. ....   | 62 |
| <b>Figura 14:</b> Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para a estratégia de tafenoquina pediátrica em comparação com a prática atual. ....   | 62 |
| <b>Figura 15:</b> Número de casos confirmados trimestralmente de malária por <i>P. vivax</i> de 2013 a 2023 em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos nos estados da Amazônia Brasileira. ....  | 73 |
| <b>Figura 16:</b> Número de casos confirmados trimestralmente de malária por <i>P. vivax</i> observado e projeções em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos nos estados de Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão e Mato Grosso, 2013/1 a a 2029/4....  | 75 |
| <b>Figura 17:</b> Diagrama de Tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística. Opção: com escalonamento...82  |    |

## Tabelas

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1:</b> Algoritmo de tratamento da malária vivax com primaquina ou tafenoquina ou cloroquina exclusivamente. ....   | 21 |
| <b>Tabela 2:</b> Doses preconizadas por idade e peso para os que fazem uso de Primaquina ou Tafenoquina em casos novos de malária .....  | 22 |
| <b>Tabela 3:</b> Apresentação do medicamento na forma de comprimidos para Suspensão de 50 mg.....  | 24 |
| <b>Tabela 4:</b> Apresentação do medicamento na forma de comprimidos revestidos de 150 mg. ....  | 24 |
| <b>Tabela 5:</b> Doses de Tafenoquina recomendadas.....  | 25 |
| <b>Tabela 6:</b> Preço da tecnologia proposta.....   | 26 |
| <b>Tabela 7:</b> Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "Study type" [tipo de estudo] ). .....   | 27 |
| <b>Tabela 8:</b> Estratégias de busca realizadas para seleção de evidências. ....  | 28 |
| <b>Tabela 9:</b> Razões para exclusão após leitura do texto completo. ....   | 30 |
| <b>Tabela 10:</b> Estudos incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 1 (A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?).....  | 32 |
| <b>Tabela 11:</b> Avaliação de vieses para ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 1 (A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?).                                   | 33 |
| <b>Tabela 12:</b> Avaliação de vieses para ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 1 (A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?) ..... | 33 |
| <b>Tabela 13:</b> Eventos adversos graves comparando TQ 30 mg em dose única a nenhum tratamento anti-hipnozoítas.....  | 36 |
| <b>Tabela 14:</b> Eventos adversos graves comparando TQ 30 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> em até 180 dias. ....   | 37 |
| <b>Tabela 15:</b> Qualquer evento adverso comparando TQ 30 mg em dose única a nenhum tratamento anti-hipnozoítas. ....   | 38 |
| <b>Tabela 16:</b> Eventos adversos graves comparando TQ 30 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> em até 180 dias. ....   | 39 |
| <b>Tabela 17:</b> Eventos adversos graves comparando TQ 30 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> em até 180 dias. ....   | 40 |
| <b>Tabela 18:</b> Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 1 comparando tafenoquina a nenhum tratamento anti-hipnozoítas.....  | 40 |
| <b>Tabela 19:</b> Tafenoquina comparado a primaquina para malária vivax. ....  | 41 |
| <b>Tabela 20:</b> Razões para exclusão após leitura do texto completo. ....  | 42 |
| <b>Tabela 21:</b> Característica do estudo incluído para a pergunta 2.....   | 43 |
| <b>Tabela 22:</b> Avaliação de vieses para ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 2 (A TQ 100 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?) ..... | 43 |
| <b>Tabela 23:</b> Quaisquer eventos adversos encontrados nos estudos com Tafenoquina 100mg.....  | 43 |
| <b>Tabela 24:</b> Característica do estudo incluído para a pergunta 3.....   | 44 |
| <b>Tabela 25:</b> Quaisquer eventos adversos encontrados nos estudos com TQ 200mg. ....  | 45 |
| <b>Tabela 26:</b> Característica do estudo incluído para a Pergunta 4.....   | 46 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 27:</b> Avaliação de vieses do estudo observacional incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 4.   | 47 |
| <b>Tabela 28:</b> Características do modelo de análise de custo-efetividade   | 50 |
| <b>Tabela 29:</b> Estratégias utilizadas com doses baseadas nos pesos   | 54 |
| <b>Tabela 30:</b> Parâmetros de probabilidade do modelo e fontes  | 54 |
| <b>Tabela 31:</b> Parâmetros e fontes de custo do modelo. Todos os custos são listados em Real brasileiro de 2023. Caixas brancas são entradas do modelo, enquanto caixas cinzas são custos por paciente calculados usando essas entradas.  | 57 |
| <b>Tabela 32:</b> Parâmetros do modelo para anos de vida ajustados por incapacidade e fontes  | 58 |
| <b>Tabela 33:</b> Resultados do caso base por pessoa para custos em reais de 2023, anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) e razão de custo-efetividade incremental (RCEI)  | 59 |
| <b>Tabela 34:</b> Custos, anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) e resultados incrementais para o caso base (desconto de 5%), desconto de 0% e desconto de 10% por pessoa em reais brasileiros de 2023 para a comparação entre a prática atual e a estratégia pediátrica com tafenoquina                                   | 61 |
| <b>Tabela 35:</b> Custos médios, anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) e resultados da razão custo-efetividade incremental (ICER), incluindo intervalos de credibilidade de 95% da análise de sensibilidade probabilística para a comparação entre a estratégia de <i>tafenoquina pediátrica</i> e a <i>prática atual</i> | 61 |
| <b>Tabela 36:</b> Parâmetros do modelo de análise de impacto orçamentário para a ampliação do uso do teste STANDARDTM G6PD para pacientes elegíveis ao regime com primaquina e incorporação da tafenoquina com o uso do teste STANDARDTM G6PD, conforme faixas de peso e de idade   | 64 |
| <b>Tabela 37:</b> Preços por tratamento   | 69 |
| <b>Tabela 38:</b> Desempenho dos modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS em termos do erro percentual absoluto médio para os dados de treinamento (n=36, 2013/1 a 2021/4) e validação (n=8, 2022/1 a 2023/4)   | 74 |
| <b>Tabela 39:</b> Projeção do número de pessoas atendidas de acordo com cenários de incorporação: sem ampliação e com ampliação da testagem de deficiência de G6PD para pacientes elegíveis ao regime com PQ, Amazônia Brasileira. Opção: sem escalonamento   | 76 |
| <b>Tabela 40:</b> Projeção do número de pessoas atendidas de acordo com cenários de incorporação: sem ampliação e com ampliação da testagem de deficiência de G6PD para pacientes elegíveis ao regime com PQ, Amazônia Brasileira. Opção: com escalonamento   | 77 |
| <b>Tabela 41:</b> Projeção do número de pessoas atendidas de acordo com cenários de incorporação: regime com tafenoquina (50 mg e 150 mg) e testagem de deficiência de G6PD na Amazônia Brasileira. Opção: sem escalonamento  | 77 |
| <b>Tabela 42:</b> Projeção do número de pessoas atendidas de acordo com cenários de incorporação: regime com tafenoquina (50 mg e 150 mg) e testagem de deficiência de G6PD, Amazônia Brasileira. Opção: com escalonamento  | 78 |
| <b>Tabela 43:</b> Impacto orçamentário total da ampliação da testagem da deficiência da enzima G6PD para pacientes elegíveis ao regime de tratamento com primaquina e incorporação da testagem G6PD seguida do regime de tratamento da tafenoquina, Amazônia Brasileira. Opção: sem escalonamento                                   | 78 |
| <b>Tabela 44:</b> Impacto orçamentário total da ampliação da testagem da deficiência da enzima G6PD para pacientes elegíveis ao regime de tratamento com primaquina e incorporação da testagem G6PD seguida do regime de tratamento da tafenoquina, Amazônia Brasileira. Opção: com escalonamento                                   | 79 |
| <b>Tabela 45:</b> Impacto orçamentário incremental da ampliação da testagem de deficiência da enzima G6PD e do uso da tafenoquina na Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: sem escalonamento  | 79 |
| <b>Tabela 46:</b> Impacto orçamentário incremental da ampliação da testagem de deficiência da enzima G6PD e do uso da tafenoquina, Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: com escalonamento  | 80 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 47:</b> Detalhamento dos custos: cenário de referência, Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: sem escalonamento. ....         | 80 |
| <b>Tabela 48:</b> Detalhamento dos custos: cenário alternativo, Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: sem escalonamento. ....           | 80 |
| <b>Tabela 49:</b> Detalhamento dos custos: cenário de referência, Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: com escalonamento. ....         | 81 |
| <b>Tabela 50.</b> Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 22/2025 - Tafenoquina para o tratamento da malária por P.vivax..... | 88 |

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas sobre eficácia e segurança, avaliação econômica e de viabilidade da tafenoquina (TQ) para tratamento da malária por *Plasmodium vivax* em crianças. A TQ para maiores de 16 anos, na apresentação de comprimidos revestidos de 150 mg, assim como o teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), foram recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) em 06 de junho de 2023. Nesta incorporação, utilizou-se como critério as informações que até então estavam disponíveis em bula e nos estudos científicos. A TQ deveria ser utilizada por maiores de 16 anos, mulheres não grávidas e não lactantes e indivíduos com atividade enzimática da G6PD acima de 70% confirmado por meio de teste validado. Contudo, posteriormente, a bula foi atualizada e houve uma substituição do critério de idade (16 anos) para o de peso  $> 35$  kg. Paralelamente, foi registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a formulação pediátrica da TQ em sua forma farmacêutica de comprimido para suspensão com indicação de uso em pacientes a partir de 2 anos com peso entre 10 kg e 35 kg. Esta nova apresentação é objeto da presente demanda, que foi submetida pelo Departamento de Doenças Transmissíveis - DEDT/SVSA/MS à Conitec, com estudos elaborados pela *Medicines for Malaria Venture* (MMV) em parceria com o Ministério da Saúde (MS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Tafenoquina (TQ)

**Indicação:** Cura radical (prevenção de recidiva) de malária por *Plasmodium vivax*, em pacientes com 2 anos de idade ou mais, com peso  $> 10$  Kg a  $\leq 35$  Kg (TQ comprimidos para suspensão de 50 mg) e maiores de 35 kg (TQ em comprimidos revestidos de 150 mg) e com atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)  $\geq 70\%$ , que estejam recebendo cloroquina (CQ) como terapia para a infecção aguda por *P. vivax*.

**Demandante:** Departamento de Doenças Transmissíveis - DEDT/SVSA/MS.

**Introdução:** A malária é uma doença infecciosa parasitária aguda causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. Em 2022, cerca de 249 milhões de casos ocorreram e muitas pessoas, sobretudo crianças menores de 5 anos, estavam sob risco de ter malária em 84 áreas (incluindo o território da Guiana Francesa). No Brasil, no mesmo ano, foram reportados 131.224 casos e 62 mortes, sendo a malária comum em crianças, principalmente entre 1 e 4 anos. A malária em crianças é significativamente importante devido às altas causas de morbimortalidade associadas, principalmente em menores de 5 anos, sendo a anemia grave, um importante fator de morbidade, associado a malária vivax. A maioria dos casos de malária no Brasil se deve ao *Plasmodium vivax*. O *P. vivax* possui características biológicas e genéticas próprias, entre elas destaca-se a presença de formas parasitárias hepáticas dormentes, chamadas de hipnozoítos, que são responsáveis pelo reaparecimento da malária meses ou anos mais tarde. A reativação dos hipnozoítos é responsável pelo aumento da transmissão e contribuição da carga de casos clínicos maior em crianças. Portanto, a cura radical, que consiste na eliminação das formas hepáticas, é necessária. No Brasil, para a cura radical é indicado o tratamento com primaquina (PQ) e, mais recentemente, com TQ. Originalmente, a TQ (comprimidos revestidos de 150 mg) era indicada para maiores de 16 anos independente do peso. Entretanto, recentemente houve uma alteração na bula da medicação, que definiu que a essa apresentação pode ser utilizada por indivíduos com peso igual ou superior a 35 kg, desde que atentado aos outros critérios do algoritmo de tratamento, que incluem, mulheres não grávidas ou não lactantes e com atividade enzimática da G6PD acima de 70% confirmado por meio de teste validado. Além disso, foi registrada na Anvisa a TQ pediátrica, comprimidos para suspensão para uso em maiores de 2 anos de idade e com peso  $> 10$  Kg a  $\leq 35$  Kg. A nova formulação de TQ e a alteração do critério de sua prescrição no Sistema Único da Saúde (SUS) são fundamentais para otimização da administração e melhor adesão ao tratamento de malária vivax. A TQ pode ajudar na redução da morbimortalidade associada à malária em crianças, além de ajudar o país na obtenção das metas globais de eliminação da malária.

**Perguntas:**

- 1) A tafenoquina de 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária por *P. vivax* em maiores de 35 kg?
- 2) A tafenoquina de 100 mg em dose única é eficaz e segura para a cura da malária por *P. vivax* em crianças com peso entre  $> 10$  a  $\leq 20$  Kg (dois comprimidos para suspensão de 50 mg)?
- 3) A tafenoquina de 200 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical da malária por *P. vivax* com peso entre  $> 20$  a  $\leq 35$  Kg (quatro comprimidos para suspensão de 50 mg)?
- 4) A tafenoquina e a testagem G6PD são viáveis de serem implementadas para o tratamento da malária por *P. vivax* no SUS?

**Evidências clínicas:** Para a pergunta 1 foram recuperados 1.102 artigos, mas somente cinco foram incluídos para avaliação. Para desfecho de eficácia, a parasitemia recorrente durante um acompanhamento de seis meses promoveu uma redução nas infecções recorrentes em comparação com nenhum tratamento anti-hipnozoíto (RR 0,43, IC 95% 0,35 a 0,53) e uma única dose de 300 mg de TQ possui efeito semelhante a PQ na prevenção das recidivas por *P. vivax* em até 180 dias (RR: 1,06; IC95:0,90–1.23). Não houve mortes relatadas em nenhum dos ensaios durante o acompanhamento. Uma única dose de 300 mg de TQ possui efeito semelhante a PQ em relação ao risco de eventos adversos (EAs) (RR: 0,77; IC95%: 0,12–4,88). Queda no nível de hemoglobina (RR: 1,04, IC95%: 1,01 a 1,06; p= 0,035) é um risco evidente entre os que receberam TQ, enquanto prolongamento do QT (RR: 0,97, IC95%: 0,94 a 0,99; p= 0,005) nos que receberam exclusivamente CQ. Não foram encontradas diferenças significativas entre o número de EAs graves causados entre TQ e PQ. Os participantes que receberam PQ tiveram mais chances de apresentar anemia, alteração do intervalo QT, metahemoglobinemia e anemia hemolítica aguda. A TQ não apresentou diferença em relação ao número de qualquer EA quando comparado a nenhum tratamento anti-hipnozoíto. A TQ não apresentou diferença em relação ao número de qualquer EA quando comparado ao tratamento com PQ. Para a pergunta 1 o GRADE comparando TQ a nenhum

tratamento anti-hipnozoíta apresentou evidência moderada para o desfecho parasitemia recorrente, baixa para EAs graves e alto para qualquer evento adverso. Já comparando TQ a PQ avaliando exclusivamente os ensaios clínicos randomizados, evidência moderada foi encontrada para o desfecho parasitemia recorrente e EAs graves e alto para qualquer EA. Para as perguntas 2 e 3 foram recuperados 1.102 artigos, mas somente um foi incluído para avaliação. A parasitemia recorrente de *P. vivax* em 4 meses se assemelhou ao da dose eficaz para adolescentes e adultos (300 mg), assim com os aspectos farmacocinéticos da droga. Fosfatase alcalina sanguínea aumentada foi evidenciado com EA em um paciente dos 14 avaliados que receberam 100 mg e dez EAs quaisquer foram evidenciados. Nenhum EA grave ocorreu entre os que receberam 200 mg e dez EAs quaisquer foram evidenciados. Os estudos recuperados para responder a pergunta 4 mostram que o teste quantitativo de G6PD antes da administração de TQ foi operacionalmente viável, com alta adesão ao algoritmo de tratamento em duas cidades brasileiras; o treinamento para algoritmo de tratamento da TQ apoiou a implantação eficaz das novas ferramentas e aumentou a conscientização sobre a necessidade da farmacovigilância; a embalagem de TQ é valorizada pelos usuários, embora volumosa para uso em campo; os profissionais de saúde associam a necessidade de teste de G6PD com TQ, mas nem sempre com PQ; a maioria dos pacientes entende a necessidade do teste de G6PD; há uma curva de aprendizado acentuada na realização de testes G6PD; há desafios do teste de G6PD no campo; os profissionais de saúde conhecem os principais sinais de hemólise; os pacientes têm diferentes interpretações/percepções quanto aos sinais de hemólise; o treinamento prático é necessário em condições do mundo real; há necessidade de sessões de treinamento mais longas e interativas e são necessárias a utilização de materiais educacionais de conteúdo acessível aos pacientes.

**Avaliação econômica:** Comparado ao cenário atual de uso da primaquina, sem o uso de testagem G6PD. Os resultados do modelo sugerem que expandir a prescrição de TQ para aqueles que pesam  $> 10$  a  $\leq 35$  kg será custo-efetivo. A estratégia com tafenoquina pediátrica tem uma probabilidade de 80.6% ser custo efetiva. Isso é atribuível à efetividade da TQ em comparação com a PQ devido à redução no número de comprimidos e a forma farmacêutica oro-dispersível para o público infantil. Como a estratégia da TQ pediátrica evitou DALYs, enquanto economizava custos, ela dominou a prática atual, então um ICER não foi calculado.

**Análise de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário da incorporação do teste quantitativo STANDARD TM G6PD seguido da TQ e ampliação da testagem aos pacientes elegíveis ao tratamento com PQ seria de R\$ 22,1 milhões em cinco anos, no cenário alternativo para a opção sem escalonamento. A proposta que sugere uma incorporação escalonada reduz o impacto para R\$ 19,5 milhões, ou seja, uma redução de R\$ 2,7 milhões ao longo de cinco anos.

**Recomendações internacionais:** Não há recomendações ou uso internacional.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico para a cura radical de malaria por *Plasmodium vivax* em pacientes com 2 (dois) anos ou mais, com peso  $> 10$  Kg a  $\geq 20$  Kg e com atividade da enzima G6PD  $\geq 70\%$ , que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda por *P. vivax*.

**Considerações finais:** comparando TQ a nenhum tratamento anti-hipnozoíta, evidência moderada foi encontrada para o desfecho parasitemia recorrente, baixa para EAs graves e alto para qualquer EA. Já comparando TQ a PQ avaliando exclusivamente os ensaios clínicos randomizados, evidência moderada foi encontrada para o desfecho parasitemia recorrente e EAs graves e alto para qualquer EA. A parasitemia recorrente de *P. vivax* em 4 meses para os menores de 16 anos em uso de TQ nas concentrações de 100mg e 200mg se assemelhou ao da dose eficaz para adolescentes e adultos (300mg), assim com os aspectos farmacocinéticos da droga. O perfil de segurança dos dois tratamentos foi semelhante e ambos causaram declínios no nível de hemoglobina, no entanto de fácil manejo, entre os pacientes com atividade normal da enzima G6PD. Os resultados do estudo de viabilidade TRuST indicam que em condições reais a adesão ao uso do teste STANDARD™ G6PD antes do tratamento com TQ foi maior que com o tratamento para PQ diária e que, em geral, o teste foi capaz de classificar os pacientes elegíveis para primaquina e tafenoquina. A análise qualitativa do estudo QualiTRuST mostra que a falta de conscientização sobre a importância da realização do teste antes do início do tratamento, foi identificada como uma importante barreira para sua implementação. Um aspecto positivo demonstrado por parte dos profissionais de saúde foi que a consolidação do conhecimento pode ser alcançada com o uso na prática. Quanto ao uso da TQ os estudos destacaram sua comodidade posológica como um ponto muito positivo tanto para pacientes quanto para os profissionais de saúde, aumentando a percepção de adesão e consequente redução de abandono do tratamento. Comparado ao uso atual da TQ para aqueles pesando  $> 10$  a  $\leq 35$  kg será custo-efetivo no Brasil. Isso é atribuível à eficácia relativa da TQ em comparação com a PQ devido ao seu tratamento de dose única. O impacto orçamentário da incorporação do teste quantitativo STANDARD TM G6PD seguido da TQ e ampliação da testagem aos pacientes elegíveis ao tratamento com PQ seria de R\$ 22,1 milhões em cinco anos, no cenário alternativo para a opção sem escalonamento.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 83/2024 foi aberta de 22/11/2024 a 26/11/2024 e não houve inscritos. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa, mas não identificou um representante para o tema. Assim, não houve a participação.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** O Comitê de Medicamentos discutiu a avaliação da tafenoquina como um tratamento custo-efetivo para crianças com malária por *Plasmodium vivax* em comparação com a primaquina usada historicamente. Foi destacado as vantagens da tafenoquina, que mostram uma redução significativa na taxa de recaídas e fornecem uma opção de tratamento mais eficaz e conveniente por meio de uma forma de desintegração oral de dose única, tornando-a mais fácil de administrar em crianças. Implicações financeiras e os benefícios da implementação do teste G6PD e do tratamento com tafenoquina para malária pediátrica no Brasil também foi tema abordado. Discutiram também os benefícios da tafenoquina como tratamento de dose única para malária, particularmente em populações vulneráveis, como crianças e adolescentes em áreas indígenas brasileiras, onde os casos de malária estão concentrados. A necessidade de gerenciamento cuidadoso na administração de tafenoquina, particularmente em conjunto com exames para deficiência de G6PD para prevenir efeitos colaterais graves, foi enfatizada. O Comitê ressaltou a importância de garantir acesso seguro a medicamentos para a população pediátrica, ao mesmo tempo em que aborda os desafios logísticos em sua entrega. A discussão girou em torno da implementação e dos desafios de um teste G6PD, destacando a importância do treinamento cuidadoso e do suporte das autoridades centrais. O grupo discutiu a incorporação bem-sucedida do teste em estruturas de saúde pública e avançou em direção a uma recomendação favorável para uma consulta pública sobre sua incorporação, ao mesmo tempo em que enfatiza a importância do envolvimento da comunidade e da cooperação entre todas as partes interessadas na prestação de cuidados de saúde.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da tafenoquina 50 mg para tratamento de pacientes pediátricos com malária por *Plasmodium vivax* no SUS. Para essa recomendação o comitê considerou a recente aprovação na ANVISA para a faixa etária pretendida, a experiência bem-sucedida com a tafenoquina incorporada em 2023 para pacientes adultos, as evidências clínicas que mostram o potencial de cura radical, sua custo-efetividade.

**Consulta pública:** Na consulta pública, todos manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, com base em opiniões, como facilitação do tratamento da malária em crianças e a importância de oferecer o medicamento ao público. Como efeitos positivos e facilidades associados à tecnologia, foram citados a redução do tempo de tratamento, a boa aceitação pelos pacientes, o aumento da adesão ao tratamento e o fato de impedir a recaída da doença. A necessidade do teste de avaliação da atividade da enzima G6PD e a dificuldade de acesso às comunidades foram apontados como aspectos negativos. Quanto à experiência com outras tecnologias, houve destaque para a primaquina e a cloroquina, contudo, a recaída da doença e a não adesão ao tratamento foram referidas como desafios.

**Discussão da Conitec na apreciação final:** Após as apresentações do retorno de Consulta Pública, o debate centrou-se na ampliação das indicações para o uso de tafenoquina. Durante a reunião, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec analisaram a proposta de ampliação da indicação da tafenoquina no SUS, considerando a recente atualização da bula do medicamento aprovada pela Anvisa. Anteriormente restrita a indivíduos com 16 anos ou mais, a nova bula e nova apresentação passaram a permitir o uso da tafenoquina em pacientes com peso corporal superior a 10 kg, o que amplia significativamente o público-alvo, incluindo crianças. Além disso, foi destacada a Portaria SECTICS/MS nº 27, de 5 de junho de 2023, que oficializou a incorporação da tafenoquina para o tratamento radical da malária por *Plasmodium vivax* no SUS, bem como do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para confirmação diagnóstica, sem restrição etária.

**Retificação da recomendação final da Conitec:** Foi proposta a retificação do registro da tafenoquina, inicialmente incorporada em 2023 para pacientes  $\geq 16$  anos com exigência de teste para deficiência da enzima G6PD. Em junho de 2025, deliberou-se a inclusão da apresentação pediátrica (50 mg), e durante a análise, identificou-se atualização na bula da formulação adulta, que passou a adotar o critério de peso ( $\geq 35$  kg) em vez de idade. O relatório contemplou ambas as apresentações, mas o Registro de Deliberação nº 1007/2025 ficou restrito à população pediátrica, por meio do qual “deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a incorporação da tafenoquina 50 mg para o tratamento de casos de malária por *Plasmodium vivax* na população infantil), com o objetivo de ajustar a recomendação à indicação de peso que consta na bula para uso do medicamento (peso superior a 10 kg)”. Para corrigir essa inconsistência, foi sugerida nova redação: incorporação da tafenoquina para indivíduos com peso  $> 10$  kg, condicionada à realização prévia do teste quantitativo de G6PD. A proposta foi aprovada por unanimidade pelo Comitê.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 143ª Reunião Ordinária, no dia 07 de junho de 2025, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da tafenoquina no SUS para indivíduos com peso superior a 10kg, condicionada à realização prévia do teste quantitativo da atividade da enzima G6PD. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1025/2025. Assim, tornou-se sem efeito o disposto no Registro de Deliberação nº 1007/2025.

| COMPÊNDIO ECONÔMICO                           |  |                                    |           |  |
|---|--|------------------------------------|-----------|--|
| <b>Preço CMED</b>                             | Tafenoquina  | Comprimidos para suspensão de 50mg | R\$ 9,83  |  |
|   |  | Comprimidos revestidos de 150 mg   | R\$ 14,80 |  |
| <b>Preço final proposto para incorporação</b> | Tafenoquina  | Comprimidos para suspensão de 50mg | R\$ 9,83  |  |
|   |  | Comprimidos revestidos de 150 mg   | R\$ 14,80 |  |
| <b>Desconto sobre preço CMED</b>              | Nenhum desconto  |                                    |           |  |
| <b>Custo de tratamento por paciente</b>       | Tratamento pediátrico para idades de 2 a 12 anos: R\$ 9,83<br>Tratamento orodispersível para aqueles com peso $> 10$ a $\leq 20$ : R\$ 19,66<br>Tratamento orodispersível para aqueles com peso $> 20$ a $\leq 35$ kg: R\$ 39,32<br>Custo do tratamento para aqueles com peso $> 35$ kg: R\$ 29,60 |                                    |           |  |
| <b>RCEI final</b>                             | Como a estratégia da TQ pediátrica evitou DALYs enquanto economizava custos, ela dominou a prática atual, então um ICER não foi calculado.   |                                    |           |  |
| <b>População estimada</b>                     | 213.627  |                                    |           |  |
| <b>Impacto orçamentário</b>                   | R\$ 4.113.839,62   |                                    |           |  |

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos epidemiológicos e clínicos da malária vivax em crianças

A malária é uma doença infecciosa parasitária aguda de grande importância em saúde pública. É causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, sendo no Brasil, principalmente, mosquitos da espécie *Anopheles darlingi*. Cinco espécies de *Plasmodium* destacam-se por causa da malária em humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. *P. falciparum* é responsável por causar malária grave, seguido do *P. vivax* e *P. knowlesi* [1–3].

Em 2022, cerca de 249 milhões de casos ocorreram e muitas pessoas, sobretudo crianças menores de 5 anos, estiveram sob risco de ter malária em 84 áreas (incluindo o território da Guiana Francesa) [3]. Cerca de 482.000 casos e 89 mortes ocorreram na América Latina, em que 75% dos casos são causados pelo *Plasmodium vivax* e 25% são infecções mistas e/ou causadas pelo *P. falciparum* [3]. Cerca de 90% dos casos de malária ocorrem na bacia amazônica. Brasil, Colômbia e Venezuela respondem por 80% de todos os casos estimados [4]. No Brasil, em 2022, foram reportados, 131.224 casos e 62 mortes, sendo que 33.787 casos (26,29%) e 10 óbitos ocorreram em crianças (menores de 12 anos de idade) [5]. A incidência parasitária anual (IPA) é maior para a idade entre 1 e 4 anos (IPA= 5,66) [6]. Entre 2020 e 2022, os casos de malária infantil aumentaram em áreas indígenas, que também registraram o maior número de óbitos [6]. A maioria dos casos de malária no Brasil foi causada pelo *P. vivax* em 2022 (cerca de 83.242 casos) [5]. O controle da malária vivax é particularmente desafiador devido a existência das formas hepáticas dormentes (hipnozoítos) que podem causar múltiplas recaídas [7].

O período de incubação do *Plasmodium* sp. varia de 7 a 14 dias e a crise aguda não complicada da malária geralmente se manifesta com febre inespecífica, semelhante às apresentadas em quadros gripais ou outras infecções virais comuns, mas, os sintomas são variáveis e podem incluir episódios de calafrios, febre e sudorese, geralmente acompanhados de cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos [8]. Com tratamento adequado e em tempo oportuno, o quadro agudo tende a ser resolvido. Entretanto, devido a múltiplos episódios de malária em áreas endêmicas, em especial, e mesmo com tratamento que permite a recuperação, a malária possui importantes desdobramentos na cognição, aprendizagem e comportamento das crianças [2,9–13].

No Brasil, evidenciou-se que a infecção pré-natal aumenta o risco de malária vivax na prole e infecções repetidas por *P. vivax* na infância estão associadas à anemia aos dois anos de idade, embora não tenha sido considerada malária grave [14]. A deficiência de ferro tem impactos irreversíveis no desenvolvimento infantil e isso tem como resultado, impacto escolar, no capital humano e na saúde de futuros adolescentes e adultos.

Casos graves e potencialmente fatais, tendem a ocorrer, principalmente, em casos de primo-infecção ou atraso no diagnóstico e tratamento. A malária grave pode se manifestar por um ou mais sintomas, que incluem consciência prejudicada, acidose, hipoglicemias, anemia grave, insuficiência renal, icterícia, edema pulmonar, sangramento significativo e choque [2,15]. A malária grave é uma das principais causas de morte infantil evitável em países tropicais

[11]. Crianças com mais de 6 meses de idade tornam-se gradualmente vulneráveis a infecções repetidas e crianças até os cinco anos de idade são mais afetadas pela malária grave [14]. Aproximadamente um terço das crianças diagnosticadas com malária grave tem outra condição, contribuindo assim substancialmente para o número de mortes atribuídas à doença. Coma, acidose metabólica e anemia são as principais apresentações clínicas da malária grave em crianças [16]. A maioria das internações hospitalares relacionadas à malária em crianças pequenas são devidas à malária vivax, na Ásia-Pacífico e anemia grave é particularmente comum em crianças pequenas com malária.

## 4.2. Diagnóstico

O diagnóstico da malária só é possível pela demonstração do parasito ou de antígenos relacionados no sangue periférico através do esfregaço sanguíneo, gota espessa, teste rápido ou técnicas moleculares. Na rotina do SUS, é recomendado que o diagnóstico seja feito preferencialmente pela gota espessa e teste de diagnóstico rápido. A gota espessa quando executada adequadamente, é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), técnica padrão ouro para diagnóstico, permitindo a diferenciação específica dos parasitos, a partir da morfologia e dos estágios de desenvolvimento, além da determinação da densidade parasitária. Além disso, através da gota espessa é possível detectar outros hemoparasitos, a exemplo do *Trypanossama* sp., causador da doença de Chagas e microfilárias.

Atualmente, o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM) utiliza como teste rápido para o diagnóstico de malária o teste SD-BIOLINE MALARIA AG Pf/Pf/Pv, que é um teste combinado que avalia a proteína HRP-II e pLDH de *P. falciparum* e pLDH de *P. vivax*. Oferece sensibilidade para *P. falciparum* HRP-II de 100%, *P. falciparum* pLDH de 99,7% e *P. vivax* de 98,2% e especificidade de 99,3% [17]. Estes testes não avaliam a densidade parasitária nem a presença de outros hemoparasitos e não devem ser usados para controle de cura.

## 4.3. Atenção e cuidados da condição clínica no SUS

O diagnóstico e tratamento da malária são feitos em qualquer componente da assistência do SUS, sendo preferencialmente executado na atenção básica, para casos não complicados. Em casos de cuidados especializados devido à gravidade do caso, é executado em unidades terciárias e quaternárias de saúde. Nestas unidades, os sintomas relacionados à gravidade da doença devem ser manejados de forma adequada.

### 4.3.1. Tratamento da malária

No Brasil, o tratamento da malária vivax é feito com a associação entre CQ por três dias e PQ por sete dias ou CQ e TQ dose única. CQ e PQ são ajustadas ao peso e em caso de recorrência, a CQ deve ser substituída por uma terapia combinada à base de artemisinina (ACT) (artemeter 20 mg + lumefantrina 120 mg ou artesunato 25 mg + mefloquina 50

mg) a ser administrado por 3 dias e PQ por 14 dias. Crianças menores de 11 meses devem fazer uso de ACT no lugar de CQ. Gestantes, puérperas com até um mês de aleitamento e crianças menores de 6 meses não podem usar a PQ. Pacientes com deficiência de G6PD (G6PDd) devem fazer o uso de PQ semanal durante oito semanas. A TQ é recomendada no SUS, para maiores de 16 anos, não lactantes, mulheres não grávidas, com atividade de G6PD acima de 70% confirmado por meio de teste validado (**Tabela 1**). Gestantes devem usar o tratamento convencional com CQ por três dias e CQ profilática (5 mg/ kg/ dose/ semana) até o fim do primeiro mês de lactação, para prevenção de recaídas[18].

**Tabela 1:**Algoritmo de tratamento da malária vivax com primaquina ou tafenoquina ou cloroquina exclusivamente.

| Droga                    | Primaquina diária  | Primaquina Semanal   | Tafenoquina   | Somente Cloroquina |
|--------------------------|--|--|---|--------------------|
| <b>População</b>         | Maiores de 6 meses, não gestantes e nem puérperas com até um mês de aleitamento. | Maiores de 6 meses, não gestantes e nem puérperas com até um mês de aleitamento. | Maiores de 16 anos, não gestantes e não lactantes.      | Mulheres grávidas. |
| <b>Atividade de G6PD</b> | Atividade intermediária de G6PD (entre 4.1 a 6 UI/ gHB).                         | Atividade baixa de G6PD (menor ou igual a 4UI/ gHB).                             | Atividade normal de G6PD (maior ou igual a 6.1UI/ gHB). |                    |
| <b>Quando usar?</b>      | Usar para malária vivax e malária mista.   | Usar para malária vivax e malária mista.   | Usar exclusivamente para a malária vivax.               |                    |

As doses preconizadas por idade e peso para os que fazem uso de PQ ou TQ em casos novos de malária são demonstradas na **Tabela 2** [18].

A principal preocupação de segurança com relação à TQ, assim como da PQ, é o alto risco de anemia hemolítica aguda (AHA) em pacientes com G6PDd (atividade da enzima < 30% do normal). O risco de hemólise depende da dose PQ e TQ e do grau de atividade da enzima G6PD. Como resultado, a hemólise pode ser insignificante e autolimitada em indivíduos com deficiências mais leves ou resultar em AHA potencialmente fatal em indivíduos com menos de 10% da atividade enzimática normal[19,20]. Portanto, o teste de atividade da enzima G6PD, deve ser realizado antes da administração de ambas as drogas. No Brasil, a política e a prática atual é rastrear a G6PDd antes da prescrição de TQ. O regime de 7 dias de PQ permite que os pacientes interrompam o tratamento se ocorrer uma reação adversa. Hospitalização e mortalidade devido à hemólise induzida por PQ foram relatadas em pacientes com G6PDd no Brasil antes da introdução da triagem de G6PD [19,21]

Um estudo de vida real mostrou a viabilidade operacional de se realizar a testagem de G6PD antes da administração da TQ e PQ no Brasil e altos níveis de adesão dos profissionais de saúde ao algoritmo de teste de malária vivax para TQ em diferentes níveis do sistema de saúde [22]. O estudo TRUST mostra que há menos eventos adversos associados a TQ que a PQ, isto, em geral, pois os profissionais tendem a atentar mais a realização da testagem de G6PD pré-administração da TQ e em condições ideais de prescrição [23]. Atualmente, a TQ só está disponível no SUS para prescrição em adultos com idade > 16 anos [24].

**Tabela 2:**Doses preconizadas por idade e peso para os que fazem uso de Primaquina ou Tafenoquina em casos novos de malária

| Idade/Peso             | Primaquina por 7 dias  | Primaquina por 8 semanas  | Tafenoquina |
|------------------------|--|---|-------------|
| 6 meses<br>< 5Kg       | <b>6 comprimidos de AL*</b><br>(2 comp. por dia durante 3 dias) ou<br><b>3 comprimidos de ASMQ**</b> durante 3 dias<br>Nenhum de PQ  | <b>6 comprimidos de AL*</b><br>(2 por dia durante 3 dias) ou<br><b>3 comprimidos de ASMQ**</b> durante 3 dias<br>Nenhum de PQ   |             |
| 6-11 meses<br>5-9 Kg   | <b>6 comprimidos de AL*</b><br>(2 comp. por dia durante 3 dias) ou<br><b>3 comprimidos de ASMQ**</b> durante 3 dias<br>+<br><b>7 comprimidos de PQ 5mg</b><br>(1 comp./dia por 7 dias) | <b>6 comprimidos de AL*</b><br>(2 por dia durante 3 dias) ou<br><b>3 comprimidos de ASMQ**</b> durante 3 dias<br>+<br><b>8 comprimidos de PQ</b><br>(1 comp. de PQ 5mg por 8 semanas) |             |
| 1-3 anos<br>10-14Kg    | <b>3 comprimidos de CQ</b><br>(1 comp. de 150mg por dia durante 3 dias)<br>+<br><b>14 comprimidos de PQ 5mg</b><br>(2 comp./dia por 7 dias)  | <b>3 comprimidos de CQ</b><br>(1 comp. de CQ 150mg por dia durante 3 dias)<br>+<br><b>16 comprimidos de PQ 5mg</b><br>(2 comp./semana por 8 semanas)                                  |             |
| 4-8 anos<br>15-24Kg    | <b>4 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(2 comp. no primeiro dia e 1 no segundo e terceiro dia)<br>+<br><b>7 comprimidos de PQ 15mg</b><br>(1 comp./dia por 7 dias)                        | <b>4 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(2 comp. no primeiro dia e 1 no segundo e terceiro dia)<br>+<br><b>8 comprimidos de PQ 15mg</b><br>(1 comp./semana por 8 semanas)                 |             |
| 9-11 anos<br>25-34 Kg  | <b>6 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(2 comp. por 3 dias)<br>+<br><b>7 comprimidos de PQ 15mg</b><br>(1 comp./dia por 7 dia)  | <b>6 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(2 comp. por 6 dias)<br>+<br><b>16 comprimidos de PQ 15mg</b><br>(2 comp. /semana por 8 semanas)  |             |
| 12-14 anos<br>35-49 Kg | <b>9 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(3 comp. por 3 dias)<br>+  | <b>9 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(3 comp. de CQ por 3 dias)<br>+   |             |

| Idade/Peso                     | Primaquina por 7 dias   | Primaquina por 8 semanas   | Tafenoquina   |
|--------------------------------|---|--|---|
|                                | <b>14 comprimidos de PQ 15mg</b><br>(2 comp./dia por 7 dias)  | <b>24 comprimidos de PQ 15mg</b><br>(3 comp./semana por 8 semanas)   |   |
| <b>&gt;15anos<br/>50-69 Kg</b> | <b>10 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(4 comp. no primeiro dia e 3 comp. segundo e terceiro dia)<br>+<br><b>14 comprimidos de PQ 15mg</b><br>(2 comp. de PQ 15mg por 7 dias)         | <b>10 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(4 comp. no primeiro dia e 3 comp. segundo e terceiro dia)<br>+<br><b>32 comprimidos de PQ 15mg</b><br>(4 comp./semana por 8 semanas)             | Para maiores de 16 anos ajustar a CQ ao peso e administrar <b>300 mg de TQ</b> (2 comprimidos de 150mg) |
| <b>70-89 Kg</b>                | <b>10 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(4 comp. no primeiro dia e 3 comp. no segundo e terceiro dia)<br>+<br><b>21 comprimidos de PQ 15 mg</b><br>(2 comp./dia por 7 dias)            | <b>10 comprimidos de CQ</b><br>(4 comp. no primeiro dia e 3 comp. segundo e terceiro dia)<br>+<br><b>40 comprimidos de PQ 15 mg</b><br>(5 comp./semana por 8 semanas)                  |   |
| <b>90-120 Kg</b>               | <b>10 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(4 comp. no primeiro dia e 3 comp. no segundo e terceiro dia)<br>+<br><b>27 comprimidos de PQ 15 mg</b><br>(4 comp./dia de PQ 15mg por 7 dias) | <b>10 comprimidos de CQ 150mg</b><br>(4 comp. no primeiro dia e 3 comp. segundo e terceiro dia)<br>+<br><b>48 comprimidos de PQ 15 mg</b><br>(6 comp./semana de PQ 15mg por 8 semanas) |   |

\*AL: Arteméter 20 mg + Lumefantrina 120mg, \*\* ASMQ: artesunato 25mg+ Mefloquina 50mg, comp.= comprimido

#### 4.4. Histórico de recomendações da Conitec

Em sua 119ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de maio de 2023, os membros do Comitê de Medicamentos da Comitê de Medicamento da Conitec, deliberaram por unanimidade, a recomendação da TQ para o tratamento, ou cura radical da malária causada pelo *P. vivax* por pacientes com 16 anos de idade ou mais e do teste quantitativo da atividade da enzima G6PD para confirmação da atividade da enzima e definição dos tratamentos. Através da Portaria SECTICS/MS Nº 27, de 5 de junho de 2023 tornou-se pública a decisão de incorporar, no SUS, “a TQ para o tratamento e do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)”[25].

### 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A TQ é um análogo 8-aminoquinolina da PQ. Possui atividade principalmente sobre os hipnozoítos de *Plasmodium* e, portanto, ajuda na prevenção da recaída. Conjuntamente, com a CQ, que têm efeito nos assexuados sanguíneos, importante para a cura radical da malária [26] (Tabelas 3 e 4).

**Tabela 3:** Apresentação do medicamento na forma de comprimidos para Suspensão de 50 mg.

| Tipo                                      | Medicamento  |
|---|--|
| <b>Princípio ativo</b>                    | Succinato de tafenoquina   |
| <b>Nome comercial</b>                     | Kozenis®   |
| <b>Apresentação</b>                       | Comprimidos para suspensão, contendo 50 mg de TQ, apresentado em embalagem 30 unidades   |
| <b>Detentor do registro</b>               | GlaxoSmithKline Brasil Ltda.   |
| <b>Fabricante</b>                         | Piramal Enterprises Limited  |
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | Cura radical (prevenção de recidiva) da malária por <i>P. vivax</i> , em pacientes maiores de 2 anos e peso maior que 10 kg e estejam recebendo CQ   |
| <b>Indicação proposta</b>                 | Cura radical da malária por <i>P. vivax</i> em maiores de 2 anos e peso maior que 10Kg   |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | Todos os pacientes devem ser testados para G6PDd antes da prescrição.<br>Deve ser concomitantemente administrado com CQ no primeiro ou segundo dia da administração de CQ.<br>Deve ser administrado com alimentos para aumentar a absorção sistêmica e para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais.<br>Uma dose única de 100 mg é recomendada para indivíduos com peso entre 10 e 20kg e uma dose única de 200mg é recomendada para indivíduos com peso entre 20 kg e 35kg. |

Fonte: Adaptado de Bula do medicamento Kosenis® aprovada pela Anvisa [27].

**Tabela 4:** Apresentação do medicamento na forma de comprimidos revestidos de 150 mg.

| Tipo                        | Medicamento  |
|-----------------------------|--|
| <b>Princípio ativo</b>      | Succinato de tafenoquina   |
| <b>Nome comercial</b>       | Kozenis®.  |
| <b>Apresentação</b>         | Comprimidos revestidos, contendo 300 mg de TQ, é apresentado em embalagem 2 unidades de 150 mg |
| <b>Detentor do registro</b> | GlaxoSmithKline Brasil Ltda.   |
| <b>Fabricante</b>           | Piramal Enterprises Limited.   |

| Tipo                                      | Medicamento   |
|---|---|
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | Indicado para a cura radical da malária por <i>P. vivax</i> , em pacientes maiores de 35 kg anos que estejam recebendo CQ.  |
| <b>Indicação proposta</b>                 | Cura radical (prevenção de recidiva) de malária por <i>P. vivax</i> .   |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | <p>Todos os pacientes devem ser testados para G6PDd antes da prescrição.</p> <p>Deve ser concomitantemente administrado com CQ no primeiro ou segundo dia da administração de CQ.</p> <p>Deve ser administrado com alimentos para aumentar a absorção sistêmica e para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais.</p> <p>Uma dose única de 300 mg é recomendada para indivíduos com peso igual ou maior que 35kg.</p> |

**Fonte:** Adaptado de Bula do medicamento Kosenis® aprovada pela Anvisa[27].

**Doses:** As doses recomendadas são demonstradas na **tabela 5**.

**Tabela 5:** Doses de Tafenoquina recomendadas.

| Tafenoquina 100mg                    | Tafenoquina 200mg                    | Tafenoquina 300mg                 |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| >10 a ≤20 kg                         | >20 a ≤35 kg                         | >35 kg                            |
| 2 comprimidos para suspensão de 50mg | 4 comprimidos para suspensão de 50mg | 2 comprimidos revestidos de 150mg |

**Fonte:** Adaptado de Bula do medicamento Kosenis® aprovada pela Anvisa[27].

**Contraindicações** [27]: Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com G6PDd, devido ao risco de AHA. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, devido ao risco de AHA ao feto. Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes amamentando bebês com G6PDd ou com status de G6PD desconhecido. Também é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à TQ, a outras 8-aminoquinolinas ou a qualquer componente da formulação.

**Cuidados e Precauções** [27]:

1- Devido ao risco de AHA em pacientes com G6PDd, o teste da enzima G6PD, deve ser realizado antes da prescrição. Não administrar o medicamento para pacientes com níveis da enzima G6PD<70% do normal e com status enzimático desconhecido.

*Monitorar os pacientes quanto aos sinais ou sintomas clínicos da anemia hemolítica.*

2- Elevações assintomáticas na meta-hemoglobina foram observadas em estudos clínicos. Caso ocorram sinais ou sintomas de metemoglobinemia, a terapia apropriada deve ser instituída.

*Aconselha-se cautela com pacientes com deficiência da meta-hemoglobina redutase dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo.*

3- Não se sabe se Kozenis é excretado no leite humano.

*Kozenis não deve ser usado durante a amamentação quando o bebê tem deficiência da G6PD ou se o status for desconhecido, uma vez que pode ocorrer anemia hemolítica.*

4- Reações adversas psiquiátricas leves a moderadas (ex. ansiedade, sonhos anormais) foram relatadas em estudos clínicos com Kozenis.

*Distúrbios psiquiátricos graves, como psicose e depressão, têm sido associados com alguns antimialáricos de quinolina. Aconselha-se cautela ao administrar Kozenis a pacientes com histórico prévio ou atual de distúrbios psiquiátricos graves.*

5- Devido à longa meia-vida da TQ, o início ou a duração das reações adversas potenciais podem ser atrasados por até três meses.

*Os pacientes devem ser orientados a buscar atenção médica em caso de reações tardias.*

6- Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

*Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.*

7-O risco de toxicidade clinicamente relevante fora do risco conhecido de efeitos hematológicos associado com 8-aminoquinolinas é baixo, considerando a administração de dose única de TQ.

**Eventos adversos [27]:**

1. Reações muito comuns ocorrem (>1/ 10): *vômito (em crianças).*
2. Reações comuns (>1/ 1000 e <1/ 10): redução de hemoglobina, aumento de meta-hemoglobina, insônia, dor de cabeça, tontura, náuseas, vômitos, aumento das enzimas hepáticas e aumento da creatinina no sangue.
3. Reações incomuns (>1/ 1000 e <1/ 100): ansiedade, sonolência, fotofobia, ceratopatia do vórtice, aumento da alanina aminotransferase.
4. Reações raras (>1/ 10000 e <1/ 1000): reações de hipersensibilidade (ex. angioedema), sonhos anormais, urticária.

## 5.1. Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS) e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas (**Tabela 6**).

**Tabela 6:** Preço da tecnologia proposta.

| Medicamento | Apresentação                       | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% |
|-------------|------------------------------------|---|
| Tafenoquina | Comprimidos para suspensão de 50mg | R\$ 9,83                                    |
|             | Comprimidos revestidos de 150 mg   | R\$ 14,80                                   |

**Fonte:** Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva, publicada em 07/03/2025. Não foi encontrado compras no BPS.

## 5.2. Aspectos Regulatórios

Os dois produtos já foram registrados pela ANVISA sob os números 1010703430011 (TQ comprimidos revestidos/TQ adulto) e 1010703620013 (TQ comprimidos suspensão /TQ pediátrica).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 6.1. Perguntas da Pesquisa

As perguntas realizadas utilizadas para análise das evidências científicas com finalidade de cumprir os objetivos do presente estudo são demonstradas na **Tabela 7**.

**Tabela 7:** Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "Study type" [tipo de estudo] ).

| PERGUNTA 1: A tafenoquina 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical da malária vivax?                           |                             |   |
|--|-----------------------------|---|
| P  | População                   | Indivíduos com peso igual ou maior que 35 kg com diagnóstico confirmado de malária vivax com atividade de G6PD acima de 70% confirmado por meio de teste validado |
| I  | Intervenção                 | tafenoquina (dose única de 300mg) + cloroquina  |
| C  | Comparador                  | Primaquina<br>Sem comparador<br>Placebo   |
| O  | Outcomes (desfechos)        | Cura radical da malária vivax (desfecho primário)<br>Eventos adversos (desfecho secundário)   |
| S  | Study type (tipo de estudo) | Ensaios clínicos<br>Estudos observacionais  |
| PERGUNTA 2: A tafenoquina 100 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical da malária vivax com peso entre 10 e 20 kg? |                             |   |
| P  | População                   | Indivíduos com peso entre 10 e 20 kg com diagnóstico confirmado de malária vivax com atividade de G6PD acima de 70% confirmado por meio de teste validado         |
| I  | Intervenção                 | tafenoquina (dose única) + cloroquina   |
| C  | Comparador                  | Primaquina<br>Sem comparador<br>Placebo   |
| O  | Outcomes (desfechos)        | Cura radical da malária vivax (desfecho primário)<br>Eventos adversos (desfecho secundário)   |
| S  | Study type (tipo de estudo) | Ensaios clínicos<br>Estudos observacionais  |
| PERGUNTA 3: A TQ 200 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical da malária vivax com peso entre 20 e 35 kg?          |                             |   |
| P  | População                   | Indivíduos com peso entre 20 e 35 kg com diagnóstico confirmado de malária vivax com atividade de G6PD acima de 70% confirmado por meio de teste validado         |
| I  | Intervenção                 | tafenoquina (dose única) + cloroquina   |
| C  | Comparador                  | Primaquina<br>Sem comparador<br>Placebo   |
| O  | Outcomes (desfechos)        | Cura radical da malária vivax (desfecho primário)<br>Eventos adversos (desfecho secundário)   |
| S  | Study type (tipo de estudo) | Ensaios clínicos<br>Estudos observacionais  |
| PERGUNTA 4: A TQ e o teste quantitativo de G6PD são viáveis no tratamento da malária vivax no SUS no Brasil?                   |                             |   |

|   |                             |  |
|---|-----------------------------|--|
| P | População                   | Indivíduos com diagnóstico confirmado de malária vivax com atividade de G6PD acima de 70% confirmado por meio de teste rápido validado |
| I | Intervenção                 | tafenoxina (dose única) + cloroquina teste G6PD  |
| C | Comparador                  | Primaquina   |
| O | Outcomes (desfechos)        | Viabilidade  |
| S | Study type (tipo de estudo) | Estudos de implementação e qualitativos  |

## 6.2. Estratégia de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Cochrane Library utilizando estratégias descritas na **tabela 8**. A última busca foi realizada em 23 de fevereiro de 2025.

**Tabela 8:** Estratégias de busca realizadas para seleção de evidências.

| Base              | Estratégia de Busca   | Resultado           |
|-------------------|---|---------------------|
| <b>Pergunta 1</b> |   |                     |
| Medline           | ("Malaria" OR "malaria vivax" OR "Plasmodium vivax") AND (Tafenoxina)   | 304 estudos         |
| Embase            | ("Malaria" OR "malaria vivax" OR "Plasmodium vivax") AND (Tafenoxina)   | 731 estudos         |
| Cochrane          | #1 MeSH descriptor: [Malaria] explode all trees<br>#2 malaria vivax<br>#3 Plasmodium vivax<br>#4 Tafenoxina<br>#5# 1 And #2 and #3 and #4 | 47 estudos          |
| Lilacs            | (malaria) AND (tafenoxina)  | 2 estudos           |
| <b>Total</b>      |   | <b>1082 estudos</b> |
| <b>Pergunta 2</b> |   |                     |
| Medline           | ("Malaria" OR "malaria vivax" OR "Plasmodium vivax") AND (Tafenoxina)   | 304 estudos         |
| Embase            | ("Malaria" OR "malaria vivax" OR "Plasmodium vivax") AND (Tafenoxina)   | 731 estudos         |
| Cochrane          | #1 MeSH descriptor: [Malaria] explode all trees<br>#2 malaria vivax<br>#3 Plasmodium vivax<br>#4 Tafenoxina<br>#5# 1 And #2 and #3 and #4 | 47 estudos          |
| Lilacs            | (malaria) AND (tafenoxina)  | 2 estudos           |
| <b>Total</b>      |   | <b>1082 estudos</b> |
| <b>Pergunta 3</b> |   |                     |
| Medline           | ("Malaria" OR "malaria vivax" OR "Plasmodium vivax") AND (Tafenoxina)   | 304 estudos         |
| Embase            | ("Malaria" OR "malaria vivax" OR "Plasmodium vivax") AND (Tafenoxina)   | 731 estudos         |
| Cochrane          | #1 MeSH descriptor: [Malaria] explode all trees<br>#2 malaria vivax<br>#3 Plasmodium vivax<br>#4 Tafenoxina<br>#5# 1 And #2 and #3 and #4 | 47 estudos          |
| Lilacs            | (malaria) AND (tafenoxina)  | 2 estudos           |
| <b>Total</b>      |   | <b>1082 estudos</b> |
| <b>Pergunta 4</b> |   |                     |
| Medline           | ("Malaria" OR "malaria vivax" OR "Plasmodium vivax") AND (Tafenoxina) AND ("implementation" or "real-life")                               | 14 estudos          |
| Embase            | ("Malaria" OR "malaria vivax" OR "Plasmodium vivax") AND (Tafenoxina) AND ("implementation" OR "real life")                               | 29 estudos          |

| Base     | Estratégia de Busca   | Resultado         |
|----------|---|-------------------|
| Cochrane | #1: MeSH descriptor: [Malaria] explode all trees<br>#2: malaria vivax<br>#3 Plasmodium vivax<br>#4 tafenoquine<br>#5 implementation<br>#6 real-life<br>#7# 1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6 | 0 estudos         |
| Lilacs   | (malaria) AND (tafenoquine) AND (implementation or real-life)   | 0 estudos         |
|          | <b>Total</b>  | <b>43 estudos</b> |

## 6.3. Síntese e certeza das evidências

### 6.3.1. Pergunta 1: A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax em maiores de 35 kg?

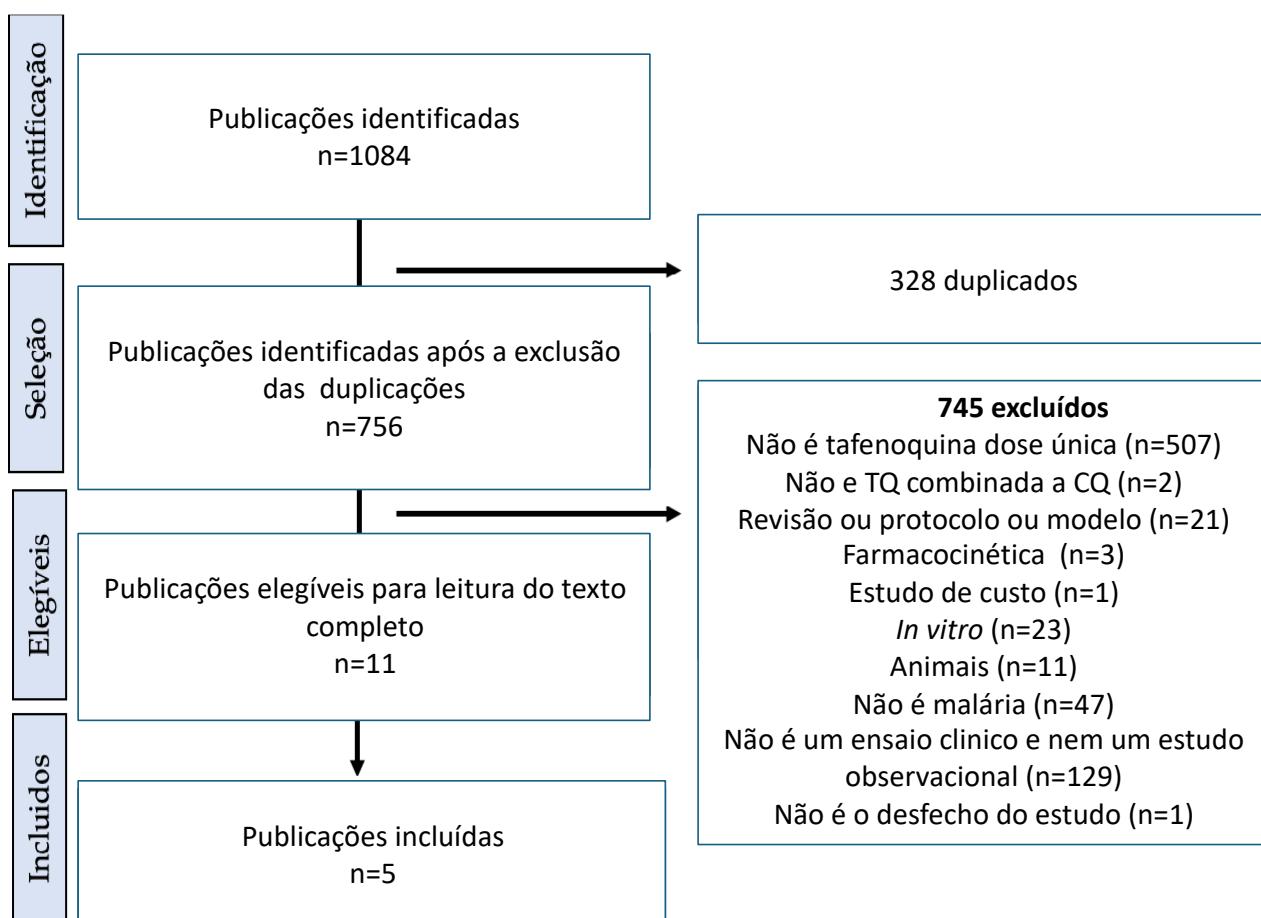
Para síntese de evidências, os critérios de inclusão utilizados foram: (1) uso de TQ (300mg) administrada com CQ para a cura radical da malária vivax; (2) indivíduos com peso igual ou maior que 35kg, com diagnóstico confirmado de malária vivax; (3) atividade de G6PD acima de 70% confirmada por meio de teste validado; (4) como grupo comparador pessoas tratadas com PQ ou placebo ou sem comparador, (5) segurança ou eficácia como desfecho e (6) ensaios clínicos ou estudos observacionais.

Foram excluídos (1) revisões narrativas, sistemáticas, comentários, cartas ao editor, resumos de congresso, registros não indexados, estudos pré-clínicos e outros formatos de artigos que não apresentem dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse, (2) posologia diferente da atualmente preconizada em bula e (3) peso menor que 35 Kg.

Não houve restrições quanto ao idioma e data de publicação. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão foi realizado no aplicativo da *web* Rayyan. As informações foram coletadas em tabelas no Microsoft Excel® e as meta-análises foram realizadas usando o pacote meta no *software* R. Para abordar a heterogeneidade presente entre estudos com características metodológicas e contextuais diferentes, foi utilizado um modelo de efeitos mistos. O modelo foi ajustado usando a função *rma* do pacote *metafor* no R. Para os estudos homogêneos, ou seja, aqueles com características semelhantes, foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios, e a síntese foi conduzida usando a função *metabin* do pacote meta no R, com estimativa pelo método de *DerSimonian-Laird*. Para avaliação de heterogeneidade foi avaliado pelo teste  $I^2$  para medir o percentual da variabilidade total atribuível à heterogeneidade entre estudos e pelo teste Q de Cochran para avaliar a significância da heterogeneidade.

Foram recuperados 1084 artigos. Após a retirada das duplicatas foram triados 756 artigos por título e resumo (**Figura 1**). Onze artigos foram lidos por completo (**Tabela 09**), mas somente 5 foram incluídos para avaliação, conforme os critérios de elegibilidade.

Nos cinco estudos elegíveis, 6.817 participantes foram incluídos nos estudos e destes 2.579 fizeram TQ 300 mg e o peso variou entre 35,5 e 138,3Kg. Todos os estudos avaliaram eficácia e segurança. O estudo de Velez *et al.* [28] avaliou adicionalmente a farmacocinética da droga em diferentes concentrações (**Tabela 10**). A avaliação do risco de viés do ECR foi conduzida utilizando os critérios de viés da *Revised Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Trials* (RoB 2.0) (**Tabela 11**). O estudo Llanos Cuentas *et al.* [29] apresentou algumas preocupações na avaliação de risco de viés global, com penalização nos domínios referentes ao processo de randomização e desvio das intervenções pretendidas. Para avaliação de ensaios clínicos não randomizados e para estudo observacional (estudo de intervenção não randomizado [30]) a ferramenta ROBINS-I (**Tabela 12**) foi utilizada. Os estudos de Velez *et al.* [28] e Brito *et al.* [31] possuem risco moderado.



**Figura 1:** Fluxograma de seleção dos estudos para responder à Pergunta 1 (A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?)

**Tabela 9:** Razões para exclusão após leitura do texto completo.

| Nome do autor                | Título   | Razão da exclusão                                   |
|------------------------------|--|---|
| Tenero <i>et al.</i> [32]    | Exposure-Response Analyses for Tafenoquine after Administration to Patients with <i>Plasmodium vivax</i> Malaria | A eficácia é definida por simulações de Monte Carlo |
| Kitchener <i>et al.</i> [33] | Tafenoquine for the treatment of recurrent <i>Plasmodium vivax</i> malaria                                       | Uso de 200 mg base/ dia por 3 dias                  |

| Nome do autor               | Título   | Razão da exclusão                             |
|-----------------------------|--|---|
| Elmes <i>et al.</i> [34]    | The efficacy and tolerability of three different regimens of tafenoquine versus primaquine for post-exposure prophylaxis of <i>Plasmodium vivax</i> malaria in the Southwest Pacific | Dose diferente da disponível em bula          |
| Warrasak <i>et al.</i> [35] | Comparative ophthalmic assessment of patients receiving tafenoquine or chloroquine/ primaquine in a randomized clinical trial for <i>Plasmodium vivax</i> malaria radical cure       | Dose diferente da recomendada em bula         |
| Walsh <i>et al.</i> [36]    | Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing <i>Plasmodium vivax</i> malaria relapse                                      | Dose diferente da recomendada em bula.        |
| Walsh <i>et al.</i> [37]    | Randomized dose-ranging study of the safety and efficacy of WR 238605 (Tafenoquine) in the prevention of relapse of <i>Plasmodium vivax</i> malaria in Thailand                      | Não utilizou a posologia preconizada em bula. |

**Tabela 10:** Estudos incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 1 (A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?)

| Autor                             | Local de estudo                                      | Tipo de estudo  | Número de indivíduos incluídos | Número de indivíduos que receberam TQ 300mg | Comparador           | Peso dos que receberam TQ     | Desfecho avaliado                      | Achado   |
|-----------------------------------|--|---|--------------------------------|---|----------------------|-------------------------------|--|--|
| Brito <i>et al.</i> [31]          | Brasil   | Observacional   | 5.554                          | 2134  | PQ                   | Entre 63,0 e 85,0 Kg          | Segurança e eficácia.                  | TQ é mais eficaz na prevenção da recorrência em comparação com a PQ no dia 90, enquanto a eficácia geral em 180 dias foi semelhante. |
| Lacerda <i>et al.</i> [38]        | Etiópia, Peru, Brasil, Camboja, Tailândia e Filipina | Multicêntrico, duplo-cego, duplo-dummy, de grupos paralelos, randomizado e controlado por placebo | 683                            | 260   | CQ e CQ+PQ           | Entre 38,2 e 138,3 Kg         | Segurança e eficácia.                  | TQ resultou em um risco significativamente menor de recorrência que o placebo é semelhante a PQ.                                     |
| Llanos-Cuentas <i>et al.</i> [39] | Brasil, Peru, Índia e Tailândia                      | Multicêntrico, duplo-cego, randomizado, de fase 2b de seleção de dose                             | 329                            | 57  | CQ ou CQ+PQ          | Entre 43 e 84 Kg              | Segurança e eficácia.                  | TQ foi eficaz na prevenção de recaídas, sendo mais eficaz do que CQ sozinha.   |
| Llanos-Cuentas <i>et al.</i> [29] | Peru, Brasil, Colômbia, Vietnã e Tailândia           | Fase 3, prospectivo, duplo-cego, duplo-dummy, randomizado e controlado                            | 251                            | 166   | PQ                   | $65,5 \pm 14,1$ Kg            | Segurança e eficácia.                  | TQ não se mostrou inferior à PQ.   |
| Velez <i>et al.</i> [28]          | Vietnã e Colômbia                                    | Fase 2, aberto, de braço único, não comparativo, multicêntrico, de ponte farmacocinética.         | 60                             | 19  | Sem grupo comparador | Variando entre 35,5 - 62,3 Kg | Segurança, eficácia e farmacocinética. | Dose eficaz e semelhantes a dose (300mg) de adolescentes e adultos   |

**Tabela 11:** Avaliação de vieses para ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 1 (A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?)

|                                   | D1         | D2         | D3         | D4         | D5         | Todos      |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Llanos-Cuentas <i>et al.</i> [39] | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ |
| Lacerda <i>et al.</i> [38]        | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ |
| Llanos-Cuentas <i>et al.</i> [29] | Alto<br>-  | Alto<br>-  | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Alto<br>-  |

D1: Vieses decorrente do processo de randomização

D2: Vieses decorrentes de desvio das intervenções pretendidas

D3: Vieses decorrentes de dados incompletos

D4: Vieses decorrentes da mensuração do desfecho

D5: Vieses decorrentes do relato seletivo do resultado

**Tabela 12:** Avaliação de vieses para ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 1 (A TQ 300 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?)

|                          | D1         | D2         | D3            | D4            | D5            | D6         | D7         | Todos         |
|--------------------------|------------|------------|---------------|---------------|---------------|------------|------------|---------------|
| Velez <i>et al.</i> [28] | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+    | Moderado<br>? | Moderado<br>? | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Moderado<br>? |
| Brito <i>et al.</i> [31] | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Moderado<br>? | Moderado<br>? | Moderado<br>? | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Moderado<br>? |

D1: confusão

D2: seleção de participantes

D3: classificação das intervenções

D4: vieses devido a desvios das intervenções pretendidas,

D5: dados ausentes

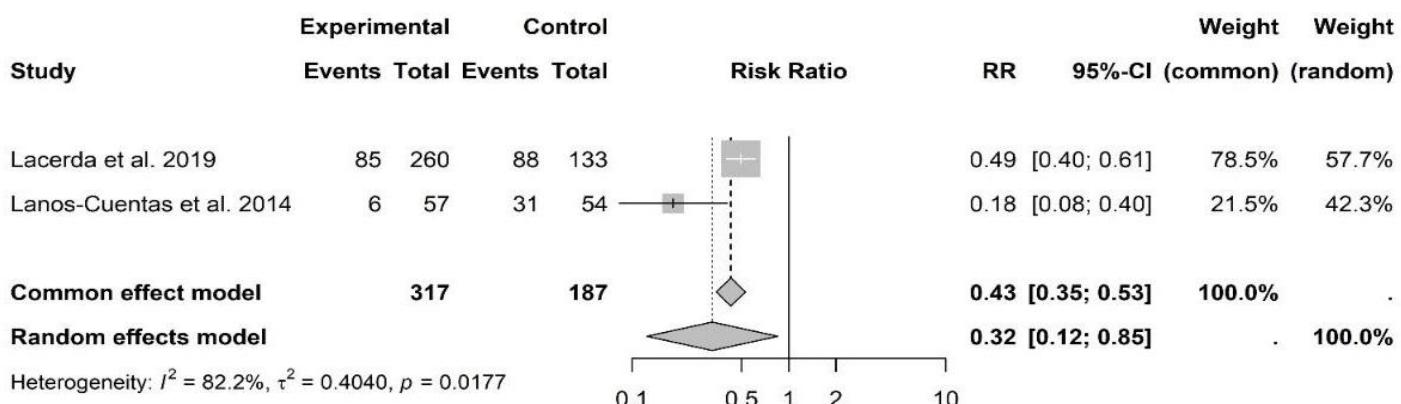
D6: medição dos resultados

D7: seleção do resultado relatado

### 6.3.1.1. Parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* por seis meses

#### a) Comparação com placebo

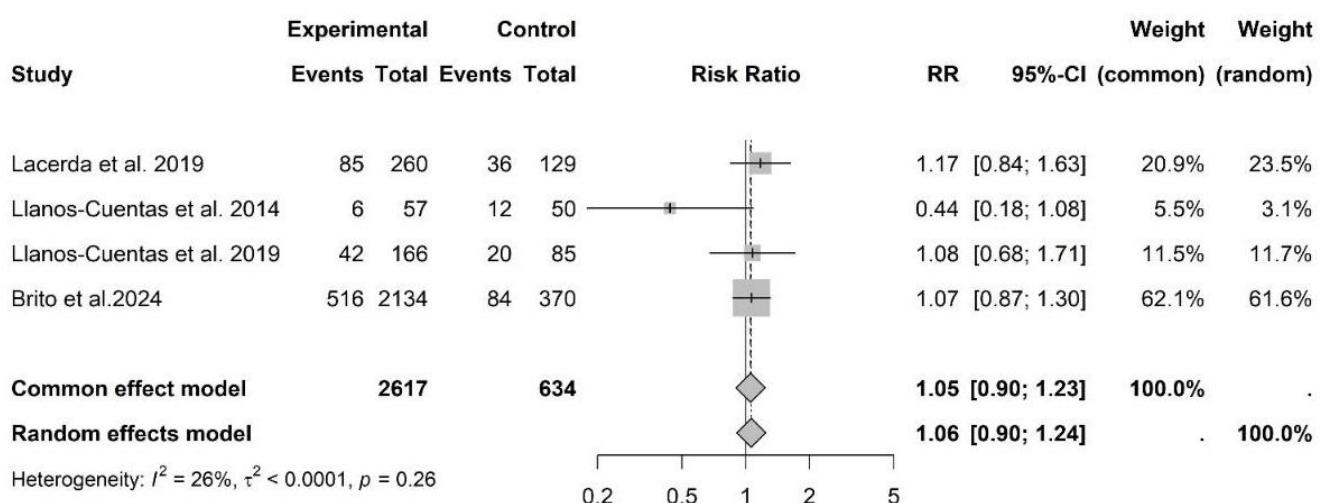
Considerando o desfecho de eficácia, a parasitemia recorrente durante um acompanhamento de seis meses (cura radical), uma única dose de 300 mg de TQ reduziu as recidivas por *P. vivax*, ou seja, promoveu uma redução nas infecções recorrentes em comparação com nenhum tratamento anti-hipnozoíto (RR 0,43, IC 95% 0,35 a 0,53) (Figura 2), embora tenha-se evidenciado heterogeneidade alta e significativa ( $I^2 > 50$  e  $p < 0,05$ ), em especial devido a amplitude do IC 95% do estudo de Llanos-Cuentas *et al.* [39].



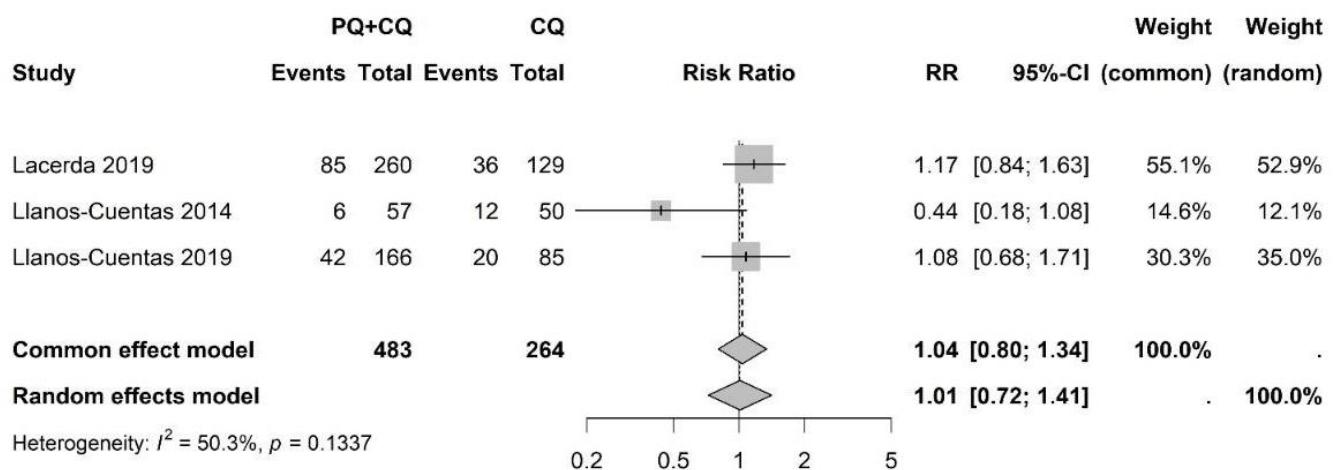
**Figura 2:** Florest plot comparando TQ 300 mg em dose única a nenhum tratamento anti-hipnozoítas para o desfecho parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* em até 180 dias

### b) Comparação com primaquina

Uma meta-análise cautelosa foi realizada incorporando um estudo de intervenção não randomizado realizado por Brito et al. [31], utilizando efeitos mistos. Brito et al. [31] mostraram que a TQ, em dose única, foi mais eficaz na prevenção da recorrência de *P. vivax* em pacientes com pelo menos 16 anos de idade, que eram G6PD normais em comparação com a PQ de sete dias no dia 90, enquanto a eficácia geral em 180 dias foi semelhante, como evidenciado na **Figura 3**. Considerando o desfecho de eficácia, a parasitemia recorrente durante um acompanhamento de seis meses (cura radical), uma única dose de 300 mg de TQ possui efeito semelhante a PQ na prevenção das recidivas por *P. vivax* em até 180 dias (RR: 1,06; IC95%: 0,90–1,23). Heterogeneidade moderada foi evidenciada ( $25 < I^2 > 50$  e  $p < 0,26$ ) (**Figura 3**). Ao se realizar a meta-análise exclusivamente dos ensaios clínicos randomizados é evidente heterogeneidade alta (**Figura 4**), entretanto, essa meta-análise foi considerada para realização do GRADE, já que se considera a uniformidade dos estudos.



**Figura 3:** Forest plot comparando TQ 300 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* em até 180 dias.



**Figura 4:** Forest plot comparando TQ 300 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* em até 180 dias.

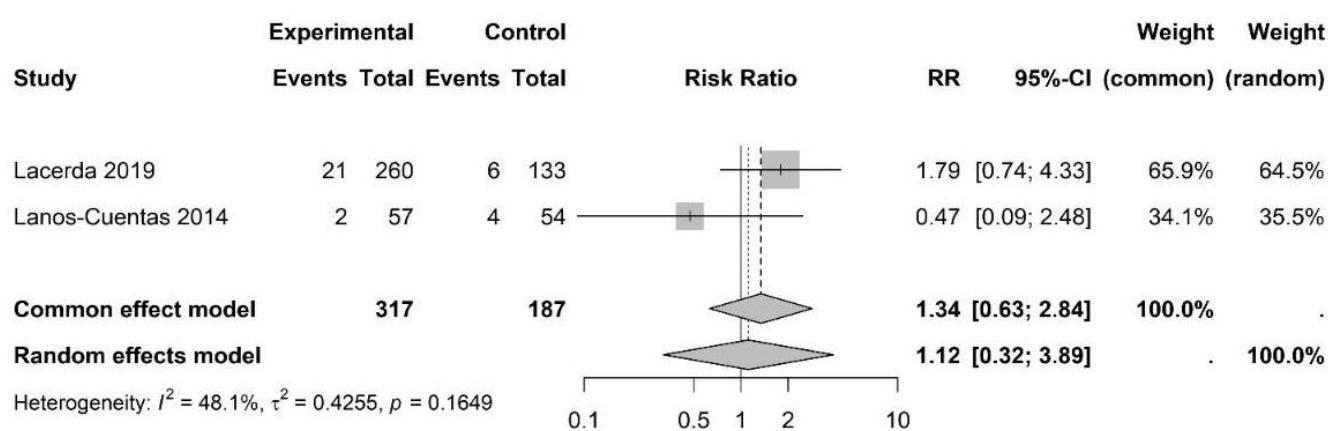
### c) Sem Grupo comparador

Vélez *et al.* [28] considerando o peso para indivíduos maiores de 35 kg evidenciaram eficácia livre de recorrência em até 4 meses.

#### 6.3.1.2. Eventos adversos graves

##### a) Comparação com placebo

Não houve mortes relatadas em nenhum dos ensaios durante o acompanhamento. Lacerda *et al.*, 2019, relatou 21 eventos adversos graves no grupo tratado com TQ, dos quais 14 foram relacionados à diminuição da hemoglobina de mais de 3 g/dL ou pelo menos 30% do nível basal. No grupo placebo, apenas 2 dos 133 pacientes apresentaram este evento (Figura 5). No estudo de Llanos-Cuentas *et al.* [39], foram relatados dois eventos adversos graves no grupo tratado com TQ. Uma única dose de 300 mg de TQ possui efeito semelhante a PQ em relação ao risco de eventos adversos (RR: 0,77; IC95%: 0,12 – 4,88). Heterogeneidade alta e significativa foi evidenciada. A queda no nível de hemoglobina (RR: 1,04, IC95%: 1,01 a 1,06;  $p = 0,035$ ) é um risco evidente entre os que receberam TQ, enquanto prolongamento do intervalo QT (RR: 0,97, IC95%: 0,94 a 0,99;  $p = 0,005$ ) nos que receberam exclusivamente CQ (Tabela 13).



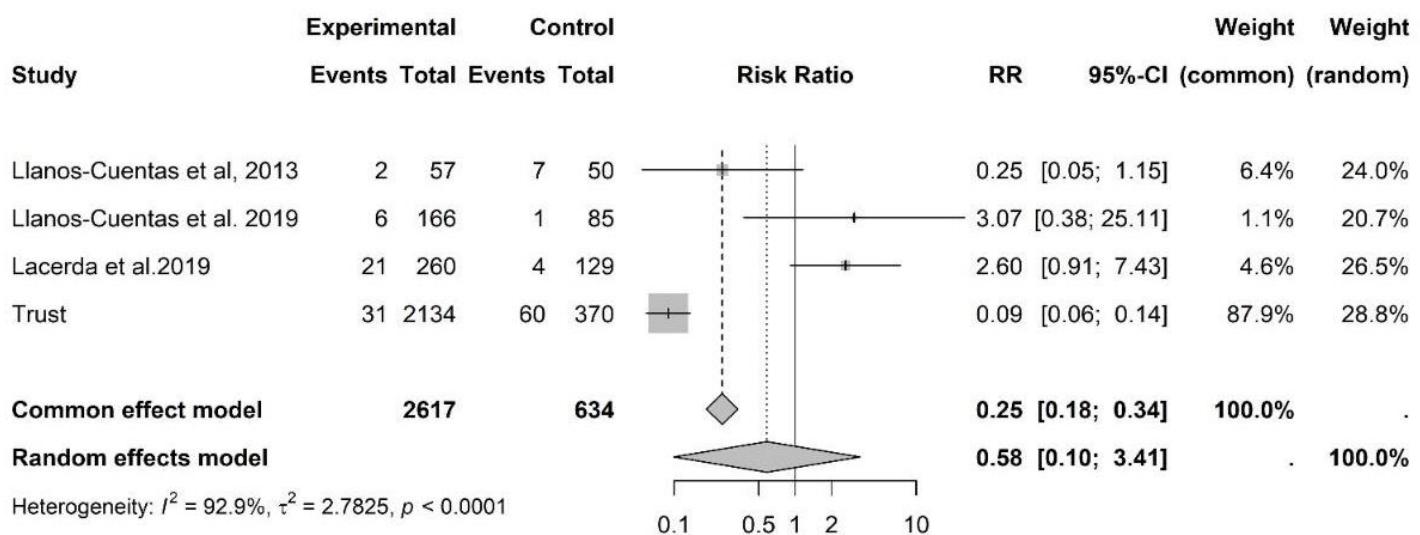
**Figura 5:** Forest plot comparando TQ 300 mg em dose única e nenhum tratamento anti-hipnozoíticos para o desfecho número de eventos adversos graves.

**Tabela 13:** Eventos adversos graves comparando TQ 30 mg em dose única a nenhum tratamento anti-hipnozoíticas.

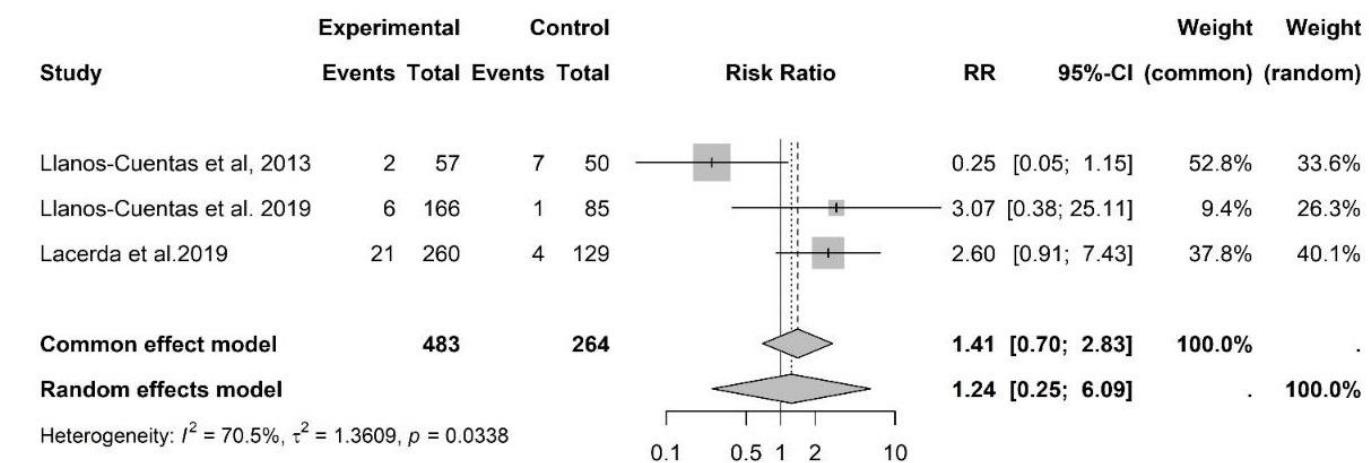
| Evento adverso                     | TQ+CQ  | CQ    | RR [IC95%] (*p-valor)             |
|------------------------------------|--------|-------|-----------------------------------|
| Prolongamento do intervalo QT      | 1/317  | 7/187 | 0,97 [0,94 até 0,99] 0,005        |
| Anemia                             | 1/317  | 2/187 | 0,99 [0,98 até 1,01] 0,361        |
| Aumento da concentração de ALT     | 0/317  | 1/187 | 0,99 [0,98 até 1,01] 0,371        |
| Hepatite aguda                     | 0/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,00] 1            |
| Metemoglobinemia                   | 0/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,00] 1            |
| Queda da Hemoglobina               | 14/317 | 2/187 | <b>1,04 [1,01 até 1,06] 0,035</b> |
| Diarreia                           | 1/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,01] 0,629        |
| Lesão hepática induzida por drogas | 1/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,01] 0,629        |
| Hepatite E                         | 1/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,01] 0,629        |
| Abscesso de membro                 | 1/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,01] 0,629        |
| Menorragia                         | 1/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,01] 0,629        |
| Aborto espontâneo                  | 1/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,01] 0,629        |
| Infecção do trato urinário         | 1/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,01] 0,629        |
| Gastroenterite                     | 0/317  | 1/187 | 0,99 [0,98 até 1,01] 0,371        |
| Desidratação                       | 0/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,00] 1            |
| Náusea                             | 0/317  | 0/187 | 1,00 [1,00 até 1,00] 1            |

### b) Comparação com primaquina

Não foram encontradas diferenças significativas entre o número de eventos adversos graves causados por TQ e PQ (Figura 6). Em todos os casos, o tratamento foi continuado e a hemoglobina voltou às concentrações normais sem intervenção ou apenas com cuidados. Foi evidenciada heterogeneidade alta entre os estudos (Figura 6), mesmo quando se avaliou em conjunto somente os ensaios clínicos randomizados (Figura 7). Os participantes que receberam PQ tiveram mais chances de apresentar anemia, alteração do intervalo QT, metemoglobinemia e AHA (Tabela 14).



**Figura 6:** Forest plot comparando TQ 300 mg em dose única e Primaquina para o desfecho número de eventos adversos grave.



**Figura 7:** Forest plot comparando TQ 30 mg em dose única ao tratamento com Primaquina para o desfecho parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* em até 180 dias.

**Tabela 14:** Eventos adversos graves comparando TQ 30 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* em até 180 dias.

| Evento adverso                     | TQ+CQ   | CQ+PQ | RR [IC95%] (*p-valor)      |
|------------------------------------|---------|-------|----------------------------|
| Prolongamento do intervalo QT      | 1/2617  | 7/634 | 0,99 [0,98 até 1,00] 0,000 |
| Anemia                             | 1/2617  | 4/634 | 0,99 [0,99 até 1,00] 0,006 |
| Aumento da concentração de ALT     | 0/2617  | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 1     |
| Hepatite aguda                     | 0/2617  | 1/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,195 |
| Metahemoglobinemia                 | 0/2617  | 4/634 | 0,99 [0,99 até 1,00] 0,001 |
| Pirexia                            | 1/2617  | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,805 |
| Queda da hemoglobina               | 18/2617 | 3/634 | 1,00 [1,00 até 1,01] 0,584 |
| Pneumonia                          | 1/2617  | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,805 |
| Total de eventos                   | 6/2617  | 1/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,809 |
| Diarreia                           | 1/2617  | 1/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,390 |
| Lesão hepática induzida por drogas | 1/2617  | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,805 |
| Hepatite E                         | 1/2617  | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,805 |

| Evento adverso              | TQ+CQ  | CQ+PQ | RR [IC95%] (*p-valor)      |
|-----------------------------|--------|-------|----------------------------|
| Abscesso de membro          | 1/2617 | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,805 |
| Menorragia                  | 1/2617 | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,805 |
| Aborto espontâneo           | 1/2617 | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,805 |
| Infecção do trato urinário  | 1/2617 | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,805 |
| Gastroenterite              | 0/2617 | 0/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 1     |
| Desidratação                | 0/2617 | 1/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,195 |
| Náusea                      | 0/2617 | 1/634 | 1,00 [1,00 até 1,00] 0,195 |
| Anemia hemolítica aguda     | 1/2617 | 4/634 | 0,99 [0,99 até 1,00] 0,006 |
| Rabdomiólise e anemia grave | 1/2617 | 0/634 | 1 [1 até 1] 0,805          |

### c) Sem Grupo comparador

Vélez *et al.* [28] evidenciou um único evento adverso graves (fratura do rádio).

#### 6.3.1.3. Qualquer evento adverso

##### a) Comparação com placebo

A TQ não apresentou diferença em relação ao número de qualquer evento adverso quando comparada a nenhum tratamento anti-hipnozoíto. Contudo, aqueles que não receberam tratamento anti-hipnozoíto tiveram maior risco de apresentar dor de cabeça, calafrios, pirexia e prolongamento do intervalo QTc. Por outro lado, os que receberam TQ tiveram maior risco de apresentar queda da hemoglobina (Tabela 15).

**Tabela 15:** Qualquer evento adverso comparando TQ 30 mg em dose única a nenhum tratamento anti-hipnozoítas.

| Evento adverso                 | TQ+CQ  | CQ     | RR [IC95%] (*p-valor)      |
|--------------------------------|--------|--------|----------------------------|
| Dor de cabeça                  | 22/317 | 29/187 | 0,91 [0,85 até 0,97] 0,003 |
| Calafrios                      | 5/317  | 20/187 | 0,91 [0,86 até 0,96] 0     |
| Diarreia                       | 13/317 | 8/187  | 1 [0,96 até 1,04] 0,912    |
| Pirexia                        | 5/317  | 21/187 | 0,9 [0,86 até 0,95] 0      |
| Dor abdominal                  | 14/317 | 14/187 | 0,97 [0,92 até 1,01] 0,157 |
| Náusea                         | 21/317 | 12/187 | 1 [0,96 até 1,05] 0,94     |
| Astenia                        | 1/317  | 0/187  | 1 [1 até 1,01] 0,629       |
| Tontura                        | 27/317 | 9/187  | 1,04 [0,99 até 1,09] 0,119 |
| Gastroenterite parasitária     | 3/317  | 2/187  | 1 [0,98 até 1,02] 0,88     |
| Dor nas costas                 | 5/317  | 2/187  | 1,01 [0,98 até 1,03] 0,682 |
| Insônia                        | 5/317  | 1/187  | 1,01 [0,99 até 1,03] 0,34  |
| Mialgia                        | 1/317  | 3/187  | 0,99 [0,97 até 1,01] 0,165 |
| Artralgia                      | 2/317  | 1/187  | 1 [0,99 até 1,01] 0,937    |
| Vomito                         | 17/317 | 7/187  | 1,02 [0,98 até 1,06] 0,424 |
| Aumento da concentração de ALT | 4/317  | 1/187  | 1,01 [0,99 até 1,02] 0,485 |
| Prurido                        | 37/317 | 24/187 | 0,99 [0,92 até 1,06] 0,697 |
| Infecção urinária              | 4/317  | 4/187  | 0,99 [0,97 até 1,02] 0,469 |

| Evento adverso                      | TQ+CQ  | CQ    | RR [IC95%] (*p-valor)             |
|-------------------------------------|--------|-------|-----------------------------------|
| Tosse                               | 4/317  | 4/187 | 0,99 [0,97 até 1,02] 0,469        |
| Prolongamento do intervalo QT       | 3/317  | 4/187 | 0,99 [0,96 até 1,01] 0,304        |
| Queda da Hemoglobina                | 14/317 | 2/187 | <b>1,04 [1,01 até 1,06] 0,035</b> |
| Aumento da alanino aminotransferase | 6/317  | 6/187 | 0,99 [0,96 até 1,02] 0,368        |

### b) Comparação com Primaquina

A TQ não apresentou diferença em relação ao número de qualquer evento adverso quando comparado ao tratamento com PQ. Contudo, aqueles que não receberam tratamento PQ tiveram maior risco de apresentarem calafrios e pirexia, entretanto, os que receberam TQ tiveram risco de apresentarem queda da hemoglobina (**Tabela 16**).

**Tabela 16:** Eventos adversos graves comparando TQ 30 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* em até 180 dias.

| Evento adverso                      | TQ+CQ  | CQ     | RR [IC95%] (*p-valor)             |
|-------------------------------------|--------|--------|-----------------------------------|
| Dor de cabeça                       | 22/317 | 29/187 | <b>0,91 [0,85 até 0,97] 0,003</b> |
| Calafrios                           | 5/317  | 20/187 | <b>0,91 [0,86 até 0,96] 0</b>     |
| Diarreia                            | 13/317 | 8/187  | 1 [0,96 até 1,04] 0,912           |
| Pirexia                             | 5/317  | 21/187 | <b>0,9 [0,86 até 0,95] 0</b>      |
| Dor abdominal                       | 14/317 | 14/187 | 0,97 [0,92 até 1,01] 0,157        |
| Náusea                              | 21/317 | 12/187 | 1 [0,96 até 1,05] 0,94            |
| Astenia                             | 1/317  | 0/187  | 1 [1 até 1,01] 0,629              |
| Tontura                             | 27/317 | 9/187  | 1,04 [0,99 até 1,09] 0,119        |
| Gastroenterite parasitária          | 3/317  | 2/187  | 1 [0,98 até 1,02] 0,88            |
| Dor nas costas                      | 5/317  | 2/187  | 1,01 [0,98 até 1,03] 0,682        |
| Insônia                             | 5/317  | 1/187  | 1,01 [0,99 até 1,03] 0,34         |
| Mialgia                             | 1/317  | 3/187  | 0,99 [0,97 até 1,01] 0,165        |
| Artralgia                           | 2/317  | 1/187  | 1 [0,99 até 1,01] 0,937           |
| Vomito                              | 17/317 | 7/187  | 1,02 [0,98 até 1,06] 0,424        |
| Aumento da concentração de ALT      | 4/317  | 1/187  | 1,01 [0,99 até 1,02] 0,485        |
| Prurido                             | 37/317 | 24/187 | 0,99 [0,92 até 1,06] 0,697        |
| Infecção urinária                   | 4/317  | 4/187  | 0,99 [0,97 até 1,02] 0,469        |
| Tosse                               | 4/317  | 4/187  | 0,99 [0,97 até 1,02] 0,469        |
| Prolongamento do intervalo QT       | 3/317  | 4/187  | 0,99 [0,96 até 1,01] 0,304        |
| Queda da Hemoglobina                | 14/317 | 2/187  | <b>1,04 [1,01 até 1,06] 0,035</b> |
| Aumento da alanino aminotransferase | 6/317  | 6/187  | 0,99 [0,96 até 1,02] 0,368        |

### c) Sem Grupo comparador

Vélez *et al.* [28] evidenciou treze eventos adversos, sendo vômito o principal (**Tabela 17**).

**Tabela 17:** Eventos adversos graves comparando TQ 30 mg em dose única ao tratamento com PQ para o desfecho parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* em até 180 dias.

| Evento adverso            | TQ+CQ |
|---------------------------|-------|
| Pirexia                   | 1/ 19 |
| Metahemoglobina sanguínea | 1/ 19 |
| Desconforto orofaríngeo   | 2/ 19 |
| Vômito                    | 6/ 19 |
| Infecção Viral            | 1/ 19 |
| Metahemoglobinemia        | 1/ 19 |
| Amidalite                 | 1/ 19 |
| Faringite                 | 1/ 19 |
| Nasofaringite             | 1/ 19 |

### 6.3.1.4. Certeza das evidências (GRADE) para a primeira pergunta

Com o objetivo de avaliar a confiança da evidência analisada para responder a pergunta de pesquisa 1, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)[40,41]. Os resultados da avaliação podem ser consultados na **Tabela 18** e **Tabela 19**. Para a pergunta 1, o GRADE comparando TQ a nenhum tratamento anti-hipnozoíta, evidência moderada foi encontrada para o desfecho parasitemia recorrente, baixa para eventos adversos graves e alto para qualquer evento adverso (**Tabela 18**). Já comparando TQ a PQ avaliando exclusivamente os ensaios clínicos randomizados, evidência moderada foi encontrada para o desfecho parasitemia recorrente e adversos graves e alto para qualquer evento adverso (**Tabela 19**).

**Tabela 18:** Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 1 comparando tafenoquina a nenhum tratamento anti-hipnozoítas

| Desfechos  | Efeitos absolutos potenciais*<br>(95% CI) |                                       | Efeito relativo<br>(95% CI)        | Nº de participantes<br>(estudos) | Certainty of the evidence<br>(GRADE) |
|--|---|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|  | Risco sem tratamento                      | Risco com tafenoquina                 |                                    |                                  |                                      |
| Parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> por seis meses | 636 por 1000                              | <b>204 por 1000</b><br>(76 para 541)  | <b>RR 0,32</b><br>(0,12 para 0,85) | 504<br>(2 ECRs)                  | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a</sup>        |
| Eventos Adversos Graves  | 53 por 1000                               | <b>72 por 1000</b><br>(34 para 152)   | <b>RR 1,34</b><br>(0,63 para 2,84) | 504<br>(2 ECRs)                  | ⊕⊕○○<br>Baixa <sup>b</sup>           |
| Qualquer evento adverso  | 567 por 1000                              | <b>533 por 1000</b><br>(453 para 629) | <b>RR 0,94</b><br>(0,80 para 1,11) | 504<br>(2 ECRs)                  | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta                         |

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

Graus de evidência do GRADE Working Group

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro está próximo da estimativa do efeito.

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa do efeito, mas há uma possibilidade de que seja substancialmente diferente.

IC: Intervalo de confiança;

RR: Razão de risco

a. Rebaixado um nível para alta heterogeneidade: um dos ensaios era pequeno e teve poucos eventos durante seis meses, como tal, este resultado corre o risco de superestimar o verdadeiro efeito.

b. Reduzido em dois níveis para imprecisão muito grave (amplo IC da estimativa de risco).

Nota: 14 participantes no grupo TQ tiveram quedas de Hb.

**Tabela 19:** Tafenoquina comparado a primaquina para malária vivax.

| Desfechos  | Efeitos absolutos potenciais*<br>(95% CI) |                                       | Efeito relativo<br>(95% CI)        | Nº de participantes<br>(estudos) | Certainty of the evidence (GRADE) |
|--|---|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|  | Risco com Primaquina                      | Risco com tafenoquina                 |                                    |                                  |                                   |
| Parasitemia recorrente de <i>Plasmodium vivax</i> por seis meses | 258 por 1000                              | <b>268 por 1000</b><br>(206 para 345) | <b>RR 1,04</b><br>(0,80 para 1,34) | 747<br>(3 ECRs)                  | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a</sup>     |
| Evento Adverso grave   | 45 por 1000                               | <b>64 por 1000</b><br>(32 para 129)   | <b>RR 1,41</b><br>(0,70 para 2,83) | 747<br>(3 ECRs)                  | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>b</sup>     |
| Qualquer Evento adverso  | 591 por 1000                              | <b>597 por 1000</b><br>(526 para 674) | RR 1,01<br>(0,89 para 1,14)        | 747<br>(3 ECRs)                  | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta                      |

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

Graus de evidência do GRADE Working Group

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro está próximo da estimativa do efeito.

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa do efeito, mas há uma possibilidade de que seja substancialmente diferente.

IC: Intervalo de confiança;

RR: Razão de risco

a. Rebaixado um nível para alta heterogeneidade

b. Rebaixado em um nível devido a imprecisão grave.

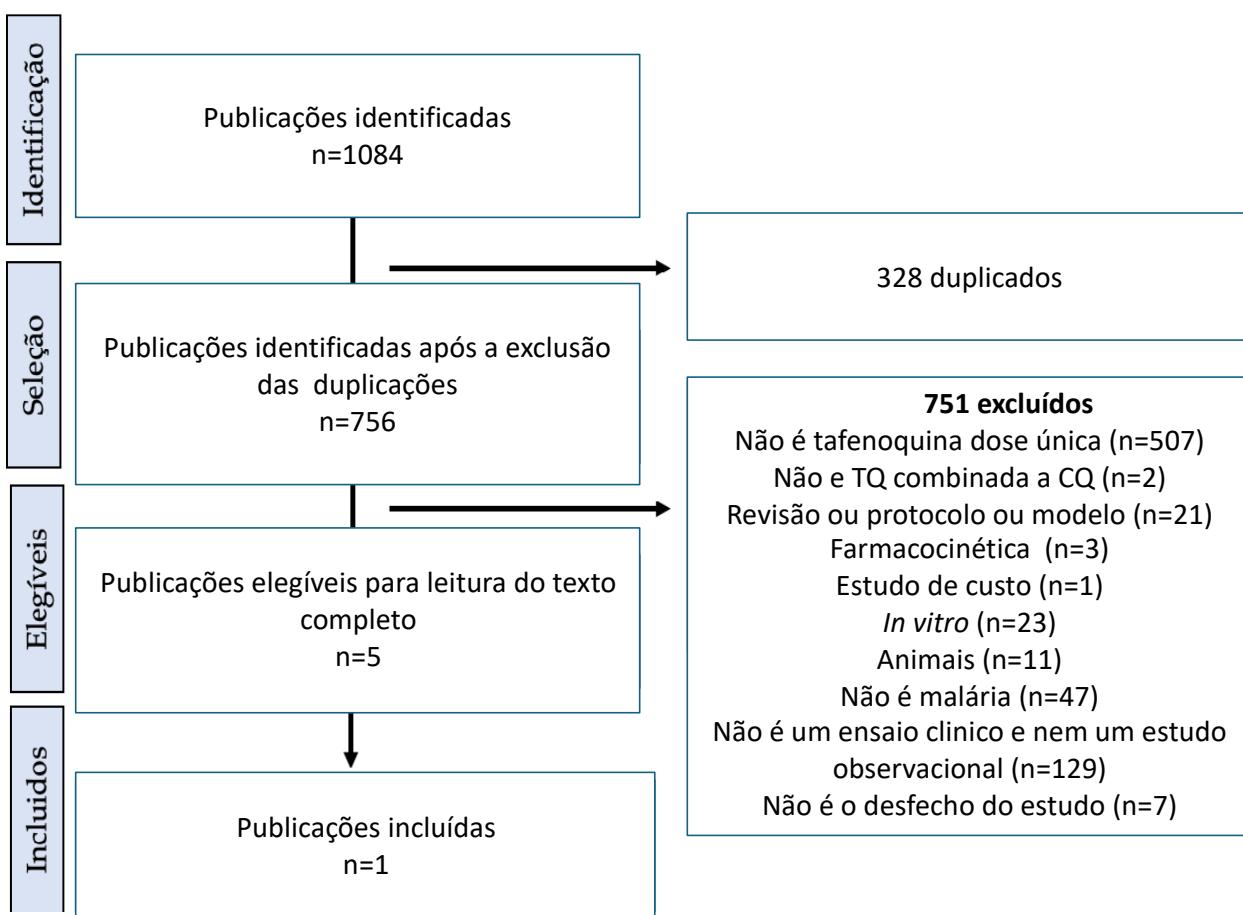
### 6.3.2. Para a pergunta 2: ATQ 100 mg em dose única é eficaz e segura para a cura da malária vivax em crianças com peso entre > 10 a ≤ 20 Kg (dois comprimidos de suspensão de 50 mg)?

Os critérios de inclusão utilizados foram: (1) intervenção com TQ; (2) indivíduos com peso igual ou maior que 10 kg e até 20 kg, com diagnóstico confirmado de malária vivax; (3) TQ administrada com CQ; (4) Atividade de G6PD acima de 70%, confirmada por meio de teste validado; (5) Grupo comparador- PQ, sem comparador ou placebo; (6) cujo desfecho fosse segurança ou eficácia e (7) ensaios clínicos ou estudos observacionais.

Foram excluídas (1) revisões narrativas, sistemáticas, comentários, cartas ao editor, resumos de congresso, registros não indexados, estudos pré-clínicos) e outros formatos de artigos que não possuam dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse, (2) posologia diferente da atualmente preconizada em bula e (3) peso menor que 10 kg ou maior que 20 kg.

Não houve restrição quanto ao idioma e à data de publicação. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão foi realizado no aplicativo da web Rayyan. Foram recuperados 1.084 artigos. Após a retirada das duplicatas foram triados 756 artigos por título e resumo (Figura 8). Cinco artigos foram lidos por completo. A Tabela 20 resume o motivo pelo qual os artigos foram excluídos após leitura do texto completo. Somente um foi incluído para avaliação, conforme os critérios de elegibilidade. No estudo elegível, 60 participantes foram incluídos no estudo e destes 14 fizeram uso de TQ 100 mg (Tabela 21). O estudo de Velez *et al.* (2022) apresentou risco moderado (Tabela 22).

Por se tratar de um único estudo de característica quase experimental, sem atribuições de riscos relativos, metanálise e GRADE não foram realizados.



**Figura 8:** Fluxograma de seleção dos estudos para responder à Pergunta 2 e 3.

**Tabela 20:** Razões para exclusão após leitura do texto completo.

| Nome do autor                     | Título  | Razão da exclusão |
|-----------------------------------|---|-------------------|
| Brito <i>et al.</i> [31]          | Operational effectiveness of tafenoquine and primaquine for the prevention of <i>Plasmodium vivax</i> recurrence in Brazil: a retrospective observational study.                      | Peso diferente    |
| Lacerda <i>et al.</i> [38]        | Single-Dose Tafenoquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria  | Peso diferente    |
| Llanos-Cuentas <i>et al.</i> [39] | Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study | Peso diferente    |
| Llanos-Cuentas <i>et al.</i> [29] | Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of Plasmodium vivax Malaria  | Peso diferente    |

**Tabela 21:**Característica do estudo incluído para a pergunta 2.

| Autor            | Local             | Tipo de estudo   | Número de indivíduos incluídos | Número de indivíduos que receberam TQ 100mg | Comparador           | Peso dos que receberam TQ     | Desfecho avaliado    | Achado   |
|------------------|-------------------|--|--------------------------------|---|----------------------|-------------------------------|----------------------|--|
| Velez et al.[28] | Vietnã e Colômbia | Estudo aberto, de braço único, não comparativo, multicêntrico, de ponte farmacocinética , fase 2 | 60                             | 14  | Sem grupo comparador | Variando entre 12,0 e 20,0 Kg | Segurança e eficácia | Dose eficaz e semelhantes a adolescentes e adultos |

**Tabela 22:** Avaliação de vieses para ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 2 (A TQ 100 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical (prevenção de recidiva) da malária vivax?)

|                   | D1         | D2         | D3         | D4            | D5            | D6         | D7         | Todos         |
|-------------------|------------|------------|------------|---------------|---------------|------------|------------|---------------|
| Velez et al. [28] | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Moderado<br>? | Moderado<br>? | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Moderado<br>? |

D1: confusão

D2: seleção de participantes

D3: classificação das intervenções

D4: vieses devido a desvios das intervenções pretendidas,

D5: dados ausentes

D6: medição dos resultados

D7: seleção do resultado relatado

### 6.3.2.1. Parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* por quatro meses e eventos adversos

A parasitemia recorrente de *P. vivax* em quatro meses se assemelhou à dose eficaz para adolescentes e adultos (300 mg), assim como os aspectos farmacocinéticos da droga. A fosfatase alcalina sanguínea aumentada foi evidenciada como um evento adverso em um paciente dos 14 avaliados. Dez eventos adversos quaisquer foram evidenciados entre os que receberam TQ 100 mg (Tabela 23).

**Tabela 23:** Quaisquer eventos adversos encontrados nos estudos com Tafenoquina 100mg.

| Nome do evento                          | Nº de eventos adversos |
|---|------------------------|
| Vômito                                  | 2/ 14                  |
| Pirexia                                 | 2 / 14                 |
| Metaemoglobina sanguínea                | 1/ 14                  |
| Diarreia                                | 2 / 14                 |
| Nasofaringite                           | 2 / 14                 |
| Infecção do trato respiratório superior | 1/ 14                  |
| Infecção viral                          | 1/ 14                  |
| Hemoglobina diminuída                   | 2/ 14                  |

### 6.3.3. Para a pergunta 3: ATQ 200 mg em dose única é eficaz e segura para cura radical da malária vivax com peso entre > 20 a ≤ 35 Kg (quatro comprimidos para suspensão de 50 mg)?

Os critérios de inclusão utilizados foram: (1) intervenção com TQ; (2) indivíduos com peso igual ou maior que 20 kg e até 35 kg, com diagnóstico confirmado de malária vivax; (3) TQ administrada com CQ; (4) Grupo comparador PQ, sem comparador ou placebo; (5) cujo desfecho fosse segurança ou eficácia e (6) ensaios clínicos ou estudos observacionais.

Foram excluídas (1) revisões narrativas, sistemáticas, comentários, cartas ao editor, resumos de congressos, registros não indexados, estudos pré-clínicos e outros formatos de artigos que não possuam dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse, (2) posologia diferente da atualmente preconizada em bula e (3) peso menor que 20 kg ou maior que 35kg.

Não houve restrição quanto ao idioma e data de publicação. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão foi realizado no aplicativo da *web* Rayyan.

Foram recuperados 1.084 artigos. Após a retirada das duplicatas foram triados 756 artigos por título e resumo (**Figura 8**). Cinco artigos foram lidos por completo. A **Tabela 20** resume o motivo pelo qual os artigos foram excluídos após leitura do texto completo. Somente um foi incluído para avaliação, conforme os critérios de elegibilidade. No estudo elegível, 60 participantes foram incluídos nos estudos, e destes 22 fizeram uso de TQ 200 mg (**Tabela 24**). O estudo de Velez *et al.* [28] apresentou risco moderado de viés (**Tabela 22**).

Por se tratar de um único estudo de característica quase experimental, sem atribuições de riscos relativos, metanálise e GRADE não foram realizados.

**Tabela 24:** Característica do estudo incluído para a pergunta 3.

| Autor                    | Local             | Tipo de estudo   | Número de indivíduos incluídos | Número de indivíduos que receberam TQ 200mg | Comparador           | Peso dos que receberam TQ     | Desfecho avaliado    | Achado   |
|--------------------------|-------------------|--|--------------------------------|---|----------------------|-------------------------------|----------------------|--|
| Velez <i>et al.</i> [28] | Vietnã e Colômbia | Estudo aberto, de braço único, não comparativo, multicêntrico, de ponte farmacocinética , fase 2 | 60                             | 22  | Sem grupo comparador | Variando entre 21·1 e 35·0 Kg | Segurança e eficácia | Dose eficaz e semelhantes a adolescentes e adultos |

### 6.3.3.1. Parasitemia recorrente de *Plasmodium vivax* em 4 meses e eventos adversos

A parasitemia recorrente de *P. vivax* em 4 meses se assemelhou ao da dose eficaz para adolescentes e adultos (300 mg). Nenhum evento adverso grave ocorreu. Dez eventos adversos quaisquer foram evidenciados entre os que receberam TQ 200mg (**Tabela 25**).

**Tabela 25:** Quaisquer eventos adversos encontrados nos estudos com TQ 200mg.

| Nome do evento              | Nº de eventos adversos |
|-----------------------------|------------------------|
| Vômito                      | 1/22                   |
| Pirexia                     | 5/22                   |
| Metaemoglobinemia sanguínea | 3/22                   |
| Diarreia                    | 1/22                   |
| Faringite                   | 1/22                   |
| Distúrbio Gastrointestinal  | 1/22                   |
| Metahemoglobinemia          | 1/22                   |
| Dor abdominal               | 3/22                   |

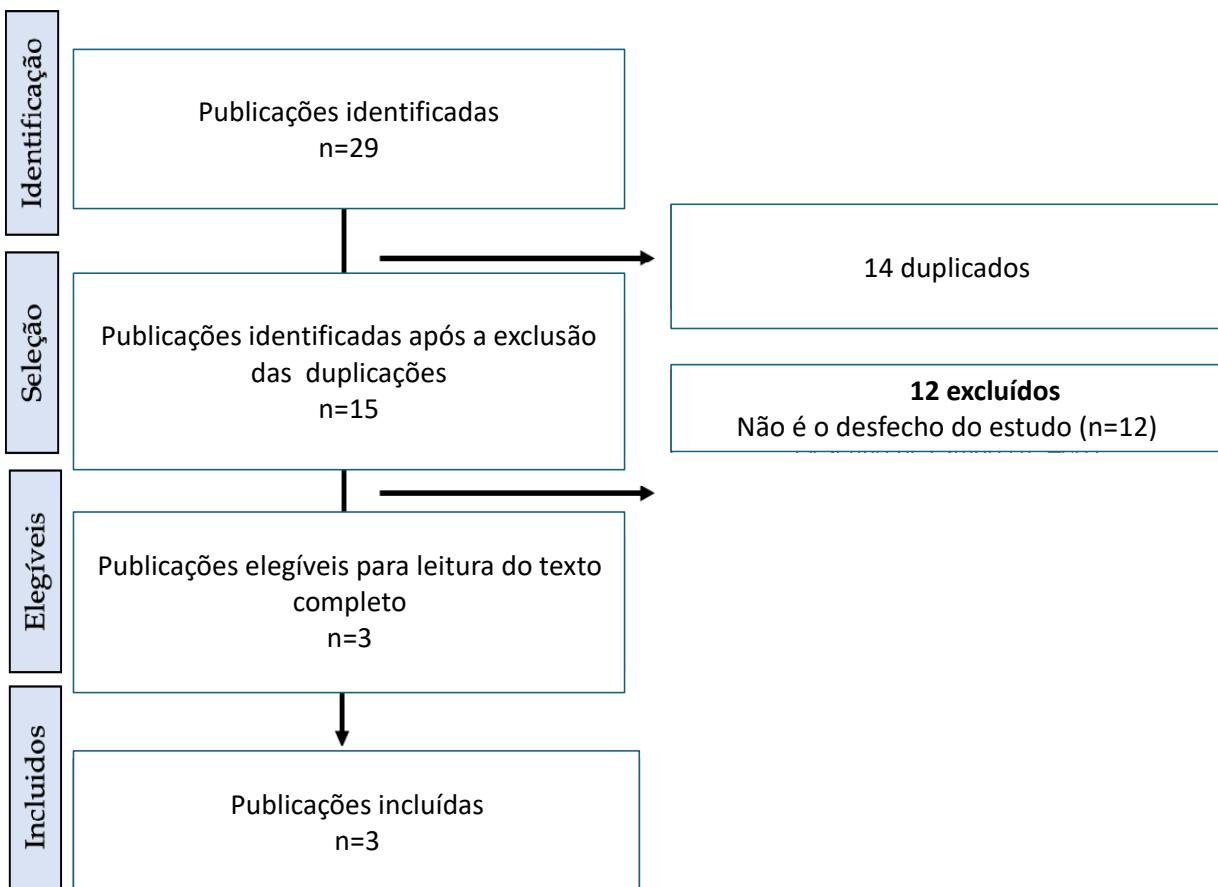
### 6.3.4. Para a pergunta 4: A TQ e a testagem G6PD são viáveis de serem implementadas para o tratamento da malária vivax no Sistema Único de Saúde no Brasil (SUS)?

Os critérios de inclusão utilizados foram: (1) intervenção com TQ; (2) indivíduos com peso igual ou maior que 10 kg; (3) atividade de G6PD acima de 70%, confirmada por meio de teste validado; (4) grupo comparador: PQ, sem comparador ou placebo; (5) desfecho de viabilidade e (6) estudos de implementação e qualitativos

Foram excluídos: (1) revisões narrativas, sistemáticas, comentários, cartas ao editor, resumos de congressos, registros não indexados, estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e outros formatos de artigos que não possuam dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse; (2) posologia diferente da atualmente preconizada em bula e (3) peso menor que 10 kg.

Não houve restrição quanto ao idioma e data de publicação. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão foi realizado no programa Rayyan.

Foram recuperados 29 artigos. Após a retirada das duplicatas foram triados 15 artigos por título e resumo (**Figura 9**). Três artigos cumpriram os critérios de elegibilidade. Os achados do estudo QualiTrust, apresentados no relatório de incorporação da TQ para maiores de 16 anos, foram adicionados. As características dos estudos são demonstradas na **Tabela 26**.



**Figura 9:** Fluxograma de seleção dos estudos para responder à Pergunta 2 1.1.1. (A TQ e a testagem G6PD são viáveis de serem implementadas para o tratamento da malária vivax no SUS?)

**Tabela 26:** Característica do estudo incluído para a Pergunta 4.

| Autor                          | Local de estudo | Tipo de estudo             | Número de indivíduos                                      | Desfecho avaliado  | Achado   |
|--------------------------------|-----------------|----------------------------|---|--|--|
| Brito et al. [31] e Trust [42] | Brasil          | Retrospectivo de Vida real | 6075  | Viabilidade.   | O teste quantitativo de G6PD antes da administração de TQ foi operacionalmente viável, com alta adesão ao algoritmo de tratamento em duas cidades Brasileiras;                                     |
| Santos et al. [43]             | Brasil          | Qualitativo                | 115   | Avaliação de treinamento em testagem de G6PD.                                      | O treinamento apoiou a implantação eficaz das novas ferramentas e aumentou a conscientização sobre a necessidade da farmacovigilância.   |
| Santos et al. [44]             | Brasil          | Qualitativo                | 55 pacientes que receberam TQ e 94 profissionais de saúde | Percepções dos profissionais de saúde e dos pacientes sobre a implementação do TQ. | A TQ de dose única para malária por <i>P. vivax</i> na região amazônica do Brasil foi recebida positivamente por profissionais de saúde e pacientes.   |
| QualiTrust [42]                | Brasil          | Qualitativo                | 212   | Opiniões diferentes perspectivas pacientes profissionais de saúde sobre e a        | 1- Avanço significativo para a cura da malária, a administração do medicamento em dose única e a menor duração do tratamento;<br>2- Embalagem de TQ valorizada, embora volumosa para uso em campo; |

| Autor | Local de estudo | Tipo de estudo | Número de indivíduos | Desfecho avaliado               | Achado   |
|-------|-----------------|----------------|----------------------|---------------------------------|--|
|       |                 |                |                      | testagem de G6PD e o uso da TQ. | <p>3- Os profissionais de saúde associam a necessidade de teste de G6PD com TQ, mas nem sempre com PQ;</p> <p>4- A maioria dos pacientes entende a necessidade do teste de G6PD;</p> <p>6- Curva de aprendizado acentuada na realização de testes G6PD;</p> <p>7- Há desafios do teste de G6PD no campo;</p> <p>8- Os profissionais de saúde conhecem os principais sinais de hemólise;</p> <p>9- Os pacientes têm diferentes interpretações/percepções quanto aos sinais de hemólise;</p> <p>10- Treinamento prático necessário em condições do mundo real</p> <p>11- Necessidade de sessões de treinamento mais longas e interativas;</p> <p>12- Materiais educacionais de conteúdo acessível aos pacientes;</p> <p>13- O Cartão de malária como facilitador para profissionais e pacientes.</p> |

Para avaliação dos vieses do estudo foi utilizada a ferramenta ROBINS-I (**Tabela 26**) e o checklist de avaliação crítica do JBI foi considerado para a avaliação de estudo qualitativo (**Tabela 27**)[45].

**Tabela 27:** Avaliação de vieses do estudo observacional incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 4.

|                          | D1         | D2         | D3            | D4            | D5            | D6         | D7         | Todos         |
|--------------------------|------------|------------|---------------|---------------|---------------|------------|------------|---------------|
| Brito <i>et al.</i> [31] | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Moderado<br>? | Moderado<br>? | Moderado<br>? | Baixo<br>+ | Baixo<br>+ | Moderado<br>? |

D1: confusão

D2: seleção de participantes

D3: classificação das intervenções

D4: vieses devido a desvios das intervenções pretendidas,

D5: dados ausentes

D6: medição dos resultados

D7: seleção do resultado relatado

**Tabela 28:** Avaliação de qualidade dos estudos qualitativos incluídos na síntese de evidências para responder à Pergunta 4.

|                              | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | P8 | P9 | P10 |
|------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| Santos <i>et al.</i> [43,44] | S  | S  | S  | S  | S  | U  | U  | S  | S  | S   |

P1: Existe congruência entre a perspectiva filosófica declarada e a metodologia de pesquisa?

P2: Existe congruência entre a metodologia de pesquisa e a questão ou objetivos da pesquisa?

P3: Existe congruência entre a metodologia de pesquisa e os métodos usados para coletar dados?

P4: Existe congruência entre a metodologia de pesquisa e a representação e análise de dados?

P5: Existe congruência entre a metodologia de pesquisa e a interpretação dos resultados?

P6: Existe uma declaração localizando o pesquisador culturalmente ou teoricamente?

P7: A influência do pesquisador na pesquisa, e vice-versa, é abordada?

P8: Os participantes e suas vozes estão adequadamente representados?

P9: A pesquisa é ética de acordo com os critérios atuais ou, para estudos recentes, e há evidências de aprovação ética por um órgão apropriado?

P10: As conclusões tiradas no relatório de pesquisa fluem da análise ou interpretação dos dados?

S: sim

U: não está claro

Os resultados da primeira e da segunda análises interinas do estudo TRUST [42] realizadas em 600 e 3.923 pacientes respectivamente, mostraram que, em geral, 100% e 99,6% dos pacientes, respectivamente foram tratados apropriadamente com TQ, baseado na atividade da enzima G6PD em unidades de saúde de alta, média e baixa complexidade nos municípios de Manaus, Amazonas, Porto Velho e Rondônia. A adesão ao algoritmo de tratamento mostrou-se maior para TQ do que para PQ diária em ambas as análises. Entre os pacientes com idade  $\geq 16$  anos e com atividade normal de G6PD, na primeira / segunda análise interina respectivamente, 91% / 80% foram tratados com TQ, 8% e 19% foram tratados com PQ em vez de TQ, e 1% / 1% não foram tratados com nenhum dos dois medicamentos (alguns deles devido à gravidez). Entretanto, esta aplicação incorreta das diretrizes, em termos de tratamento com PQ não representa um risco de segurança para os pacientes.

Após a triagem da AHA nos hospitais de referência e em outros hospitais dos municípios, foram detectados 15 casos de AHA, nove foram considerados relacionados à PQ e foram hospitalizados devido a AHA. Cinco casos de AHA foram considerados como associados à malária e não relacionados ao tratamento antimalárico fornecido. Um caso de rabdomiólise foi relatado. Nenhuma morte foi detectada relacionada ao uso de antimaláricos durante o período de implementação, mesmo quando PQ ou TQ foram utilizadas inadequadamente após o teste de G6PD. Estes resultados sugerem que o treinamento dos profissionais de saúde para usar os testes de G6PD, e aplicar o algoritmo de tratamento foi apropriado [42].

O estudo QualiTRuST empregou métodos qualitativos para coleta e análise para avaliar a aceitabilidade entre profissionais de saúde e pacientes sobre o esquema de TQ e o teste G6PD implementados no âmbito do estudo TRuST nos municípios de Manaus e Porto Velho [42–44].

O estudo QualiTRuST evidenciou [42–44]:

1. A maioria dos profissionais de saúde observou que a TQ trouxe um avanço importante no tratamento da malária, com destaque para sua administração em dose única e menor tempo de tratamento, fatores que foram apreciados por serem considerados um aspecto positivo significativo, levando a uma maior adesão e consequente redução nas interrupções do tratamento;
2. Para pacientes que tiveram episódios recorrentes de malária, a TQ foi reconhecida pela importância do conforto posológico, também foi identificada a vantagem do tratamento quanto à menor ocorrência de eventos adversos quando comparada a PQ. Houve a percepção de melhora sintomática mais rápida;
3. Os profissionais consideraram que o fornecimento da TQ em embalagens lacradas e individuais aumentava a confiança dos pacientes, por receberem um tratamento mais direcionado. Porém, as embalagens são volumosas e podem dificultar o oferecimento da medicação na embalagem, entretanto, eles podem remover a embalagem externa e fornecer a TQ no blister;

4. Profissionais de saúde entenderam a importância do processo de implementação de TQ e testes de G6PD. Contudo, a maioria deles associou o teste G6PD apenas ao tratamento com TQ para prevenir hemólise e ignorou a relevância do teste G6PD para PQ. Houve uma boa compreensão da necessidade de testar mulheres para a atividade de G6PD para cada episódio de malária;
5. Os pacientes entendem que o teste G6PD é para a escolha do tratamento;
6. Inicialmente, os profissionais apresentaram dificuldades para executar a tarefa, utilizando maior tempo para execução, entretanto, a falta de confiança inicial na realização dos testes G6PD foi superada com a prática;
7. As habilidades e competências foram ampliadas de forma considerável, uma vez que além da realização de suas atividades habituais passaram a realizar o teste G6PD e selecionar o tratamento dos pacientes com base nos resultados do G6PD;
8. O incremento de atividades representou um aumento da carga cognitiva desses profissionais e de suas responsabilidades, alguns ficaram preocupados em cometer erros e se sentirem incapazes profissionalmente;
9. Foi identificada preocupação por parte dos profissionais de saúde sobre a capacidade de usar o teste durante a temporada de alta transmissão da malária, pois entendiam, inicialmente que o uso do teste de G6PD tornava o tratamento da malária mais lento;
10. Foi unânime entre os profissionais de saúde a presença de urina escura como importante sinal clínico de AHA. Além deste, a maioria mencionou a presença de pele e olhos amarelados como sinais de hemólise;
11. A percepção dos pacientes quanto aos sinais de hemólise foi variada, mas os pacientes com níveis mais altos de atividade de G6PD se mostraram mais sensíveis quanto à necessidade de busca por atendimento médico na presença de urina escura;
12. Nas unidades de saúde de baixa complexidade, os profissionais de saúde destacaram a necessidade de aulas práticas que simulassem o ambiente de trabalho de campo;
13. Os profissionais de saúde sugeriram sessões de treinamento/atualização de treinamento mais longas para permitir uma maior compreensão e apropriação do conteúdo teórico-prático;
14. Alguns profissionais de saúde consideraram o treinamento online ineficaz e buscaram maneiras de evitar a avaliação;
15. Os profissionais de saúde, principalmente de Manaus, criaram um grupo de WhatsApp entre eles, onde compartilham casos, ocorrências e dúvidas sobre os procedimentos de implementação. Essa cooperação profissional, segundo eles, contribuiu para o compartilhamento do conhecimento prático e para o desenvolvimento da confiança nos procedimentos;
16. A maioria dos profissionais de saúde das unidades de baixa complexidade relatou que o cartão da malária facilita a rotina de trabalho, pois contém informações necessárias, como: tratamento, resultado do teste G6PD, última ocorrência de malária e dia do retorno para consulta médica. No entanto, eles relataram

que alguns pacientes perdem ou danificam esse cartão, o que dificulta a recuperação de informações antigas em casos de infecções múltiplas;

17. Os pacientes, especialmente aqueles que vivem em áreas de alta transmissão e contraem malária de forma recorrente, valorizam o cartão de malária. A maioria dos pacientes não associa a cor do cartão ao resultado do teste G6PD ou à possibilidade de tomar TQ

## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

**Tabela 28.** Características do modelo de análise de custo-efetividade

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Objetivos</b>                | Estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da prescrição de TQ pediátrica após triagem semiquantitativa de G6PD para pacientes com peso $> 10$ kg a $\leq 35$ kg (representando idades de 2 a 12 anos) que apresentaram atividade de G6PD $> 70\%$ em comparação com PQ de 7 dias após triagem de G6PD   |
| <b>Intervenção</b>              | TQ pediátrica após triagem semiquantitativa de G6PD   |
| <b>População-alvo</b>           | Pacientes com peso $> 10$ kg a $\leq 35$ kg (representando idades de 2 a 12 anos) que apresentaram atividade de G6PD $> 70\%$   |
| <b>Perspectiva de análise</b>   | SUS   |
| <b>Comparadores</b>             | Prática atual: Teste G6PD semiquantitativo e prescrição de TQ em dose única para aqueles com $>70\%$ de atividade G6PD e pesando $> 35$ kg. Aqueles pesando $> 10$ a $\leq 35$ kg e com G6PD intermediário (30-70% de atividade) é prescrito PQ não supervisionada por 7 dias. Pacientes com $<30\%$ de atividade G6PD são prescritas 8 doses semanais de PQ.<br>Estratégia com TQ pediátrica: Teste G6PD semiquantitativo e prescrição de TQ em dose única para aqueles com $>70\%$ de atividade G6PD e pesando $> 10$ kg. Pacientes com resultados intermediários de teste (30-70% de atividade G6PD) recebem prescrição de PQ não supervisionada por 7 dias. Pacientes com $<30\%$ de atividade G6PD recebem prescrição de 8 doses semanais de primaquina. |
| <b>Horizonte temporal</b>       | 12 meses  |
| <b>Taxa de desconto</b>         |   |
| <b>Medidas de efetividade</b>   | DALYs   |
| <b>Estimativa de custos</b>     | Prática atual: 248<br>Estratégia TQ pediátrica: 238   |
| <b>Moeda</b>                    | R\$   |
| <b>Análise</b>                  | Na análise do caso base, a estratégia com TQ pediátrica custou R\$ 10 a menos do que a prática atual e evitou 0,0012 DALYs. Como a estratégia com TQ pediátrica evitou DALYs enquanto economizava custos, ela dominou a prática atual e a razão de custo-efetividade incremental não foi calculada.   |
| <b>Modelo escolhido</b>         | Árvore de decisão   |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Unidirecional e probabilística  |

**Fonte:** elaboração própria.

Para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da prescrição de TQ pediátrica após triagem semiquantitativa de G6PD para pacientes com peso  $> 10$  kg a  $\leq 35$  kg (representando idades de 2 a 12 anos) que apresentaram atividade de G6PD  $> 70\%$  em comparação com PQ de 7 dias após triagem de G6PD, uma análise de custo-efetividade ao longo de um horizonte temporal de 12 meses usando a perspectiva do SUS, foi feita um modelo de árvore de decisão incluindo indivíduos com malária não complicada por *P. vivax* em três faixas de peso:

- 10 a  $\leq 20$  quilogramas (kg) (representando idades de 2 a 7 anos)
- 20 a  $\leq 35$  kg (representando idades de 8 a 12 anos)
- 35 kg (representando idades acima de 12 anos)

Em casos em que os pesos não se alinham com as faixas etárias, as prescrições de cura radical se alinharam com o peso. Para pacientes com idade de 6 meses a  $<2$  anos, apenas a PQ seria prescrita.

A estrutura foi adaptada de um modelo desenvolvido anteriormente para o Brasil usando o software estatístico R[42]. A estrutura do modelo pode ser encontrada nas **Figuras 10 e 11**. Uma coorte de 55 pacientes foi assumida com base no número médio de pacientes por unidade por ano onde os dispositivos de teste G6PD semiquantitativos seriam colocados [46]. Diferentes caminhos foram apresentados para homens e mulheres para explicar suas diferenças em riscos e resultados. Mulheres grávidas não devem receber prescrição de cura radical devido ao status de G6PD desconhecido do feto. Foi assumido que as mulheres saberiam se estavam grávidas, então o custo de um teste de gravidez não foi incluído. Mulheres amamentando crianças também não eram elegíveis para cura radical.

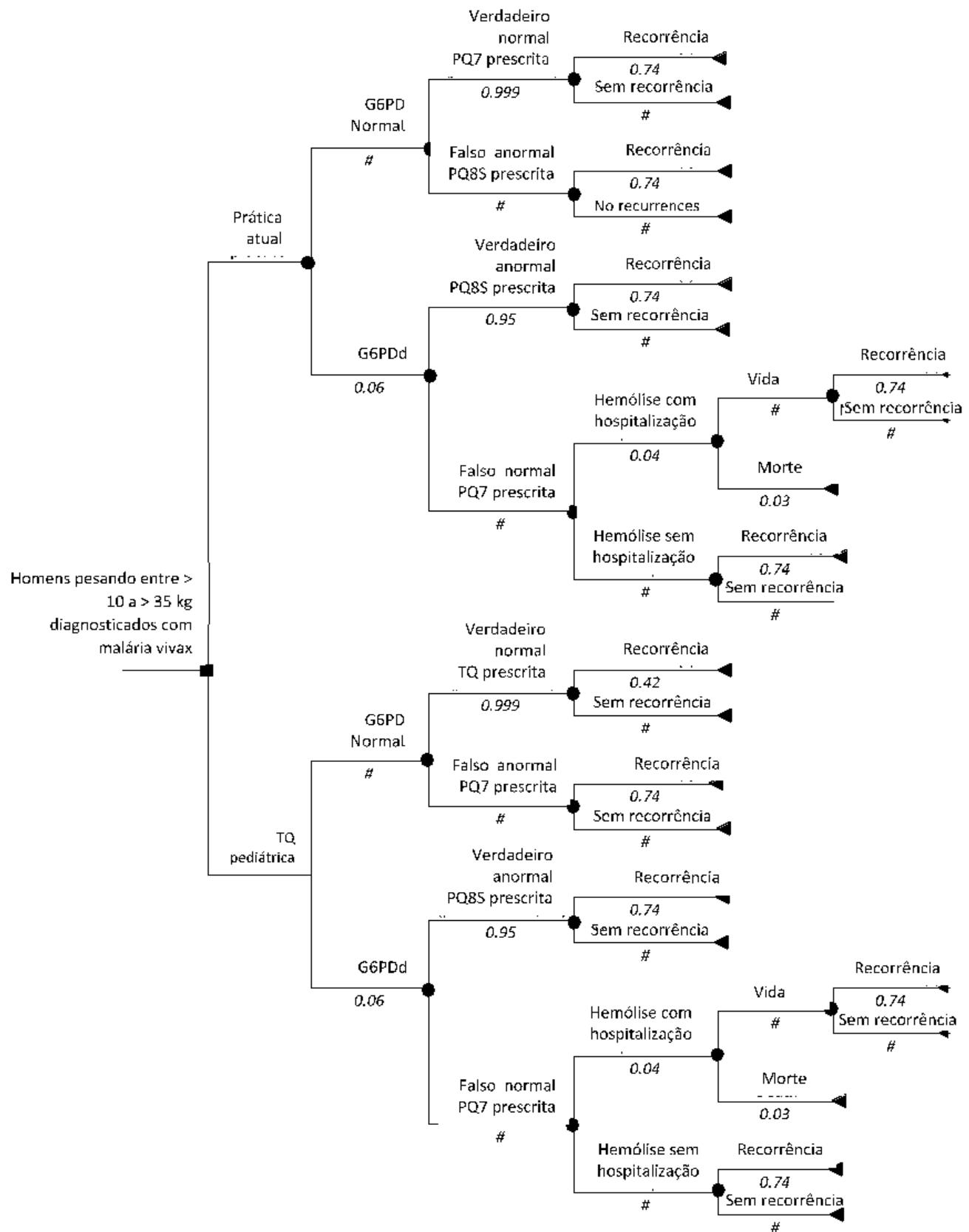
Como G6PD é um distúrbio ligado ao X, os homens que têm deficiência são homozigotos, enquanto as mulheres podem ser homozigotas ou heterozigotas, com uma variedade de níveis de expressão de G6PD. Assim, a deficiência de G6PD foi dividida em dois grupos para mulheres: grave ( $<30\%$  de atividade enzimática) e intermediária (30-70% de atividade enzimática).

As seguintes estratégias de tratamento foram exploradas:

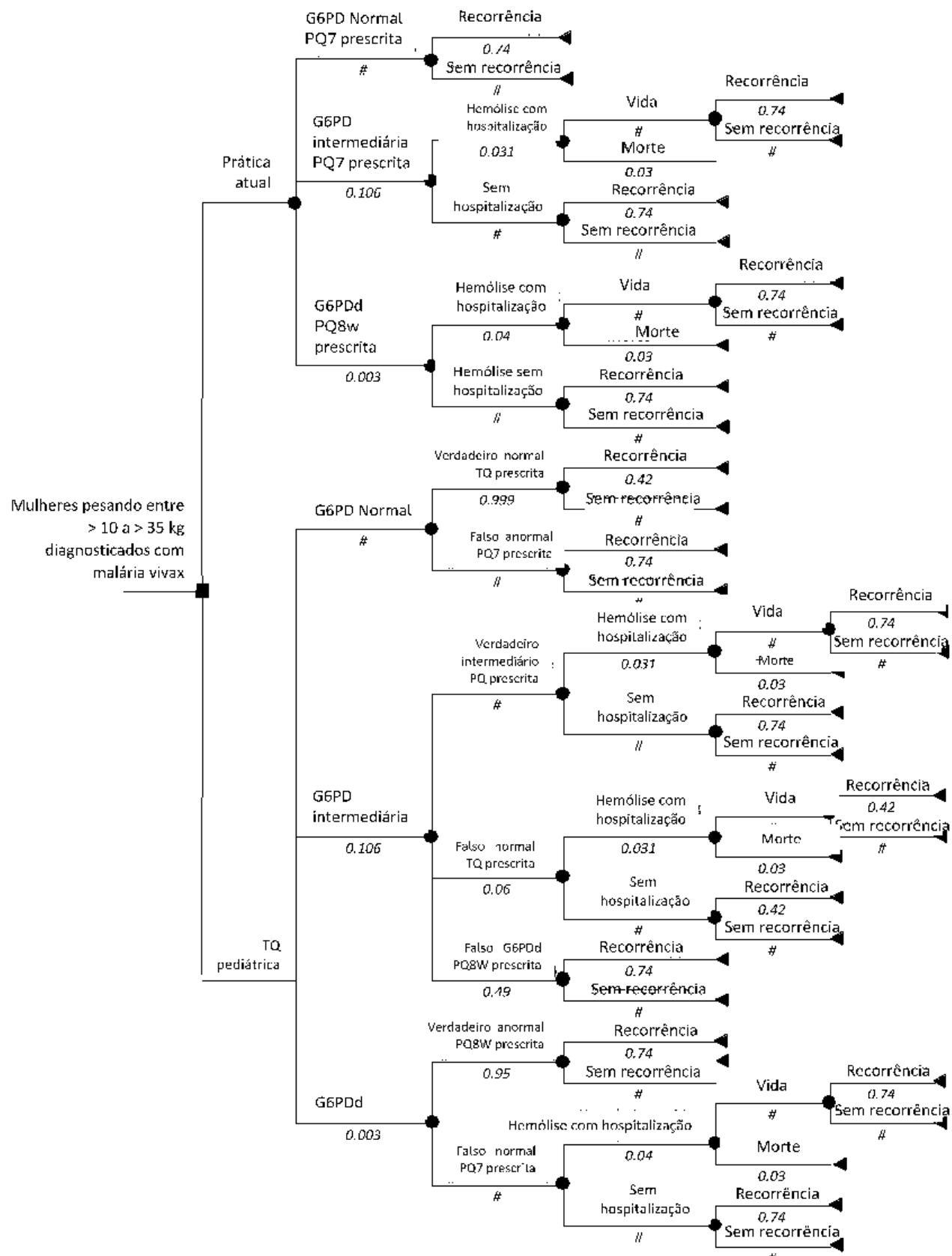
**Estratégia de TQ pediátrica:** teste semiquantitativo de G6PD e prescrição de TQ em dose única para aqueles com  $> 70\%$  de atividade de G6PD, para pacientes pesando  $> 10$  kg. Pacientes com resultados de teste intermediários (30-70% de atividade de G6PD) recebem prescrição de terapia de PQ não supervisionada por 7 dias. Pacientes com  $<30\%$  de atividade de G6PD recebem prescrição de 8 doses semanais de PQ.

A estratégia da TQ pediátrica foi comparada com a seguinte estratégia:

**Prática atual:** teste semiquantitativo de G6PD e prescrição de TQ em dose única para aqueles com  $> 70\%$  de atividade de G6PD para pacientes pesando  $> 35$  kg. Aqueles com peso  $> 10$  a  $\leq 35$  kg e pacientes com resultados intermediários de teste (30-70% de atividade de G6PD) recebem prescrição de terapia de PQ não supervisionada por 7 dias. Pacientes com atividade de G6PD  $<30\%$  recebem prescrição de 8 doses semanais de PQ.



**Figura 10:** Diagrama do modelo de árvore de decisão para homens > 10 kg a < 35 kg que foram diagnosticados com malária vivax para a prática atual e a estratégia da TQ pediátrica. Observe que todos os homens > 35 kg passariam pelo caminho da estratégia da TQ pediátrica.



**Figura 11:** Diagrama do modelo de árvore de decisão para mulheres  $> 10$  kg a  $< 35$  kg que foram diagnosticadas com malária vivax para a prática atual e a estratégia da TQ pediátrica. Observe que todas as mulheres  $> 35$  kg passariam pelo caminho da estratégia de TQ pediátrica.

As doses de TQ, PQ por 14 dias e PQ semanal são apresentadas na **tabela 28**.

Este algoritmo de tratamento baseado no peso significa que muitas crianças com mais de 12 anos serão tratadas como adultos.

**Tabela 29:** Estratégias utilizadas com doses baseadas nos pesos.

|                | Tafenoquina  | Primaquina por 7 dias                               | Primaquina a cada 8 semanas                      |
|----------------|--|---|--|
| > 10 a ≤ 20 kg | Dois comprimidos dispersíveis de 50 mg (dose total de 100 mg)  | Sete comprimidos de 15 mg (dose total de 105 mg)    | Oito comprimidos de 15 mg (dose total de 120 mg) |
| > 20 a ≤ 35 kg | Quatro comprimidos dispersíveis de 50mg (dose total de 200 mg) | Quatorze comprimidos de 15mg (dose total de 220 mg) | Dezesseis comprimidos de 15mg (240 mg no total)  |
| > 35 kg        | Dois comprimidos revestidos de 150 mg (dose total de 300 mg)   | Quatorze comprimidos de 15mg (dose total de 220 mg) | Dezesseis comprimidos de 15mg (240 mg no total)  |

### 7.1.1. O impacto da cura radical

A eficácia da cura radical foi calculada usando os dados de um ensaio clínico que avaliou o risco de recorrência ao longo de 12 meses em pacientes tratados apenas com CQ, em comparação com pacientes tratados com CQ mais 14 dias de PQ supervisionada para cada episódio de *P. vivax* (0,25 mg/kg/dia), bem como em comparação com aqueles tratados com TQ (300 mg) [38]. O regime de 14 dias equivale à mesma dose total de PQ que o Brasil utiliza ao longo de sete dias, então os dois regimes apresentam a mesma eficácia. No total, 77% dos pacientes tratados apenas com CQ tiveram pelo menos uma recorrência, e o risco relativo após a cura radical foi de 0,55 (**Tabela 29**).

**Tabela 30:** Parâmetros de probabilidade do modelo e fontes.

| Parâmetro  | Caso base (mínimo– máximo) | Distribuição       | Fontes e notas                                  |
|--|----------------------------|--------------------|---|
| Número anual de pacientes com malária vivax por clínica                            | 55 (1 – 140)               | Normal             | [47]  |
| Proporção de pacientes com peso > 10 a ≤ 20 kg                                     | 0,15 ± 50% (0,08 – 0,23)   | Beta               | [47] Corresponde às idades de 2 a 7 anos.       |
| Proporção de pacientes com peso > 20 a ≤ 35 kg                                     | 0,12 ± 50% (0,06 – 0,18)   | Beta               | [47] Corresponde às idades de 8 a 12 anos.      |
| Proporção de pacientes com peso > 35 kg  | [1 – 0,15 – 0,12 = 0,73]   | --                 | [47] Corresponde a idades superiores a 12 anos. |
| Proporção de pacientes com malária vivax com peso > 10 a ≤ 20 kg do sexo masculino | 0,53 ± 20% (0,42 – 0,63)   | Beta               | [47]  |
| Proporção de pacientes com malária vivax com peso > 20 a ≤ 35 kg do sexo masculino | 0,52 ± 20% (0,42 – 0,63)   | Beta               | [47]  |
| Proporção de pacientes com malária vivax com peso > 35 kg que do sexo masculino    | 0,64 ± 20% (0,52 – 0,77)   | Beta               | [47]  |
| Taxa de desconto para o dispositivo G6PD semiquantitativo                          | 0,05 (0 – 0,10)            | Não variado em PSA | MS  |
| Vida útil do dispositivo G6PD semiquantitativo (anos)                              | 5 (3 –10)                  | Normal             | Suposição                                       |

| Parâmetro  | Caso base<br>(mínimo– máximo) | Distribuição | Fontes e notas  |
|--|-------------------------------|--------------|---|
| Proporção de pelo menos uma recorrência se apenas cloroquina for prescrita                                     | 0,77 (0,40 – 0,85)            | Beta         | [38]  |
| Risco relativo de pelo menos uma recorrência se for prescrita cura radical                                     | 0,55 (0,39 – 0,78)            | Lognormal    | [38] Em comparação com nenhuma cura radical.  |
| Risco relativo de recorrência se PQ for administrada em baixa dose   | 1,75 (0,89 – 3,43)            | Lognormal    | [48] Para ajustar a não adesão.   |
| Média de # recorrências em 1 ano, sem oferecimento de cura radical se tiver pelo menos uma                     | 3,8 (2,7 – 5,0)               | Normal       | [49]  |
| Média de # recorrências em 1 ano com oferecimento de cura radical se houver pelo menos uma                     | 1,7 (1,2 – 2,2)               | Normal       | [49]  |
| Proporção de homens com deficiência grave de G6PD (<30%)   | 0,056 ± 20% (0,045 – 0,067)   | Beta         | [50]  |
| Proporção de mulheres com deficiência grave de G6PD (<30%)   | 0,003 ± 20% (0,0025 – 0,0038) | Exponencial  | Aplicou Heidy Weinberg à proporção de homens com deficiência grave de G6PD[50]. O mesmo para crianças e adultos.          |
| Proporção de mulheres com atividade intermediária de G6PD (30-70%)   | 0,104 ± 20% (0,085 – 0,127)   | Beta         | Aplicou Heidy Weinberg à proporção de homens com deficiência grave de G6PD[50]. O mesmo para crianças e adultos.          |
| Sensibilidade do teste semiquantitativo de G6PD para deficiência grave em homens                               | 0,999 (0,94 – 1,00)           | Beta         | Embora o estudo tenha encontrado 100% de sensibilidade, esta foi reduzida para 99,9% para permitir algum erro humano[51]. |
| Proporção de intermediários verdadeiros que apresentam atividade <30% (PQ prescrita a cada 8 semanas)          | 0,49 ± 20% (0,39 – 0,58)      | Beta         | [51]  |
| Proporção de intermediários verdadeiros que apresentam resultado > 70% (TQ prescrita)                          | 0,06 ± 50% (0,03 – 0,09)      | Beta         | [51]  |
| Especificidade do teste semiquantitativo G6PD  | 0,95 (0,90 – 0,98)            | Beta         | [51]  |
| Probabilidade de hemólise que requer hospitalização, se G6PDd (<30% de atividade) e cura radical for prescrita | 0,038 (0,015 – 0,061)         | Beta         | [19] O caso base é o ponto médio entre os valores baixo e alto.   |
| Probabilidade de hemólise se G6PD intermediário (atividade de 30-70%) e cura radical for prescrita             | 0,031 (0,001 – 0,038)         | Exponencial  | [52]  |
| Mortalidade por hemólise se G6PDd e cura radical prescrita   | 0,03 (0,01 – 0,05)            | Beta         | [19]  |
| Proporção de mulheres com peso > 35 kg que estão grávidas  | 0,023 ± 20% (0,018 – 0,028)   | Beta         | [22] Excluído da cura radical.  |
| Proporção de fêmeas com peso > 35 kg que estão amamentando   | 0,038 ± 20% (0,030 – 0,045)   | Beta         | [22] Excluído da cura radical.  |

G6PD = glicose-6-fosfato-hidrogenase, kg = quilograma, PSA = análise de sensibilidade probabilística

Usando a fórmula de White[49], a fração que experimentou n recaídas é  $x^n$ , onde x é a fração de pacientes que experimentaram pelo menos uma recaída e n é aplicado para cada um dos oito ciclos de 1,5 meses. Para aqueles que apresentaram pelo menos uma recorrência, o número médio de recorrências foi de 3,8 sem cura radical e 1,7 com cura radical. Foi assumido que a eficácia da TQ e da PQ em baixa dose eram equivalentes.

A eficácia da PQ depende da dose total recebida como resultado da adesão do paciente. Um estudo de 117 pacientes com malária vivax conduzido por Dinely et al. [48] encontrou um risco relativo de recorrência de 1,75 em pacientes que receberam PQ não supervisionada em comparação com aqueles que foram supervisionados. Esse risco relativo foi aplicado para ajustar a eficácia da PQ do ensaio clínico [38] na a avaliação econômica. A eficácia dos regimes de PQ de 8 semanas e 7 dias foi assumida como equivalente.

Para cada recorrência, os valores de custo e DALY usados foram retirados de episódios clínicos, episódios graves de malária e episódios resultantes em morte, que foram ponderados proporcionalmente. A probabilidade de *P. vivax* grave foi derivada de uma meta-análise de estudos clínicos considerando aqueles com anemia grave; outros sintomas devido a *P. vivax* grave não foram incluídos [53].

### 7.1.2. Deficiência de G6PD e risco hemolítico

A prevalência populacional de deficiência de G6PD foi usada. Como a atividade de G6PD pode aumentar em pacientes com malária[54], essa suposição pode superestimar a prevalência de G6PDd. O teste SD Biosensor Standard G6PD pode identificar com precisão os pacientes em uma variedade de níveis de atividade de G6PD e um corte de 70% foi aplicado antes da prescrição de TQ, de acordo com o rótulo aprovado.

A probabilidade de ter um episódio hemolítico grave em pacientes com deficiência grave de G6PD tratados com cura radical foi de 3,8% [19]. Foi assumido que 3,1% dos indivíduos com deficiência intermediária de G6PD que receberam prescrição de cura radical (excluindo 8 doses semanais de PQ) teriam um episódio hemolítico grave que exigiria hospitalização[52]. Daqueles que exigiram hospitalização, 1,1% foram assumidos como mortos como resultado de hemólise [19].

### 7.1.3. Custos

A **tabela 30** mostra os parâmetros de custo. Os custos de commodities e prestação de serviços foram retirados da região do Amazonas, no Brasil, e são relatados em Reais Brasileiros (R\$) de 2023. O custo da triagem de G6PD com um teste semiquantitativo incluiu o custo do dispositivo, uma coleta de sangue adicional, uma tira de teste, garantia de alta e baixa qualidade (administrada mensalmente) e custos de treinamento. Os custos de treinamento para o teste semiquantitativo incluíram aluguel de sala, tempo da equipe, papelaria e alimentação. Esse custo chegou a R\$ 383 por unidade (R\$ 191 por pessoa com duas pessoas treinadas por unidade). Os custos de treinamento foram divididos pelo número de pacientes por unidade de saúde. O custo de hospitalização foi incluído para episódios hemolíticos graves para pacientes, e isso incluiu o custo de transfusão. Os custos de recorrência incluem testes diagnósticos, medicamentos (ponderados pela proporção da população em cada grupo de peso) e custos clínicos relacionados ao número de recorrências (ponderados pela proporção de casos graves). Para a estratégia de TQ pediátrica e a prática atual, presumiu-se que a triagem para deficiência de G6PD seria necessária para cada recorrência.

**Tabela 31:** Parâmetros e fontes de custo do modelo. Todos os custos são listados em Real brasileiro de 2023. Caixas brancas são entradas do modelo, enquanto caixas cinzas são custos por paciente calculados usando essas entradas.

| Parâmetro   | Caso base<br>(mínimo– máximo) | Distribuição                            | Fontes e notas  |
|---|-------------------------------|---|---|
| Episódio hemolítico que requer hospitalização                               | 609,95<br>(347,75 - 872,14)   | Gama                                    | [46]  |
| Recorrência grave de <i>P. vivax</i>  | 413,90<br>(362,39 – 465,39)   | Gama                                    | [46]  |
| Comprimido de primaquina 15mg   | 1,74                          | Não variado na análise de sensibilidade | O caso base é o ponto médio dos valores baixo e alto do CMED  |
| Tratamento de 7 dias com primaquina para aqueles com peso > 10 a ≤ 20 kg    | 12,18                         | --                                      | 7 comprimidos   |
| Tratamento com primaquina de 7 dias para aqueles com peso > 20 a ≤ 35 kg    | 24,36                         | --                                      | 14 comprimidos  |
| Tratamento de 7 dias com primaquina para aqueles com peso > 35 kg           | 24,36                         | --                                      | 14 comprimidos  |
| Tratamento com primaquina de 8 semanas para aqueles com peso > 10 a ≤ 20 kg | 13,92                         | --                                      | 8 comprimidos   |
| Tratamento com primaquina de 8 semanas para aqueles com peso > 20 a ≤ 35 kg | 27,84                         | --                                      | 16 comprimidos  |
| Tratamento de primaquina de 8 semanas para aqueles com peso > 35 kg         | 27,84                         | --                                      | 16 comprimidos  |
| Comprimido de tafenoquina pediátrica para idades de 2 a 12 anos             | 9,83<br>(8,59 – 11,07)        | Gama                                    | O caso base é o ponto médio dos valores baixo e alto do CMED  |
| Tratamento dispersível com tafenoquina para aqueles com peso > 10 a ≤ 20 kg | 19,66<br>(17,18 – 22,14)      |   | 2 comprimidos   |
| Tratamento dispersível com tafenoquina para aqueles com peso > 20 a ≤ 35 kg | 39,32<br>(34,36 – 44,28)      |   | 4 comprimidos   |
| Custo do tratamento com tafenoquina para aqueles com peso > 35 kg           | 29,60<br>(25,86 – 33,34)      | Gama                                    | 2 comprimidos. O caso base é o ponto médio dos valores baixos e alto do CMED  |
| Episódio inicial e recorrência clínica de <i>P. vivax</i>                   | 49 ± 50%<br>(24 – 79)         | Gama                                    | [55]  |
| Leitor de teste G6PD semiquantitativo                                       | 1546<br>(1440 – 3509)         | Gama                                    | Distribuidor de teste   |
| Tira de teste semiquantitativa G6PD   | 17,33<br>(21 – 42)            | Gama                                    | Distribuidor de teste   |
| Controles para garantia de qualidade mensal para testes semiquantitativos   | 36<br>(22 - 57)               | Gama                                    | Distribuidor de teste   |
| Custo por profissional de saúde treinado por ano                            | 383 ± 50%<br>(191 – 574)      | Gama                                    | TRuST. Os custos de treinamento para o teste semiquantitativo incluíram aluguel de sala, tempo de equipe, papelaria e alimentação. Isso chegou a R\$ 383 por unidade (R\$ 191 por pessoa com duas pessoas treinadas por unidade). Suponha 2 profissionais de saúde por unidade e dívida pelo número de pacientes por ano. |
| Custo da coleta de sangue   | 4,2 ± 50%<br>(2,1 – 6,4)      | Gama                                    | Estudo SAFEPRIM. Inclui tempo da equipe desde a coleta de sangue até o resultado G6PD, lanceta, luvas, algodão, recipiente para objetos cortantes e álcool.   |

## 7.1.4. DALYs

Anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) foram usados como medida de eficácia. Os pesos DALY foram retirados do Estudo *Global Burden of Disease* de 2017 para malária e anemia [56]. Esses pesos foram combinados com suposições sobre a duração da doença [57] e tábuas de vida para o Brasil, aplicadas à mortalidade[58]. O fardo DALY para cada estratégia incluiu o episódio inicial e quaisquer eventos hemolíticos graves associados ao seu tratamento. Recorrências, ponderadas pela gravidade da doença (clínica ou grave) e mortalidade, também estão incluídas. A **Tabela 31** mostra os parâmetros usados nos cálculos do DALY.

**Tabela 32:** Parâmetros do modelo para anos de vida ajustados por incapacidade e fontes.

| Parâmetro   | Caso base<br>(mínimo– máximo) | Distribuição | Fontes e notas  |
|---|-------------------------------|--------------|---|
| Hospitalização por <i>P. vivax</i> grave (para recorrências)              | 0,03 ± 50%                    | Beta         | [21]  |
| Mortalidade por <i>P. vivax</i> (para recorrências)                       | 0,0003<br>(0 – 0,0005)        | Beta         | [21,56] com intervalo assumido  |
| Duração da incapacidade para malária clínica, dias                        | 3<br>(1 – 7)                  | Beta         | Suposição   |
| Duração da incapacidade para malária grave, dias                          | 7<br>(3 – 10)                 | Beta         | Suposição   |
| Duração da incapacidade por anemia devido à malária clínica, meses        | 1<br>(0,5 – 2)                | Beta         | Suposição   |
| Duração da incapacidade por anemia devido a malária grave, meses          | 3<br>(1 – 6)                  | Beta         | Suposição   |
| Peso da incapacidade para malária clínica                                 | 0,051<br>(0,032 – 0,074)      | Gama         | [56]  |
| Peso da incapacidade para malária grave                                   | 0,133<br>(0,088 – 0,190)      | Gama         | [56]  |
| Peso de incapacidade para anemia moderada devido à malária vivax          | 0,052<br>(0,034 – 0,076)      | Gama         | [56][2]   |
| Peso de incapacidade para anemia grave devido a malária grave ou hemólise | 0,149<br>(0,101 – 0,209)      | Gama         | [56]  |
| Expectativa de vida para homens com peso > 10 a ≤ 20 kg                   | 71                            | n / D        | Esta é a média de 72,5 para idades de 1 a 4 anos e 68,6 para idades de 5 a 9 anos antes da aplicação do desconto. |
| Expectativa de vida para mulheres com peso > 10 a ≤ 20 kg                 | 77                            | n / D        | [56] Média de 79,3 para idades de 1 a 4 anos e 75,4 para idades de 5 a 9 anos antes da aplicação do desconto.     |
| Expectativa de vida para homens com peso > 20 a ≤ 35 kg                   | 66,1                          | n / D        | [56] Média de 68,6 para idades de 5 a 9 anos e 63,6 para idades de 10 a 14 anos antes da aplicação do desconto.   |
| Expectativa de vida para mulheres com peso > 20 a ≤ 35 kg                 | 72,9                          | n / D        | [56] Média de 75,4 para idades de 5 a 9 anos e 70,4 para idades de 10 a 14 anos antes da aplicação do desconto.   |
| Expectativa de vida para homens com peso > 35 kg                          | 41,1                          | n / D        | [56] para idades de 35 a 39 anos antes da aplicação do desconto.  |
| Expectativa de vida para mulheres com peso > 35 kg                        | 46,1                          | n / D        | [56] para idades de 35 a 39 anos antes da aplicação do desconto.  |

## 7.1.5. Análises

Os custos totais e DALYs serão calculados para cada estratégia. As taxas de custo-efetividade incremental (ICER) foram calculadas:

$$ICER = \frac{Cost_a - Cost_b}{DALY_b - DALY_a}$$

onde Custo é o custo total da estratégia e DALY é o total de DALYs da estratégia correspondente. Foi usado um limite de disposição para pagar de R\$ 40.000 [30].

Uma análise de sensibilidade unidirecional foi conduzida para examinar o impacto dos valores dos parâmetros no resultado geral. Valores baixos e altos foram retirados de intervalos de confiança (ICs) de 95% quando disponíveis. Quando não disponíveis, a estimativa pontual foi variada em 20% ou mais para refletir a incerteza (**Tabelas 29, 30 e 31**). Os 10 parâmetros com maior impacto nos resultados foram relatados.

Uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) foi conduzida para incorporar a incerteza de todos os parâmetros em 10.000 iterações de amostragem usando os intervalos de parâmetros usados na análise de sensibilidade unidirecional. As **Tabelas 29, 30 e 31** listam as distribuições usadas na PSA. A soma das diferenças quadradas foi minimizada dos intervalos especificados para produzir os valores de forma para as distribuições beta e gama e números aleatórios foram gerados a partir dessas distribuições. O PSA produziu uma estimativa média e Crls de 95% para os custos, DALYs e resultados incrementais.

## 7.1.6. Resultados

Na análise do caso base, a estratégia da TQ pediátrica custou R\$ 10 a menos do que a prática atual (**Tabela 32**). A estratégia da TQ pediátrica evitou 0,0012 DALYs a mais do que a prática atual. Como a estratégia da TQ pediátrica evitou DALYs enquanto economizava custos, ela dominou a prática atual, então um ICER não foi calculado.

**Tabela 33:** Resultados do caso base por pessoa para custos em reais de 2023, anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) e razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

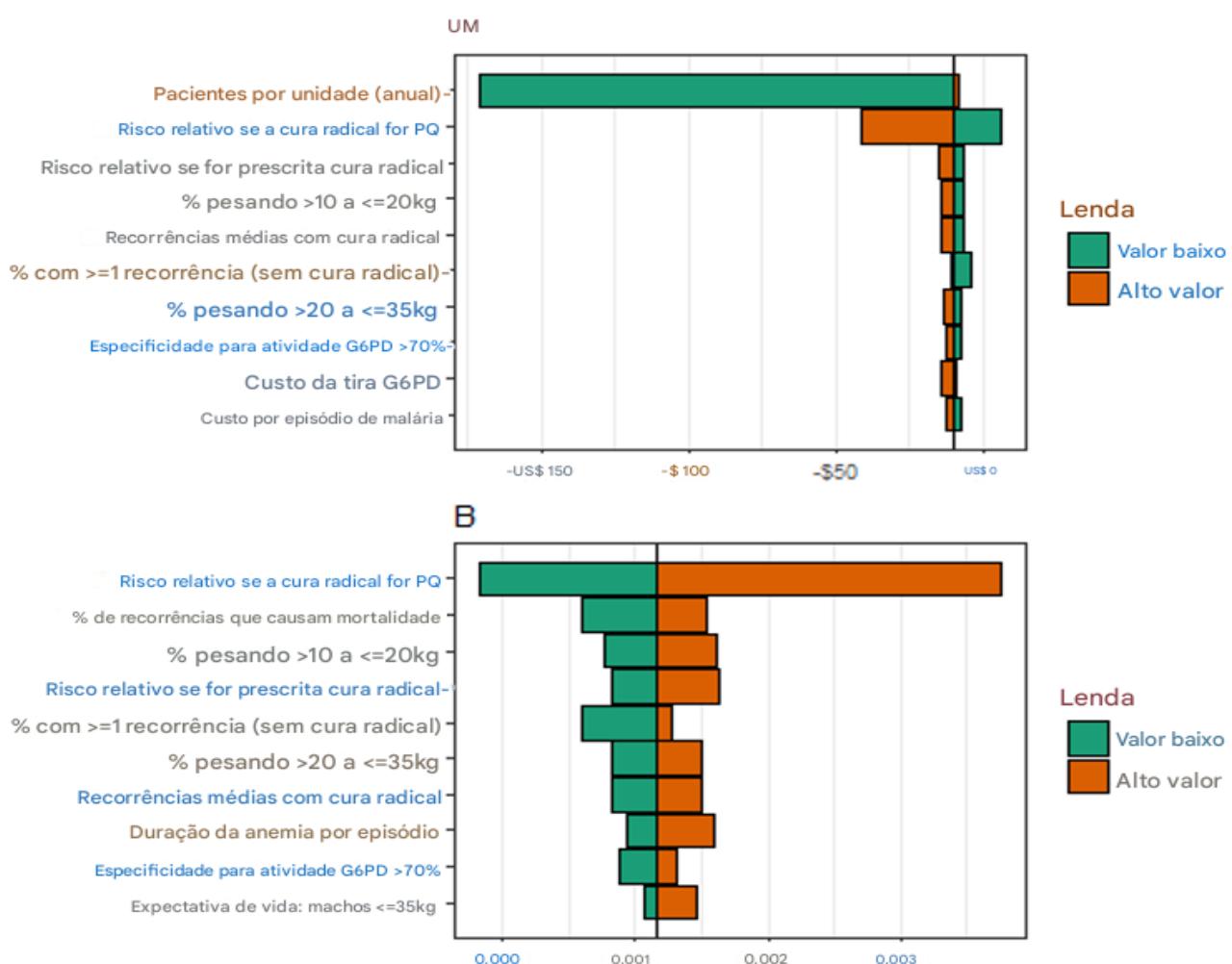
| Estratégia                           | Custos | Custo Incremental | DALYs  | DALYs evitados | RCEI   |
|--------------------------------------|--------|-------------------|--------|----------------|--------|
| Prática atual                        | 248    | base              | 0,0154 | base           | base   |
| Estratégia de tafenoquina pediátrica | 238    | -10               | 0,0143 | 0,0012         | domina |

Como a estratégia de TQ pediátrica dominou a prática atual, a análise de sensibilidade unidirecional foi feita nos custos e DALYs evitados separadamente (**Figura 12**). O número de pacientes por unidade de saúde teve o maior impacto nos resultados de custo, com o valor mais baixo resultando em economias de custo significativas para a estratégia da TQ pediátrica. O risco relativo de recorrência se a PQ em baixa dose prescrita teve o segundo maior impacto nos custos, bem

como o maior impacto nos DALYs. Quando o risco relativo foi reduzido de 1,75 para 0,89, a prática atual evitou mais DALYs do que a estratégia de TQ pediátrica. Esta foi a única instância em que isso ocorreu. Para todos os outros parâmetros, a estratégia da TQ pediátrica permaneceu economizando custos enquanto melhorava os resultados de saúde.

Outros parâmetros que tiveram um grande impacto na comparação da estratégia de TQ pediátrica com a prática atual incluíram: o risco relativo de recorrência se for prescrita PQ em baixa dose, a proporção com pelo menos uma recorrência se for prescrita apenas PQ, a porcentagem com peso  $> 10$  a  $< 20$  kg e o risco relativo de ter pelo menos uma recorrência se for prescrita cura radical e a proporção com pelo menos uma recorrência se for prescrita apenas CQ.

Quando a taxa de desconto foi reduzida para 0 para valorizar custos e benefícios futuros equivalentes ao presente, os DALYs evitados pela estratégia da TQ pediátrica aumentaram de 0,0012 para 0,0022. Quando 10% de desconto foi aplicado aos resultados, os DALYs evitados diminuíram para 0,0009. Os custos incrementais permaneceram os mesmos para todas as taxas de desconto (Tabela 35).



**Figura 12:** Diagramas de tornado para os dez parâmetros mais impactantes das análises de sensibilidade unidirecionais. A) Custos incrementais para a estratégia de tafenoquina pediátrica em comparação com a estratégia de triagem de prática atual. B) Anos de vida ajustados por incapacidade evitados para a estratégia de tafenoquina pediátrica em comparação com a estratégia de triagem de prática atual.

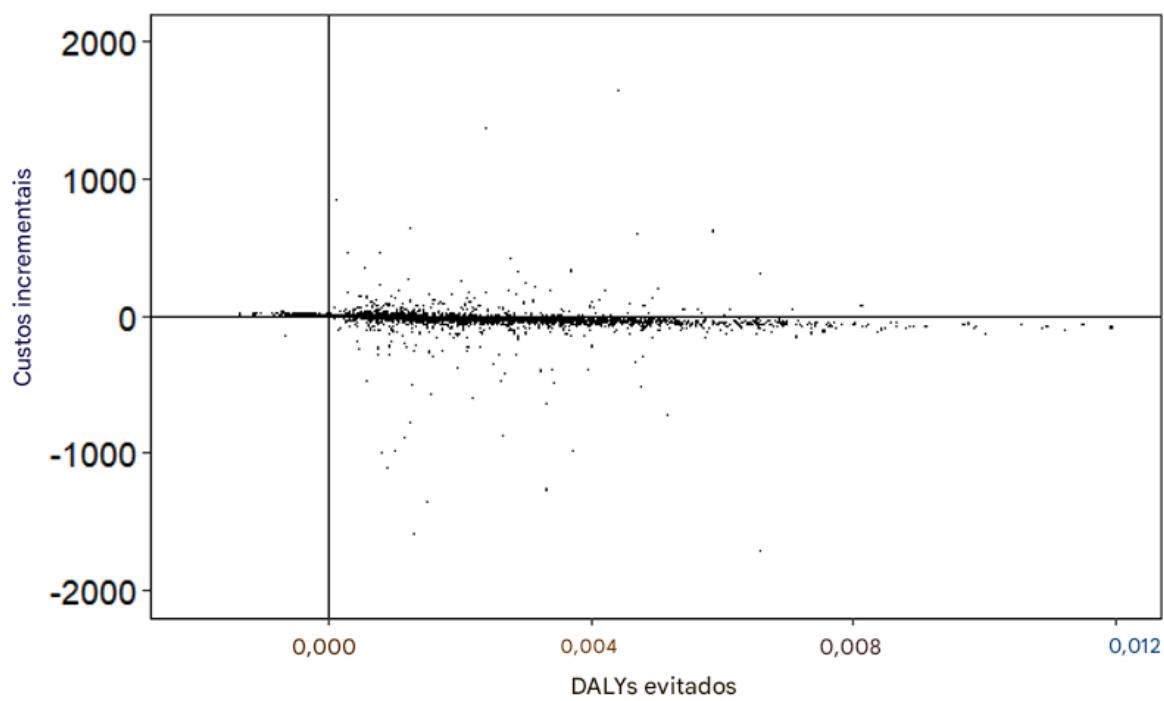
**Tabela 34:** Custos, anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) e resultados incrementais para o caso base (desconto de 5%), desconto de 0% e desconto de 10% por pessoa em reais brasileiros de 2023 para a comparação entre a prática atual e a estratégia pediátrica com tafenoquina.

| Estratégia                                   | Custos | Custo Incremental | DALYs  | DALYs evitados | Relação custo-efetividade incremental |
|--|--------|-------------------|--------|----------------|---------------------------------------|
| <b>Análise de caso base (desconto de 5%)</b> |        |                   |        |                |                                       |
| Prática atual                                | 248    | base              | 0,0154 | base           | base                                  |
| Estratégia de tafenoquina pediátrica         | 238    | -10               | 0,0143 | 0,0012         | domina                                |
| <b>0% de desconto</b>                        |        |                   |        |                |                                       |
| Prática atual                                | 246    | base              | 0,0253 | base           | base                                  |
| Estratégia de tafenoquina pediátrica         | 236    | -10               | 0,0231 | 0,0022         | domina                                |
| <b>10% de desconto</b>                       |        |                   |        |                |                                       |
| Prática atual                                | 249    | base              | 0,0131 | base           | base                                  |
| Estratégia de tafenoquina pediátrica         | 239    | -10               | 0,0122 | 0,0009         | domina                                |

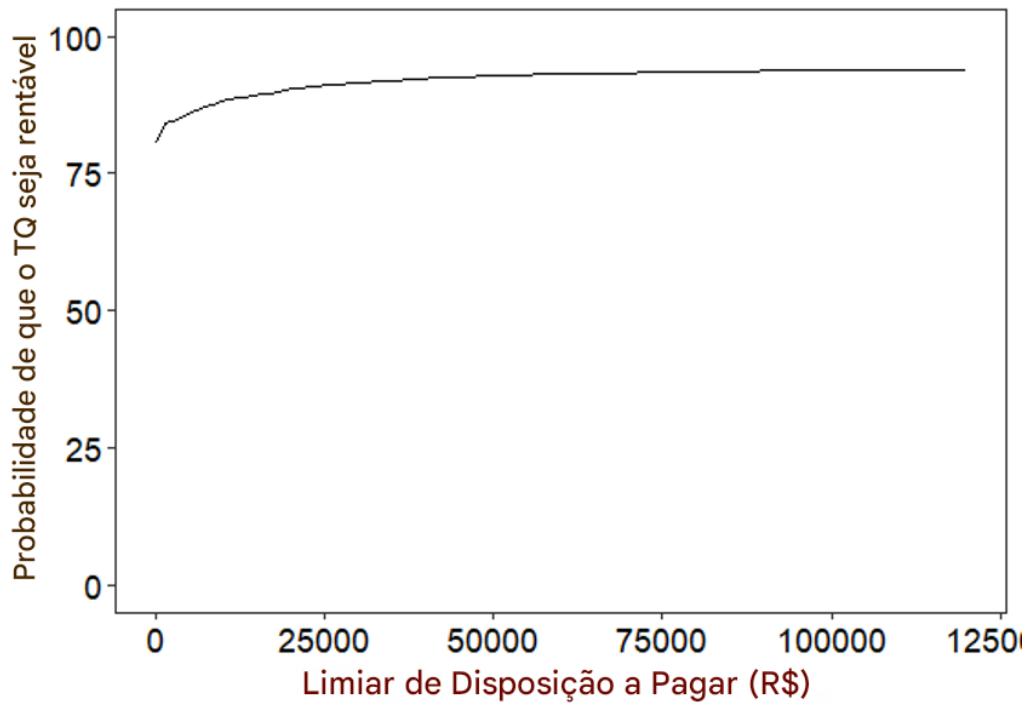
Os resultados médios do PSA (**Tabela 34**) foram semelhantes aos do caso base (**Tabela 32**). A **Figura 13** mostra o gráfico de dispersão das iterações do modelo do PSA. Embora nem todas as iterações do modelo tenham economizado custos e evitado DALY, a estratégia de TQ pediátrica teve uma probabilidade de 80,6% de ser custo-efetiva em um limite de disposição a pagar de R\$ 0, aumentando para 93,9% para um limite de R\$ 120.000 (**Figuras 13 e 14**).

**Tabela 35:** Custos médios, anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) e resultados da razão custo-efetividade incremental (ICER), incluindo intervalos de credibilidade de 95% da análise de sensibilidade probabilística para a comparação entre a estratégia de tafenoquina pediátrica e a prática atual.

| Estratégia                           | Custos             | Custos incrementais | DALYs                      | DALYs evitados              | ICER   |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|--------|
| Prática atual                        | 262<br>(-136, 721) | base                | 0,0153<br>(0,0069, 0,0298) | base                        | base   |
| Estratégia de tafenoquina pediátrica | 249<br>(-127, 678) | -12<br>(-66, 11)    | 0,0140<br>(0,0064, 0,0266) | 0,0013<br>(-0,0001, 0,0049) | domina |



**Figura 13:** Gráfico de dispersão dos resultados da análise de sensibilidade probabilística para a comparação entre a estratégia de tafenoquina pediátrica e a prática atual no plano de custo-efetividade. Oito pontos discrepantes não são mostrados aqui.



**Figura 14:** Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para a estratégia de tafenoquina pediátrica em comparação com a prática atual.

## 7.2. Impacto orçamentário das tecnologias propostas

Para estimar o impacto orçamentário da introdução da TQ pediátrica em dose única para pacientes no manejo de casos para a cura radical (prevenção de recaídas) da malária por *P. vivax* a partir da testagem com o teste STANDARD™ G6PD, conforme faixas de peso e de idade, e estimar o impacto orçamentário da ampliação da incorporação do teste STANDARD™ G6PD para pacientes elegíveis ao esquema com a PQ, conforme faixas de peso e de idade, um modelo de impacto orçamentário seguindo as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde foi elaborado[59]. Ademais, incorporou-se um conjunto de métodos estatísticos e de validação do modelo a fim de se pautar também nas boas práticas recomendadas na literatura para a realização de estudos desta natureza[60–62].

O modelo é analítico, do tipo árvore de decisão, estratificado por sexo, por peso e idade, e que incluiu parâmetros clínicos, de efetividade, segurança e de custos do diagnóstico e tratamento da malária por *P.vivax*, tendo como caso de referência um cenário de incorporação da TQ e do teste STANDARD™ G6PD, bem como a ampliação do uso deste teste para pacientes elegíveis ao regime com PQ, durante um horizonte temporal de 5 anos. A perspectiva desta análise de impacto orçamentário é a do SUS, financiador no âmbito federal do diagnóstico e tratamento da malária por *P. vivax*.

A população do estudo é composta por indivíduos com menos de 16 anos (excluídas as gestantes e as crianças menores de 6 meses de idade), com diagnóstico de malária vivax, estimada por demanda aferida a partir da série histórica de casos dos nove estados que fazem parte da Amazônia Brasileira.

A população foi estratificada da seguinte forma:

### 1. População não elegível ao esquema terapêutico com TQ pediátrica (sem deficiência de G6PD):

- 5 a 9 kg (6 a 11 meses).
- 10 a 14 kg (1 a 3 anos).
- 15 a 24 kg (4 a 8 anos).
- 25 a 34 kg (9 a 11 anos).
- 35 a 49 kg (12 a 14 anos).
- 50 a 69 kg (15 anos).

### 2. População elegível ao tratamento com TQ (sem deficiência de G6PD):

- 10 a 14 kg (2 a 3 anos).
- 15 a 24 kg (4 a 8 anos).
- 25 a 34 kg (9 a 11 anos).
- 35 a 49 kg (12 a 14 anos).
- 50 a 69 kg (15 anos)

## 7.2.1. Comparadores e cenários

O tratamento atual inclui a CQ 150 mg e a PQ de 15 mg (sem a testagem da deficiência da enzima G6PD). Na confirmação de deficiência de G6PD, o paciente recebe apenas a PQ em baixa dose. Assim, os seguintes comparadores foram considerados:

1. Com o teste STANDARD™ G6PD e TQ: CQ 150 mg + TQ 150 mg após a realização do teste. Na confirmação de deficiência de G6PD, recebe apenas PQ em baixa dose.
2. Com o teste STANDARD™ G6PD e sem TQ: na confirmação de deficiência de G6PD, recebe apenas PQ em baixa dose.

Os cenários de incorporação adotados no modelo foram os seguintes:

1. Cenário alternativo: ampliação da realização do teste STANDARD™ G6PD, com previsão de detecção da deficiência ou não de G6PD (atividade intermediária ou normal), para pacientes elegíveis ao regime com PQ.
2. Cenário alternativo: incorporação de regime de tratamento com TQ e rastreamento da atividade de G6PD, prevendo a probabilidade de ser detectada a deficiência ou não (atividade intermediária ou normal), conforme faixas de peso e idade.
3. Cenário de referência: considera a rotina atual do tratamento no SUS sem rastreamento de deficiência de G6PD para pacientes elegíveis a PQ.
4. Cenário de referência: Considera a rotina atual do tratamento no SUS para pacientes menores de 16 anos, sem a TQ e disponibilização do teste STANDARD™ G6PD.

Os valores dos parâmetros adotados no modelo são apresentados na **Tabela 35**. A memória de cálculo do custo do tratamento por peso e idade pode ser consultada no **Apêndice 1**.

**Tabela 36:** Parâmetros do modelo de análise de impacto orçamentário para a ampliação do uso do teste STANDARD™ G6PD para pacientes elegíveis ao regime com primaquina e incorporação da tafenoquina com o uso do teste STANDARD™ G6PD, conforme faixas de peso e de idade.

| Descrição do parâmetro   | Estimativa pontual<br>(Limite Inferior<br>- Limite Superior) | Fonte |
|--|--|-------|
| Probabilidade da deficiência atividade de G6PD (sexo feminino)               | 0,42%<br>(0,13% - 1,02%)                                     | [51]  |
| Probabilidade da atividade intermediária de G6PD (sexo feminino)             | 3,69%<br>(2,63% - 5,04%)                                     | [51]  |
| Probabilidade da deficiência atividade de G6PD (sexo masculino)              | 6,85%<br>(5,24% - 8,78%)                                     | [51]  |
| Probabilidade de recorrência com primaquina em dose baixa                    | 17,90%<br>(13,20% - 22,30%)                                  | [31]  |
| Probabilidade de recorrência com primaquina                                  | 26,60%<br>(25,00% - 28,10%)                                  | [31]  |
| Probabilidade de recorrência com tafenoquina                                 | 24,20%<br>(22,40% - 26,00%)                                  | [31]  |
| Número médio de recorrências em 1 ano  | 1,1340<br>(92,06% - 1,3830)                                  | [63]  |
| Especificidade do teste G6PD para deficiência de G6PD grave (<30% atividade) | 97,80%<br>(97,00% - 98,50%)                                  | [51]  |

| Descrição do parâmetro  | Estimativa pontual<br>(Limite Inferior<br>- Limite Superior) | Fonte                                     |
|---|--|---|
| Sensibilidade do teste para deficiência de G6PD grave (<30% atividade)                                    | 100,00%<br>(93,80% - 100,00%)                                | [51]                                      |
| Sensibilidade do teste G6PD intermediário (<70% no sexo feminino)   | 94,30%<br>(80,80% - 99,30%)                                  | [51]                                      |
| Probabilidade de hospitalização após uso de PQ/TQ com deficiência de G6PD (com hemólise)                  | 4,60%<br>(8,07% - 11,86%)                                    | [19,63][19,63]<br>(estimado)              |
| Probabilidade de hospitalização após uso de PQ/TQ sem deficiência de G6PD (sem hemólise)                  | 2,23%<br>(1,97% - 2,31%)                                     | [63]<br>(estimado)                        |
| Probabilidade de sexo masculino   | 54,78%<br>(54,66% - 54,91%)                                  | Sivep-Malaria,<br>2023                    |
| Custo da tafenoquina 150mg (custo unitário)   | R\$ 14,80<br>(R\$ 12,93 - R\$ 16,67)                         | CMED - PMVG<br>18% (variando de 0% a 20%) |
| Custo da tafenoquina 50mg - comprimido dispersível (custo unitário)                                       | R\$ 9,83<br>(R\$ 8,59 - R\$ 11,07)                           | CMED - PMVG<br>18% (variando de 0% a 20%) |
| Custo da tira para o teste de G6PD  | R\$ 34,42<br>(R\$ 20,85 - R\$ 41,85)                         | Distribuidor do equipamento               |
| Perda de testes (%)   | 10%<br>(0% - 25%)  | Pressuposto                               |
| Custo da hospitalização (com hemólise)  | R\$ 385,19<br>(R\$ 204,83 - R\$ 565,56)                      | DATASUS (SIH,<br>2023)                    |
| Custo da hospitalização (sem hemólise)  | R\$ 297,99<br>(R\$ 228,75 - R\$ 367,23)                      | DATASUS (SIH,<br>2023)                    |
| Custo da cloroquina 150 mg (custo unitário)   | R\$ 0,50<br>(R\$ 0,44 - R\$ 0,55)                            | MS (último preço de aquisição)            |
| Custo da primaquina 5 mg (custo unitário)   | R\$ 0,59<br>(R\$ 0,51 - R\$ 0,66)                            | MS (último preço de aquisição)            |
| Custo da primaquina 15 mg (custo unitário)  | R\$ 1,74<br>(R\$ 1,54 - R\$ 1,93)                            | MS (último preço de aquisição)            |
| Custo do artesunato 25mg + mefloquina 50mg (custo unitário)   | R\$ 10,34<br>(R\$ 9,19 - R\$ 11,48)                          | MS (último preço de aquisição)            |
| Custo do artesunato 100mg + mefloquina 220mg (custo unitário)   | R\$ 22,35<br>(R\$ 19,80 - R\$ 24,90)                         | MS (último preço de aquisição)            |
| Custo de insumos por cada teste (luva, pipeta pasteur e filme)  | R\$ 1,13   | MS -base SIASG                            |
| Custo das Tiras para o teste de G6PD (preço e adição de perdas)   | R\$ 37,86  | Distribuidor do equipamento               |
| Peso 5-9 Kg (6 a 11 meses): Custo do tratamento medicamentoso sem tafenoquina (sem deficiência de G6PD)   | R\$ 35,14  | [64]                                      |
| Peso 10-14 Kg (1 a 3 anos): Custo do tratamento medicamentoso sem tafenoquina (sem deficiência de G6PD)   | R\$ 9,75   | [64]                                      |
| Peso 15-24 Kg (4 a 8 anos): Custo do tratamento medicamentoso sem tafenoquina (sem deficiência de G6PD)   | R\$ 14,16  | [64]                                      |
| Peso 25-34 Kg (9 a 11 anos): Custo do tratamento medicamentoso sem tafenoquina (sem deficiência de G6PD)  | R\$ 15,15  | [64]                                      |
| Peso 35-49 Kg (12 a 14 anos): Custo do tratamento medicamentoso sem tafenoquina (sem deficiência de G6PD) | R\$ 28,82  | [64]                                      |
| Peso 50-69 Kg (15 anos): Custo do tratamento medicamentoso sem tafenoquina (sem deficiência de G6PD)      | R\$ 39,75  | [64]                                      |
| Peso 10-14 Kg (2 a 3 anos): Custo do tratamento medicamentoso com tafenoquina (sem deficiência de G6PD)   | R\$ 21,15  | [64]                                      |
| Peso 15-24 Kg (4 a 8 anos): Custo do tratamento medicamentoso com tafenoquina (sem deficiência de G6PD)   | R\$ 21,64  | [64]                                      |

| Descrição do parâmetro  | Estimativa pontual<br>(Limite Inferior<br>- Limite Superior) | Fonte |
|---|--|-------|
| Peso 25-34 Kg (9 a 11 anos): Custo do tratamento medicamentoso com tafenoquina (sem deficiência de G6PD)  | R\$ 42,29  | [64]  |
| Peso 35-49 Kg (12 a 14 anos): Custo do tratamento medicamentoso com tafenoquina (sem deficiência de G6PD) | R\$ 34,06  | [64]  |
| Peso 50-69 Kg (15 anos): Custo do tratamento medicamentoso com tafenoquina (sem deficiência de G6PD)      | R\$ 34,55  | [64]  |
| Peso 5-9 Kg (6 a 11 meses): Custo do tratamento medicamentoso (com deficiência de G6PD)                   | R\$ 4,72   | [64]  |
| Peso 10-14 Kg (1 a 3 anos): Custo do tratamento medicamentoso (com deficiência de G6PD)                   | R\$ 9,44   | [64]  |
| Peso 15-24 Kg (4 a 8 anos): Custo do tratamento medicamentoso (com deficiência de G6PD)                   | R\$ 13,92  | [64]  |
| Peso 25-34 Kg (9 a 11 anos): Custo do tratamento medicamentoso (com deficiência de G6PD)                  | R\$ 27,84  | [64]  |
| Peso 35-49 Kg (12 a 14 anos): Custo do tratamento medicamentoso (com deficiência de G6PD)                 | R\$ 41,76  | [64]  |
| Peso 50-69 Kg (15 anos): Custo do tratamento medicamentoso (com deficiência de G6PD)                      | R\$ 55,68  | [64]  |
| Peso 5-9 Kg (6 a 11 meses): Custo do tratamento medicamentoso da recorrência                              | R\$ 39,27  | [64]  |
| Peso 10-14 Kg (1 a 3 anos): Custo do tratamento medicamentoso da recorrência                              | R\$ 78,54  | [64]  |
| Peso 15-24 Kg (4 a 8 anos): Custo do tratamento medicamentoso da recorrência                              | R\$ 91,41  | [64]  |
| Peso 25-34 Kg (9 a 11 anos): Custo do tratamento medicamentoso da recorrência                             | R\$ 91,41  | [64]  |
| Peso 35-49 Kg (12 a 14 anos): Custo do tratamento medicamentoso da recorrência                            | R\$ 182,82   | [64]  |
| Peso 50-69 Kg (15 anos): Custo do tratamento medicamentoso da recorrência                                 | R\$ 182,82   | [64]  |

<sup>§</sup> A estimativa pontual refere-se ao cenário de referência. Os valores dos limites inferior e superior referem-se à análise de sensibilidade.

Fonte: Elaborada a partir das fontes mencionadas.

## 7.2.2. Limiares de deficiência da enzima G6PD

Os valores de *cut-off* adotados no modelo de impacto orçamentário, tanto para a prevalência de deficiência quanto para a acurácia do teste STARDARD™ G6PD, seguiram as recomendações do fabricante dos testes, conforme relatado no estudo de Zobrist *et al.*[51]. Os casos de deficiência da enzima G6PD foram definidos para homens e mulheres com 30% ou menos de atividade, e as mulheres com atividade intermediária de G6PD apresentavam limiar maior que 30% e menor ou igual a 70%.

## 7.2.3. Estimativa da população elegível

O modelo de análise de impacto orçamentário considerou duas populações para as quais as tecnologias em análise seriam incorporadas:

1. Tafenoquina: a população elegível das nove unidades da federação da região Amazônica foi definida a partir dos casos confirmados de malária vivax em indivíduos acima dos 2 anos de idade até os 15 anos incompletos, considerando faixas de peso e o sexo masculino e feminino.
2. Primaquina: a ampliação da oferta do teste quantitativo para a população elegível ao regime de

tratamento com PQ, conforme faixas de peso estabelecidas no Guia de Tratamento da Malária no Brasil[64], e por sexo masculino e feminino.

Para se calcular o impacto orçamentário ao longo do horizonte temporal de 5 anos, foram realizadas projeções por séries temporais dos dados registrados no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malaria). Para tanto, foram adotados métodos estatísticos baseados em modelos de predição, descritos a seguir.

## 7.2.4. Previsão do número de casos diagnosticados de malária *vivax* na Amazônia Brasileira

Com o objetivo de prever o número de casos confirmados de malária vivax por sexo, considerando os indivíduos com seis meses ou mais e menores de 16 anos, e as não gestantes, utilizaram-se os dados da série de casos de malária por *P. vivax* por trimestre de infecção para cada um dos nove estados. Esta previsão foi realizada para o período considerado no horizonte temporal (do ano 1 até o ano 5).

Inicialmente, para cada estado, os bancos de dados foram divididos em dois conjuntos: treinamento e validação. Os dados de treinamento foram utilizados para o desenvolvimento do modelo de predição e compreenderam do 1º trimestre de 2013 ao 4º e último trimestre de 2021. Os dados de validação, por sua vez, compreenderam o período que variou do 1º trimestre de 2022 ao último de 2023. Foram consideradas quatro alternativas de modelos para fins de comparação de desempenho: o modelo de suavização exponencial (ETS, do inglês *Exponential smoothing state space*), o modelo de Holt-Winters com dupla sazonalidade (DSHW, do inglês *Double-Seasonal Holt- Winters*), o modelo ARIMA (do inglês *Autoregressive Integrated Moving Average*) e o modelo TBATS (modelo de espaço de estado de suavização exponencial com transformação *Box-Cox*, erros ARMA, tendência e componentes sazonais).

A qualidade do ajuste e a validade dos modelos propostos foram avaliadas com base no erro médio absoluto percentual (MAPE, do inglês *Mean Absolute Percentage Error*), tendo como referência os dados de validação (2022/1 a 2023/4) e nas análises do correlograma (ACF) e correlograma parcial (PACF) dos resíduos dos modelos. As previsões dos casos confirmados de malária por *P. vivax* por trimestre na população de estudo foram realizadas com base no modelo de melhor desempenho e as previsões anuais foram resultantes da soma das previsões trimestrais.

Os softwares utilizados nas análises das previsões foram SPSS, versão 22 e R, versão 4.3.1.

Como esta análise de impacto orçamentário foi realizada por peso do indivíduo, com base no número de casos projetados entre o ano 1 e o ano 5, aplicou-se a proporção da população por idade neste total de casos para se conhecer o total da população elegível dos estados analisados. Como etapa posterior, foram incluídas as probabilidades relativas aos desfechos clínicos (deficiência de atividade de G6PD, recorrência e hospitalização devido à hemólise), à acurácia do teste STANDARD™ G6PD (deficiência grave e intermediária) e aos custos.

## 7.2.5. Tratamento para recorrência entre 5 e 60 dias

Considerou-se a probabilidade de recorrência por PQ a partir dos resultados de uma meta-análise com estudos realizados em países da América do Sul[29]. A frequência média anual de recorrência em um ano foi estimada em 1,134, com variação de 0,9206- 1,3830 **Tabela 35**). Assumiu-se que número médio de recorrência anuais seria o mesmo para o esquema terapêutico com PQ e TQ[65].

### 7.2.5.1. Análise de custo direto

A análise de custo direto no cenário de referência e no cenário alternativo compreendeu três etapas: a identificação, a quantificação e a valoração dos recursos. A identificação e quantificação dos recursos foram baseadas na literatura, nos dados dos fabricantes, no Guia de Tratamento da Malária do Brasil e no Datasus ([www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)).

Os valores são apresentados em reais (R\$) e se referem a 2024. Para a estimativa do custo, foram estabelecidos os seguintes eventos: procedimento diagnóstico para quantificar a deficiência da enzima G6PD e o tratamento da malária por *P. vivax*. A relação de itens incluídos no modelo de impacto orçamentário e seus respectivos custos e valores para a variação na análise de sensibilidade está apresentada na **Tabela 35**.

### 7.2.5.2. Custo do diagnóstico da deficiência por G6PD e do regime de tratamento com a tafenoquina

Como o teste quantitativo STANDARD™ G6PD já está incorporado ao SUS, considerou-se que os insumos necessários para a realização do teste (pilhas, luvas de procedimento, pipeta Pasteur, dentre outros) já estão disponíveis na rede de atenção à saúde. Também, pelo mesmo motivo, a compra dos analisadores não foi considerada, nem de controles para verificação da qualidade do teste. Assim, para o custeio do diagnóstico com o teste quantitativo, incluiu-se somente o custo da tira reagente. Após relatos da experiência em campo da equipe responsável pelo estudo TruST, considerou-se uma margem adicional de 10% a 25% de tiras reagentes devido a possíveis perdas na execução do teste.

### 7.2.5.3. Custo direto do tratamento farmacológico

O Guia de tratamento da malária no Brasil foi utilizado para identificar e quantificar os componentes de custos. Foi utilizado o tratamento preconizado como segunda opção, que utiliza o esquema com artesunato + mefloquina, validado pelo Grupo Técnico de Malária do Ministério da Saúde.

Os preços unitários dos medicamentos referem-se à última aquisição pelo Ministério da Saúde e foi disponibilizado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica. No caso da tafenoquina de 50 e 150 mg foram utilizados os preços

unitários registrados na tabela de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) com ICMS de 18% (**Tabela 36**).

**Tabela 37:** Preços por tratamento

| Medicamento                               | Preço unitário em R\$ | Fonte                       |
|---|-----------------------|-----------------------------|
| Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg (1)   | 0,1898                | CGAFME/DAF/SECT<br>ICS/ MS  |
| Artesunato 100 mg + Mefloquina 220 mg (1) | 0,2964                |                             |
| CQ 150 mg (1)                             | 0,4950                |                             |
| PQ 5 mg (1)                               | 0,59                  |                             |
| PQ 15 mg (1)                              | 1,74                  |                             |
| TQ 50 mg (2)                              | 9,83                  |                             |
| Tafenoquina 150 mg (2)                    | 14,80                 | CMED (PMVG /<br>ICMS = 18%) |

Fonte: Elaborada a partir de dados de 1) Departamento de Assistência Farmacêutica/ Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos/ Ministério da Saúde e 2) ANVISA/Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

Para o cálculo do custo do tratamento, foi elaborado um conjunto de regimes farmacológicos com a TQ (comprimidos de 50 mg e dose de 150) e a PQ, por faixas de peso e de idade. O detalhamento de todos os regimes e a memória de cálculo do custo de cada um estão disponibilizados no apêndice 1.

#### 7.2.5.4. Custo direto médio da hospitalização

O custo do tratamento também incluiu o custo de hospitalização por paciente (com e sem hemólise). Para o cálculo do custo médio, a probabilidade adotada no modelo de impacto orçamentário foi calculada a partir de Brito-Souza *et al.*[19]. A probabilidade de hospitalização por hemólise (9,84%) foi aplicada somente para os indivíduos com deficiência da enzima G6PD, ou seja, é uma probabilidade condicional. Optou-se por não aplicar a probabilidade bruta, e sim a estimativa de probabilidade de hospitalização por hemólise, dado que o indivíduo tem um diagnóstico de malária vivax e possui a deficiência.

Assim, temos:  $ph = a(b \times fd)$

Onde,

$ph$ : probabilidade de hospitalização por hemólise.

$a$ : número de casos com hemólise hospitalizados.

$b$ : número de casos de malária vivax tratados.

$fd$ : fração de indivíduos com deficiência de G6PD.

Considerando os dados de Brito-Souza *et al.*[19] e uma probabilidade de deficiência de G6PD de 3,40%, relatada por Zobrist *et al.*[51], temos:

$$pa = 94(28095 * 0,034)$$

$$pa \approx 9,84\%$$

Da mesma forma, é possível calcular a probabilidade de hospitalização sem hemólise, dado que o indivíduo tem um diagnóstico de malária por *P. vivax* e não possui a deficiência da enzima G6PD:

$$\text{Assim, temos: } pb = c(b \times (1-fd))$$

Onde,

*pb*: probabilidade de hospitalização sem hemólise

*c*: número de casos sem hemólise hospitalizados

*b*: número de casos de malária vivax tratados

*fd*: fração de indivíduos com deficiência de G6PD

Relembrando que havia um total 672 hospitalizações relatados por Brito-Souza *et al.* [19] e que apenas 94 destas seriam devido a hemólise, as demais (578) seriam hospitalização sem curso de hemólise. Assim, temos que:

$$pb = 578(28095 \times (1-0,034))$$

$$pb \approx 578(28095 * 0,034)$$

$$pb \approx 2,13\%$$

Coerente com as diretrizes metodológicas de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde<sup>22</sup>, foram estimados os intervalos de confiança para ambas as probabilidades.

O custo das hospitalizações foi valorado a partir de consulta aos registros de internações hospitalares disponíveis no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS) durante o ano de 2023 (Tabela 35). Os custos médios da hospitalização foram divididos em:

1. Pessoas com deficiência de G6PD (com hemólise): autorizações de internação hospitalar com o CID B518 ("Malária por *Plasmodium vivax* com outras complicações") com o custo médio da internação de R\$ 385,19 (IC95%: R\$ 204,83 a R\$ 565,56);
2. Demais pessoas hospitalizadas: autorizações de internação hospitalar com o CID B519 ("Malária por *Plasmodium vivax* sem complicações") com o custo médio da internação de R\$ 297,99 (IC95%: R\$ 228,75 a R\$ 367,23).

O script desenvolvido no editor de código Tinn-R para o cálculo do custo das hospitalizações está disponível no Apêndice 2.

### 7.2.5.5. Taxa de difusão: cenários para a compra de tiras reagentes e a realização de tratamentos de malária vivax com a tafenoquina e primaquina

Com o objetivo de orientar possíveis decisões de planejamento, previram-se ainda duas opções de compra das tiras e da oferta dos regimes farmacológicos com TQ e a PQ: sem escalonamento (com a oferta para todos os estados no ano 1) e com escalonamento ao longo do horizonte temporal (adotando-se uma distribuição progressiva entre os

estados). Assim, assumiu-se uma projeção de incorporação de acordo com um calendário prioritário dos estados com maior número de casos, e os demais estados na sequência ao longo dos quatro primeiros anos de incorporação.

### **7.2.5.6. Cálculo do impacto orçamentário incremental**

O impacto orçamentário incremental foi calculado pela diferença entre os cenários alternativos e os cenários de referência conforme as duas populações. Assim, essa diferença refere-se à ampliação do teste quantitativo para a população elegível ao esquema de PQ e aos novos esquemas terapêuticos com a introdução da TQ após a testagem, estratificados por sexo, faixas de peso e de idade.

Com o objetivo de dar melhor subsídio às discussões, os resultados do impacto foram apresentados de acordo com seus principais componentes de custo, incluindo o tratamento, hospitalizações e a oferta do teste STANDARD™ G6PD.

### **7.2.5.7. Análise de incerteza**

#### **7.2.5.7.1. Análise de sensibilidade**

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas do tipo univariada e bivariada. Diagramas de Tornado foram construídos a partir da análise univariada dos parâmetros que mais poderiam impactar os resultados do modelo de impacto orçamentário ao longo do horizonte temporal.

#### **7.2.5.7.2. Processo de validação**

A validação é considerada uma das boas práticas em estudos de impacto orçamentário e a literatura recomenda a realização da validação aparente (ou de face) com os tomadores de decisão e a validação interna (verificação dos cálculos matemáticos do modelo)[60,61]. Neste estudo ambas as validações foram realizadas.

A validação aparente tem por objetivo gerar confiança e credibilidade aos resultados oriundos do modelo, além de dar transparência ao processo de desenvolvimento do mesmo e fornecer uma estrutura de avaliação econômica que otimize o uso dos recursos de saúde, apoiando assim a tomada de decisões em saúde para o SUS.

Para que um modelo seja útil aos tomadores de decisão, além da confiança nos resultados, eles precisam saber com quanta precisão o modelo prediz os resultados de interesse[60,61]. Para isso, deve-se assegurar a transparência (descrevendo claramente a estrutura do modelo, equações, valores dos parâmetros e premissas adotadas) e a validação (submetendo o modelo a testes e como comparar os resultados com eventos observados na realidade).

Para a validação aparente, foi elaborado um roteiro que também incluiu o contexto da incorporação das tecnologias em análise no SUS. Foram realizadas duas reuniões de consenso, no 2º semestre de 2024, entre a equipe da pesquisa e os gestores responsáveis pelo financiamento e planejamento da atenção à saúde em malária, bem como pela organização do processo de compra e distribuição de tecnologias no SUS.

O modelo de impacto orçamentário também foi apresentado a fim de garantir a transparência de todo o processo de seu desenvolvimento, bem como para validar parâmetros e pressupostos. A validação aparente objetivou também verificar a aproximação do modelo proposto ao cenário real que se vislumbra caso as tecnologias sob análise sejam incorporadas ao SUS. O roteiro da validação aparente encontra-se no Apêndice 3.

## 7.3. Resultados

### 7.3.1. Previsão do número de casos de malária vivax por estado da Amazônia Brasileira

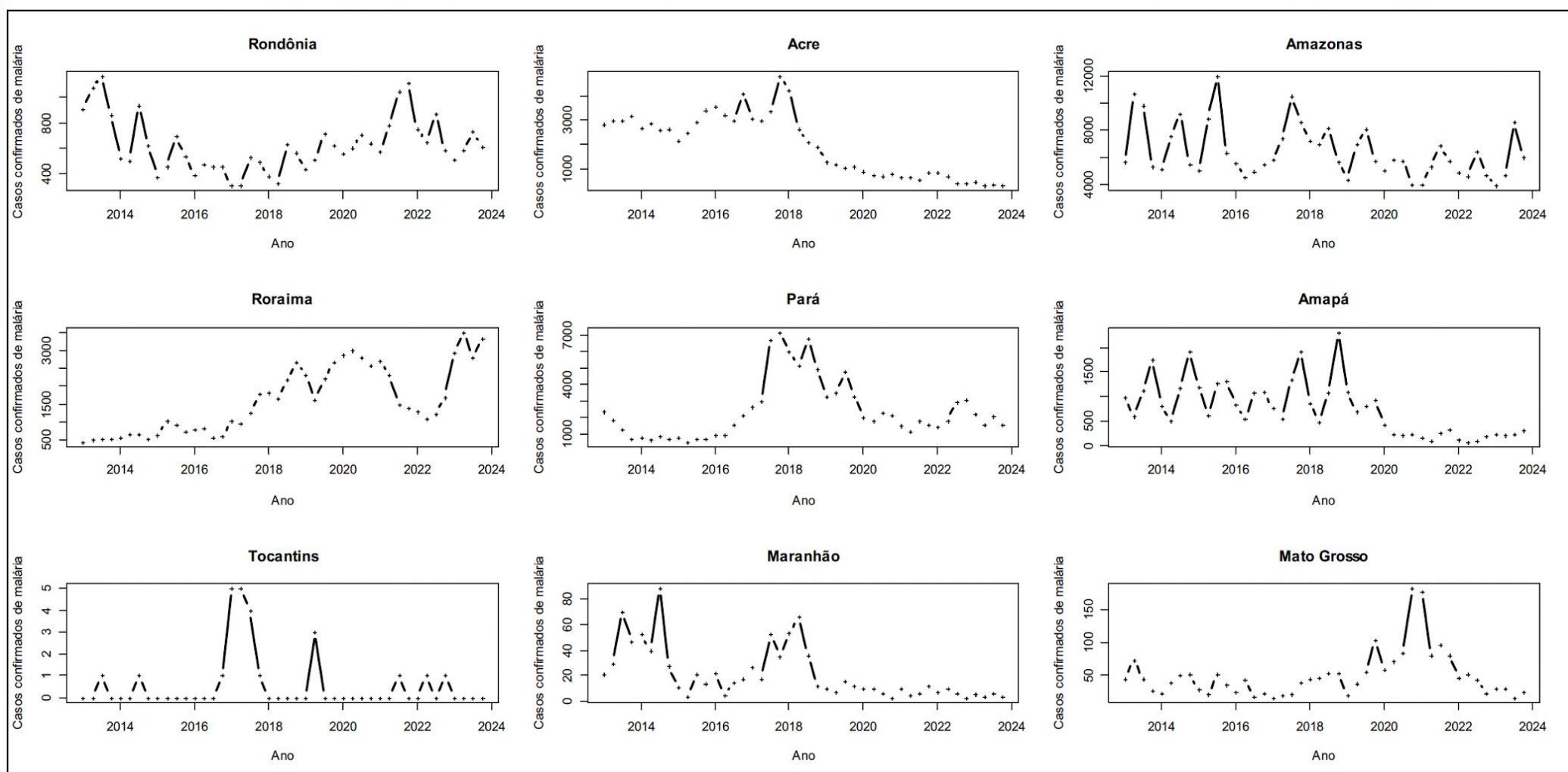
Na análise da série temporal do número de casos de malária por *P. vivax* diagnosticados trimestralmente de 2013 a 2023, pôde-se observar claramente um padrão sazonal (**Figura 15**).

Em termos do desempenho mensurado a partir dos dados de validação e expresso através do erro percentual absoluto médio (MAPE), observa-se que os desempenhos dos modelos variaram segundo a unidade da federação. Em geral, os modelos ETS e ARIMA apresentaram as melhores capacidades preditivas (**Tabela 37**).

Vale ressaltar que, apesar de alguns modelos terem apresentado menor MAPE, em alguns casos, os valores previstos obtidos foram constantes ao longo do horizonte de previsão, o que evidenciou a dificuldade de alguns modelos em capturar a tendência em longo prazo do número de casos confirmados de malária vivax. Dessa forma, a escolha do modelo de melhor desempenho se deu não somente através do MAPE, mas também pela capacidade de aprendizagem do modelo traduzida na geração de previsões não constantes no período de 5 anos.

A **Figura 16** mostra a série temporal do número de casos confirmados de malária vivax observados (linha preta) e as previsões no período de 2025 a 2029 (linha azul), juntamente com os intervalos de confiança de 80% (área cinza escuro) e 95% (área cinza clara). Como era de se esperar, a amplitude dos intervalos de confiança aumentou na medida em que aumentou o horizonte de previsão devido à incerteza associada. Os anos de 2025 a 2029 correspondem aos anos de 1 a 5 do horizonte temporal. No Apêndice 4, é possível verificar a previsão dos casos por estado por cada modelo.

A partir da estimativa de casos de malária vivax, foi previsto que seriam realizados 213.627 testes STANDARDTM G6PD a serem realizados em 5 anos. Os estados do Amazonas (88.465) e Roraima (89.133) demandariam anualmente a maior quantidade de testes, ou 83% de todo o quantitativo (**Tabela 38**).



**Figura 15:** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. vivax* de 2013 a 2023 em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos nos estados da Amazônia Brasileira.

Fonte: Elaboração a partir dos dados do SIVEP - Malária.

**Tabela 38:** Desempenho dos modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS em termos do erro percentual absoluto médio para os dados de treinamento (n=36, 2013/1 a 2021/4) e validação (n=8, 2022/1 a 2023/4).

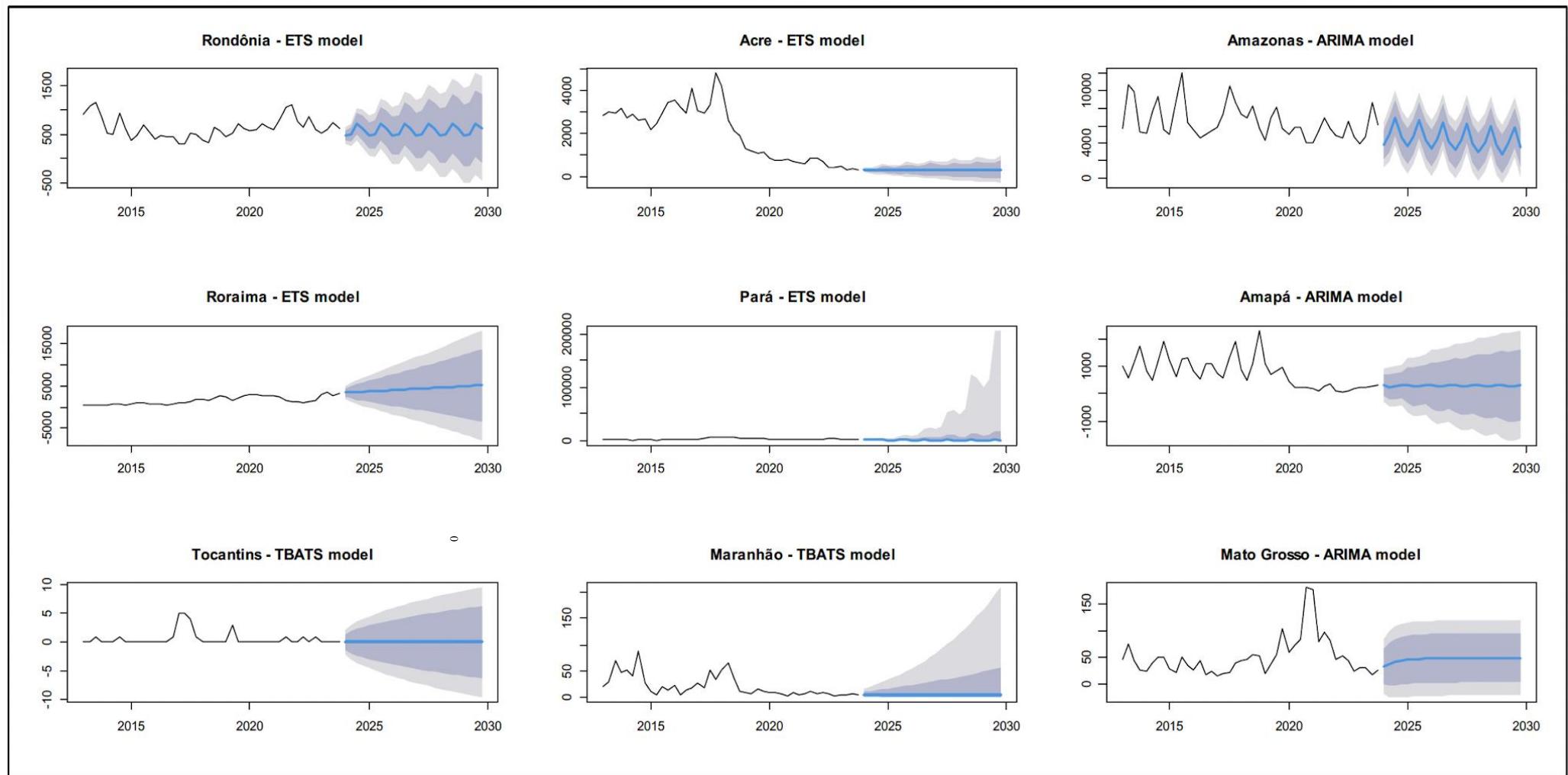
| Estado/ Modelo | MAPE      |                            |                  |           |
|----------------|-----------|----------------------------|------------------|-----------|
|                | ETS       | DSHW                       | ARIMA            | TBATS     |
|                | Validação | Validação                  | Validação        | Validação |
| Rondônia       | 46.55143  | 35.56012                   | 53.20669         | 47.13561  |
| Acre           | 39.77107  | 39.93370                   | 43.99351         | 41.24127  |
| Amazonas       | 17.60220  | 36.34341                   | 12.10984         | 17.52370  |
| Roraima        | 71.43684  | 69.56100                   | 103.32290        | 84.45943  |
| Pará           | 54.29968  | 85.04785                   | 115.06700        | 35.90081  |
| Amapá          | 36.89499  | 322.17140                  | 35.95688         | 35.56932  |
| Tocantins      | 615.57050 | Não se aplica <sup>¶</sup> | Inf <sup>†</sup> | 605.83130 |
| Maranhão       | 46.88984  | 31.57847                   | 48.95833         | 37.88866  |
| Mato Grosso    | 61.39674  | 145.87350                  | 58.33333         | 62.48614  |

Fonte: Elaboração a partir do SIVEP-Malaria.

MAPE: Mean Absolute Percentage Error; ETS: Exponential smoothing state space; DSHW: Double-Seasonal Holt-Winters; ARIMA: Autoregressive Integrated Moving Average; TBATS: modelo de espaço de estado de suavização exponencial com transformação Box-Cox, erros ARMA, tendência e componentes sazonais.

<sup>¶</sup> A série temporal do estado do Tocantins apresentou uma quantidade importante de casos de malária por *P. vivax*. Por isso, não foi possível aplicar o modelo DSHW.

<sup>†</sup>Inf: infinito. Esse resultado ocorre quando o modelo não se ajusta bem aos dados e o MAPE é muito elevado.



**Figura 16:** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. vivax* observado e projeções em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos nos estados de Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão e Mato Grosso, 2013/1 a 2029/4.  
 Fonte: Elaboração a partir do SIVEP-Malaria.

**Tabela 38:** Projeção de casos de malária confirmados por *P. vivax* de 2025 a 2029 em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos nos estados de Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão e Mato Grosso.

| Estado/ Ano  | Ano 1         | Ano 2         | Ano 3         | Ano 4         | Ano 5         | Total          |
|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Rondônia     | 2.289         | 2.289         | 2.289         | 2.289         | 2.289         | 11.445         |
| Acre         | 1.197         | 1.197         | 1.197         | 1.197         | 1.197         | 5.985          |
| Amazonas     | 19.469        | 18.581        | 17.693        | 16.805        | 15.917        | 88.465         |
| Roraima      | 15.358        | 16.592        | 17.827        | 19.061        | 20.295        | 89.133         |
| Pará         | 2.693         | 2.361         | 2.237         | 2.189         | 2.169         | 11.649         |
| Amapá        | 1.175         | 1.176         | 1.177         | 1.177         | 1.177         | 5.882          |
| Tocantins    | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 5              |
| Maranhão     | 19            | 19            | 19            | 19            | 19            | 95             |
| Mato Grosso  | 187           | 194           | 195           | 196           | 196           | 968            |
| <b>Total</b> | <b>42.388</b> | <b>42.410</b> | <b>42.635</b> | <b>42.934</b> | <b>43.260</b> | <b>213.627</b> |

Fonte: Elaboração a partir do SIVEP-Malaria.

### 7.3.2. Estimativa de pessoas atendidas na Amazônia Brasileira: teste STANDARD™ G6PD e regimes de tratamento com primaquina e tafenoquina

Considerou-se nesta estimativa as duas opções propostas para a taxa de difusão – sem escalonamento e com escalonamento –, pois conforme a decisão de compra, a testagem com o STANDARD™ G6PD seguida do regime terapêutico com a inclusão da TQ e a ampliação da testagem para pacientes elegíveis ao regime com PQ serão alterados.

#### Cenário de ampliação da testagem de deficiência de G6PD com o teste STANDARD™ G6PD para pessoas elegíveis ao regime com primaquina

Sem escalonamento: observou-se que um total de 213.627 pessoas seriam atendidas ao longo de cinco anos. No cenário em que não há ampliação de testagem de deficiência de G6PD, 205.200 e 8.427 pessoas, com atividade intermediária e com deficiência de G6PD, receberiam a PQ em dose normal e PQ em baixa dose, respectivamente. No cenário em que há a ampliação da testagem, 200.764 indivíduos receberiam a PQ em dose normal, enquanto 12.863 receberiam a PQ em baixa dose (Tabela 38).

**Tabela 39:** Projeção do número de pessoas atendidas de acordo com cenários de incorporação: sem ampliação e com ampliação da testagem de deficiência de G6PD para pacientes elegíveis ao regime com PQ, Amazônia Brasileira. Opção: sem escalonamento.

| Período      | Sem ampliação de testagem de deficiência de G6PD |                  |               | Com ampliação de testagem de deficiência de G6PD |                  |               |
|--------------|--|------------------|---------------|--|------------------|---------------|
|              | PQ em dose normal                                | PQ em baixa dose | Total         | PQ em dose normal                                | PQ em baixa dose | Total         |
| Ano 1        | 40716  | 1672             | <b>42388</b>  | 39836  | 2552             | <b>42388</b>  |
| Ano 2        | 40737  | 1673             | <b>42410</b>  | 39856  | 2554             | <b>42410</b>  |
| Ano 3        | 40953  | 1682             | <b>42635</b>  | 40068  | 2567             | <b>42635</b>  |
| Ano 4        | 41240  | 1694             | <b>42934</b>  | 40349  | 2585             | <b>42934</b>  |
| Ano 5        | 41553  | 1707             | <b>43260</b>  | 40655  | 2605             | <b>43260</b>  |
| <b>Total</b> | <b>205200</b>                                    | <b>8427</b>      | <b>213627</b> | <b>200764</b>                                    | <b>12863</b>     | <b>213627</b> |

*Com escalonamento:* esta opção refere-se a um cenário em que haveria uma distribuição da testagem tendo como critério os estados com o maior número de casos. Observou-se que 187.906 pessoas seriam elegíveis, o que representou uma redução do número de pessoas com acesso a testagem ao longo do horizonte temporal em comparação com o cenário sem escalonamento. Ainda, se considerarmos a projeção anual, a opção com escalonamento não atenderia no ano 1, por exemplo, ao estado com maior número de casos de malária neste ano (cerca de 19 mil), que é o Amazonas (**Tabela 39**).

**Tabela 40:** Projeção do número de pessoas atendidas de acordo com cenários de incorporação: sem ampliação e com ampliação da testagem de deficiência de G6PD para pacientes elegíveis ao regime com PQ, Amazônia Brasileira. Opção: com escalonamento.

|              | Sem ampliação de testagem de deficiência de G6PD |                  |               | Com ampliação de testagem de deficiência de G6PD |                  |               |
|--------------|--|------------------|---------------|--|------------------|---------------|
|              | PQ em dose normal                                | PQ em baixa dose | Total         | PQ em dose normal                                | PQ em baixa dose | Total         |
| Ano 1        | 18701  | 768              | <b>19469</b>  | 18297  | 1172             | <b>19469</b>  |
| Ano 2        | 38252  | 1571             | <b>39823</b>  | 37425  | 2398             | <b>39823</b>  |
| Ano 3        | 40747  | 1673             | <b>42420</b>  | 39866  | 2554             | <b>42420</b>  |
| Ano 4        | 41240  | 1694             | <b>42934</b>  | 40349  | 2585             | <b>42934</b>  |
| Ano 5        | 41553  | 1707             | <b>43260</b>  | 40655  | 2605             | <b>43260</b>  |
| <b>Total</b> | <b>180494</b>                                    | <b>7412</b>      | <b>187906</b> | <b>176592</b>                                    | <b>11314</b>     | <b>187906</b> |

### 7.3.2.1. Cenário de incorporação da tafenoquina e do teste STANDARDTM G6PD

Sem escalonamento: o total de 213.627 pessoas seriam atendidas, sendo que, aproximadamente, 85% elegíveis ao regime terapêutico com a TQ. Ainda permaneceriam 20.149 e 12.863 pessoas nos regimes de PQ (tratamento normal) e de baixa dose, respectivamente (**Tabela 40**).

**Tabela 41:** Projeção do número de pessoas atendidas de acordo com cenários de incorporação: regime com tafenoquina (50 mg e 150 mg) e testagem de deficiência de G6PD na Amazônia Brasileira. Opção: sem escalonamento.

|              | PQ em dose normal | PQ em baixa dose | TQ            | Total         |
|--------------|-------------------|------------------|---------------|---------------|
| Ano 1        | 3998              | 2552             | 35838         | <b>42388</b>  |
| Ano 2        | 4000              | 2554             | 35856         | <b>42410</b>  |
| Ano 3        | 4021              | 2567             | 36047         | <b>42635</b>  |
| Ano 4        | 4049              | 2585             | 36299         | <b>42934</b>  |
| Ano 5        | 4080              | 2605             | 36575         | <b>43260</b>  |
| <b>Total</b> | <b>20149</b>      | <b>12863</b>     | <b>180615</b> | <b>213627</b> |

Fonte: Elaboração a partir do SIVEP-Malaria.

G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase

PQ: primaquina

*Com escalonamento:* Observa-se que nesta opção há uma redução do número de pessoas atendidas do ano 1 ao ano 5 (187.906) em relação à opção sem escalonamento. Neste caso, o tratamento padrão com PQ e em baixa dose estaria

disponível, e os estados que poderiam ser considerados prioritários para a incorporação da TQ no ano 1, como por exemplo, o Amazonas e Roraima, não seriam atendidos plenamente. Isso ocorreria somente no ano 2 (**Tabela 41**).

**Tabela 42:** Projeção do número de pessoas atendidas de acordo com cenários de incorporação: regime com tafenoquina (50 mg e 150 mg) e testagem de deficiência de G6PD, Amazônia Brasileira. Opção: com escalonamento.

|              | PQ em dose normal | PQ em baixa dose | TQ            | Total         |
|--------------|-------------------|------------------|---------------|---------------|
| Ano 1        | 1836              | 1172             | 16460         | <b>19469</b>  |
| Ano 2        | 3756              | 2398             | 33669         | <b>39823</b>  |
| Ano 3        | 4001              | 2554             | 35865         | <b>42420</b>  |
| Ano 4        | 4049              | 2585             | 36299         | <b>42934</b>  |
| Ano 5        | 4080              | 2605             | 36575         | <b>43260</b>  |
| <b>Total</b> | <b>17723</b>      | <b>11314</b>     | <b>158869</b> | <b>187906</b> |

### 7.3.3. Impacto orçamentário total

Sem escalonamento: O impacto orçamentário total para a incorporação de ambas as estratégias seria de R\$ 28.780.057,45. A incorporação da tafenoquina alcançaria um custo total de R\$ 22.134.219,26 e a ampliação do teste STANDARDTM G6PD teria um impacto de R\$ 12.195.508,35. Na opção de não ampliar a testagem de deficiência de G6PD, o impacto orçamentário total alcançaria R\$ 4.113.839,62 (**Tabela 42**).

**Tabela 43:** Impacto orçamentário total da ampliação da testagem da deficiência da enzima G6PD para pacientes elegíveis ao regime de tratamento com primaquina e incorporação da testagem G6PD seguida do regime de tratamento da tafenoquina, Amazônia Brasileira. Opção: sem escalonamento.

| Período      | Sem ampliação de testagem de deficiência de G6PD | Com ampliação de testagem de deficiência de G6PD | Com ampliação de uso de tafenoquina |
|--------------|--|--|-------------------------------------|
| Ano 1        | R\$ 2.513.916,67                                 | R\$ 4.001.406,75                                 | R\$ 4.391.885,32                    |
| Ano 2        | R\$ 2.515.221,43                                 | R\$ 4.003.483,54                                 | R\$ 4.394.164,78                    |
| Ano 3        | R\$ 2.528.565,57                                 | R\$ 4.024.723,43                                 | R\$ 4.417.477,37                    |
| Ano 4        | R\$ 2.546.298,44                                 | R\$ 4.052.948,89                                 | R\$ 4.448.457,22                    |
| Ano 5        | R\$ 2.565.632,61                                 | R\$ 4.083.723,13                                 | R\$ 4.482.234,57                    |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 12.669.634,73</b>                         | <b>R\$ 20.166.285,75</b>                         | <b>R\$ 22.134.219,26</b>            |

Fonte: Elaboração própria.

G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase

Com escalonamento: o impacto orçamentário total da ampliação da testagem e da incorporação da tafenoquina se reduz em cerca de 12% (R\$ 2.664.992,04), o que é esperado, pois nesta opção o número de pessoas atendidas se reduz ao longo do horizonte temporal. A ampliação da testagem da deficiência de G6PD totalizaria em 5 anos um total de R\$ 17.738.235,75 e a incorporação da TQ (comprimidos de 50 mg e 150mg) R\$ 19.469.227,22 (**Tabela 44**).

**Tabela 44:** Impacto orçamentário total da ampliação da testagem da deficiência da enzima G6PD para pacientes elegíveis ao regime de tratamento com primaquina e incorporação da testagem G6PD seguida do regime de tratamento da tafenoquina, Amazônia Brasileira. Opção: com escalonamento.

| Período      | Sem ampliação de testagem de deficiência de G6PD | Com ampliação de testagem de deficiência de G6PD | Com ampliação de uso de tafenoquina |
|--------------|--|--|-------------------------------------|
| Ano 1        | R\$ 1.154.653,29                                 | R\$ 1.837.864,21                                 | R\$ 2.017.212,78                    |
| Ano 2        | R\$ 2.361.793,52                                 | R\$ 3.759.271,99                                 | R\$ 4.126.121,76                    |
| Ano 3        | R\$ 2.515.814,50                                 | R\$ 4.004.427,54                                 | R\$ 4.395.200,89                    |
| Ano 4        | R\$ 2.546.298,44                                 | R\$ 4.052.948,89                                 | R\$ 4.448.457,22                    |
| Ano 5        | R\$ 2.565.632,61                                 | R\$ 4.083.723,13                                 | R\$ 4.482.234,57                    |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 11.144.192,37</b>                         | <b>R\$ 17.738.235,75</b>                         | <b>R\$ 19.469.227,22</b>            |

Fonte: Elaboração própria.

G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase

#### Impacto orçamentário incremental

*Sem escalonamento:* o impacto orçamentário incremental da ampliação da testagem de deficiência de G6PD para pacientes elegíveis a primaquina e da tafenoquina com a testagem G6PD seria de R\$ 9.464.584,53 em 5 anos. A ampliação da testagem seria responsável por 79% do montante total, ou R\$ 7.496.651,02 (**Tabela 44**).

**Tabela 45:** Impacto orçamentário incremental da ampliação da testagem de deficiência da enzima G6PD e do uso da tafenoquina na Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: sem escalonamento.

| Período      | Com ampliação de testagem de deficiência de G6PD | Com ampliação de uso de tafenoquina | Total                   |
|--------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| Ano 1        | R\$ 1.487.490,08                                 | R\$ 390.478,57                      | R\$ 1.877.968,65        |
| Ano 2        | R\$ 1.488.262,11                                 | R\$ 390.681,23                      | R\$ 1.878.943,34        |
| Ano 3        | R\$ 1.496.157,86                                 | R\$ 392.753,94                      | R\$ 1.888.911,80        |
| Ano 4        | R\$ 1.506.650,45                                 | R\$ 395.508,33                      | R\$ 1.902.158,77        |
| Ano 5        | R\$ 1.518.090,52                                 | R\$ 398.511,44                      | R\$ 1.916.601,96        |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 7.496.651,02</b>                          | <b>R\$ 1.967.933,51</b>             | <b>R\$ 9.464.584,53</b> |

Fonte: Elaboração própria.

G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase

*Com escalonamento:* Nesta opção, o impacto orçamentário é de R\$ 8.325.034,85, um valor cerca de 12% menor se comparado à opção sem escalonamento, mantendo-se o comportamento no que se refere ao maior impacto estar associado à ampliação do teste STANDARDTM G6PD (**Tabela 45**).

**Tabela 46:** Impacto orçamentário incremental da ampliação da testagem de deficiência da enzima G6PD e do uso da tafenoquina, Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: com escalonamento.

| Período      | Com ampliação de testagem de deficiência de G6PD | Com ampliação de uso de tafenoquina | Total                   |
|--------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| Ano 1        | R\$ 683.210,92                                   | R\$ 179.348,57                      | R\$ 862.559,49          |
| Ano 2        | R\$ 1.397.478,47                                 | R\$ 366.849,77                      | R\$ 1.764.328,24        |
| Ano 3        | R\$ 1.488.613,03                                 | R\$ 390.773,36                      | R\$ 1.879.386,39        |
| Ano 4        | R\$ 1.506.650,45                                 | R\$ 395.508,33                      | R\$ 1.902.158,77        |
| Ano 5        | R\$ 1.518.090,52                                 | R\$ 398.511,44                      | R\$ 1.916.601,96        |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 6.594.043,38</b>                          | <b>R\$ 1.730.991,47</b>             | <b>R\$ 8.325.034,85</b> |

#### Detalhamento dos custos

*Sem escalonamento:* A Tabela 46 apresenta o detalhamento dos custos do cenário de referência, que alcançaria ao longo de 5 anos o total de R\$ 12.669.634,73. O principal *cost driver*, foram o tratamento das recorrências, totalizando R\$ 7.146.272,56.

**Tabela 47:** Detalhamento dos custos: cenário de referência, Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: sem escalonamento.

| Período      | Tratamento com Primaquina | Hospitalizações         | Tratamento de recorrências | Total                    |
|--------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Ano 1        | R\$ 793.012,36            | R\$ 302.936,54          | R\$ 1.417.967,77           | R\$ 2.513.916,67         |
| Ano 2        | R\$ 793.423,94            | R\$ 303.093,77          | R\$ 1.418.703,72           | R\$ 2.515.221,43         |
| Ano 3        | R\$ 797.633,34            | R\$ 304.701,79          | R\$ 1.426.230,44           | R\$ 2.528.565,57         |
| Ano 4        | R\$ 803.227,15            | R\$ 306.838,67          | R\$ 1.436.232,62           | R\$ 2.546.298,44         |
| Ano 5        | R\$ 809.326,10            | R\$ 309.168,51          | R\$ 1.447.138,01           | R\$ 2.565.632,61         |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 3.996.622,89</b>   | <b>R\$ 1.526.739,28</b> | <b>R\$ 7.146.272,56</b>    | <b>R\$ 12.669.634,73</b> |

Em relação ao cenário alternativo, o custo total foi de R\$ 22.134.219,26, e a ampliação da testagem da enzima G6PD seria responsável por R\$ 8.330.406,23 do custo, seguido pelo tratamento com a TQ (R\$ 4.857.498,12). Foi observada uma redução no custo das hospitalizações no cenário alternativo (Tabela 47).

**Tabela 48:** Detalhamento dos custos: cenário alternativo, Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: sem escalonamento.

| Período      | Teste de G6PD           | Tratamento com PQ       | Tratamento com TQ       | Hospitalizações         | Tratamento de recorrências | Total                    |
|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Ano 1        | R\$ 1.652.924,30        | R\$ 220.922,44          | R\$ 963.827,75          | R\$ 278.127,40          | R\$ 1.276.083,44           | R\$ 4.391.885,32         |
| Ano 2        | R\$ 1.653.782,19        | R\$ 221.037,10          | R\$ 964.327,99          | R\$ 278.271,76          | R\$ 1.276.745,74           | R\$ 4.394.164,78         |
| Ano 3        | R\$ 1.662.556,09        | R\$ 222.209,78          | R\$ 969.444,09          | R\$ 279.748,08          | R\$ 1.283.519,33           | R\$ 4.417.477,37         |
| Ano 4        | R\$ 1.674.215,62        | R\$ 223.768,14          | R\$ 976.242,82          | R\$ 281.709,96          | R\$ 1.292.520,67           | R\$ 4.448.457,22         |
| Ano 5        | R\$ 1.686.928,03        | R\$ 225.467,22          | R\$ 983.655,48          | R\$ 283.849,00          | R\$ 1.302.334,85           | R\$ 4.482.234,57         |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 8.330.406,23</b> | <b>R\$ 1.113.404,67</b> | <b>R\$ 4.857.498,12</b> | <b>R\$ 1.401.706,21</b> | <b>R\$ 6.431.204,03</b>    | <b>R\$ 22.134.219,26</b> |

*Com escalonamento:* No cenário de referência, o custo totalizaria R\$ 11.144.192,37 do ano 1 ao ano 5. O valor é inferior ao observado na opção anterior com a ampliação da testagem e a incorporação da TQ juntamente com o teste G6PD. O principal *cost driver*, foram o tratamento das recorrências, totalizando R\$ 6.285.851,00 (**Tabela 4**).

**Tabela 49:** Detalhamento dos custos: cenário de referência, Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: com escalonamento.

| Período      | Tratamento com Primaquina | Hospitalizações         | Tratamento de recorrências | Total                    |
|--------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Ano 1        | R\$ 364.234,16            | R\$ 139.140,12          | R\$ 651.279,01             | R\$ 1.154.653,29         |
| Ano 2        | R\$ 745.025,27            | R\$ 284.605,12          | R\$ 1.332.163,13           | R\$ 2.361.793,52         |
| Ano 3        | R\$ 793.611,03            | R\$ 303.165,24          | R\$ 1.419.038,24           | R\$ 2.515.814,50         |
| Ano 4        | R\$ 803.227,15            | R\$ 306.838,67          | R\$ 1.436.232,62           | R\$ 2.546.298,44         |
| Ano 5        | R\$ 809.326,10            | R\$ 309.168,51          | R\$ 1.447.138,01           | R\$ 2.565.632,61         |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 3.515.423,71</b>   | <b>R\$ 1.342.917,66</b> | <b>R\$ 6.285.851,00</b>    | <b>R\$ 11.144.192,37</b> |

Ao se escalaronar a incorporação no cenário alternativo, observou-se um custo de R\$ 19.469.227,22, mantendo-se o comportamento da análise sem escalonamento em relação aos principais *cost drivers* (teste STANDARD™ G6PD e o tratamento com a TQ). O custo com as hospitalizações também se reduziria ao longo de 5 anos quando se compara o cenário de referência e o cenário alternativo tanto na opção sem e com escalonamento (**Tabela 50**).

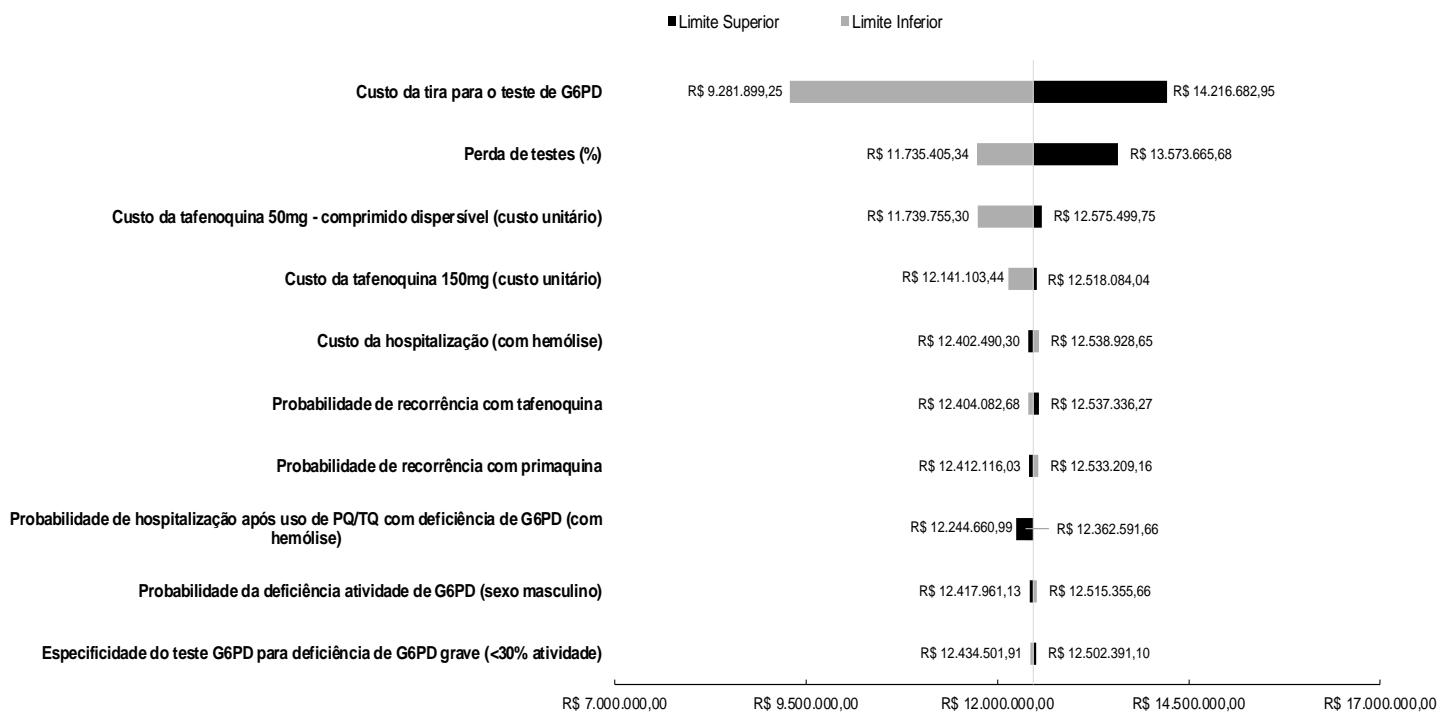
**Tabela 50:** Detalhamento dos custos: cenário alternativo, Amazônia Brasileira. Ano 1 ao ano 5. Opção: com escalonamento.

| Período      | Teste de G6PD           | Tratamento com Primaquina | Tratamento com Tafenoquina | Hospitalizações         | Tratamento de recorrências | Total                    |
|--------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Ano 1        | R\$ 759.195,60          | R\$ 101.470,67            | R\$ 442.690,44             | R\$ 127.745,17          | R\$ 586.110,89             | R\$ 2.017.212,78         |
| Ano 2        | R\$ 1.552.901,87        | R\$ 207.553,89            | R\$ 905.504,21             | R\$ 261.297,24          | R\$ 1.198.864,55           | R\$ 4.126.121,76         |
| Ano 3        | R\$ 1.654.172,14        | R\$ 221.089,22            | R\$ 964.555,37             | R\$ 278.337,37          | R\$ 1.277.046,79           | R\$ 4.395.200,89         |
| Ano 4        | R\$ 1.674.215,62        | R\$ 223.768,14            | R\$ 976.242,82             | R\$ 281.709,96          | R\$ 1.292.520,67           | R\$ 4.448.457,22         |
| Ano 5        | R\$ 1.686.928,03        | R\$ 225.467,22            | R\$ 983.655,48             | R\$ 283.849,00          | R\$ 1.302.334,85           | R\$ 4.482.234,57         |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 7.327.413,26</b> | <b>R\$ 979.349,14</b>     | <b>R\$ 4.272.648,32</b>    | <b>R\$ 1.232.938,75</b> | <b>R\$ 5.656.877,75</b>    | <b>R\$ 19.469.227,22</b> |

### 7.3.3.1.1. Análise de incerteza Análise de sensibilidade

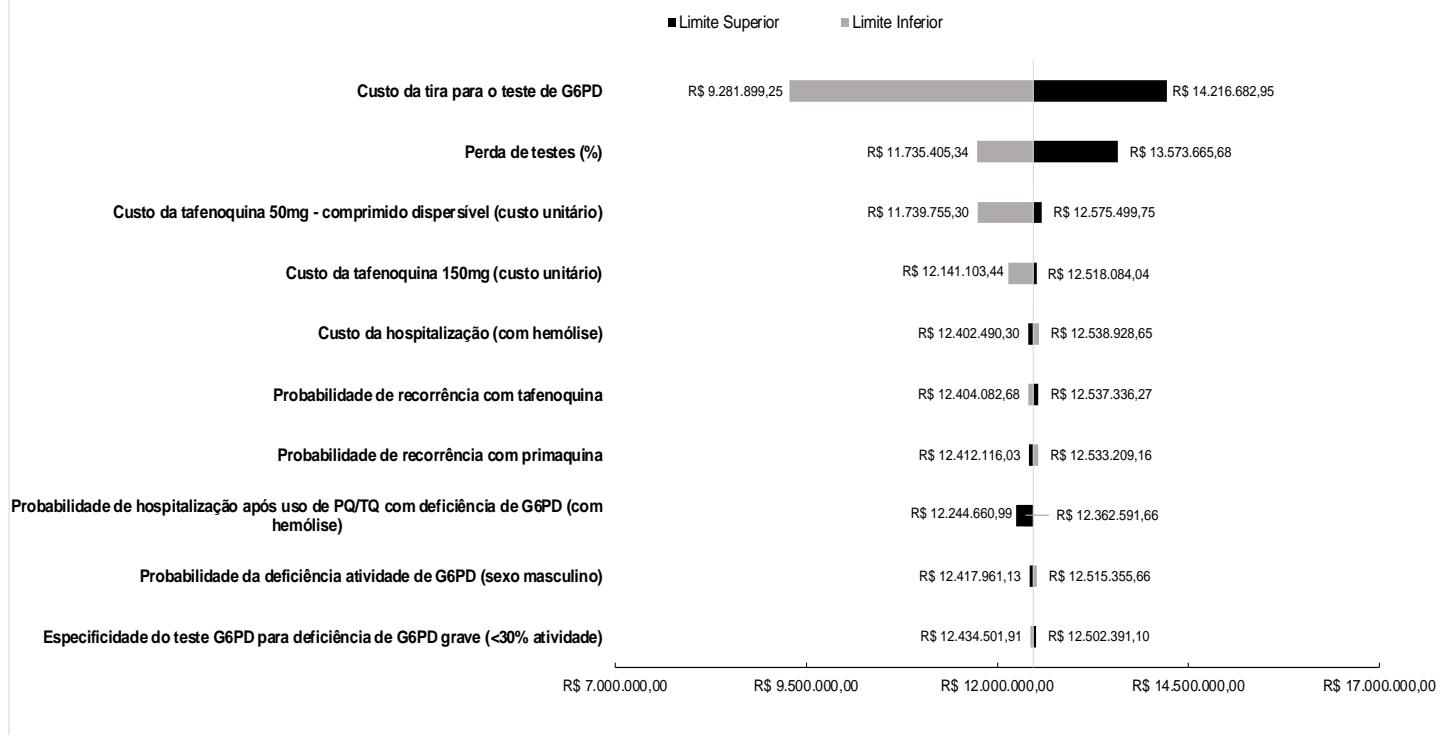
Os diagramas de Tornado indicaram o custo da tira reagente do teste STANDARD™ G6PD como principal modificador dos resultados quando comparado a todas as demais variáveis de relevância para o modelo. Em seguida, a perda de testes e o custo da tafenoquina (50mg, comprimidos dispersíveis) influenciaram os resultados. Isso ocorreu nas duas opções sugeridas para a taxa de difusão, com e sem escalonamento (**Figuras 17 e 18**).

## Análise em Tornado



**Figura 17:** Diagrama de Tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística. Opção: com escalonamento.

## Análise em Tornado



**Figura 18:** Diagrama de Tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística. Opção: sem escalonamento.

## 8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foi realizada busca por avaliações da TQ em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) em 25 de novembro de 2024, sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>1</sup>, *Canada's Drug Agency (CDA-AMC)* <sup>2</sup>, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*<sup>3</sup> e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>4</sup>. Não foram identificadas avaliações ou recomendações.

As agências regulatórias Americana (Food and Drug Administration/FDA) <sup>5</sup> e Australiana (Therapeutic Goods Administration/TGA) <sup>6</sup> aprovaram o uso da TQ. A TQ foi aprovada no FDA com o nome comercial de Arakoda® em 8 de agosto de 2018, na formulação de comprimido de 100mg de TQ, para profilaxia da malária em pacientes  $\geq 18$  anos de idade (<https://www.fda.gov/media/123571/download>).

o Krintafel® 150mg de tafenoquina foi aprovado em 20 de junho de 2018 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-krinthafel>) para cura radical de *P. vivax* em pacientes  $\geq 16$  anos, devendo ser usados para pacientes que estão recebendo cloroquina. o KRINTAFEL é administrado em dose única de 2 comprimidos tomados por via oral.

O uso do Kodatef® (comprimido de 100mg de tafenoquina) foi aprovado no TGA em 8 de abril de 2019 e foi para a prevenção da malária em adultos com 18 anos de idade ou mais por até 6 meses de dosagem contínua. Em 15 de novembro de 2018 foi aprovado no TGA uso do Kozenis® (comprimido de 150mg de tafenoquina), para a cura radical da malária vivax em pacientes com 16 anos ou mais. Em 13 de dezembro de 2022 foi aprovada alteração de indicação e forma de dosagem do Kozenis®: a indicação passou a ser em combinação com cloroquina (no primeiro ou segundo dia dos três dias de administração de cloroquina), para a cura radical (prevenção de recaída) da malária por *P. vivax*.

TQ adulta e infantil são registradas na ANVISA sob os números 1010703430011 (TQ adulto) e 1010703620013 (TQ comprimidos suspensão /TQ pediátrica).

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para a cura radical de malária por *Plasmodium vivax* em pacientes com 2 (dois) anos ou mais, com peso  $>10$  Kg a  $\geq 20$  Kg e com atividade da enzima G6PD  $\geq 70\%$ , que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda por *P. vivax*. A busca foi realizada em março de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 B51, fases de estudo 2,3,4 (1)
- (2) ClinicalTrials: *Malaria Vivax / Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies / Phase: 2, 3, 4 / Interventional studies* (2)
- (3) Cortellis: *Current Development Status ( Indication ( Plasmodium vivax infection ) Status ( Phase 2 Clinical or Phase 3 Clinical or Pre-registration or Registered or Launched ) )* (3)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada e excluídos tecnologias com registro há mais de 5 (cinco) anos nas agências sanitárias. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency (EMA)* ou *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foi detectado nenhuma tecnologia para compor o tratamento da cura radical de malária por *Plasmodium vivax* em pacientes com 2 (dois) anos ou mais, com peso  $>10$  Kg a  $\geq 20$  Kg e com atividade da enzima G6PD  $\geq 70\%$ , que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda por *P. vivax*.

## 10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 83/2024 foi aberta de 22/11/2024 a 26/11/2024 foi aberta para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão de literatura indica evidências sólidas de eficácia e segurança da tafenoquina, dados os quais foram considerados pelas agências sanitárias regulatórias citadas no item 8 deste relatório. De acordo com Velez et al, 2022 em um estudo multicêntrico, de fase II que objetivou avaliar a farmacocinética da droga, a parasitemia recorrente de *P. vivax* entre os que receberam TQ 100mg ( $> 10$  a  $\leq 20$  Kg) e 200mg ( $> 20$  a  $\leq 35$  kg) durante 4 meses de acompanhamento se assemelhou ao da dose eficaz (300mg) para adolescentes e adultos ( $> 35$  kg), assim com os aspectos farmacocinéticos da droga.

A dose única de TQ 300 mg não teve diferença significativa quando comparado com o tratamento com PQ 15 mg/dia por 14 dias ou 7 dias durante um acompanhamento de seis meses. Um único estudo utilizou um regime de tratamento com PQ por 7 dias e evidenciou redução na recorrência dos que foram tratadas com TQ em dias 90 dias. O tratamento com TQ também não apresentou diferença significativa em relação aos eventos adversos graves e gerais entre os outros grupos comparadores, com uma certeza de evidência moderada a alta. TQ reduziu a recidiva da malária causada por *P. vivax* por um período de até seis meses de observação combinada com cloroquina (tratamento padrão) quando comparado ao uso de nenhum tratamento anti-hipnozoíto (caso de gestantes ou pacientes que não possam receber o tratamento completo). O Brasil possui condições adequadas de oferecer a cura radical com TQ. Os resultados do estudo de viabilidade operacional TRuST [Brito et al, 2024] mostraram que, em geral, os pacientes foram tratados apropriadamente com TQ baseado na atividade da enzima G6PD em unidades de alta, média e baixa complexidade nos

municípios de Manaus - AM e Porto Velho - RO. A adesão ao algoritmo de tratamento mostrou-se maior para TQ do que para PQ diária. O estudo TRuST evidenciou após a triagem da AHA nos hospitais de referência e em outros hospitais dos municípios, 15 casos de AHA, 9 foram considerados como relacionados à PQ e foram hospitalizados devido a AHA. cinco casos de AHA foram considerados como associados à malária e não relacionados ao tratamento antimalárico fornecido. Um caso de rabdomiólise foi relatado em uma paciente com deficiência de G6PD do sexo feminino que também sofreu de anemia grave após tratamento com TQ prescrito por engano. Nenhuma morte foi detectada relacionada ao uso de antimaláricos durante o período de implementação, mesmo quando PQ ou TQ foram utilizadas inadequadamente após o teste de G6PD. Tanto a análise quantitativa (TRuST) como qualitativa (QualiTRuST) sugerem que apesar de haver barreiras iniciais para o uso do teste em campo e a aplicação do novo algoritmo de tratamento, o treinamento e a experiência prática com o uso do teste STANDARD™ G6PD foram capazes de superar essas barreiras

Desde 2024 o Ministério da Saúde vem trabalhando na implementação da tafenoquina na região amazônica, tendo coordenado o treinamento de 22 municípios nos seguintes estados: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Roraima e Rondônia. A implementação da tafenoquina tem sido acompanhada por um estudo de farmacovigilância digital pela Fundação de Medicina Tropical (FMT) e os dados monitorados pelo Ministério da Saúde. É importante destacar que em 1 ano de experiência acumulada com a implementação da tafenoquina no Sistema Único de Saúde, não houve nenhum evento adverso grave relatado.

Os dados dos estudos econômicos revelam que quando comparado ao uso atual da TQ para aqueles pesando  $> 35$  kg apenas, os resultados do modelo sugerem que expandir a prescrição da TQ para aqueles pesando  $> 10$  a  $\leq 35$  kg será custo-efetivo no Brasil. A estratégia com tafenoquina pediátrica tem uma probabilidade de 80.6% de ser custo efetiva. Isso é atribuível à efetividade da TQ em comparação com a PQ devido à redução no número de comprimidos e a forma farmacêutica oro-dispersível para o público infantil.

O aumento do acesso à cura radical segura e eficaz será fundamental para garantir o controle contínuo da malária e abrir caminho para a eliminação da malária no Brasil. Esta comparação entre TQ pediátrica de dose única após triagem quantitativa de G6PD para aqueles pesando  $> 10$  a  $\leq 35$  kg e PQ de 7 dias indica que a TQ pediátrica tem o potencial de melhorar os resultados de saúde ao mesmo tempo em que proporciona economia de custos.

O impacto orçamentário da incorporação do teste quantitativo STANDARD TM G6PD seguido da TQ e ampliação da testagem aos pacientes elegíveis ao tratamento com PQ seria de R\$ 22,1 milhões em cinco anos, no cenário alternativo para a opção sem escalonamento. A proposta que sugere uma incorporação escalonada reduz o impacto para R\$ 19,5 milhões, ou seja, uma redução de R\$ 2,7 milhões ao longo de cinco anos. Caso esta opção seja seguida, a escolha de estados prioritários pelo critério da quantidade de casos, indicaria que o Amazonas e Roraima iniciariam o processo de incorporação nos anos iniciais da análise de impacto orçamentário. No entanto, a redução da carga da doença devido ao *P. vivax* na Amazônia Brasileira deve ser o guia para garantir uma incorporação com efetividade e eficiência.

Na estimativa da população, para alguns estados, especialmente para o Tocantins e o Maranhão, a série de casos confirmados de malária vivax não apresentou uma tendência de crescimento ou redução bem estabelecida de 2013 a 2023. Isso ocorreu devido ao reduzido número de casos de malária vivax nesses estados. Em razão disso, o modelo DSHW

não pode ser aplicado no estado do Tocantins. Ademais, os resultados dos valores preditos de casos ao longo do horizonte temporal apresentaram uma linha constante naqueles estados, o que limitou a análise de previsão de casos nos 5 anos. Apesar dessa limitação, a apresentação dos resultados da população elegível por estado e por ano, e ainda por trimestre, teve como objetivo gerar mais evidências para o gestor na sua tomada de decisão, destacadamente, no planejamento e gestão das tecnologias e dos recursos a serem investidos.

A análise de sensibilidade mostrou que as tiras reagentes e a perda de testes foram os principais parâmetros que influenciaram o modelo. Esse resultado indica que o monitoramento do desperdício deve ser contínuo pela possibilidade de redução do custo desses insumos. Nesse contexto, como o teste STANDARDTM G6PD já está incorporado ao SUS desde 2023, a curva de aprendizagem dos profissionais de saúde possivelmente já foi finalizada e, espera-se, que no médio prazo a perda possa ser reduzida e, por consequência, contribuir para a redução do impacto orçamentário. Também importa considerar que os analisadores do teste G6PD já foram adquiridos pelo Ministério da Saúde o que resulta em uma economia significativa para o orçamento futuro. Além disso, é necessário também considerar as questões de armazenagem, já que as tiras devem ser preservadas na temperatura de 20 a 30°C e mantidas na embalagem selada até o momento do uso e não podem ser congeladas. Nesse sentido, deve-se considerar a variabilidade de temperaturas e das atuais condições climáticas observadas no Brasil.

## 12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

O Comitê de Medicamentos discutiu a avaliação da tafenoquina como um tratamento custo-efetivo para crianças com malária por *Plasmodium vivax* em comparação com a primaquina usada historicamente. Foi destacado as vantagens da tafenoquina, que mostram uma redução significativa na taxa de recaídas e fornecem uma opção de tratamento mais eficaz e conveniente por meio de uma forma de desintegração oral de dose única, tornando-a mais fácil de administrar em crianças.

Implicações financeiras e os benefícios da implementação do teste G6PD e do tratamento com tafenoquina para malária pediátrica no Brasil também foi tema abordado. Discutiram também os benefícios da tafenoquina como tratamento de dose única para malária, particularmente em populações vulneráveis, como crianças e adolescentes em áreas indígenas brasileiras, onde os casos de malária estão concentrados. O uso de tafenoquina, juntamente com um regime de cloroquina, aumenta a adesão ao tratamento e reduz as taxas de recaída, o que é particularmente significativo, dado que três em cada quatro casos de malária nessas regiões envolvem crianças.

Destacaram a resposta proativa do Brasil a uma doença negligenciada por meio de um estudo nacional, particularmente no contexto de sua eficácia em regiões como Rondônia. A necessidade de gerenciamento cuidadoso na administração de tafenoquina, particularmente em conjunto com exames para deficiência de G6PD para prevenir efeitos colaterais graves, é enfatizada. O Comitê ressaltou a importância de garantir acesso seguro a medicamentos para a população pediátrica, ao mesmo tempo em que aborda os desafios logísticos em sua entrega.

A discussão girou em torno da implementação e dos desafios de um teste G6PD, destacando a importância do treinamento cuidadoso e do suporte das autoridades centrais. Foi reconhecida as dificuldades enfrentadas em regiões remotas, particularmente no Norte do Brasil, mas a área técnica reafirmou que houve progresso, com a maioria dos municípios adotando o teste com sucesso. Além disso, são propostas estratégias potenciais para reduzir os custos de suprimentos essenciais para o teste enzimático e a integração do teste em triagens neonatais, refletindo os esforços contínuos para aprimorar as iniciativas de saúde pública.

Os participantes discutiram a potencial colaboração futura com empresas para o desenvolvimento e produção de tafenoquina, refletindo sobre sua eficácia e confiabilidade em testes de campo. O grupo discutiu a incorporação bem-sucedida do teste em estruturas de saúde pública e avançou em direção a uma recomendação favorável para uma consulta pública sobre sua incorporação, ao mesmo tempo em que enfatiza a importância do envolvimento da comunidade e da cooperação entre todas as partes interessadas na prestação de cuidados de saúde.

## 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da tafenoquina 50 mg para tratamento de pacientes pediátricos com malária por *Plasmodium vivax* no SUS. Para essa recomendação o comitê considerou a recente aprovação na ANVISA para a faixa etária pretendida, a experiência bem-sucedida com a tafenoquina incorporada em 2023 para pacientes adultos, as evidências clínicas que mostram o potencial de cura radical, sua custo-efetividade.

## 14. CONSULTA PÚBLICA

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 22/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

### Análise

Na Consulta Pública nº 22/2025, aberta pela Conitec 6/5/2025 e 26/5/2025, foram recebidas oito contribuições, sendo sete de profissionais de saúde e um interessado no tema. Entre os respondentes, a maior parte declarou-se mulher cisgênero (7) e branca (5), com um participante declarando-se como homem cisgênero e três como pardo.

Já em relação a faixa etária, a maioria declarou-se com idade entre 25 e 39 anos (4) e residente na região Norte (4), sendo que metade indicou experiência prévia com a tecnologia em análise.

**Tabela 50.** Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 22/2025 - Tafenoquina para o tratamento da malária por P.vivax

| Variáveis           | n | %  |
|---------------------|---|----|
| <b>Faixa etária</b> |   |    |
| <b>18-24</b>        | 1 | 13 |
| <b>25-39</b>        | 4 | 50 |
| <b>40-59</b>        | 3 | 38 |
| <b>Região</b>       |   |    |
| <b>Norte</b>        | 4 | 50 |
| <b>Sul</b>          | 1 | 13 |
| <b>Sudeste</b>      | 1 | 13 |
| <b>Centro-Oeste</b> | 2 | 25 |

Todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada (8), em concordância com a recomendação inicial da Conitec. Foram destacadas pelos respondentes a facilidade do tratamento com tafenoquina, assim como a maior adesão dos pacientes à terapêutica, a possibilidade de erradicação da malária vivax no país e importância de ofertar o medicamento avaliado como os principais argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS (Quadro 1).

**Quadro 1.** Opiniões favoráveis à incorporação da tafenoquina nas contribuições recebidas na CP nº 22/2025.

| Categorias                     | Trechos  |
|--------------------------------|--|
| Adesão ao tratamento           | “(...) ajudaria a finalizar o tratamento e evitar abandono.” (Profissional de saúde)     |
| Comodidade do tratamento       | “(...) facilita o tratamento na população em foco (...)” (Profissional de saúde)         |
| Efetividade                    | “(...) interrupção precoce da transmissão para os vetores (...)” (Profissional de saúde) |
| Erradicação da doença          | “Será um avanço na meta de eliminação da doença.” (Profissional de saúde)                |
| Oferta do medicamento avaliado | “Necessidade de publicização do novo medicamento.” (Profissional de saúde)               |

A experiência com o medicamento avaliado foi mencionada por metade (4) dos participantes, todos profissionais de saúde. A rapidez do tratamento, que amplia a sua aceitação e adesão, e a prevenção de recidiva são os principais apontamentos sobre a tafenoquina. Por outro lado, a dificuldade de acesso relacionada à indisponibilidade do medicamento, a pontual continuidade do tratamento em alguns casos, a exclusão de crianças do rol de contemplados do tratamento no SUS e a necessidade do teste da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para o início da administração foram pontuados como aspectos negativos (Quadro 2).

**Quadro 2.** Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 22/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relativos à tecnologia avaliada.

| Categorias                              |                                |                               | Trechos   |
|---|--------------------------------|-------------------------------|---|
| <b>Efeitos positivos e facilidades</b>  | Comodidade do tratamento       | Adesão                        | “aumento a adesão ao tratamento.” (Profissional de saúde)   |
|   | Prevenção de recidiva          |                               | “Impede recaída da doença.” (Profissional de saúde)   |
|   | Ausência de eventos adversos   |                               | “Nenhuma notificação de reação adversa em adultos.” (Profissional de saúde)   |
|   | Intervenção precoce            |                               | “(...) a administração da dose de ataque já no primeiro dia, de forma supervisionada, contribui para a interrupção precoce da transmissão para os vetores.” (Profissional de saúde) |
| <b>Efeitos negativos e dificuldades</b> | Acesso                         | Acesso às comunidades         | “A dificuldade foi o acesso aos locais das comunidades.” (Profissional de saúde)  |
|   |                                | Disponibilidade da tecnologia | “(...) a ausência deste medicamento para as populações mais jovens e de menor peso.” (Profissional de saúde)  |
|   | Adesão ao tratamento           |                               | “(...) não ter a continuidade nos tratamentos de alguns.” (Profissional de saúde)   |
|   | Limitações de indicação de uso |                               | “(...) pacientes que tenham 16 anos ou mais e pesem 35kg ou mais. Não podendo ser pacientes gestantes, ou que estejam amamentando e casos de LVC positiva.” (Profissional de saúde) |
|   | Necessidade de testes/exames   |                               | “Necessidade de teste de G6PD antes de iniciar o tratamento.” (Profissional de saúde)   |

A respeito a outras tecnologias para tratamento da malária, em especial a malária vivax, os respondentes citaram ter tido experiência com três outros medicamentos: primaquina, artesunato e cloroquina, sendo a primaquina a mais citada. Como aspectos positivos, citaram-se a confiabilidade e a efetividade das outras tecnologias. Contudo, como dificuldades, foram listadas a reincidência da condição e a dificuldade de adesão, principalmente por crianças, ao tratamento (Quadro 3).

**Quadro 3.** Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 22/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias.

| Categorias                              |                           | Tecnologias mencionadas | Trechos  |
|---|---------------------------|-------------------------|--|
| <b>Efeitos positivos e facilidades</b>  | Efetividade               | primaquina              | “Medicamento é efetivo, quando tomado corretamente.” (Profissional de saúde) |
| <b>Efeitos negativos e dificuldades</b> | Adesão ao tratamento      | primaquina              | “Não adesão ao tratamento, especialmente crianças.” (Profissional de saúde)  |
|   | Possibilidade de recidiva |                         | “Recaída da doença.” (Profissional de saúde)                                 |

Em síntese, mesmo com a necessidade de teste de G6PD para o início do tratamento, todos os respondentes colocaram-se favoráveis à incorporação da tafenoquina para a cura radical de malária vivax, aquela causada pela Plasmodium vivax, para crianças com dois anos de idade ou mais, entre 10 e 35 quilos, e para pessoas acima de 35 quilos com atividade da enzima G6PD igual ou maior que 70%. Os participantes destacaram, especialmente, a possibilidade de erradicação da doença, devido à eficácia do medicamento para impedir a reincidência da doença. Outros pontos realçados foram a rapidez da ação do medicamento, diminuindo a duração do tratamento e aumentando a adesão a ele.

Finalmente, em contraste com os resultados positivos da tecnologia avaliada, os participantes fizeram referência principalmente aos efeitos negativos de medicamentos já utilizados, como a primaquina, com destaque para a reincidência da doença e a baixa adesão dos pacientes, principalmente crianças.

## 15. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO FINAL

Após as apresentações do retorno de Consulta Pública, o debate centrou-se na ampliação das indicações para o uso de tafenoquina. Durante a reunião, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec analisaram a proposta de ampliação da indicação da tafenoquina no SUS, considerando a recente atualização da bula do medicamento aprovada pela Anvisa. Anteriormente restrita a indivíduos com 16 anos ou mais, a nova bula e nova apresentação passou a permitir o uso da tafenoquina em pacientes com peso corporal superior a 10 kg, o que amplia significativamente o público-alvo, incluindo crianças.

Além disso, foi destacada a Portaria SECTICS/MS nº 27, de 5 de junho de 2023, que oficializou a incorporação da tafenoquina para o tratamento radical da malária por *Plasmodium vivax* no SUS, bem como do teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para confirmação diagnóstica, sem restrição etária.

A testagem prévia da atividade da G6PD é essencial para garantir a segurança do uso da tafenoquina, uma vez que indivíduos com deficiência dessa enzima podem apresentar reações adversas graves ao medicamento.

Foi também enfatizado que a tafenoquina, administrada em dose única, representa uma alternativa mais prática e com maior potencial de adesão em comparação à primaquina.

Diante das evidências clínicas, da atualização regulatória da bula e da viabilidade operacional garantida pela incorporação do teste de G6PD, todos os membros do Comitê manifestaram-se favoráveis à incorporação da tafenoquina para indivíduos com peso superior a 10 kg, desde que precedida da testagem quantitativa da G6PD.

## 16. RETIFICAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

A representante da SECTICS esclareceu a necessidade de retificação do registro da tafenoquina. Em junho de 2025, foi deliberada a inclusão da formulação pediátrica, com base em relatório que revisou a alteração de bula pós-avaliação de 2023, quando o medicamento foi incorporado para pacientes acima de 16 anos, conforme a bula vigente à época, incluindo a exigência do teste para deficiência da enzima G6PD.

Durante a análise para inclusão da apresentação pediátrica, constatou-se que a bula da formulação adulta havia sido atualizada, substituindo o critério etário ( $\geq 16$  anos) por critério de peso ( $\geq 35$  kg). O relatório incorporou essa atualização, além da nova formulação pediátrica.

Na deliberação, recomendou-se a incorporação da tafenoquina 50 mg para pacientes pediátricos com malária por *Plasmodium vivax*, assumindo que o teste G6PD já estava contemplado na incorporação anterior. Contudo, ao revisar o registro para encaminhamento à Secretaria, observou-se que o Registro de Deliberação nº 1007/2025 ficou restrito à

população pediátrica, por meio do qual “deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a incorporação da tafenoquina 50 mg para o tratamento de casos de malária por *Plasmodium vivax* na população infantil), com o objetivo de ajustar a recomendação à indicação de peso que consta na bula para uso do medicamento (peso superior a 10 kg)”. Entretanto, o relatório abrangia também a atualização da formulação adulta.

Diante disso, foi proposta nova redação para o registro de deliberação: incorporação da tafenoquina para indivíduos com peso superior a 10 kg (abrangendo ambas as apresentações), condicionada à realização prévia do teste quantitativo para deficiência da enzima G6PD. A proposta foi aprovada por unanimidade pelo Comitê.

## 17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 143ª Reunião Ordinária, no dia 07 de junho de 2025, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da tafenoquina no SUS para indivíduos com peso superior a 10kg, condicionada à realização prévia do teste quantitativo da atividade da enzima G6PD. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1025/2025. Assim, tornou-se sem efeito o disposto no Registro de Deliberação nº 1007/2025.

## 18. REFERÊNCIAS

- [1] Cox-Singh J, Davis TME, Lee KS, Shamsul SSG, Matusop A, Ratnam S, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis* 2008;46:165–71. <https://doi.org/10.1086/524888>.
- [2] Ma X, Fan X, Youssaou KC, Zhang J, Wang X, Zheng G, et al. Clinical and Biological Characteristics of Severe Malaria in Children under 5 Years Old in Benin. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2023;2023:5516408. <https://doi.org/10.1155/2023/5516408>.
- [3] World malaria report 2023 n.d. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023> (accessed December 18, 2023).
- [4] Recht J, Siqueira AM, Monteiro WM, Herrera SM, Herrera S, Lacerda MVG. Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: Current challenges in malaria control and elimination. *Malar J* 2017;16:1–18. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1925-6>.
- [5] Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2024: Boletim Epidemiológico. Volume 55 | N.º 1 | 18 jan. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-01/> n.d.
- [6] Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2023 : análise da situação de saúde com enfoque nas crianças brasileiras [recurso eletrônico] / <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/junho/quase-um-terco-dos-casos-de-malaria-ocorre-em-criancas-de-ate-12-anos/saude-brasil-2023-analise-da-situacao-de-saude-com-enfoque-nas-criancas-brasileiras> n.d.
- [7] Daher A, Silva JCAL, Stevens A, Marchesini P, Fontes CJ, Ter Kuile FO, et al. Evaluation of *Plasmodium vivax* malaria recurrence in Brazil. *Malar J* 2019;18. <https://doi.org/10.1186/S12936-019-2644-Y>.
- [8] Naing C, Whittaker MA, Nyunt Wai V, Mak JW. Is *Plasmodium vivax* malaria a severe malaria?: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0003071>.
- [9] Kafai NM, Odom John AR. Malaria in Children. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32:189–200. <https://doi.org/10.1016/J.IDC.2017.10.008>.

- [10] Ssenkusu JM, Hodges JS, Opoka RO, Idro R, Shapiro E, John CC, et al. Long-term Behavioral Problems in Children With Severe Malaria. *Pediatrics* 2016;138. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2016-1965>.
- [11] Fernando SD, Rodrigo C, Rajapakse S. The “hidden” burden of malaria: Cognitive impairment following infection. *Malar J* 2010;9:1–11. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-366>/METRICS.
- [12] Vitor-Silva S, Reyes-Lecca RC, Pinheiro TRA, Lacerda MVG. Malaria is associated with poor school performance in an endemic area of the Brazilian Amazon. *Malar J* 2009;8:230. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-230>/TABLES/1.
- [13] Tapajós R, Castro D, Melo G, Balogun S, James M, Pessoa R, et al. Malaria impact on cognitive function of children in a peri-urban community in the Brazilian Amazon. *Malar J* 2019;18:173. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2802-2>.
- [14] Pincelli A, Cardoso MA, Malta MB, Johansen IC, Corder RM, Nicolete VC, et al. Low-level Plasmodium vivax exposure, maternal antibodies, and anemia in early childhood: Population-based birth cohort study in Amazonian Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0009568>.
- [15] Bartoloni A, Zammarchi L. Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.026>.
- [16] White NJ. Severe malaria. *Malar J* 2022;21. <https://doi.org/10.1186/S12936-022-04301-8>.
- [17] NOTA TÉCNICA Nº 10/2023-CEMA/DEDT/SVSA/MS n.d.
- [18] Ministry of Health of Brazil, Health Surveillance Department, Department of Communicable Disease Surveillance. Malaria's treatment in Brazil guide. Brasília: Ministry of Health; 2020. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicações?guia\\_tratamento\\_malaria\\_brasil.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicações?guia_tratamento_malaria_brasil.pdf) n.d.
- [19] Brito-Sousa JD, Santos TC, Avalos S, Fontecha G, Melo GC, Val F, et al. Clinical Spectrum of Primaquine-induced Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A 9-Year Hospitalization-based Study from the Brazilian Amazon. *Clinical Infectious Diseases* 2019;69:1440–2. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz122>.
- [20] Rueangweerayut R, Bancone G, Harrell EJ, Beelen AP, Kongpatanakul S, Möhrle JJ, et al. Hemolytic potential of tafenoquine in female volunteers heterozygous for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency (G6PD Mahidol Variant) versus G6PD-Normal volunteers. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2017;97:702–11. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0779>.
- [21] Siqueira AM, Lacerda MVG, Magalhães BML, Mourão MPG, Melo GC, Alexandre MAA, et al. Characterization of Plasmodium vivax-associated admissions to reference hospitals in Brazil and India. *BMC Med* 2015;13. <https://doi.org/10.1186/S12916-015-0302-Y>.
- [22] Brito M, Rufatto R, Murta F, Sampaio V, Balieiro P, Baía-Silva D, et al. Operational feasibility of Plasmodium vivax radical cure with tafenoquine or primaquine following point-of-care, quantitative glucose-6-phosphate dehydrogenase testing in the Brazilian Amazon: a real-life retrospective analysis. *Lancet Glob Health* 2024;12:e467–77. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00542-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00542-9).
- [23] Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação Medicamento nº 832: Tafenoquina e teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para tratamento de pacientes com malária por Plasmodium vivax. 2023. n.d.
- [24] Nota Informativa nº 2/2024-CEMA/CGHDE/DEDT/SVSA/MS n.d.
- [25] Brasil. PORTARIA SECTICS/MS Nº 27, DE 5 DE JUNHO DE 2023. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2023/prt0027\\_06\\_06\\_2023.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2023/prt0027_06_06_2023.html) n.d.
- [26] Shanks GD, Oloo AJ, Aleman GM, Ohrt C, Klotz FW, Braitman D, et al. A new primaquine analogue, tafenoquine (WR 238605), for prophylaxis against *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 2001;33:1968–74. <https://doi.org/10.1086/324081>.
- [27] Bula do medicamento Kosenis® aprovada pela Anvisa. n.d.
- [28] Vélez ID, Hien TT, Green JA, Martin A, Sharma H, Rousell VM, et al. Tafenoquine exposure assessment, safety, and relapse prevention efficacy in children with *Plasmodium vivax* malaria: open-label, single-arm, non-comparative,

multicentre, pharmacokinetic bridging, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6:86–95. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00328-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00328-X).

[29] Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, Vélez ID, Namaik-larp C, Chu CS, et al. Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria. *New England Journal of Medicine* 2019;380:229–41. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA1802537/SUPPL\\_FILE/NEJMOA1802537\\_DATA-SHARING.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1802537/SUPPL_FILE/NEJMOA1802537_DATA-SHARING.PDF).

[30] Canto, G. L. et al. Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Disponível em: <https://guiariscodescobe.paginas.ufsc.br/>. Acessado em 14 de outubro de 2024. n.d.

[31] Brito M, Rufatto R, Brito-Sousa JD, Murta F, Sampaio V, Balieiro P, et al. Operational effectiveness of tafenoquine and primaquine for the prevention of *Plasmodium vivax* recurrence in Brazil: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2024. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00074-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00074-4).

[32] Tenero D, Green JA, Goyal N. Exposure-Response Analyses for Tafenoquine after Administration to Patients with *Plasmodium vivax* Malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:6188. <https://doi.org/10.1128/AAC.00718-15>.

[33] Tafenoquine for the treatment of recurrent *Plasmodium vivax* malaria - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17360873/> (accessed November 24, 2024).

[34] Elmes NJ, Nasveld PE, Kitchener SJ, Kocisko DA, Edstein MD. The efficacy and tolerability of three different regimens of tafenoquine versus primaquine for post-exposure prophylaxis of *Plasmodium vivax* malaria in the Southwest Pacific. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:1095–101. <https://doi.org/10.1016/J.TRSTMH.2008.04.024>.

[35] Warrasak S, Euswas A, Fukuda MM, Ittiverakul M, Miller RS, Krudsood S, et al. Comparative ophthalmic assessment of patients receiving tafenoquine or chloroquine/primaquine in a randomized clinical trial for *Plasmodium vivax* malaria radical cure. *Int Ophthalmol* 2019;39:1767–82. <https://doi.org/10.1007/S10792-018-1003-2>.

[36] Walsh DS, Wilairatana P, Tang DB, Heppner DG, Brewer TG, Krudsood S, et al. Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing *Plasmodium vivax* malaria relapse. *Clin Infect Dis* 2004;39:1095–103. <https://doi.org/10.1086/424508>.

[37] Walsh DS, Looareesuwan S, Wilairatana P, Gray Heppner D, Tang DB, Brewer TG, et al. Randomized dose-ranging study of the safety and efficacy of WR 238605 (Tafenoquine) in the prevention of relapse of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *J Infect Dis* 1999;180:1282–7. <https://doi.org/10.1086/315034>.

[38] Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, Lon C, Saunders DL, Mohammed R, et al. Single-Dose Tafenoquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria. *New England Journal of Medicine* 2019;380:215–28. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1710775>.

[39] Llanos-Cuentas A, Lacerda M V, Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochhar SK, et al. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria (DETECTIVE): A multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. *The Lancet* 2014;383:1049–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62568-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62568-4).

[40] D A, D B, PA B, M E, Y F-Y, S F, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490–4. <https://doi.org/10.1136/BMJ.328.7454.1490>.

[41] GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2024. Available from [gradepro.org](http://gradepro.org) n.d.

[42] Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação Medicamento nº 832: Tafenoquina e teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax*. 2023 n.d.

[43] Santos A, Brito M, Silva E, Rocha F, Oliveira A, Dávila R, et al. Perspectives of healthcare professionals on training for quantitative G6PD testing during implementation of tafenoquine in Brazil (QualiTRuST Study). *PLoS Negl Trop Dis* 2024;18:e0012197. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012197>.

- [44] Santos APC, Brito MAM, Oliveira APS, Dávila RN, Gama HSS, Silva EART, et al. Assessing tafenoquine implementation in Brazil: a qualitative evaluation of perceptions of healthcare providers and *Plasmodium vivax* patients (QualiTReST Study). *Malar J* 2024;23:399. <https://doi.org/10.1186/s12936-024-05209-1>.
- [45] Lockwood C, Munn Z, Porritt K. Qualitative research synthesis: methodological guidance for systematic reviewers utilizing meta-aggregation. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):179–187 n.d.
- [46] Brazil Ministry of Health. SIVEP-MALARIA—Sistema de informacão de vigilancia epidemiologica—notificacao de casos. Brasilia Brazil Ministry of Health, 2023. n.d.
- [47] Ministério da Saúde do Brasil. SIVEP-MALÁRIA—Sistema de informação de vigilância epidemiológica—notificação de casos. Brasília Brasil Ministério da Saúde, 2023 n.d.
- [48] Dinelly KMO, Vitor-Silva S, Brito-Sousa JD, Sampaio VS, Silva MGO, Siqueira AM, et al. Evaluation of the effect of supervised anti-malarial treatment on recurrences of *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J* 2021;20. <https://doi.org/10.1186/S12936-021-03793-0>.
- [49] White NJ. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J* 2011;10:1–36. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-297/TABLES/3>.
- [50] Nascimento JR, Brito-Sousa JD, Almeida ACG, Melo MM, Costa MRF, Barbosa LRA, et al. Prevalence of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in highly malaria-endemic municipalities in the Brazilian Amazon: A region-wide screening study. *The Lancet Regional Health - Americas* 2022;12:100273. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100273>.
- [51] Zobrist S, Brito M, Garbin E, Monteiro WM, Freitas SC, Macedo M, et al. Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0009649>.
- [52] Chu CS, Bancone G, Moore KA, Win HH, Thitipanawan N, Po C, et al. Haemolysis in G6PD Heterozygous Females Treated with Primaquine for *Plasmodium vivax* Malaria: A Nested Cohort in a Trial of Radical Curative Regimens. *PLoS Med* 2017;14:e1002224. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002224>.
- [53] Rahimi BA, Thakkinstian A, White NJ, Sirivichayakul C, Dondorp AM, Chokejindachai W. Severe vivax malaria: A systematic review and meta-analysis of clinical studies since 1900. *Malar J* 2014;13:1–10. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-481/COMMENTS>.
- [54] Ley B, Alam MS, Satyagraha AW, Phru CS, Thriemer K, Tadesse D, et al. Variation in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase activity following acute malaria. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;16:e0010406. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010406>.
- [55] Peixoto HM, Brito MA, Romero GA, Monteiro WM, de Lacerda MV, de Oliveira MRF. G6PD deficiency in male individuals infected by *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon: a cost study. *Malar J* 2015;14:126. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0647-x>.
- [56] James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- [57] Devine A, Parmiter M, Chu CS, Bancone G, Nosten F, Price RN, et al. Using G6PD tests to enable the safe treatment of *Plasmodium vivax* infections with primaquine on the Thailand-Myanmar border: A cost-effectiveness analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005602. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005602>.
- [58] World Health Organization. Life tables by country. Global Health Observatory data repository 2020. n.d.
- [59] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1.ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2014. n.d.
- [60] Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):336-47. n.d.

- [61] Mauskopf JA et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health* 2007; 10 (5). n.d.
- [62] Costa M, Luna L, Leite P, Tura B, Pinto M, Santos M. Revisão e proposta para atualização da diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário de tecnologia em saúde para o SUS. *J Bras Econ da Saúde*. 2019;11(1):73–86 n.d.
- [63] Taylor WRJ, Kheng S, Muth S, Tor P, Kim S, Bjorge S, et al. Hemolytic Dynamics of Weekly Primaquine Antirelapse Therapy Among Cambodians With Acute Plasmodium vivax Malaria With or Without Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *J Infect Dis* 2019;220:1750–60. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz313>.
- [64] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – 2. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 84 p. : il. ISBN 978-65-5993-096-8 n.d.
- [65] Taylor AR, Watson JA, Chu CS, Puaprasert K, Duanguppama J, Day NPJ, et al. Resolving the cause of recurrent Plasmodium vivax malaria probabilistically. *Nat Commun* 2019;10:5595. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13412-x>.

## 19. Apêndice 1

### ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – AMPLIAÇÃO DO USO DA TAFENOQUINA E DO TESTE G6PD PARA MALÁRIA VIVAX (PERSPECTIVA DO SUS) CUSTOS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO – MALÁRIA VIVAX

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 1-3 anos (10-14 Kg):

1º ao 3º dia – 1 comp. Cloroquina 150 mg + 2 comp. de Primaquina de 5 mg

4º ao 7º dia – 2 comp. Primaquina 5 mg

#### PROPOSTO:

1º ao 3º dia – 1 comp. Cloroquina 150 mg

1º ou 2º dia de Cloroquina – 2 comp. **Tafenoquina 50 mg** (dose única).

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 4-8 anos (15-24 Kg):

1º dia – 2 comp. Cloroquina 150 mg + 1 comp. de Primaquina de 15 mg

2º e 3º dia – 1 comp. Cloroquina 150 mg + 1 comp. de Primaquina de 15 mg

4º ao 7º dia – 1 comp. Primaquina 15 mg

#### PROPOSTO:

1º dia – 2 comp. Cloroquina 150 mg

2º e 3º dia – 1 comp. Cloroquina 150 mg

1º ou 2º dia de Cloroquina – 2 comp. **Tafenoquina 50 mg** (dose única).

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 9-11 anos (25-34 Kg):

1º ao 3º dia – 2 comp. Cloroquina 150 mg + 1 comp. de Primaquina de 15 mg

4º ao 7º dia – 1 comp. Primaquina 15 mg

#### PROPOSTO:

1º ao 3º dia – 2 comp. Cloroquina 150 mg

1º ou 2º dia de Cloroquina – 4 comp. **Tafenoquina 50 mg** (dose única).

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 12-14 anos (35-49 Kg):

1º ao 3º dia – 3 comp. Cloroquina 150 mg + 2 comp. de Primaquina de 15 mg

4º ao 7º dia – 2 comp. Primaquina 15 mg

#### PROPOSTO:

1º ao 3º dia – 3 comp. Cloroquina 150 mg

1º ou 2º dia de Cloroquina – 2 comp. **Tafenoquina 150 mg** (dose única).

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre >15 anos (50-69 Kg):

1º dia – 4 comp. Cloroquina 150 mg + 2 comp. de Primaquina de 15 mg

2º e 3º dia – 3 comp. Cloroquina 150 mg + 3 comp. de Primaquina de 15 mg

4º ao 7º dia – 3 comp. Primaquina 15 mg

#### PROPOSTO:

1º dia – 4 comp. Cloroquina 150 mg

2º e 3º dia – 3 comp. Cloroquina 150 mg

1º ou 2º dia de Cloroquina – 2 comp. **Tafenoquina 150 mg** (dose única).

#### Tratamento para recorrência entre 5 e 60 dias

Caso o paciente volte a apresentar malária por *P. vivax* do Dia 5 ao Dia 60, após início de tratamento, pode ter havido falha tanto da Cloroquina quanto da Primaquina, ou de ambos.

## Opção 2:

### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 1-6 anos (9 a <18 Kg):

1º ao 3º dia – 2 comp. (Artesunato 25mg+ Mefloquina 50mg) + 2 comp. Primaquina 5 mg.

4º ao 14º dia – 2 comp. Primaquina 5 mg

### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 7-12 anos (18 a 29Kg):

1º ao 3º dia – 1 comp. (Artesunato 100mg+ Mefloquina 200mg) + 1 comp. Primaquina 15 mg.

4º ao 14º dia – 1 comp. Primaquina 15 mg

### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 12 a >15 anos (30 a 69Kg):

1º ao 3º dia – 2 comp. (Artesunato 100mg+ Mefloquina 200mg) + 2 comp. Primaquina 15 mg.

4º ao 14º dia – 2 comp. Primaquina 15 mg

### Tratamento semanal de Primaquina (0,75mg/Kg/semana) para malária por *P. vivax* em deficiência de G6PD (atividade enzimática abaixo de 30%)

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 1-3 anos (10-14 Kg):

1º a 8º semana –2 comp. de Primaquina de 5 mg

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 4-8 anos (15-24 Kg):

1º a 8º semana –1 comp. de Primaquina de 15 mg

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 9-11 anos (25-34 Kg):

1º a 8º semana –2 comp. de Primaquina de 15 mg

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre 12-14 anos (35-49 Kg):

1º a 8º semana –3 comp. de Primaquina de 15 mg

#### Tratamento de malária por *P. vivax* considerando crianças entre >15 anos (50-69 Kg):

1º a 8º semana –4 comp. de Primaquina de 15 mg

## Custo unitário do tratamento

| TRATAMENTO <i>P. vivax</i>          | CLOROQUINA 150 MG    |                          |                      | PRIMAQUINA           |                          |                      | TAFENOQUINA          |                          |                      |
|-------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
|                                     | PREÇO UNIT.<br>(R\$) | QUANT. POR<br>TRATAMENTO | PREÇO<br>TOTAL (R\$) | PREÇO UNIT.<br>(R\$) | QUANT. POR<br>TRATAMENTO | PREÇO TOTAL<br>(R\$) | PREÇO<br>UNIT. (R\$) | QUANT. POR<br>TRATAMENTO | PREÇO TOTAL<br>(R\$) |
| <b>Peso: 10-14 Kg (1-3 anos)</b>    | 0,4950               | 3 comp.                  | <b>1,485</b>         | 0,59                 | 14 comp. 5mg             | <b>8,26</b>          | 9,83                 | 2 comp. 50 mg            | <b>19,66</b>         |
| <b>Peso: 15-24 Kg (4-8 anos)</b>    | 0,4950               | 4 comp.                  | <b>1,98</b>          | 1,74                 | 7 comp. 15mg             | <b>12,18</b>         | 9,83                 | 2 comp. 50 mg            | <b>19,66</b>         |
| <b>Peso: 25-34 Kg (9-11 anos)</b>   | 0,4950               | 6 comp.                  | <b>2,97</b>          | 1,74                 | 7 comp. 15mg             | <b>12,18</b>         | 9,83                 | 4 comp. 50mg             | <b>39,32</b>         |
| <b>Peso: 35-49 Kg (12-14 anos)</b>  | 0,4950               | 9 comp.                  | <b>4,455</b>         | 1,74                 | 10 comp. 15mg            | <b>17,4</b>          | 14,80                | 2 comp. 150mg            | <b>29,60</b>         |
| <b>Peso: 50-69 Kg (&gt;15 anos)</b> | 0,4950               | 10 comp.                 | <b>4,95</b>          | 1,74                 | 20 comp. 15mg            | <b>34,8</b>          | 14,80                | 2 comp. 150mg            | <b>29,60</b>         |

Unit. = unitário. Quant. = quantidade. Comp. = comprimidos

Fontes: Cloroquina SECTICS/ MS; Tafenoquina e Primaquina = CMED PMVG (18%)

## Custo unitário do tratamento

| TRATAMENTO Recorrência <i>P. vivax</i> (2 <sup>a</sup> opção) | ARTESUNATO 25MG+ MEFLOQUINA 50MG |                          |                      | PRIMAQUINA           |                          |                      | ARTESUNATO 100MG+ MEFLOQUINA 220MG |                          |                      | TOTAL           |
|---|----------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------|
|   | PREÇO UNIT.<br>(R\$)             | QUANT. POR<br>TRATAMENTO | PREÇO<br>TOTAL (R\$) | PREÇO<br>UNIT. (R\$) | QUANT. POR<br>TRATAMENTO | PREÇO<br>TOTAL (R\$) | PREÇO<br>UNIT. (R\$)               | QUANT. POR<br>TRATAMENTO | PREÇO<br>TOTAL (R\$) |                 |
| <b>Peso: 9 a &lt;18 Kg (1 a 6 anos)</b>                       | 10,337                           | 6 comp.                  | <b>62,02</b>         | 0,59                 | 28 comp. 5mg             | <b>16,52</b>         |                                    |                          |                      | <b>78,542</b>   |
| <b>Peso: 18 a 29 Kg (7 a 12 anos)</b>                         |                                  |                          |                      | 1,74                 | 14 comp. 15 mg           | <b>24,36</b>         | 22,35                              | 3 comp.                  | <b>67,05</b>         | <b>91,41</b>    |
| <b>Peso: 30 a 69 Kg (12-15 anos)</b>                          |                                  |                          |                      | 1,74                 | 28 comp. 15 mg           | <b>48,72</b>         | 22,35                              | 6 comp.                  | <b>134,10</b>        | <b>111,6966</b> |

Unit. = unitário. Quant. = quantidade. Comp. = comprimidos

## Custo unitário do tratamento

| TRATAMENTO <i>P. vivax</i> COM DEFICIÊNCIA DE G6PD | PRIMAQUINA 5 MG   |                       |                   | PRIMAQUINA 15 MG  |                       |                   |
|--|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|  | PREÇO UNIT. (R\$) | QUANT. POR TRATAMENTO | PREÇO TOTAL (R\$) | PREÇO UNIT. (R\$) | QUANT. POR TRATAMENTO | PREÇO TOTAL (R\$) |
| <b>Peso: 10-14 Kg (1-3 anos)</b>                   | 0,59              | 16 comp.              | <b>9,44</b>       |                   |                       |                   |
| <b>Peso: 15-24 Kg (4-8 anos)</b>                   |                   |                       |                   | 1,74              | 8 comp.               | <b>13,92</b>      |
| <b>Peso: 25-34 Kg (9-11 anos)</b>                  |                   |                       |                   | 1,74              | 16 comp.              | <b>27,84</b>      |
| <b>Peso: 35-49 Kg (12-14 anos)</b>                 |                   |                       |                   | 1,74              | 24 comp.              | <b>41,76</b>      |
| <b>Peso: 50-69 Kg (&gt;15 anos)</b>                |                   |                       |                   | 1,74              | 32 comp.              | <b>55,68</b>      |

Referência: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil. 2<sup>a</sup> ed. Atual, 2021. 84 p.:Il. Cloroquina, Primaquina e Artesunato + Mefloquina: preços fornecidos pela CGAFME/DAF/SECTICS/ MS em 08/10/2024. TAFENOQUINA 50 mg e150 mg, e Primaquina CMED PMVG (18%)

## Parâmetros de custos

| PARÂMETROS  | Valor uniário |
|---|---------------|
| <b>Custo tratamento malária vivax atual</b>             |               |
| Peso: 10-14 Kg (1-3 anos)                               | R\$ 9,745     |
| Peso: 15-24 Kg (4-8 anos)                               | R\$ 14,16     |
| Peso: 25-34 Kg (9-11 anos)                              | R\$ 15,15     |
| Peso: 35-49 Kg (12-14 anos)                             | R\$ 21,855    |
| Peso: 50-69 Kg (>15 anos)                               | R\$ 39,75     |
| <b>Custo tratamento recorrência 2<sup>a</sup> opção</b> |               |
| Peso: 9 a <18 Kg (1 a 6 anos)                           | R\$ 76,542    |
| Peso: 18 a 29 Kg (7 a 12 anos)                          | R\$ 91,41     |
| Peso: 30 a 69 Kg (12-15 anos)                           | R\$ 111,6966  |
| <b>Custo tratamento malária vivax com def. G6PD</b>     |               |
| Peso: 10-14 Kg (1-3 anos)                               | R\$ 9,44      |
| Peso: 15-24 Kg (4-8 anos)                               | R\$ 13,92     |
| Peso: 25-34 Kg (9-11 anos)                              | R\$ 27,84     |
| Peso: 35-49 Kg (12-14 anos)                             | R\$ 41,76     |
| Peso: 50-69 Kg (>15 anos)                               | R\$ 55,68     |
| <b>Custo tratamento malária vivax -tafenoquina</b>      |               |
| Peso: 10-14 Kg (1-3 anos)                               | R\$ 21,15     |
| Peso: 15-24 Kg (4-8 anos)                               | R\$ 21,64     |
| Peso: 25-34 Kg (9-11 anos)                              | R\$ 42,29     |
| Peso: 35-49 Kg (12-14 anos)                             | R\$ 34,06     |
| Peso: 50-69 Kg (>15 anos)                               | R\$ 34,55     |

## 20. Apêndice 2

### Script para calcular o custo de internações por complicações de malária

```
#carregar pacotes
```

```
library(tidyverse)
library(read.dbc)
library(microdatasus)
```

```
#get the data
```

```
dados = read.dbc("aih_br_b51_2023.dbc")
dados = process_sihs(dados)
```

```
#Exploratorio
```

```
dados %>%
  group_by(DIAG_PRINC) %>%
  summarise(n())
```

```
dados %>%
  group_by(PROC_REA) %>%
  summarise(n())
```

```
#filtro da população de estudo
```

```
aih = dados %>%
  filter(PROC_REA == "0303010150" &
         COD_IDADE == "Anos" &
         IDADE < 16
  )
```

```
#calcular o custo médio e intervalos de confiança
```

```
aih$VAL_TOT = as.numeric(aih$VAL_TOT)
```

```
custo_cid = aih %>%
  group_by(DIAG_PRINC) %>%
  summarise(custo_mean = mean(VAL_TOT, na.rm = TRUE),
            custo_sd = sd(VAL_TOT, na.rm = TRUE),
            custo_n = n()) %>%
  mutate(custo_se = custo_sd / sqrt(custo_n),
        ic_inf = custo_mean - qt(1 - (0.05 / 2), custo_n - 1) * custo_se,
        ic_sup = custo_mean + qt(1 - (0.05 / 2), custo_n - 1) * custo_se)
```

```
custo_total = aih %>%
  summarise(custo_mean = mean(VAL_TOT, na.rm = TRUE),
            custo_sd = sd(VAL_TOT, na.rm = TRUE),
            custo_n = n()) %>%
```

```

  mutate(custo_se = custo_sd / sqrt(custo_n),
  ic_inf = custo_mean - qt(1 - (0.05 / 2), custo_n - 1) * custo_se,
  ic_sup = custo_mean + qt(1 - (0.05 / 2), custo_n - 1) * custo_se)

custo_total$DIAG_PRINC <- "Total"

internacoes_malaria_custo <- rbind(custo_cid,custo_total)

write_csv2(internacoes_malaria_custo, file = "internacoes_malaria_custo_2023.csv")

```

## 21. Apêndice 3

### Roteiro da validação aparente (ou de face)

#### Projeto de pesquisa

#### Análise impacto de orçamentário de tecnologias para o diagnóstico e tratamento da malária vivax na Amazônia Legal, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

#### Validação aparente

##### Participantes:

- Gestores e Técnicos do Minisitério da Saúde
- Equipe do projeto
- Márcia Pinto - Fundação Oswaldo Cruz
- Marcia Gisele da Costa – Instituto Nacional de Cardiologia
- Ivan Zimmermann – Universidade de Brasília
- Ana Carolina Carioca da Costa - Fundação Oswaldo Cruz
- Ana Clara de Moraes – Universidade Federal de Juiz de Fora

### 1. Introdução

A validação aparente (ou de face) pode ser considerada uma boa prática nas análises de impacto orçamentário. A validação tem por objetivo dar confiança e credibilidade aos resultados oriundos do modelo, além de dar transparência ao processo de desenvolvimento do mesmo e fornecer uma estrutura de avaliação econômica que otimize o uso dos recursos de saúde, apoiando assim a tomada de decisões em saúde para o SUS.

Para que um modelo seja útil aos tomadores de decisão, além da confiança nos resultados, eles precisam saber com quanta precisão o modelo prediz os resultados de interesse<sup>1,2</sup>. Para isso, deve-se assegurar a transparência (descrevendo claramente a estrutura do modelo, equações, valores dos parâmetros e premissas adotadas) e a validação (submetendo o modelo a testes, como comparar os resultados com eventos observados na realidade).

Este roteiro tem como objetivo ser um guia para a reunião de validação aparente e não esgota as possibilidades de outros pontos surgirem durante a sua discussão. As respostas devem ser baseadas na expertise do profissional com relação ao diagnóstico e tratamento da malária vivax, bem como na gestão e no planejamento de recursos para a oferta de assistência aos pacientes no SUS. Não é necessário o envio das respostas por escrito a essas questões.

Nesta validação será apresentada, de maneira preliminar, os principais pontos da análise de impacto orçamentário de tecnologias candidatas à incorporação e à ampliação de uso no diagnóstico e tratamento da malária.

## **2. Objetivos do estudo**

1. Estimar o impacto orçamentário da introdução da tafenoquina pediátrica em dose única para crianças de 2 a 7 anos e de 7 a 12 anos no manejo de casos para a cura radical (prevenção de recaídas) da malária por *P. vivax* a partir da testagem com o teste STANDARD™ G6PD.
2. Estimar o impacto orçamentário da introdução da tafenoquina para adolescentes e crianças de 12 a 16 anos e com 35 kg ou mais no manejo de casos para a cura radical (prevenção de recaídas) da malária por *P. vivax* a partir da testagem com o teste STANDARD™ G6PD.
3. Estimar o impacto orçamentário da incorporação do teste STANDARD™ G6PD para pacientes elegíveis ao esquema com a primaquina.

## **3. Tecnologias em avaliação**

- STANDARD™ G6PD (SD Biosensor, Suwon, South Korea)
- Tafenoquina (GlaxoSmithKline, Harlow, UK): comprimidos com 300 mg e comprimidos dispersíveis de 100 mg.
- Primaquina.

## **4. Atividade de G6PD**

- Definição dos casos elegíveis ao esquema de tafenoquina pediátrica e primaquina a partir dos resultados do teste G6PD (WHO):

### **Nível de atividade do G6PD:**

#### **Normal:**

- Homens: >30%
- Mulheres: >80%

#### **Deficiente:**

- Homens e mulheres: <30%

#### **Intermediária:**

- Mulheres: entre 30% e 80%

Estudo de Zobrist *et al.* (2021)<sup>3</sup>:

- Casos com deficiência de G6PD entre homens e mulheres com 30% ou menos de atividade de G6PD.
- Mulheres com atividade intermediária de atividade de G6PD: atividade entre 30% e 70% (também foi considerado 80%).

## A) Modelo de impacto orçamentário da primaquina e teste G6PD

**1. População elegível:** pacientes entre 6 meses e 15 anos com diagnóstico de malária vivax conforme o resultado do teste de G6PD.

**2. Regime de tratamento:** Tratamento semanal com cloroquina (150 mg) e primaquina (conforme a idade). Para pacientes com deficiência de G6PD (atividade enzimática < 30%), tratamento semanal com cloroquina (150 mg) e baixa dose de primaquina.

**3. Horizonte temporal:** 5 anos.

### 4. Premissas a serem adotadas no modelo

#### - Premissas com relação à população inicial

1) Testagem da deficiência da enzima G6PD, conforme peso e idade<sup>4</sup>:

- a. Pacientes de 6 a 11 meses / 5-9 kg.
- b. Pacientes de 1 ano a 3 anos / 10-14 kg.
- c. Pacientes de 4 a 8 anos / 15-24 kg.
- d. Pacientes de 9 a 11 anos / 25-34 kg.
- e. Pacientes > 12 anos.

2) Gestantes com mais de 16 anos e lactantes são excluídas do modelo.

**Você considera essas opções factíveis para a construção dos cenários?**

---

---

*Em relação ao peso dos indivíduos, você considera adequada a distribuição proposta ou sugere uma outra referência mais apropriada à realidade atual? Sugere outra abordagem ou pode-se manter somente as faixas etárias? É importante considerar que as faixas de peso poderão ser consideradas como premissas a serem adotadas no modelo.*

---

---

**Nas faixas etária de 4 anos até 11 anos e de 12 a 15 anos, o impacto orçamentário será calculado para essa população como um todo, dado que o regime de tratamento é o mesmo. Você está de acordo?**

---

---

#### - Premissas com relação ao cenário de referência:

- Com relação ao tratamento, assume-se que:

- a) Indivíduos com mais de 16 anos realizam o teste de atividade da enzima G6PD e dependendo do resultado são encaminhados para o regime de tratamento preconizado.
- b) Indivíduos com menos de 16 anos: todos os indivíduos recebem inicialmente o tratamento com cloroquina 150 mg + primaquina de 5mg ou 15 mg (conforme a faixa etária), sem realização de teste de atividade da enzima G6PD.
- c) Na suspeita de deficiência de G6PD, o indivíduo recebe o regime de tratamento com primaquina em baixa dose.

- d) Assume-se como proporção de indivíduos com suspeita de deficiência o mesmo valor da prevalência de deficiência de G6PD identificada na literatura: 3,4% (IC95%: 2,6 a 4,3%, Zobrist et al., 2021<sup>3</sup>)  
e) Será assumida uma estimativa média de aproximadamente 1 recorrência ao ano.

**Você concorda com tais pressupostos/ parâmetros ?**

---

---

**- Premissas com relação cenário alternativo:**

- Assume-se que:

- a) Cenário de ampliação do teste G6PD para indivíduos menores de 16 anos e tratamento com primaquina de todos os indivíduos, seguindo o regime recomendado pelo Guia de tratamento da malária<sup>4</sup>, conforme o resultado da atividade da enzima G6PD.  
b) Cenário de ampliação do teste G6PD para indivíduos menores de 16 anos e tratamento com o regime com tafenoquina conforme a idade.

**Você concorda com tais pressupostos/ parâmetros ?**

---

---

**- Premissas com relação aos custos considerados:**

- 1) O custo direto do tratamento da malária e de complicações será baseado no custo médio de internações no SUS.
- 2) O custo do diagnóstico com o teste G6PD será baseado nos preços de compra oficiais do Ministério da Saúde (se disponíveis, serão usados dados de 2024).
- 3) O custo da primaquina será baseado nos preços de compra oficiais Ministério da Saúde (se disponíveis, serão usados dados de 2024).
- 4) Pretende-se identificar quais as peças que frequentemente apresentam problemas no equipamento com o objetivo de se fazer uma previsão do estoque de peça sobressalentes e equipamentos extras para contabilizar um percentual de desperdício.
- 5) Considerando que o teste já está incorporado nos estados da Amazônia Legal, assume-se que não há necessidade de compra de mais equipamentos, mas somente das fitas.
- 6) No estudo anterior, foi realizado uma análise de distribuição dos equipamentos para os estados da Amazônia Legal, sem escalonamento (incorporação total no ano 1), com base no número de casos diagnosticados e na quantidade de laboratórios que realizam o diagnóstico de malária vivax. Estamos assumindo neste estudo que todas as unidades da federação da Amazônia Legal já têm acesso aos equipamentos sem escalonamento.

**Nesse sentido, qual é a atual distribuição dos equipamentos por estado?**

**Qual é o número de testes até o momento realizado desde a incorporação?**

**Qual é o resultado atual de positividade para deficiência de G6PD?**

**Você concorda com esta proposta de análise de custos?**

---

---

Assumimos anteriormente 10% a 25% de desperdício para o teste. Esta margem inclui as perdas de fitas e de outros insumos durante a execução do teste e uma quantidade de analisadores a serem substituídos em caso de quebra ou mau funcionamento.

**Vocês concordam em manter esse valor ou há dados mais recentes?**

---

---

## **B) Modelo de impacto orçamentário da tafenoquina e teste G6PD**

### **1. População elegível:**

- Pacientes com idade entre 2 e 7 anos (tafenoquina pediátrica).
- Pacientes com idade entre 8 e 12 anos (tafenoquina pediátrica).
- Pacientes com idade acima de 12 anos (tafenoquina adulto).

**2. Regime de tratamento:** Tratamento em dose única com tafenoquina, dependendo da faixa etária.

**3. Horizonte temporal:** 5 anos.

### **4. Premissas a serem adotadas no modelo**

#### **- Premissas com relação à população inicial**

1) Cenários com testagem da deficiência da enzima G6PD nas seguintes faixas etárias e tratamento preconizado conforme peso e idade:

- Crianças entre 2 e 7 anos (comprimido dispersível, tafenoquina pediátrica).
- Crianças entre 8 e 12 anos (comprimido dispersível, tafenoquina pediátrica).
- Indivíduos com peso de 35 kg: dose de tafenoquina pediátrica com 300 mg (comprimido dispersível).
- Indivíduos com peso de 10 kg: dose de tafenoquina pediátrica com 100 mg (comprimido dispersível).
- Crianças entre 2 e 7 anos, o peso é de 10 a < 20 kg.
- Crianças entre 8 e 12 anos, o peso é de 20 a < 35 kg.
- Para os pacientes com mais de 12 anos, o peso é  $\geq 35$  kg.

**Você está de acordo com essa definição da população inicial?**

---

---

2) Um cenário que considere separadamente a população indígena.

**Há disponibilidade de dados de peso e idade para esta população?**

#### **- Premissas com relação ao cenário de referência:**

1) Com relação ao tratamento, assume-se que:

- a) Indivíduos com 16 anos ou mais que realizam o teste de deficiência da enzima G6PD. Se o resultado indicar deficiência, são encaminhados para o tratamento com primaquina em baixa dose.

b) Indivíduos com menos de 16 anos recebem inicialmente o tratamento com cloroquina 150 mg + primaquina de 15 ou 5 mg, conforme a faixa etária, sem a realização de teste de atividade da enzima G6PD.

c) Na suspeita de deficiência de G6PD, o indivíduo recebe o regime de tratamento com primaquina em baixa dose.

d) Assume-se como proporção de indivíduos com suspeita de deficiência o mesmo valor da prevalência de deficiência de G6PD identificada na literatura: 3,4% (IC95%: 2,6 a 4,3%, Zobrist et al., 2021<sup>3</sup>)

**Você concorda com tais pressupostos/ parâmetros ?**

---

---

**- Premissas com relação cenário alternativo:**

1) Com relação ao tratamento, assume-se que:

a) Após realização do teste G6PD, todos os indivíduos com atividade normal da enzima G6PD recebem o regime de tratamento com tafenoquina (conforme a idade).

b) Na suspeita de deficiência de G6PD, o indivíduo recebe o regime de tratamento com primaquina em baixa dose.

**Você concorda com tais pressupostos/ parâmetros ?**

---

---

**- Premissas com relação à análise de custo:**

1) O custo direto do tratamento da malária e complicações será baseado no custo médio de internações no SUS.

2) O preço da tafenoquina pediátrica será obtido por consulta à tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O preço adotado será o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), observando-se a variação pelo ICMS.

3) No custo direto do tratamento, serão considerados o custo da tafenoquina para crianças entre 2 e 7 anos e entre 8 e 12 anos e a caixa de tafenoquina para indivíduos acima de 12 anos.

4) Será assumida uma estimativa média de aproximadamente 1 recorrência ao ano.

**Você concorda com essa proposta de análise de custo?**

---

---

**Outras observações:**

- **Dados para extração da população para o horizonte temporal de 5 anos:** verificou-se que na base do SIVEP-Malaria, que a distribuição de casos confirmados de malária vivax no estado do Tocantins a partir de 2013 foi a seguinte:

- Araguaína: 2 casos

- Araguatins: 24 casos

- Guaraí: 1 caso

- Palmas: 1 caso

Esta amostra por ser muito reduzida pode ter repercussões na extrapolação para os 5 anos e, por consequência, no impacto orçamentário do estado.

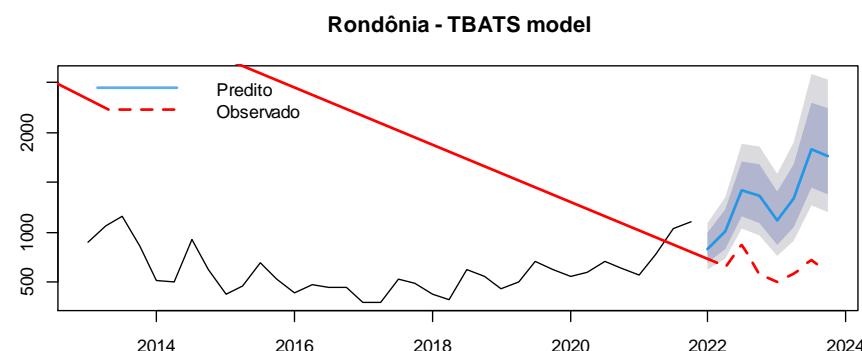
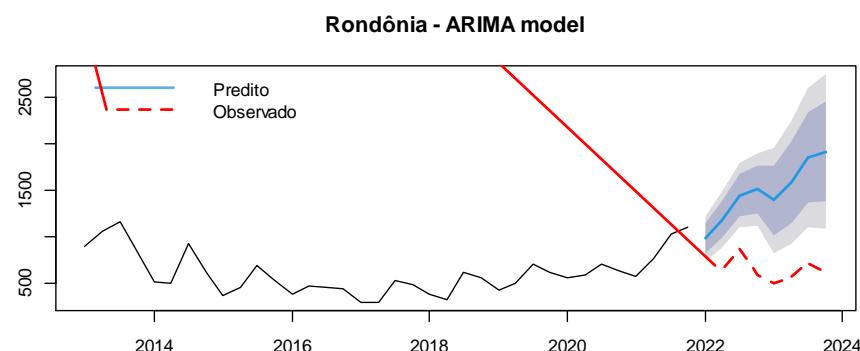
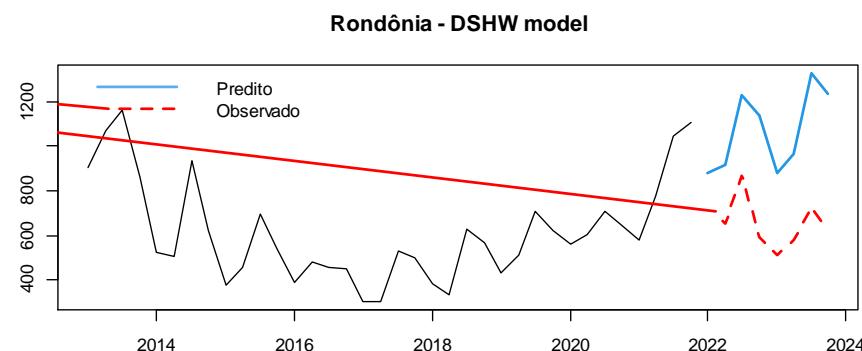
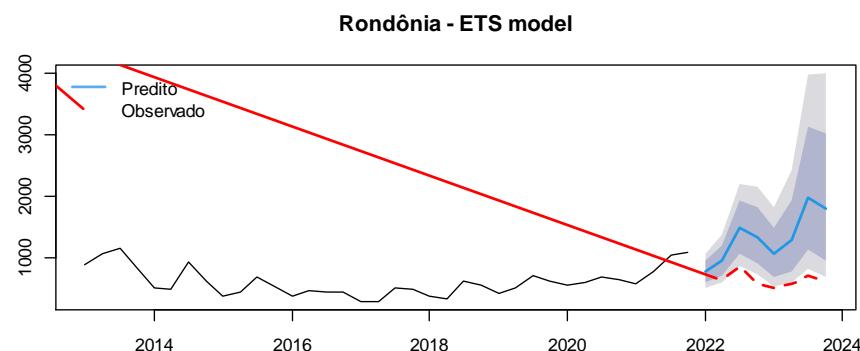
#### 4. Referências bibliográficas:

1. Costa MGC, Luna LC, Leite PHAC et al. Revisão e proposta para atualização da diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário de tecnologia em saúde para o SUS. *J Bras Econ Saúde* 2019;11(1):73-86
2. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force – 7. *Value Health*. 2012;15(6): 843-50.
3. Zobrist *et al.* Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Aug; 15(8): e0009649.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – 2. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

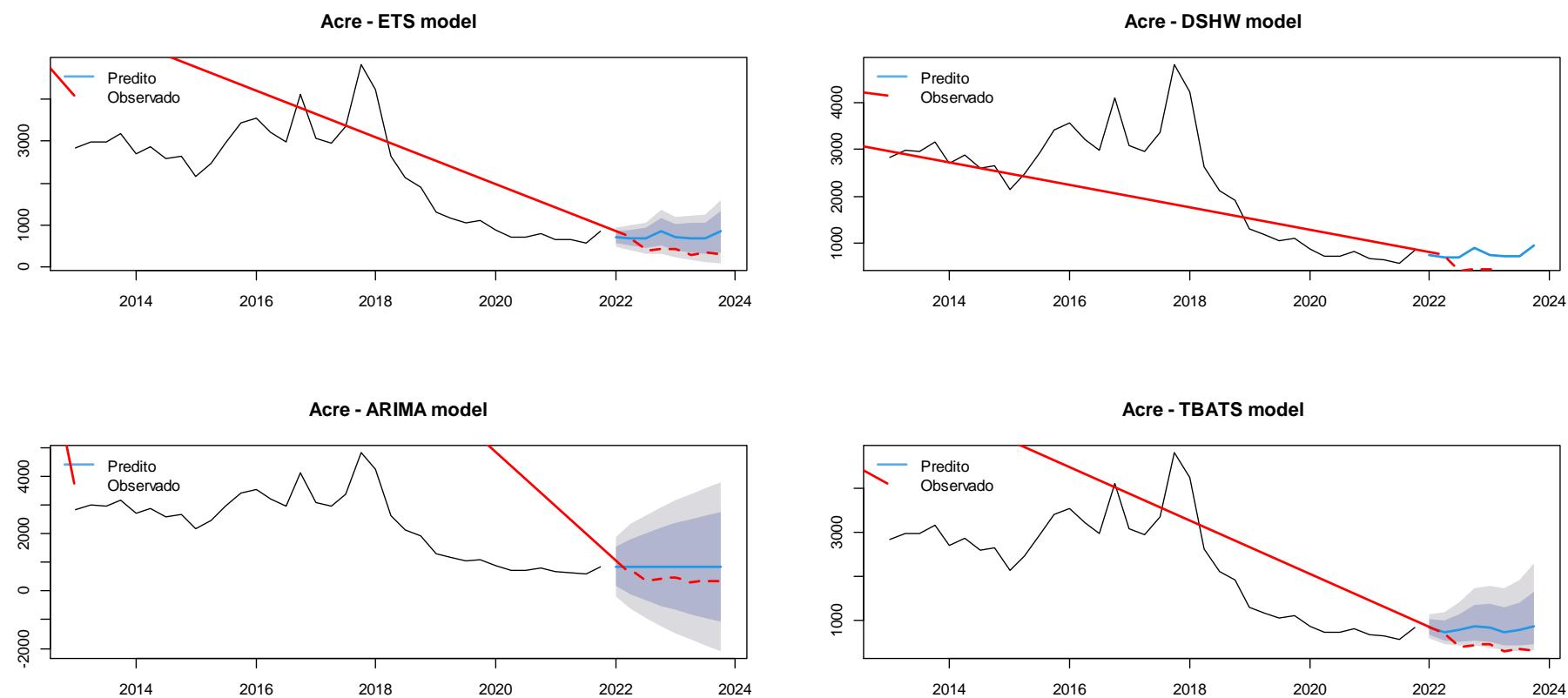
## 22. Apêndice 4

### Previsão dos casos por estado de acordo com os 4 modelos testados

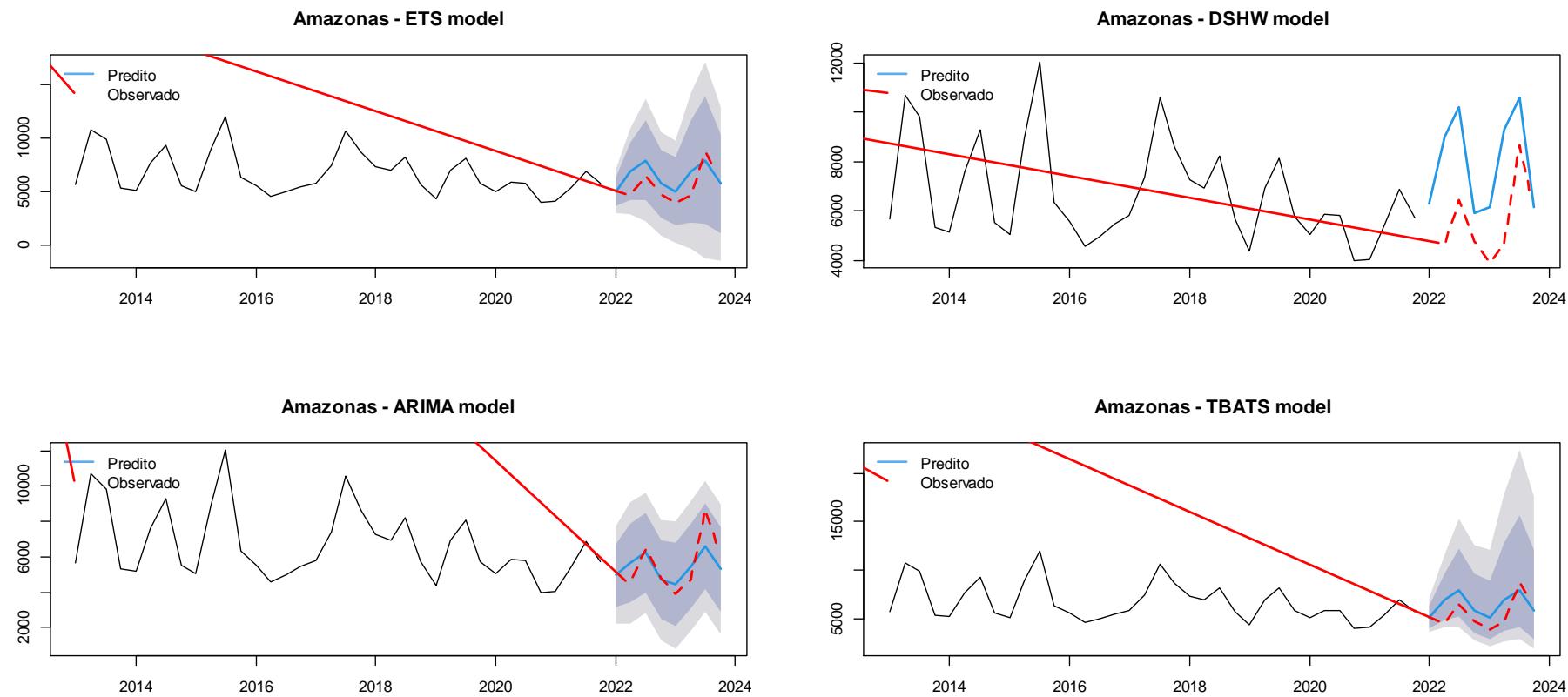
De uma forma geral, os quatro modelos de previsão propostos para prever o número de casos diagnosticados de malária por *P. vivax* conseguiram capturar os padrões de crescimento e decrescimento observados das séries temporais (linha vermelha tracejada) evidenciados através dos valores preditos (linha azul) utilizando os oito últimos trimestres (2022/1 a 2023/4), principalmente para as unidades da federação com quantitativos expressivos de casos.



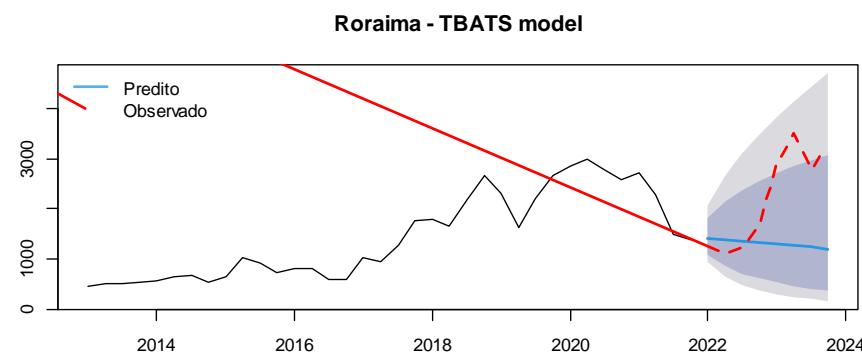
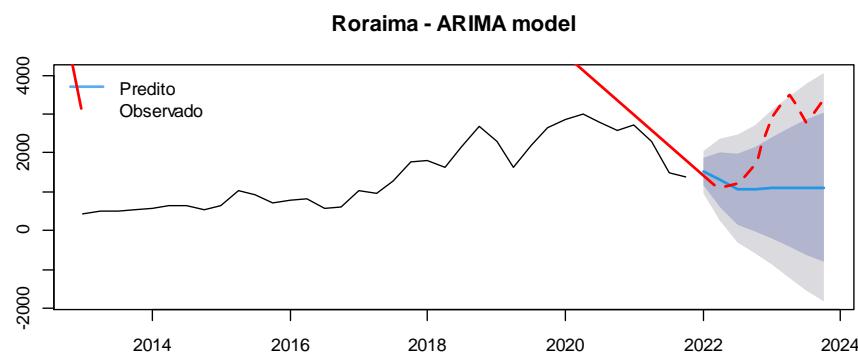
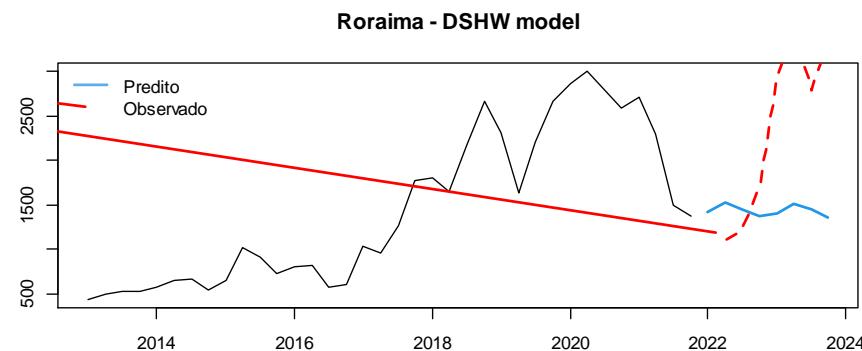
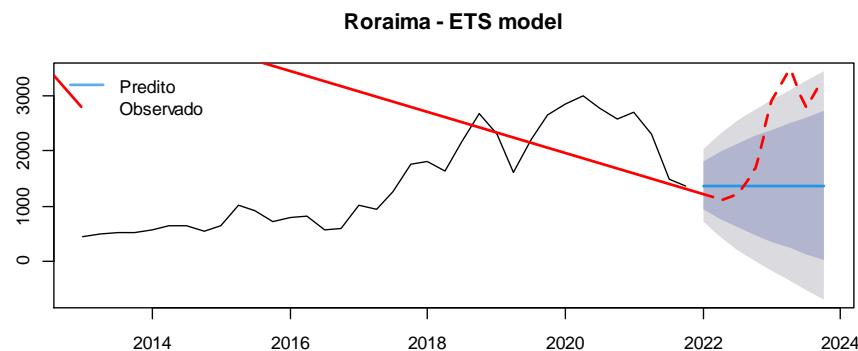
**Figura.** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. Vivax* observado (n=36, 2013/1 a 2021/4) e predito (n=8, 2022/1 a 2023/4) em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos no estado de Rondônia segundo os modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS, 2013/1 a 2023/4.



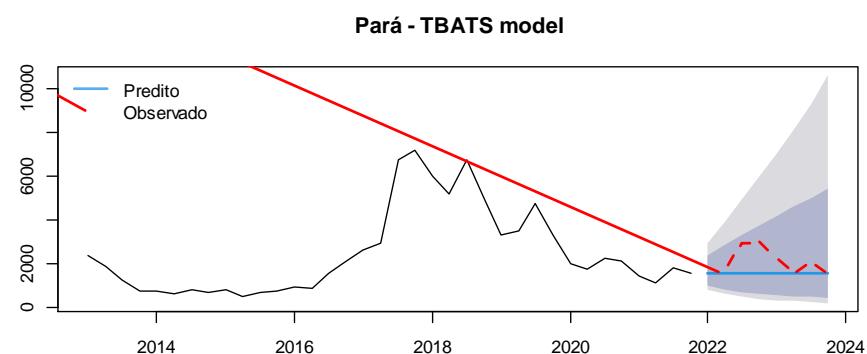
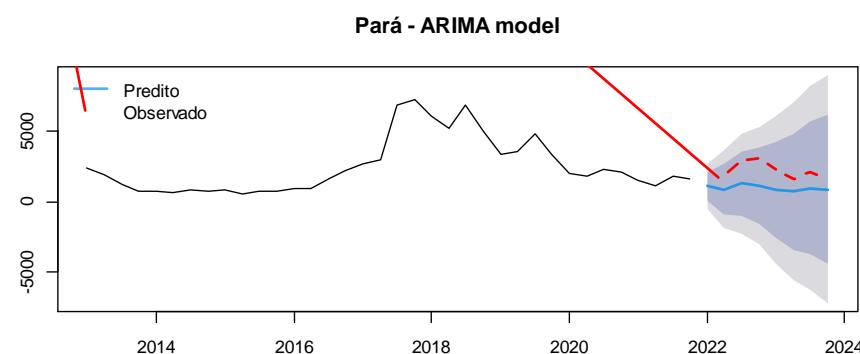
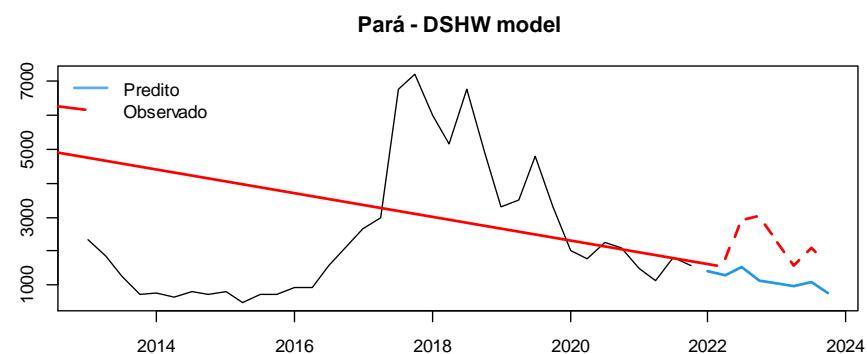
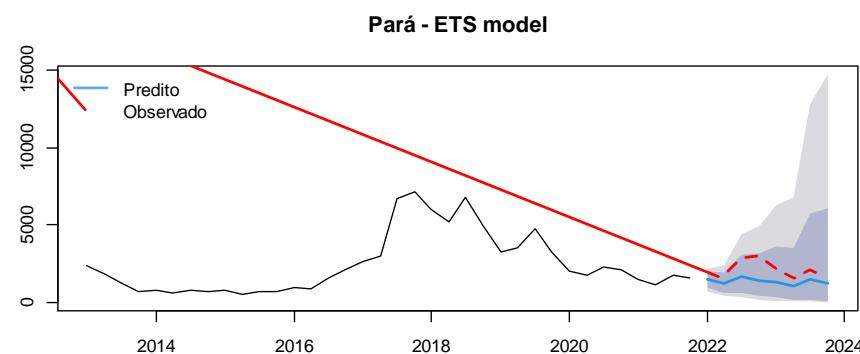
**Figura.** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. Vivax* observado (n=36, 2013/1 a 2021/4) e predito (n=8, 2022/1 a 2023/4) em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos no estado do Acre segundo os modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS, 2013/1 a 2023/4.



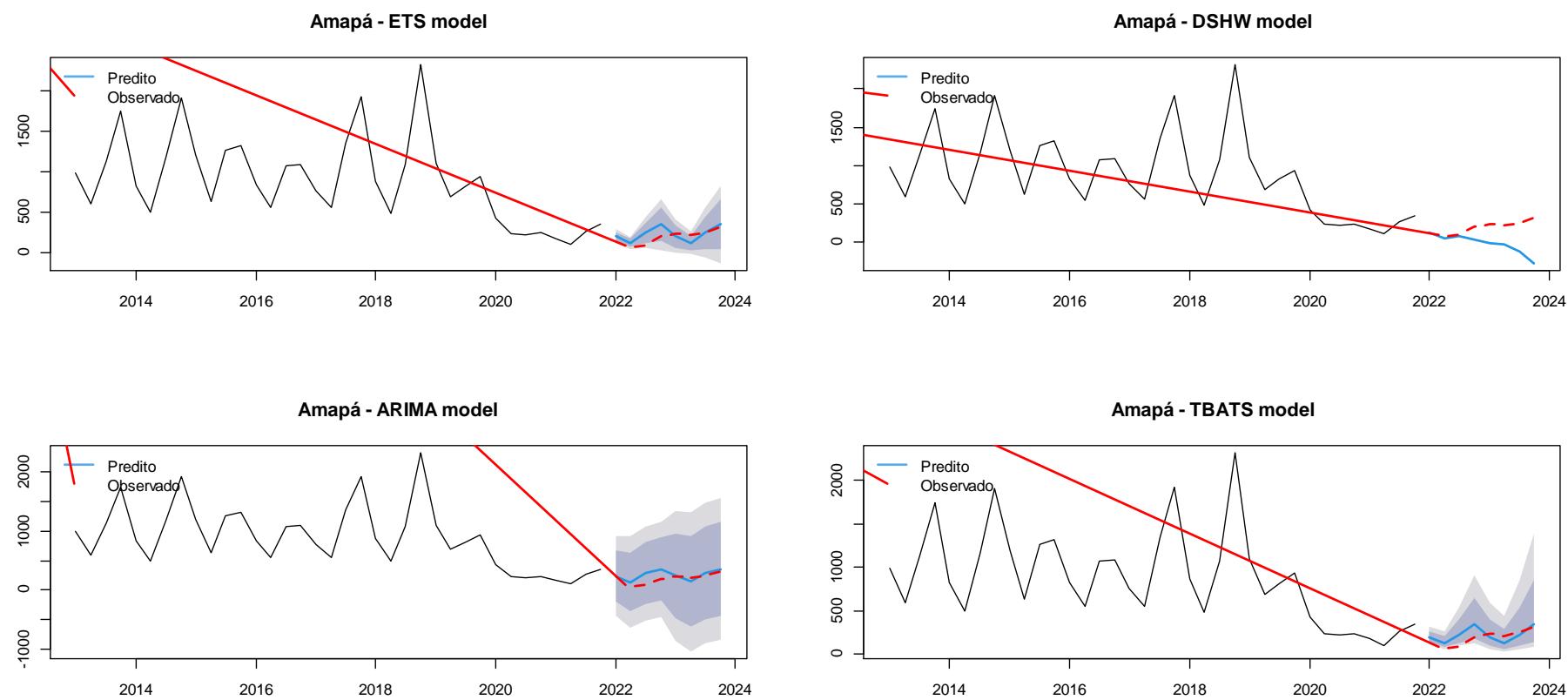
**Figura.** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. Vivax* observado (n=36, 2013/1 a 2021/4) e predito (n=8, 2022/1 a 2023/4) em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos no estado do Amazonas segundo os modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS, 2013/1 a 2023/4.



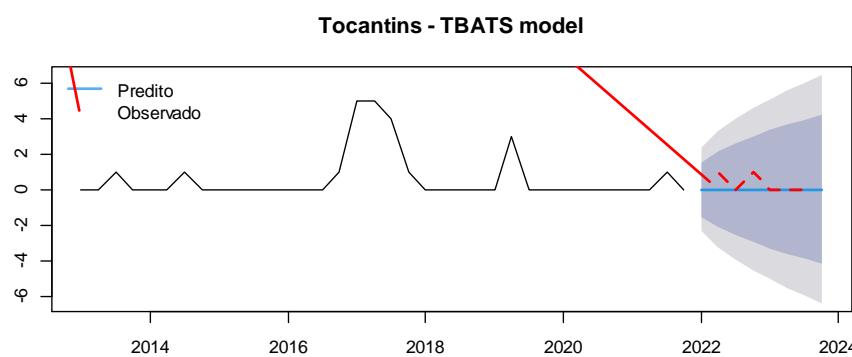
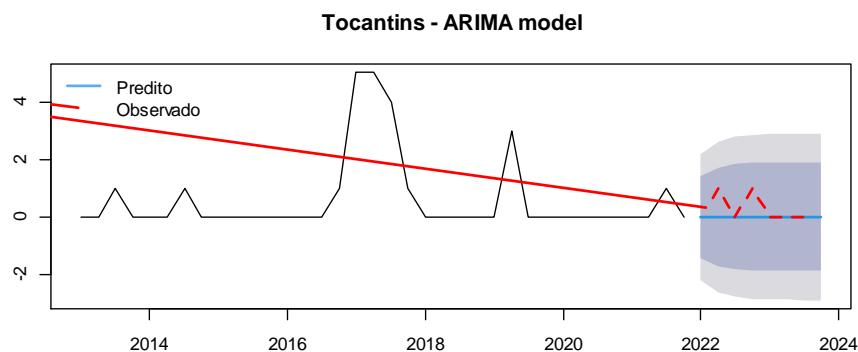
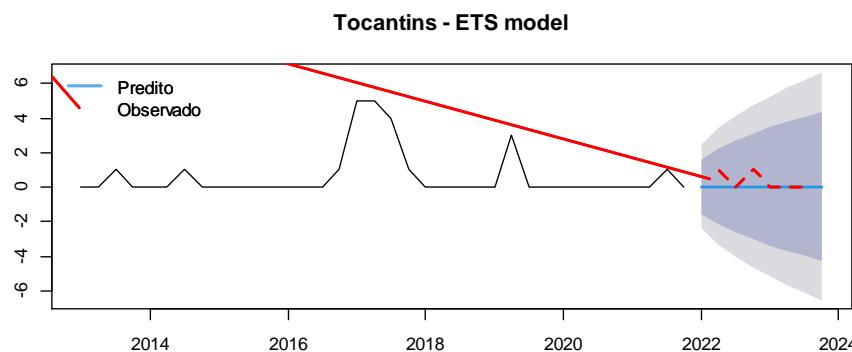
**Figura.** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. Vivax* observado (n=36, 2013/1 a 2021/4) e predito (n=8, 2022/1 a 2023/4) em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos no estado de Roraima segundo os modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS, 2013/1 a 2023/4.



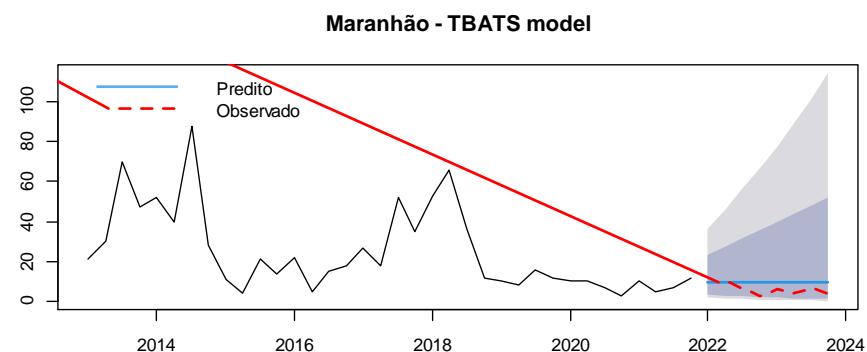
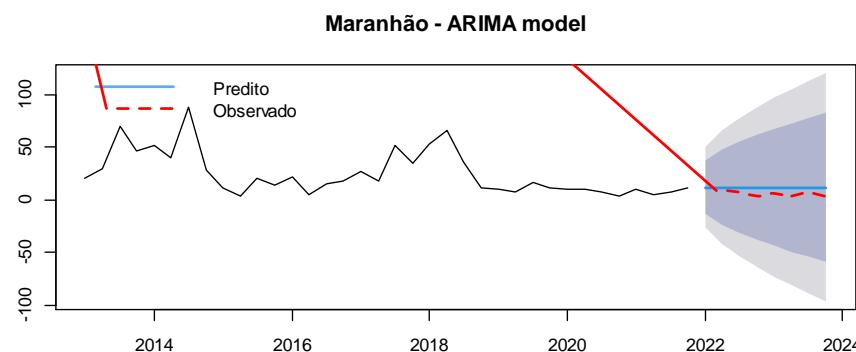
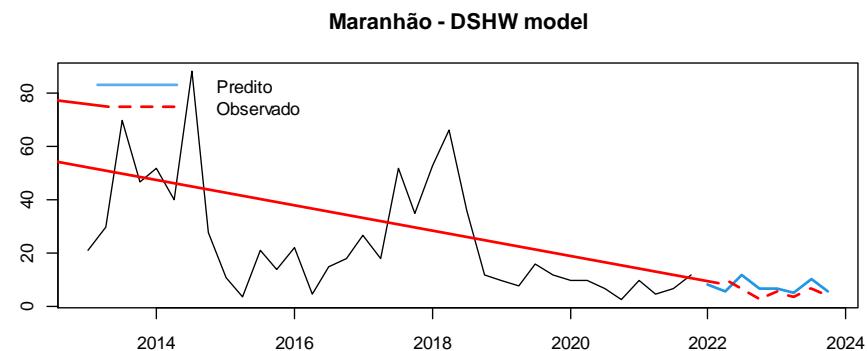
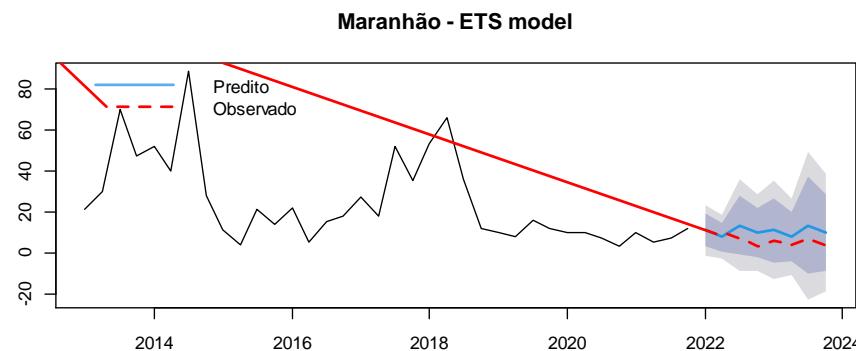
**Figura.** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. Vivax* observado (n=36, 2013/1 a 2021/4) e predito (n=8, 2022/1 a 2023/4) em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos no estado do Pará segundo os modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS, 2013/1 a 2023/4.



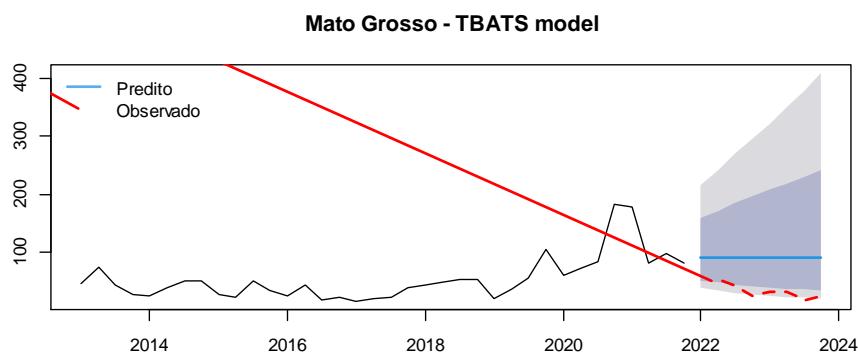
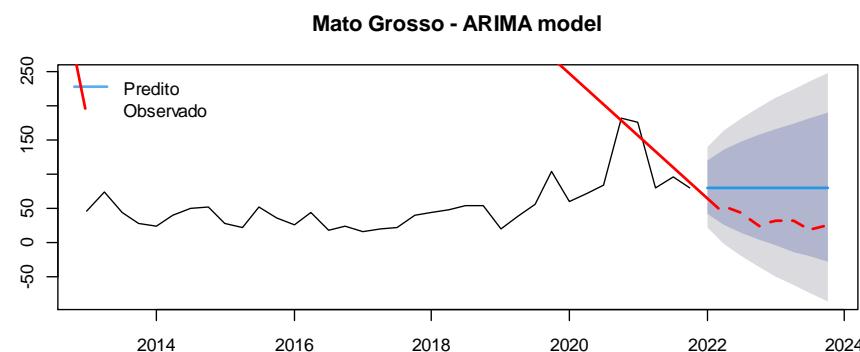
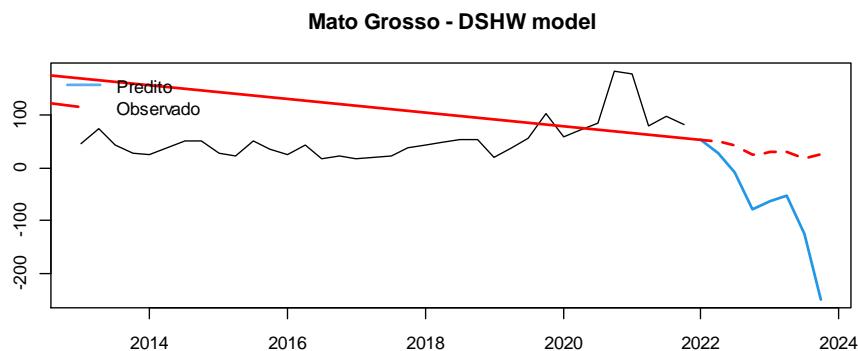
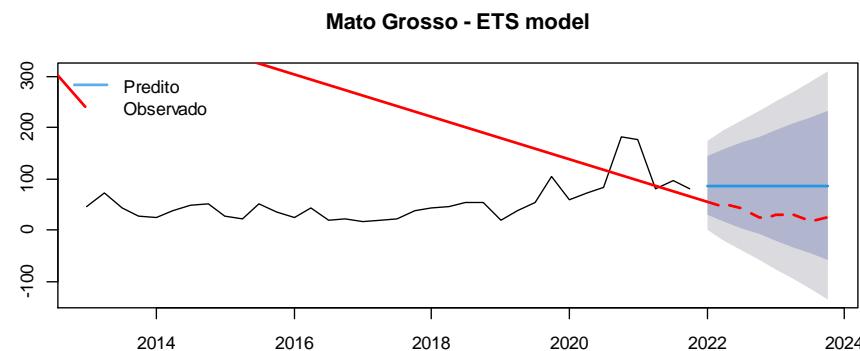
**Figura.** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. Vivax* observado (n=36, 2013/1 a 2021/4) e predito (n=8, 2022/1 a 2023/4) em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos no estado do Amapá segundo os modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS, 2013/1 a 2023/4.



**Figura.** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. Vivax* observado (n=36, 2013/1 a 2021/4) e predito (n=8, 2022/1 a 2023/4) em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos no estado de Tocantins segundo os modelos ETS, ARIMA e TBATS, 2013/1 a 2023/4.



**Figura.** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. Vivax* observado (n=36, 2013/1 a 2021/4) e predito (n=8, 2022/1 a 2023/4) em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos no estado do Maranhão segundo os modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS, 2013/1 a 2023/4.



**Figura.** Número de casos confirmados trimestralmente de malária por *P. Vivax* observado (n=36, 2013/1 a 2021/4) e predito (n=8, 2022/1 a 2023/4) em indivíduos com 6 meses ou mais e menores de 16 anos no estado do Mato Grosso segundo os modelos ETS, DSHW, ARIMA e TBATS, 2013/1 a 2023/4.

Observações finais: Os resultados acima apresentados sob a forma de figuras foram gerados a partir dos dados do SIVEP-Malaria.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**