

Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento da esclerose múltipla primária progressiva

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

SUMÁRIO

SUMÁRIO	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE QUADROS	8
1. ANÁLISE ECONÔMICA	9
1.1 Objetivo	9
1.2 População-alvo	9
1.3 Horizonte da análise	9
1.4 Perspectiva	9
1.5 Comparadores	9
1.6 Taxa de desconto	9
1.7 Desfechos considerados	9
1.8 Modelo econômico	10
1.9 Dados de eficácia	11
1.9.1 Características da população	11
1.9.2 História natural da doença	12
1.9.3 Descontinuação do tratamento	14
1.9.4 Mortalidade	15
1.9.5 Eventos adversos	15
1.9.6 <i>Utilities</i>	16
1.10 Dados de Custo	16
1.10.1 Custo de tratamento	17
1.10.2 Custo de monitoramento	17
1.10.3 Custo por estado de EDSS	18

1.10.4	Custo de manejo e EAs	19
1.11	Resultados	19
1.11.1	Cenário base.....	19
1.12	Análise de sensibilidade	20
2.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
ANEXO 1.	MICRO-CUSTEIO POR ESTADO EDSS	23
ANEXO 2.	MICRO-CUSTEIO DE EVENTOS ADVERSOS	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ABN	Academia Brasileira de Neurologia
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde.
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination.</i>
EAs	Evento adversos
EASs	Eventos adversos sérios
ECRs	Ensaio clínico randomizados
EDSS	Escala Expandida de Estado de Incapacidade
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
ECTRIMS	<i>European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
EM	Esclerose múltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EM-PP	Esclerose múltipla primária progressiva
EMR	Esclerose múltipla recorrente
EM-RR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EM-SP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços
IFN- β	Interferon beta
IgG	Imunoglobulina G
ITT	Intenção de tratar

LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
MFIS	<i>Modified Fatigue Impact</i>
MSIF	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
NEP	Evidência de progressão da doença
NEPAD	Evidência de progressão da doença ou de doença ativa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PF	Preço fábrica
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RM	Ressonância magnética
RR	<i>Risk ratio</i>
RRIs	Reações relacionadas à infusão
RRR	Redução do risco relativo
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
QALYs	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde.
SF-36	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SNC	Sistema nervoso central
SSS	Sistema suplementar de saúde
TMDs	Terapia modificadora da doença

LISTA DE TABELAS

Tabela 11. Características demográficas da população modelada. (73)	12
Tabela 12. Matriz de transição entre estados de EDSS (Tratamento paliativo).	13
Tabela 13. Hazard ratio para redução da progressão da doença. (73)	14
Tabela 14. Multiplicadores de mortalidade para EM-PP. (91,92)	15
Tabela 15. Eventos adversos. (73).....	16
Tabela 16. Utilities.....	16
Tabela 17. Custo do medicamento.....	17
Tabela 18. Custo de monitoramento.	18
Tabela 19. Custo por EDSS.	18
Tabela 20. Custo por evento adverso.	19
Tabela 21. Resultados de custo-efetividade.	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do modelo de Markov.	11
Figura 6. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: AVAQ.....	21

LISTA DE QUADROS

Nenhuma entrada de índice de ilustrações foi encontrada.

1. ANÁLISE ECONÔMICA

1.1 Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento da EM-PP, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS).

1.2 População-alvo

Pacientes adultos com EM-PP, definidos de acordo com as características dos pacientes incluídos no estudo ORATORIO. (73)

1.3 Horizonte da análise

O horizonte de tempo considerado na análise foi *lifetime*, sendo considerado um tempo de acompanhamento de 30 anos, com idade inicial média de 44 anos. (73)

1.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SSS como fonte pagadora de serviços de saúde.

1.5 Comparadores

Conforme mencionado previamente, no parecer técnico-científico, não existem na literatura diretrizes brasileiras referentes ao tratamento da EM-PP. Desta forma, o tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe) foi comparado ao tratamento paliativo. Vale ressaltar que atualmente não existem outras terapias, além de Ocrevus® (ocrelizumabe), registradas no Brasil para o tratamento da EM-PP.

1.6 Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (75)

1.7 Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados foram:

- Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) salvos.

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento do paciente, incluindo custos com medicamentos, monitoramento e manejo de EAs. Não foram considerados custos relacionados ao tratamento paliativo, além daqueles utilizados para o acompanhamento do paciente e ao manejo de EAs.

1.8 Modelo econômico

Um modelo de Markov foi desenvolvido com o objetivo de simular a evolução natural da doença. Historicamente os modelos de avaliação econômica em EM têm se baseado em dois desfechos principais: retardamento da progressão da doença e redução da taxa anualizada de surtos. Por tratar-se de uma forma progressiva da doença, a EM-PP já não pode ser mais caracterizada pela ocorrência de surtos de EM, mas, sim, pela rápida evolução da incapacidade dos pacientes. Por este motivo, o estudo ORATORIO excluiu os pacientes com a forma de EM-PP em que há a manifestação de surtos. (73) Desta forma, a principal característica que define o modelo econômico proposto é a progressão da incapacidade dos pacientes com EM-PP e sua consequente influência em qualidade de vida.

Os estados considerados na matriz de transição foram definidos com base no escore de EDSS (EDSS 0-9). Os pacientes iniciam o modelo em tratamento (no braço de ocrelizumabe), distribuídos por EDSS de acordo com a distribuição de linha de base encontrada no estudo ORATORIO. (73) A cada ciclo do modelo, definido como anual, os pacientes podem permanecer no estado em que se encontram, regredir ou progredir seu EDSS, deixar o tratamento (no caso de ocrelizumabe) ou vir a óbito. A probabilidade de transição basal (para pacientes não tratados) foi definida de acordo com a história natural da doença e o efeito do tratamento, aplicado ao dado basal, que permite a redução da velocidade de progressão. Pacientes que atingem um certo escore de EDSS e aqueles que apresentam intolerância ao tratamento passam para um estado de não tratamento e continuam a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença. Assume-se que o tratamento não influencia diretamente a mortalidade dos pacientes; porém, seu efeito quanto a progressão da doença pode proporcionar um aumento na sobrevida, uma vez que a mortalidade é diretamente relacionada ao estado de EDSS.

Custos e valores de *utility* próprios foram aplicados diretamente aos estados de EDSS no qual o modelo se baseia. Desta forma, pacientes em cada estado de EDSS receberão custos e valores de qualidade de vida apropriados.

A Figura 1 apresenta uma representação esquemática do modelo econômico de Ocrevus® (ocrelizumabe).

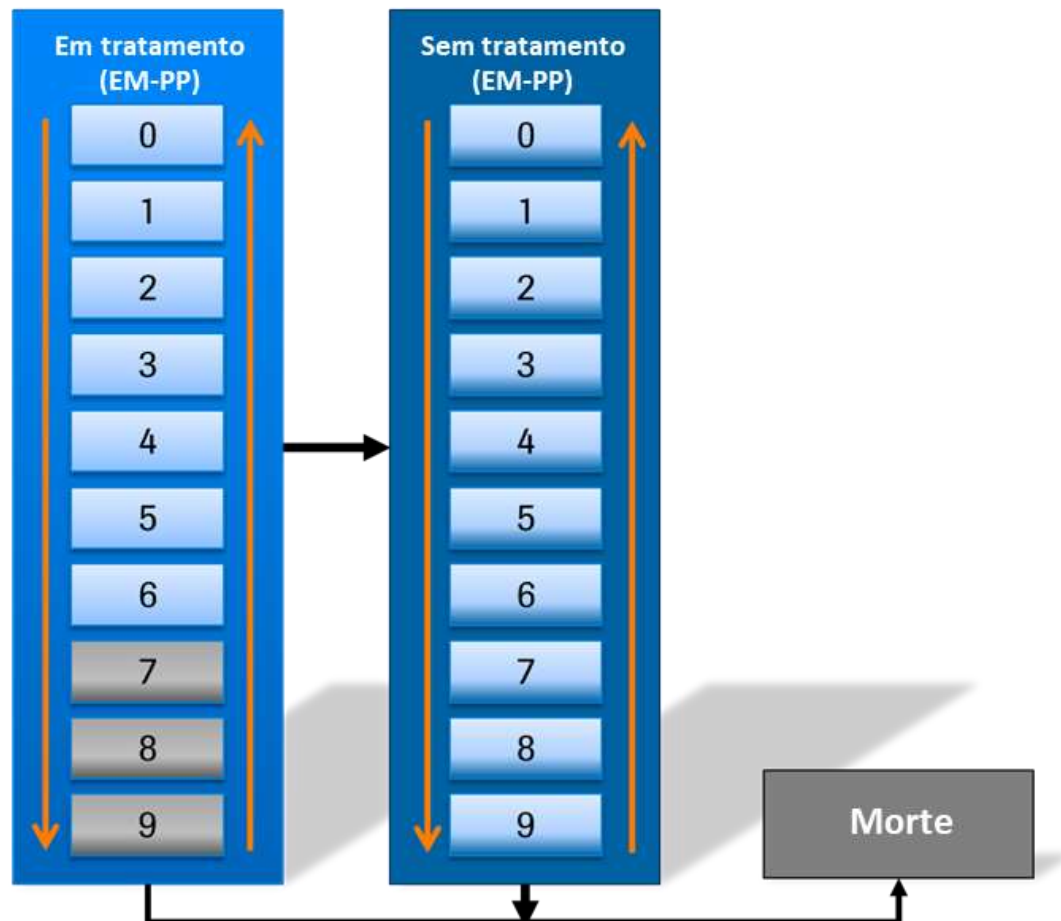


Figura 1. Estrutura do modelo de Markov.

1.9 Dados de eficácia

1.9.1 Características da população

Os dados demográficos da população modelada (idade média, distribuição de homens e mulheres e escore EDSS) foram definidas de acordo com os da população ITT do estudo ORATORIO e estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas da população modelada. (73)

Parâmetros (em linha de base)	Valor
Idade (anos)	44
% Homens	51%
EDSS	
0-0,5	0%
1-1,5	0%
2-2,5	0%
3-3,5	27%
4-4,5	27%
5-5,5	16%
6-6,5	30%
7-7,5	0%
8-8,5	0%
9-9,5	0%

1.9.2 História natural da doença

Para a parametrização do modelo foram avaliados conjuntos de dados provenientes do Canadá, França e Austrália e uma parceria foi firmada com o *Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis Research*. Como fruto desta parceria, foi provido o acesso a dois grandes registros de pacientes com EM: *London Ontario Dataset* e MSBase. O primeiro é um conhecido conjunto de dados utilizado frequentemente para a modelagem econômica, já tendo sido utilizado em avaliações realizadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). (91,92) Uma análise inicial deste registro indicou que sua utilização não seria razoável para a modelagem econômica, uma vez que o número de pacientes com EM-PP foi considerado baixo (n=219 pacientes), além de apresentar baixa representatividade de alguns estados de EDSS. O MSBase é um registro global, longitudinal e observacional de pacientes com EM. Considera-se que o referido registro seja uma base de dados de mundo real sobre o tratamento da EM, uma vez que os padrões de tratamento são definidos

exclusivamente pelos médicos e seus pacientes. (93) Desta forma, optou-se pela sua utilização para a definição das probabilidades de transição entre os diferentes estados de EDSS incluídos no modelo. É importante ressaltar que as probabilidades extraídas do MSBase representam aquelas atribuídas aos pacientes não tratados, sendo a evolução dos pacientes tratados com Ocrevus® (ocrelizumabe) definida a partir da aplicação do efeito do tratamento a estas probabilidades. O registro do MSBase utilizado para o modelo incluiu 1.079 pacientes com tempo médio de acompanhamento de 421 semanas (aproximadamente 8 anos). A Tabela 2 apresenta a matriz de transição dos pacientes não tratados (MSBase).

Tabela 2. Matriz de transição entre estados de EDSS (Tratamento paliativo).

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	41%	29%	22%	6%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
1	8%	26%	42%	17%	5%	1%	0%	0%	0%	0%
2	1%	9%	44%	30%	13%	2%	0%	0%	0%	0%
3	0%	2%	13%	40%	33%	9%	3%	0%	0%	0%
4	0%	0%	2%	11%	52%	24%	10%	1%	0%	0%
5	0%	0%	0%	2%	17%	39%	38%	3%	0%	0%
6	0%	0%	0%	0%	1%	7%	80%	11%	1%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	78%	13%	0%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	86%	5%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	10%	90%

* Linhas: estado de origem; Colunas: estado de destino.

Efeito do tratamento

O dado relevante para a definição da progressão da doença entre estados de EDSS é a progressão confirmada da incapacidade (CDP, da sigla em inglês *Confirmed*

Disability Progression). Os dados de CDP foram extraídos do estudo ORATORIO para o desfecho avaliado em 12 e 24 semanas, conforme a Tabela 3.

Tabela 3. Hazard ratio para redução da progressão da doença. (73)

CDP	Análise principal	Análise de sensibilidade
	(inclui pacientes com surtos no acompanhamento)	(exclui pacientes com surtos no acompanhamento)
12 semanas	0,76 (0,59-0,98)	0,74 (0,56-0,98)
24 semanas	0,75 (0,58-0,98)	0,71 (0,53-0,95)

Valores em parênteses representam o intervalo de confiança à 95%.

CDP: Progressão confirmada da incapacidade.

Para o caso base, optou-se pelo dado em 12 semanas (HR: 0,76) por tratar-se do resultado mais conservador. Apesar da população incluída no estudo não ter apresentado surtos até a linha de base, foi permitido que pacientes que apresentaram surtos após o início do tratamento permanecessem no estudo. Desta forma, o dado incluindo pacientes com surtos, considerado mais conservador, foi aplicado ao modelo. Os demais dados foram avaliados em análise de sensibilidade.

O efeito do tratamento foi aplicado diretamente ao dado apresentado na Tabela 2 para a definição das probabilidades de transição entre estados EDSS dos pacientes tratados com Ocrevus® (ocrelizumabe).

1.9.3 Descontinuação do tratamento

Usualmente a descontinuação do tratamento quando o paciente atinge um certo estado de EDSS (usualmente 7, em EM-RR) é definida por diretrizes de tratamento da doença. Uma vez que não existe nenhum tratamento atualmente registrado no Brasil para a EM-PP tais diretrizes ainda permanecem inexistentes. Assim, definiu-se que o paciente só descontinuará o tratamento com a morte, o que representa o pior cenário em termos econômicos. A variação deste parâmetro foi avaliada em análise de sensibilidade.

Além da descontinuação por progressão da doença, o modelo incorpora ainda a descontinuação por intolerância ao tratamento, falta de eficácia ou outros motivos que podem ter levado o paciente a interrupção da medicação. Este dado foi extraído do estudo ORATORIO e considerou uma probabilidade anual de 7,1%. (73)

1.9.4 Mortalidade

A mortalidade foi definida de acordo com a idade do paciente, ajustada por idade e sexo, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2016. (94) Além disso, foi utilizado um multiplicador à probabilidade de morte da população geral, de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente. Desta forma, a redução da progressão indiretamente afeta a sobrevida dos pacientes, uma vez que, assume-se, que não há relação direta entre o tratamento e a mortalidade.

O multiplicador utilizado por estado de EDSS baseia-se em dados de Pokorski (1997), conforme utilizado em outras avaliações econômicas de tratamentos modificadores de doença para EM. (91,92) A Tabela 4 apresenta os multiplicadores utilizados por estado de EDSS.

Tabela 4. Multiplicadores de mortalidade para EM-PP. (91,92)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EM-PP	1,00	1,43	1,60	1,64	1,67	1,84	2,27	3,10	4,45	6,45

EM-PP: Esclerose múltipla primária progressiva.

1.9.5 Eventos adversos

Foram incluídos no modelo todos os EAs com incidência anual maior ou igual a 5%, limitado a um máximo de 5 eventos por braço de tratamento. No caso de haver mais de 5 EAs elegíveis, aqueles de maior custo foram incluídos. A Tabela 5 apresenta os EAs e suas incidências anuais incluídos no modelo econômico.

Tabela 5. Eventos adversos. (73)

Evento adverso	Ocrelizumabe	Tratamento paliativo
Reação a infusão	15,61%	9,35%
Nasofaringite	8,18%	10,04%
Infecção do trato urinário	7,09%	8,18%
Dor nas costas	-	5,31%

1.9.6 Utilities

Os dados de *utility* utilizados para o cálculo do desfecho AVAQ foram adaptados para a realidade brasileira por meio de um modelo de efeitos mistos em nível dos respondedores (*Respondent-level mixed effects model*), utilizando dados coletados através do formulário EQ-5D, dos estudos OPERA e ORATORIO (72,73), e resultados do estudo de Santos e colaboradores (2016). (95) Estes dados foram adaptados com o objetivo de tornar relevante os resultados de AVAQ dentro do contexto nacional. A Tabela 6 apresenta os valores de *utility* utilizados no modelo econômico.

Tabela 6. Utilities.

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Utility</i>	0,86	0,82	0,74	0,66	0,59	0,54	0,49	0,46	0,08	0,23

1.10 Dados de Custo

O modelo incluiu os seguintes custos médicos diretos relacionados a EM-PP:

- Custo de tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe), considerando o medicamento e materiais utilizados em sua administração;
- Custo de monitoramento dos pacientes tratados;
- Custo de acompanhamento por estado de EDSS;
- Custo de manejo de EAs.

É importante ressaltar que o tratamento paliativo considerou apenas os custos de acompanhamento por estado de EDSS e o manejo de EAs.

1.10.1 Custo de tratamento

Para a padronização dos preços, optou-se pela utilização do preço fábrica (PF), com 18% de impostos relativos ao Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), conforme publicado pela lista da Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (CMED), com atualização em agosto de 2018, conforme a Tabela 7.

Tabela 7. Custo do medicamento.

Descrição	Apresentação	Custo unitário
Ocrelizumabe	300 mg/10 mL – 1 frasco-ampola	R\$ 29.511,08

O custo de tratamento foi definido conforme a orientação de bula. A posologia recomendada define um total de 4 frascos-ampola ao ano, independente do ano de tratamento, isto é, não há diferença no volume total de frascos-ampola utilizados pelo paciente no primeiro ano de tratamento e nos anos subsequentes. Desta forma, o custo anual de tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe) é de R\$ 118.044,32.

1.10.2 Custo de monitoramento

Os pacientes tratados com Ocrevus® (ocrelizumabe) apresentam um custo adicional, no ano de início do tratamento, que consiste nos exames para identificação do vírus da hepatite B, uma vez que o medicamento é contraindicado em pacientes com infecção ativa pelo vírus. A Tabela 8 apresenta o custo total de monitoramento, aplicado apenas no primeiro ano de tratamento.

Tabela 8. Custo de monitoramento.

Descrição	HBsAG	Anti-HBs	Anti-HBs IgM	Anti-HBc total	HbeAg	Anti-HBe	Custo total
Ano 1	R\$ 51,03	R\$ 35,54	R\$ 43,04	R\$ 35,54	R\$ 35,54	R\$ 35,54	R\$ 236,24
Código	4.03.07.	4.03.06.	4.03.06.	4.03.06.	4.03.06.	4.03.06.	
CBHPM	01-8	99-2	96-8	93-3	98-4	97-6	-

1.10.3 Custo por estado de EDSS

Um custo adicional de acompanhamento, relacionado ao estado de EDSS em que se encontra o paciente, foi incorporado ao modelo. Este custo é independente do paciente estar ou não em tratamento. Estes custos foram definidos de acordo com dados do estudo TRIBUNE Brasil (46) e avaliou custos globais de acompanhamento relacionados ao estado de EDSS do paciente. Estes custos foram segmentados de acordo com a incapacidade do paciente - leve, moderada e grave - e correspondem aos estados de 0-3,5; 4-6,5 e 7 ou mais. Os valores foram calculados através do método de *microcosting*, baseados em padrão de utilização de recursos extraído do estudo mencionado. A Tabela 9 apresenta o custo anual por estado de EDSS. Estes custos podem ser vistos em detalhes no ANEXO 1.

Tabela 9. Custo por EDSS.

EDSS	Custo anual
0-3,5	R\$ 7.008,64
4-6,5	R\$ 15.808,02
7 ou mais	R\$ 21.424,48

1.10.4 Custo de manejo e EAs

Os custos de manejo de EAs foram definidos através de *microcosting* (Tabela 10) e estão detalhados no ANEXO 2. O padrão de uso de recursos foi definido por meio da opinião de especialistas.

Tabela 10. Custo por evento adverso.

Evento	Custo por evento
Reação a infusão	R\$ 745,40
Nasofaringite	R\$ 121,24
Infecção do trato urinário	R\$ 340,71
Dor nas costas	R\$ 1.352,93

1.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. Esta é definida, pelas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado, conforme a Equação 1.

Equação 1. Definição da RCEI.

$$RCEI = \frac{\Delta Custo}{\Delta Efetividade}$$

O cenário base da análise apresenta o resultado do modelo para o desfecho avaliado (AVAQ) em um horizonte *lifetime*. Este horizonte foi considerado como 30 anos, momento no qual a maior parte dos pacientes já haviam progredido para óbito.

1.11.1 Cenário base

Os resultados de custo-efetividade do tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe) comparado ao tratamento paliativo podem ser vistos na Tabela 11.

Tabela 11. Resultados de custo-efetividade.

	Ocrelizumabe	Tratamento paliativo	Incremental
Custo total	R\$ 906.249	R\$ 224.658	R\$ 681.590
AVAQ	4,38	3,83	0,55
RCEI (R\$ / AVAQ)	R\$ 1.241.440		

AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; AV: anos de vida; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Atualmente não existem outras opções terapêuticas adequadas para pacientes com EM-PP no Brasil. Considerando esse aspecto, a incorporação de Ocrevus® (ocrelizumabe) atenderia a uma necessidade médica atual, beneficiando este grupo de pacientes com uma opção terapêutica clinicamente favorável.

1.12 Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza. A análise de sensibilidade probabilística considera a avaliação da variação de diversos parâmetros por vez.

A parametrização se deu por meio da atribuição de um DP de $\pm 20\%$ em relação ao valor utilizado no cenário base. Os dados de custo foram parametrizados por meio de uma distribuição gamma, já os dados dicotômicos (representados por porcentual como, por exemplo, os *utilities*) foram parametrizados por meio da distribuição binomial. Os HR através da distribuição log-normal. O uso das distribuições mencionadas e determinação de seus parâmetros foram definidos de acordo com as recomendações de Briggs *et al.*, para incorporação de incertezas nos parâmetros estimados no modelo de custo-efetividade (96) A análise considerou 1.000 simulações.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados na Figura 2.

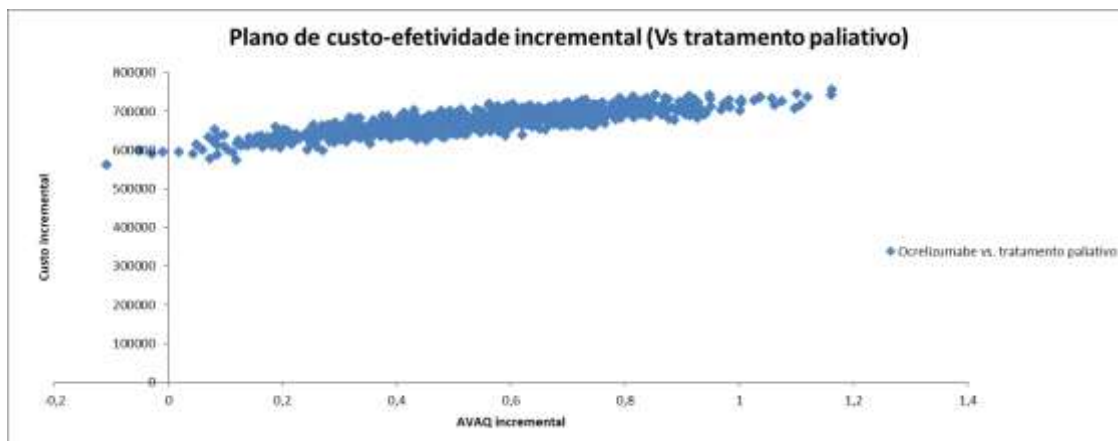


Figura 2. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: AVAQ.

Considerando as simulações, 100% de todos os resultados se apresentaram no quadrante de maior eficácia e maior custo (Figura 2), o que suporta os resultados obtidos na análise determinística. Portanto, os resultados confirmam maior eficácia de Ocrevus® (ocrelizumabe) em comparação ao tratamento paliativo em todas as simulações realizadas.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da análise econômica indicam que Ocrevus® (ocrelizumabe) apresenta maior custo, com maior efetividade, quando comparado ao não tratamento. É importante ressaltar que a incorporação do medicamento visa suprir uma necessidade médica atualmente não atendida. Dessa forma, é esperado que as RCEI encontradas sejam demasiadamente altas. No entanto, os resultados da análise de impacto orçamentário, apresentam um impacto incremental moderado, que gira em torno de um valor médio de aproximadamente R\$ 128 milhões, em um cenário de adoção gradual do medicamento ao longo de um horizonte de 5 anos.

ANEXO 1. MICRO-CUSTEIO POR ESTADO EDSS

Doença leve (EDSS 0-3)

Recursos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Diária em enfermaria	23%	7,53	R\$ 472,32	R\$ 818,01	TRIBUNE Brasil/Calculado
Diária de home care	4%	60	R\$ 379,00	R\$ 909,60	TRIBUNE Brasil/Planserv
Visitas à emergência	20%	4,00	R\$ 2.278,75	R\$ 1.823,00	TRIBUNE Brasil/Calculado
Consulta clínico geral	8%	3,14	R\$ 83,97	R\$ 21,09	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta neurologista	96%	5,09	R\$ 83,97	R\$ 410,31	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta outras especialidades	32%	7,26	R\$ 83,97	R\$ 195,08	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta de enfermagem	20%	10,35	R\$ 0,00	R\$ 0,00	TRIBUNE Brasil
Fisioterapia	11%	43,56	R\$ 68,14	R\$ 326,50	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Sessão de psicoterapia individual	14%	16,67	R\$ 99,37	R\$ 231,91	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta terapeuta ocupacional	2%	29,00	R\$ 99,37	R\$ 57,63	TRIBUNE Brasil/CBHPM
RNM de crânio	60%	1,55	R\$ 1.139,93	R\$ 1.060,13	TRIBUNE Brasil/CBHPM
RNM de coluna	60%	1,55	R\$ 1.139,93	R\$ 1.060,13	TRIBUNE Brasil/CBHPM
TC de crânio	7%	1,83	R\$ 538,12	R\$ 68,93	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Punção lombar	15%	1,15	R\$ 152,45	R\$ 26,30	TRIBUNE Brasil/CBHPM
TOTAL				R\$ 7.008,64	

Doença moderada (EDSS 4-6,5)

Recursos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Diária em enfermaria	33%	9,41	R\$ 472,32	R\$ 1.466,69	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Diária em UTI	33%	1	R\$ 1.817,15	R\$ 599,66	Calculado
Diária de home care	19%	60	R\$ 379,00	R\$ 4.320,60	TRIBUNE Brasil/Planserv
Visitas à emergência	29%	4,77	R\$ 2.278,75	R\$ 3.152,20	TRIBUNE Brasil/Calculado
Consulta clínico geral	13%	2,83	R\$ 83,97	R\$ 30,89	TRIBUNE Brasil/CBHPM

Consulta neurologista	100%	5,19	R\$ 83,97	R\$ 435,80	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta outras especialidades	36%	4,12	R\$ 83,97	R\$ 124,54	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta de enfermagem	25%	8,43	R\$ 0,00	R\$ 0,00	TRIBUNE Brasil
Fisioterapia	38%	71,26	R\$ 68,14	R\$ 1.845,15	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Sessão de psicoterapia individual	19%	13,76	R\$ 99,37	R\$ 259,79	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta terapeuta ocupacional	1%	48,00	R\$ 99,37	R\$ 47,70	TRIBUNE Brasil/CBHPM
RNM de crânio	68%	1,56	R\$ 1.139,93	R\$ 1.209,24	TRIBUNE Brasil/CBHPM
RNM de coluna	68%	1,56	R\$ 1.139,93	R\$ 1.209,24	TRIBUNE Brasil/CBHPM
TC de crânio	5%	1,40	R\$ 538,12	R\$ 37,67	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Punção lombar	11%	1,30	R\$ 152,45	R\$ 21,80	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Cama hospitalar	19%	365	R\$ 9,20	R\$ 638,02	Hosp. Geral Salvador
Cadeira de rodas	10%	365	R\$ 6,00	R\$ 219,00	Hosp. Geral Salvador
Cadeira higiênica	19%	365	R\$ 2,74	R\$ 190,02	Hosp. Geral Salvador
TOTAL				R\$ 15.808,02	

Doença grave (EDSS ≥ 7)

Recursos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Diária em enfermaria	15%	6,40	R\$ 472,32	R\$ 453,43	TRIBUNE Brasil/Calculado
Diária em UTI	15%	1,00	R\$ 1.817,15	R\$ 272,57	Calculado
Diária de home care	45%	60	R\$ 379,00	R\$ 10.233,00	TRIBUNE Brasil/Planserv
Visitas à emergência	15%	2,80	R\$ 2.278,75	R\$ 957,08	TRIBUNE Brasil/Calculado
Consulta clínico geral	15%	2,4	R\$ 83,97	R\$ 30,23	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta neurologista	97%	3,75	R\$ 83,97	R\$ 305,4	TRIBUNE

				4	Brasil/CBHPM
Consulta outras especialidades	45%	15,47	R\$ 83,97	R\$ 584,56	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta de enfermagem	18%	4,67	R\$ 0,00	R\$ 0,00	TRIBUNE Brasil
Fisioterapia	64%	74,76	R\$ 68,14	R\$ 3.260,25	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Sessão de psicoterapia individual	8%	28	R\$ 99,37	R\$ 222,59	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Consulta terapeuta ocupacional	9%	42,67	R\$ 99,37	R\$ 381,61	TRIBUNE Brasil/CBHPM
RNM de crânio	55%	1,17	R\$ 1.139,93	R\$ 733,54	TRIBUNE Brasil/CBHPM
RNM de coluna	55%	1,17	R\$ 1.139,93	R\$ 733,54	TRIBUNE Brasil/CBHPM
TC de crânio	3%	1,00	R\$ 538,12	R\$ 16,14	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Punção lombar	6%	1,00	R\$ 152,45	R\$ 9,15	TRIBUNE Brasil/CBHPM
Cama hospitalar	45%	365	R\$ 9,20	R\$ 1.511,10	Hosp. Geral Salvador
Cadeira de rodas	58%	365	R\$ 6,00	R\$ 1.270,20	Hosp. Geral Salvador
Cadeira higiênica	45%	365	R\$ 2,74	R\$ 450,05	Hosp. Geral Salvador
TOTAL				R\$ 21.424,48	

ANEXO 2. MICRO-CUSTEIO DE EVENTOS ADVERSOS

Reação à infusão

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Diária em enfermaria	100%	1,00	R\$ 472,32	R\$ 472,32	Calculado
Consulta médica	100%	1,00	R\$ 91,65	R\$ 91,65	CBHPM
Hemograma	100%	1,00	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM
Glicose	100%	1,00	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM
Ureia	100%	1,00	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM
Gasometria arterial	100%	1,00	R\$ 35,89	R\$ 35,89	CBHPM
ECG	100%	1,00	R\$ 49,27	R\$ 49,27	CBHPM
Metilprednisolona 125 mg 6/6 h	100%	4,00	R\$ 15,98	R\$ 63,92	CMED, PF 18% 08/2018
CUSTO TOTAL				R\$ 745,40	

Nasofaringite

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Consulta médica	100%	1,00	R\$ 91,65	R\$ 91,65	CBHPM
Hemograma completo	30%	1,00	R\$ 17,02	R\$ 5,11	CBHPM
VHS	30%	1,00	R\$ 7,67	R\$ 2,30	CBHPM
Proteína C reativa	30%	1,00	R\$ 35,54	R\$ 10,66	CBHPM
Radiografia de tórax	20%	1,00	R\$ 57,59	R\$ 11,52	CBHPM
TOTAL				R\$ 121,24	

Infecção do trato urinário

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Consulta médica	100%	2,00	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM
Urinocultura	100%	1,00	R\$ 44,60	R\$ 44,60	CBHPM
Antibiograma	100%	1,00	R\$ 49,83	R\$ 49,83	CBHPM
Norfloxacino	100%	28,00	R\$ 2,25	R\$ 62,98	CMED, PF 18% 08/2018

TOTAL				R\$ 340,7 1	
-------	--	--	--	----------------	--