

Parecer Técnico-Científico

Siklos® (hidroxiureia) no tratamento de pacientes com doença falciforme

Parecer Técnico-Científico

Siklos® (hidroxiureia) no tratamento de pacientes com doença falciforme

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Siklos® (hidroxiureia), conforme solicitação da Masters Speciality Pharma Ltda., submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Abril de 2023

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Siklos® (hidroxiureia) no tratamento de pacientes com doença falciforme.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Masters Speciality Pharma Ltda..

AUTORES: Leticia Dias¹, Lucas Fahham² e Laura Murta³

REVISORES: Ana Cristina Silva Pinto⁴, Clarisse Lobo⁵ e Rodolfo Cançado⁶

¹ Farmacêutica, gerente de Health Economics na ORIGIN Health.

² Bach. em matemática aplicada, consultor de Health Economics na ORIGIN Health.

³ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁴ Médica hematologista, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

⁵ Médica hematologista, HEMORIO.

⁶ Médico hematologista, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A doença falciforme compreende um conjunto de doenças hereditárias da hemoglobina (Hb), tais como anemia falciforme, a hemoglobinopatia SC e a S beta-talassemia. A doença falciforme é uma doença monogênica, capaz de debilitar progressivamente os pacientes através de episódios agudos e complicações crônicas que ameaçam à vida. Sua carga clínica elevada leva a importante morbidade e mortalidade precoce, além de impactar de forma negativa na qualidade de vida. Por isso, é necessário que os pacientes recebam tratamento adequado, na dose certa com o objetivo de reduzir o impacto dos sintomas, controlando a dor e maiores complicações e aumentando a qualidade de vida dos pacientes. Atualmente no Sistema Único de Saúde (SUS), a hidroxiureia é o único tratamento disponível para a prevenção de crises e complicações, sendo sinalizada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) como a terapia medicamentosa mais eficaz para a doença. Mesmo reconhecendo a relevância dessa terapia, apenas a apresentação em cápsulas de 500 mg está disponível, o que demanda a manipulação da cápsula para adequação da dose diária no caso de crianças que necessitam de doses menores (definida pelo peso do paciente). Em 2013, houve tentativas de disponibilizar a dose de 100 mg, contudo, não havia disponibilidade no mercado. Assim, o PCDT da doença falciforme de 2018 contempla apenas essa apresentação do medicamento. A dose de hidroxiureia é determinada pelo peso do paciente, assim, pacientes de menor peso necessitam manipular a cápsula, diluindo-a em água para administração. Esse tipo de manipulação pode, além de colocar em risco a saúde do paciente através do uso de subdoses ou superdoses, leva ao desperdício da dose, à exposição do cuidado ao fármaco e impacta negativamente na adesão ao tratamento. Nesse cenário, há uma necessidade médica não atendida referente à incorporação, no âmbito do SUS, de uma nova apresentação de hidroxiureia capaz de atender aos pacientes que necessitam de ajustes de dose para adequar o tratamento da doença falciforme ao seu peso. Assim, Siklos® (hidroxiureia), disponível na apresentação comprimidos fracionáveis de 100 mg e de 1000 mg, apresenta-se como uma alternativa para o tratamento de pacientes com ≥ 2 anos doença falciforme no SUS.

Título/pergunta: Siklos® (hidroxiureia) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme quando comparado a hidroxiureia em cápsulas?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes com doença falciforme com idade ≥ 2 anos.

Tecnologia: Siklos® (hidroxiureia).

Comparadores: Hidroxiureia em apresentação de cápsulas de 500 mg.

Local de utilização da tecnologia: Uso domiciliar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Não foram identificadas avaliações de por Siklos® (hidroxiureia) agências internacionais de ATS do Reino Unido, Canadá, Austrália, Escócia e França. Apesar disso, a literatura aponta que hidroxiureia é reembolsada na Inglaterra, na França e na Espanha.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até janeiro de 2023 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos quatro artigos, sendo dois ensaios clínicos randomizados (ECRs), um estudo observacional e um estudo de farmacocinética. Em termos de farmacocinética observou-se que o uso de hidroxiureia comprimidos fracionáveis de 1000 mg

(fracionáveis em partes de 250 mg) foi bioequivalente a hidroxiureia cápsulas de 500 mg em adultos com doença falciforme. Apesar de não realizar essa comparação entre formas farmacêuticas para crianças, esse estudo realizou uma comparação entre os parâmetros de farmacocinética de adultos e crianças em uso de hidroxiureia comprimido, identificando que apenas a variável tempo até $C_{máx}$ foi estatisticamente diferente entre as populações. No ECR NOHARM TRIAL, o uso de hidroxiureia comprimidos de 100 mg e 1000 mg foi comparado ao placebo. Nesse estudo, o uso de hidroxiureia comprimido levou a frequência significativamente menor do desfecho composto de eventos adversos (EAs) relacionados a anemia falciforme que placebo, e reduziu significativamente a frequência de hospitalizações e crises vasocclusivas. O estudo NOHARM MTD comparou o uso de dose fixa com dose escalonável de hidroxiureia em pacientes que haviam participado do estudo NOHARM, e identificou que a proporção de pacientes que alcançou nível de Hb $\geq 9,0g/dL$ ou nível de HbF (hemoglobina fetal) $\geq 20\%$ após 24 meses de tratamento com hidroxiureia foi significativamente maior no grupo dose escalonada que no grupo dose fixa. Tais resultados indicaram que o escalonamento da dose de hidroxiureia permite um melhor controle da doença, sem grandes diferenças em termos de EAs. No estudo observacional ESCORT-HU de longo prazo, o uso dessa terapia levou ao aumento significativo do nível de Hb, na porcentagem de HbF, no volume corpuscular médio, e redução significativa na contagem absoluta de neutrófilos a partir ao *baseline* até os meses 12 e 24, acompanhado de um perfil de segurança manjável.

Qualidade da evidência:

ECR

Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Crise vasocclusiva	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Síndrome torácica aguda	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Hospitalizações	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Transfusões	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Níveis de Hb e HbF	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa

Estudo observacional

Segurança	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Crise vasocclusiva	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Síndrome torácica aguda	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Hospitalizações	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Transfusões	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa

Avaliação econômica em saúde: Um modelo de Markov foi desenvolvido para estimar os custos e AVAQs associados à doença falciforme em adultos e crianças, durante um horizonte temporal de toda a vida, sob a perspectiva do SUS. A análise comparou Siklos®, uma apresentação da hidroxiureia em comprimidos repartíveis, com a hidroxiureia em cápsulas de 500 mg atualmente disponível no SUS. Os resultados desta comparação resultaram em uma razão de custo-utilidade incremental de aproximadamente R\$ 6.500 por ano de vida ajustado por qualidade. Considerando o desfecho crises evitadas, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 3.300. A análise de sensibilidade determinística mostrou sensibilidade do modelo em relação a alguns parâmetros. No entanto, mesmo com a variação dos parâmetros em intervalos considerados amplos, o resultado não se localizou, em momento algum, acima do limite de disposição a pagar de três vezes o PIB per capita nacional. Já a análise probabilística demonstrou a robustez dos achados da avaliação econômica. De forma geral, o tratamento com Siklos® (hidroxiureia) mostrou-se muito custo-efetivo.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário estimou a população elegível por meio da metodologia de demanda aferida, considerando os pacientes atualmente em tratamento com hidroxiureia, em cápsulas de 500 mg, atualmente ativos no SUS. Assumiu-se uma participação de mercado com penetração gradual no mercado público nacional, o que gerou um impacto incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 71 milhões.

Considerações finais: Conclui-se que Siklos® (hidroxiureia) é uma opção terapêutica eficaz, segura e custo-efetiva, bioequivalente à apresentação em cápsulas de hidroxiureia que é um fármaco já bem estabelecido, sendo recomendado para o tratamento da doença falciforme. Ainda, na avaliação econômica, seu uso promoveu uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 6.500 por ano de vida ajustado por qualidade ganho e um impacto orçamentário incremental, acumulado em cinco anos, de R\$ 71 milhões. É importante ressaltar que o uso do medicamento apresentou redução de aproximadamente 62% no número de crises dolorosas agudas quando comparado a hidroxiureia em cápsulas de 500 mg.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	7
Lista de siglas e abreviações.....	10
Lista de tabelas.....	12
Lista de figuras	14
Lista de quadros	15
1. Contexto	16
1.1 Objetivo do parecer	16
1.2 Identificação da proposta.....	16
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	16
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia	18
2.1 Visão geral da doença	18
2.2 Epidemiologia.....	19
2.3 Complicações da doença.....	19
2.4 Diagnóstico.....	22
2.5 Impacto da doença.....	22
2.6 Tratamento.....	26
2.6.1 Histórico da incorporação de hidroxiureia.....	27
2.7 Necessidades médicas não atendidas.....	28
3. Descrição da tecnologia proposta.....	33
3.1 Posologia e modo de administração	33
3.2 Mecanismo de ação	35
3.3 Informações de mercado	35
3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	36
3.5 Posicionamento no mercado atual	36
4. Descrição das tecnologias alternativas	37
5. Evidências científicas.....	38
5.1 Questão do Estudo	38
5.1.1 Intervenção	38
5.1.2 População	38

5.1.3	Comparação	39
5.2	Estratégia de busca	39
5.2.1	Fontes de dados	39
5.2.2	Vocabulário controlado.....	39
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	41
5.4	Seleção e extração.....	42
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	42
5.4.2	Qualidade da evidência	43
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	43
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	44
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	58
5.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	60
5.6	Outras evidências científicas	63
6.	Avaliação econômica.....	65
6.1	Objetivo	65
6.2	Métodos	66
6.2.1	População de interesse	66
6.2.2	Perspectiva	66
6.2.3	Intervenção e comparadores	67
6.2.4	Desfechos considerados.....	68
6.2.5	Estrutura do modelo	68
6.2.6	Horizonte temporal	71
6.2.7	Taxa de desconto	71
6.2.8	Parâmetros clínicos	71
6.2.9	Parâmetros de utilidade.....	81
6.2.10	Parâmetros de custo	82
6.2.11	Análise de sensibilidade	86
6.3	Resumo das principais características do modelo	86
6.4	Resultados	87
6.4.1	Cenário base.....	87
6.4.2	Análise de sensibilidade determinística	90
6.4.3	Análise de sensibilidade probabilística	91
6.5	Limitações	93

7.	Impacto orçamentário.....	95
7.1	Objetivo	95
7.2	Métodos	95
7.2.1	Perspectiva	95
7.2.2	Intervenção e comparadores	95
7.2.3	Horizonte temporal	95
7.2.4	Definição de população de interesse	96
7.2.5	Participação de mercado.....	97
7.2.6	Definição do fluxo de pacientes ao longo dos anos	98
7.2.7	Custos	100
7.2.8	Análise de sensibilidade	101
7.3	Resumo das principais características do modelo	101
7.4	Resultados	102
7.4.1	Cenário base.....	102
7.4.2	Análise de cenários.....	103
8.	Considerações finais.....	105
9.	Referências bibliográficas	109
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – SIKLOS®	116
	ANEXO 2. PREÇO - SIKLOS®	117
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	119
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	120
	ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS	123
	ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	124
	ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	126
	ANEXO 8. TÁBUA DE MORTALIDADE POR DOENÇA FALCIFORME	127
	ANEXO 9. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – VALORES BASE E INTERVALOS DE VARIAÇÃO	130

Lista de siglas e abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimento Ambulatorial
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
AVC	Acidente vascular cerebral
CDA	Crise dolorosa aguda
cGMP	Guanosina monofosfatase cíclica
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
C_{máx}	Concentração máxima
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
C_{min}	Concentração mínima
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DHL	Desidrogenase láctica
DP	Desvio
DRC	Doença renal crônica
EA	Evento adverso
EC	Ensaio clínico
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
Hb	Hemoglobina
HbF	Hemoglobina fetal
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
ISPOR	The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LRA	Lesão renal aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço Fábrica
PMVG	Preço máximo de venda ao governo

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Masters.

QI	Quociente de inteligência
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
ROBINS-1	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
SF-36	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPMs
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
STA	Síndrome torácica aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
WHOQOL-Bref	<i>World Health Organization Quality of Life Bref</i>

Lista de tabelas

Tabela 1. Frequência de complicações da doença falciforme em pacientes brasileiros e de outros países.....	20
Tabela 2. Frequência de complicações da doença falciforme em pacientes adultos e pediátricos.	21
Tabela 3. Impacto da doença falciforme no Brasil.....	24
Tabela 4. Informações sobre a regularidade sanitária.....	33
Tabela 5. Resumo das características de hidroxiureia cápsulas de 500 mg.....	37
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.	38
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	40
Tabela 8. Estratégias de busca.	40
Tabela 9. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	42
Tabela 10. Estudos incluídos para análise.....	44
Tabela 11. Parâmetros farmacocinéticos de hidroxiureia comprimido.....	47
Tabela 12. EAs.	49
Tabela 13. Parâmetros laboratoriais.....	51
Tabela 14. Eventos clínicos e laboratoriais.	52
Tabela 15. Desfechos clínicos.....	55
Tabela 16. EAs de acordo com grupo de idade.....	57
Tabela 17. Classificação da qualidade da evidência.....	58
Tabela 18. Estudos incluídos para análise.....	60
Tabela 19. Parâmetros laboratoriais.....	63
Tabela 20. Desfechos clínicos.....	64
Tabela 21. Eventos agudos e crônicos incluídos no modelo.....	69
Tabela 22. Parâmetro demográficos.....	71
Tabela 23. Distribuição inicial dos pacientes por condição crônica.....	72
Tabela 24. Taxa anualizada de crise dolorosa aguda e síndrome torácica aguda.	73
Tabela 25. Efeito do tratamento (Siklos® vs. hidroxiureia) e probabilidades em 2 semanas.	73
Tabela 26. Risco relativo para condições agudas em pacientes com crise dolorosa aguda.	74
Tabela 27. Probabilidade basal de ocorrência de condições agudas.....	75
Tabela 28. Risco relativo para condições crônicas em pacientes com crise dolorosa aguda.	76
Tabela 29. Probabilidade basal de ocorrência de condições crônicas.....	77
Tabela 30. Aumento do risco de eventos agudos em pacientes com condições crônicas.	79

Tabela 31. Aumento do risco do surgimento de condições crônicas em pacientes com condições agudas.	79
Tabela 32. Aumento da mortalidade em pacientes com condições agudas e crônicas.	80
Tabela 33. Valores de utilidade por estado de saúde.	82
Tabela 34. Custo de aquisição de medicamentos.	83
Tabela 35. Custo de tratamento.	83
Tabela 36. Custo por evento agudo.	84
Tabela 37. Custo de manejo de eventos crônicos (custo por 2 semanas).	84
Tabela 38. Custo anual do tratamento de suporte.	85
Tabela 39. Custo anual do tratamento de suporte.	85
Tabela 40. Resumo das principais características do modelo.	86
Tabela 41. Resultado da análise de custo-efetividade - Adultos.	87
Tabela 42. Resultado da análise de custo-efetividade - Crianças.	88
Tabela 43. Resultado da análise de custo-efetividade – Pacientes com 2 anos ou mais.	89
Tabela 44. Série histórica de pacientes únicos em uso de hidroxiureia no SUS.	96
Tabela 45. Projeção da população elegível para o período entre 2024 e 2028.	97
Tabela 46. Participação de mercado estimada – Cenário base.	98
Tabela 47. Fluxo de pacientes - Cenário referência.	99
Tabela 48. Fluxo de pacientes - Cenário projetado.	100
Tabela 49. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento.	101
Tabela 50. Cenários de participação de mercado de Siklos® (hidroxiureia) no SUS.	101
Tabela 51. Resumo das principais características do modelo.	102
Tabela 52. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).	102
Tabela 53. Impacto orçamentário – Cenário de menor participação de mercado.	103
Tabela 54. Impacto orçamentário – Cenário de maior participação de mercado.	103

Lista de figuras

Figura 1. Divisão dos comprimidos de Siklos® (hidroxiureia).....	34
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	44
Figura 3. Bioequivalência em adultos.	46
Figura 4. Comparação de hidroxiureia comprimidos entre adultos e crianças.	47
Figura 5. Desfechos laboratoriais.	56
Figura 6. Tabela SIGTAP – Hidroxiureia 500 mg (por cápsula).	67
Figura 7. Representação esquemática da estrutura do modelo.	70
Figura 8. Diagrama de tornado.	90
Figura 9. Plano de custo-efetividade.....	92
Figura 10. Curva de aceitabilidade.	92
Figura 11. Comportamento linear do número de pacientes durante a série histórica.	97
Figura 12. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019.....	121

Lista de quadros

Quadro 1. Principais mensagens do Projeto de Adesão da Organização Mundial de Saúde. 31

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Siklos® (hidroxiureia) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Doença falciforme:

Tratamento de pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme.
--

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de Siklos® (hidroxiureia) no tratamento de pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme.

1.2 Identificação da proposta

☐ Incorporação

☒ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A doença falciforme compreende um conjunto de doenças hereditárias da hemoglobina (Hb), tais como anemia falciforme, a hemoglobinopatia SC e a S beta-talassemia. (1–4) No Brasil, estima-se que em 2019 foram diagnosticados 1.214 novos casos da doença através de triagem neonatal. Ainda, dados de algumas regiões do país indicam prevalência de até 3,9% em adultos. (5,6)

A doença falciforme está associada a sintomas agudos como dor, infecções e complicações crônicas, como danos a órgãos. (7,8) Tais complicações acontecem de maneira progressiva, podendo se iniciar logo no primeiro ano de vida do paciente, e estão associadas a morbidade e mortalidade precoce, além de impactar de forma negativa na qualidade de vida. (9–11)

Dado a gravidade da doença, seu tratamento adequado é de extrema relevância, o que já foi, inclusive, identificado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no

Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2010, a hidroxiureia, uma das principais terapias para doença falciforme, foi incorporada pela CONITEC para o tratamento dessa condição. (12) Entretanto, apesar de esforços do Ministério da Saúde, principalmente após a atualização do protocolo em 2013, apenas a apresentação em cápsulas de 500 mg estava disponível no mercado nacional até 2021. Assim, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença falciforme de 2018 contempla apenas essa apresentação do medicamento. (11,13–17)

A dose de hidroxiureia é determinada pelo peso do paciente, assim, pacientes de menor peso necessitam manipular a cápsula, diluindo-a em água para administração. (17–19) Esse tipo de manipulação pode, além de colocar em risco a saúde do paciente através do uso de subdoses ou superdoses, leva ao desperdício da dose, à exposição do cuidado ao fármaco e impacta negativamente na adesão ao tratamento. (13,14,20,21)

Nesse cenário atual em que apenas a cápsula de 500 mg encontra-se disponível, há uma necessidade médica não atendida referente à incorporação, no âmbito do SUS, de uma nova apresentação de hidroxiureia capaz de atender aos pacientes que necessitam de ajustes de dose para adequar o tratamento da doença falciforme ao seu peso. Nesse cenário, Siklos® (hidroxiureia), disponível na apresentação comprimido fracionáveis de 100 mg e de 1000 mg, apresenta-se como uma alternativa para o tratamento de pacientes com doença falciforme ≥ 2 anos, sendo ainda a primeira apresentação e único produto de hidroxiureia a contemplar a doença falciforme como indicação de bula no Brasil. (19)

Assim, o objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre eficácia, segurança e custo-efetividade para incorporação de Siklos® (hidroxiureia), sob a perspectiva do SUS, no tratamento da doença falciforme em pacientes com ≥ 2 anos.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

Doença falciforme é o termo utilizado para agrupar um conjunto de transtornos hemolíticos hereditários cuja principal característica é a presença de mutação pontual no gene que codifica a subunidade beta da Hb. Dentre as condições denominadas como doença falciforme estão a anemia falciforme, a hemoglobinopatia SC e a S beta-talassemia. (2–4)

A Hb A (normal) é formada por duas subunidades de globina alfa e duas subunidades de globina beta, sendo a última codificada pelo gene *HBB*. A doença falciforme ocorre quando há uma mutação em ambos os alelos de *HBB* e pelo menos um desses é o alelo mutante da HbS. (2) A mutação pode ser heterozigótica ou homozigótica. Na mutação heterozigótica há combinação entre a herança mutacional da HbS com outro defeito estrutural ou de síntese da Hb como SC, SD, SE, S beta-talassemia, S alfa-talassemia. Pacientes com herança heterozigótica (ou seja, com mutação no alelo mutante da HbS, mas com par de *HBB* normal) apresentam traço falciforme, mas não desenvolvem a doença falciforme. (2–4,17,22) Ainda, na doença falciforme há mutação homozigótica de sentido errado (missense), na qual uma glutamina com carga negativa é substituída por uma valina neutra na sexta posição da cadeia beta-polipeptídica da hemoglobina. Na maioria dos casos, a mutação homozigótica leva a anemia falciforme. . (2–4,17,22)

Como resultado de tal alteração genética, a HbS torna-se capaz de se converter em uma forma rígida quando desoxigenada, uma vez que pode polimerizar (equivalente a cristalizar). Assim, a HbS assume a forma de foice característica da condição. (2,22) Inicialmente esse processo é cíclico, com os eritrócitos falciformes alternando-se entre o formato bicôncavo considerado normal e a forma de foice quando em baixa pressão de oxigênio. Após alguns ciclos essa alternância cessa e os eritrócitos falciformes assumem a forma de foice permanentemente. Com isso, há aumento da hemólise e de eventos agudos denominados crise vaso-oclusiva (CVO). Todas as condições dentro do espectro de doença falciforme compartilham dessa mesma patofisiologia. (22) Entretanto, há grande variação nas manifestações clínicas da doença, uma vez que há fatores co-hereditários que podem tornar os sintomas mais graves ou até mesmo atenuá-los. (4)

2.2 Epidemiologia

Sabe-se que tanto a doença falciforme quanto a anemia falciforme são mais frequentes na África Subsaariana. (22) De fato, em revisão sistemática publicada em 2022, a prevalência ao nascer (considerando crianças com idade ≤ 1 ano) foi maior nos países da África Subsaariana, variando de 500 a 2.000 casos a cada 100 mil nascimentos e na América do Sul e Ilhas do Caribe (20 a 1.100 casos por 100 mil). Para os Estados Unidos e países da Europa essa prevalência foi ≤ 500 casos por 100 mil. (23)

Segundo dados de 2019 do Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde foram diagnosticados 1.214 casos de doença falciforme no Brasil através da triagem neonatal com o Teste do Pezinho, apenas naquele ano. (5) A mediana da idade em dias do recém-nascido na data da primeira consulta no mesmo ano foi de 43 dias, enquanto em 2020 foi de 54 dias. (24) Ainda, em estudo conduzido no estado do Mato Grosso do Sul, com dados coletados entre 2013 e 2017, identificou-se uma prevalência de 3,9% de doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio em tratamento em ambulatórios de hematologia do estado. (6)

Em termos de mortalidade, dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) coletados entre 2015 e 2019 indicam que a taxa bruta de mortalidade anual por doença falciforme foi de 0,32 óbitos a cada 100 mil habitantes para a população geral. (25) Em outro estudo conduzido na mesma base de dados e que considerou dados coletados entre 2000 e 2019 para estimar a mortalidade de doença falciforme em crianças e adolescentes, a taxa de mortalidade padronizada pela população global foi de 0,20 óbitos por 100 mil pessoas-ano. (26)

2.3 Complicações da doença

Uma vez que a doença falciforme é multisistêmica, qualquer órgão pode ser afetado. (27) As complicações da doença falciforme podem ser divididas em agudas e crônicas, e ambas possuem origem na vasoclusão causada pelos eritrócitos falciformes. Os eritrócitos falciformes se aderem aos leucócitos imobilizados no endotélio, o que provoca isquemia do tecido, oclusão microvascular e crise vasoclusiva. Essa vasoclusão leva a inflamação, isquemia, dano endotelial, ativação da adesão molecular e do sistema de coagulação. Entre as complicações agudas estão a dor (crise vasoclusiva aguda), infecções, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico agudo

e priapismo. Já entre as complicações crônicas estão a dor crônica, acidente vascular cerebral, úlceras nas pernas, hipertensão pulmonar, retinopatia, insuficiência renal e necrose avascular de quadris e ombros. (7,8,28)

Em estudo transversal conduzido em diversos países, inclusive no Brasil, em pacientes com doença falciforme com >6 anos, as frequências de complicações entre pacientes brasileiros e pacientes de outros países foi significativamente diferente ($p\text{-valor}<0,05$), com maiores proporções para os pacientes oriundos do Brasil em todas as complicações avaliadas (Tabela 1). (29)

Tabela 1. Frequência de complicações da doença falciforme em pacientes brasileiros e de outros países.

%	Pacientes brasileiros	Pacientes de outros países
Febre	85	61
Infecção	79	51
Necessidade de transfusão e sangue	74	39
Problemas nas articulações	70	54
Edema ou dores dos dedos	58	32
Dor no peito	55	40
Cálculos na vesícula	43	20
Problemas/danos pancreáticos	36	19
Problemas na visão	31	19
Acidente vascular cerebral	13	7
Problemas/danos hepáticos	13	9
Problemas/danos renais	13	8
Priapismo	10	7

Fonte: Pinto, 2022. (29)

Em estudo de carga da doença, outras complicações crônicas e agudas da doença falciforme foram consideradas de acordo com a presença em adultos e crianças (Tabela 2). (27)

Tabela 2. Frequência de complicações da doença falciforme em pacientes adultos e pediátricos.

%	Adultos	Crianças
Complicações agudas		
Vasoclusão	75,0	59,5
Síndrome pé-mão	0,0	25,0
Infecções	32,0	50,0
Sequestro esplênico	2,0	34,9
Sequestro hepático	0,1	2,0
Colelitíase	35,4	27,0
Trombose venosa profunda	10,0	2,0
Síndrome torácica aguda	30,0	55,0
Priapismo	26,0	12,9
Acidente vascular cerebral	14,5	10,0
Osteonecrose	13,5	1,6
Complicações crônicas		
Colicistite crônica calculosa	62,0	18,9
Complicações cardíacas	15,8	2,6
Doença renal crônica (com insuficiência)	4,0	0,1
Doença renal crônica (sem insuficiência)	38,9	20,0
Doença hepática crônica	17,0	8,1
Úlceras nas pernas	17,8	0,7
Osteoporose	24,5	10,0
Hipertensão pulmonar	10,0	1,0
Priapismo recorrente	15,0	6,9
Retinopatia	37,2	5,0

Fonte: Silva-Pinto, 2022. (27)

É importante destacar que a crise vasclusiva é a complicação mais comum da doença falciforme. Apesar de sua frequência ser variável e imprevisível, a maioria dos pacientes com doença falciforme apresenta crise vasclusiva em algum ponto da vida. Clinicamente, a crise vasclusiva se caracteriza por uma dor excruciante, que normalmente acontece subitamente, mas que pode ser início gradual em alguns casos. (30) Dados nacionais indicam que a prevalência de pelo menos uma crise vasclusiva em um período de um ano em pacientes brasileiros com doença falciforme é de 87,7% e que o número médio de crises é de 4 crises por ano (desvio padrão [DP]: 4,6). (31) A literatura aponta, que as crises vasclusivas estão associadas a complicações da doença falciforme, inclusive dano ao órgão e morbidade, além de mortalidade. (27,32)

2.4 Diagnóstico

Segundo o PCDT da doença falciforme, publicado em 2018, na Atenção Básica, o diagnóstico precoce da doença falciforme se dá pela triagem neonatal através do Teste do Pezinho. Para adultos e crianças que não tiveram acesso à essa triagem, o SUS oferece exame de eletroforese da Hb na Atenção Básica e na rotina pré-natal. (17)

Ainda, esse documento sinaliza que a eletroforese por focalização isoelétrica e a cromatografia líquida de alta resolução podem ser utilizadas para diagnóstico da doença falciforme na triagem neonatal. Se a cromatografia líquida de alta resolução for o exame de escolha para triagem neonatal, os casos alterados devem ter confirmados por eletroforese por focalização isoelétrica. (17)

2.5 Impacto da doença

Conforme mencionado, a doença falciforme leva a diversas complicações pela hemólise grave e pela vasclusão, que causam dentre outras manifestações clínicas, as crises dolorosas agudas. (22) Tais manifestações possuem consequência direta na qualidade de vida de pacientes, comprometendo-a fortemente, além de impactar indiretamente nos cuidadores, perda de dias de trabalho além de causar tensões nas relações. (7,8,22,33) De fato o impacto dos sintomas e das complicações da doença falciforme na qualidade de vida e no bem-estar emocional é bem reconhecido pela maioria dos profissionais de saúde. (10)

Em estudo transversal conduzido em pacientes adultos com doença falciforme atendidos em ambulatório especializado no Brasil (HEMOMAR), foi observado importante comprometimento do componente físico (que é uma medida resumo do instrumento) e do domínio físico do instrumento de qualidade de vida *36-Item Short Form Survey (SF-36)*⁷, com médias de 48,19 (desvio padrão [DP]: 21,51) e 30,75 (DP: 42,65), respectivamente, indicando um maior comprometimento da qualidade de vida para o domínio físico. Além disso, 32,74% dos pacientes reportaram já ter percebido algum tipo de preconceito, e tais pacientes apresentaram também resultados significativamente piores nos componentes físico e mental do questionário, o que indica que a percepção do preconceito, associado à redução de qualidade de vida provocada pela doença tem um impacto negativo e pode levar ao isolamento social. (34)

Outro estudo nacional, conduzido com pacientes da Fundação Hemominas, avaliou a qualidade de vida dos pacientes com doença falciforme através do *World Health Organization Quality of Life Bref (WHOQOL-Bref)*⁸. Nesse estudo a média do questionário foi de 71,5 pontos, com os domínios físico (média de 61,5 pontos) e mental (média de 59,0 pontos) apresentando maior impacto, com menores médias. (35)

Pacientes com doença falciforme podem ainda sofrer complicações neurológicas que impactam no seu desenvolvimento cognitivo. A literatura aponta que crianças com anemia falciforme apresentam desenvolvimento cognitivo inferior a crianças sem a doença. (36) De fato, em estudo conduzido no Brasil, as médias dos escores de quociente de inteligência (QI) Total, QI Verbal e QI de Execução foram significativamente maiores para pacientes com anemia falciforme que para o grupo controle sem a doença:

- QT Total – pacientes: 90,95; controles: 113,97 (p-valor<0,001);
- QI Verbal - pacientes: 91,41; controles: 112,31 (p-valor<0,001);
- QI de Execução - pacientes: 92,34; controles: 113,38 (p-valor<0,001). (36)

⁷ Questionário composto por 36 itens que englobam oito componentes (capacidade funcional, estado de saúde, dor, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, vitalidade e saúde mental). Seu escore varia de zero a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde. Ainda, o SF-36 possui duas medidas resumo, o componente físico e o componente mental. (94)

⁸ Questionário resumido composto por 26 questões, sendo duas gerais e as demais representando domínios físico, social, psicológico e ambiental. Todas as questões são apresentadas em uma escala de cinco pontos que variam de um (pior qualidade de vida) a cinco (melhor qualidade de vida). O escore total de cada domínio é convertido em uma escala de zero a 100, com menores valores indicando pior qualidade de vida. (35)

A doença falciforme também está associada a elevado custo para a sociedade, além de representar uma carga financeira negativa para os pacientes e familiares, tanto pelo consumo de recursos quanto pela demanda de cuidados de rotina. (37)

Em estudo conduzido por Silva-Pinto *et al.*, 2022 (27), que estimou os custos da doença falciforme no Brasil, sob a perspectiva da sociedade, os custos anuais totais com a doença foram de 413.639.180 USD ou 1,6 bilhões de BRL. Os custos diretos incluíram complicações crônicas e agudas e o cuidado padrão, totalizando 123 milhões de USD (479 milhões de BRL). Os custos indiretos foram responsáveis por cerca de 290 milhões de USD (1,1 bilhões de BRL), incluindo morte prematura e anos de vida com incapacidade (Tabela 3). Tais achados incidam a importante carga econômica da doença na perspectiva da sociedade brasileira. (27)

Tabela 3. Impacto da doença falciforme no Brasil.

	Adultos	Crianças
Custos médicos diretos (USD)		
Padrão de cuidado	40.390.236	27.642.008
Complicações crônicas	16.924.650	3.265.344
Colicistite crônica calculosa	2.007.717	778.947
Doença renal crônica (sem insuficiência)	971.686	635.831
Retinopatia	702.177	120.118
Osteoporose	849.807	441.458
Úlceras nas pernas	2.393.783	119.811
Doença hepática crônica	387.639	235.071
Complicações cardíacas	883.063	184.945
Priapismo recorrente	750.086	439.141
Hipertensão pulmonar	588.278	74.872
Doença renal crônica (com insuficiência)	7.390.414	235.150
Complicações agudas	13.105.040	19.703.765
Vasoclusão	11.400.410	11.510.960
Síndrome pé-mão	0	4.836.538

Infecções	824.297	1.639.227
Sequestro esplênico	21.338	473.897
Sequestro hepático	738	18.790
Colelitíase	120.495	116.968
Trombose venosa profunda	63.408	16.140
Síndrome torácica aguda	378.095	882.221
Priapismo	92.231	58.241
Acidente vascular cerebral	165.094	144.910
Osteonecrose	38.933	5.873
TCTH	1.340.671	1.109.101
Custo total	123.480.816	
Anos de vida ajustados por incapacidade	22.691	18.044
Anos de vida vividos com incapacidade	5.984	7.627
Anos de vida perdidos	16.706	10.417
Custos indiretos (USD)	168.284.496	121.873.869
Custo total (USD)	290.158.365	
Custo total (USD)	413.639.180	

Fonte: Silva-Pinto, 2022. (27) TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Em outro estudo que avaliou os custos das complicações relacionadas à doença falciforme no Brasil em 2018, o custo médio total por visita a emergência por exacerbação da anemia foi de 321,87 USD por visita, enquanto por dano ao órgão (a segunda causa de visita mais dispendiosa) foi de 236,40 USD. Para o custo das hospitalizações, o dano ao órgão crônico e a dor por vasoclusão que apresentaram maiores valores, com médias de 2.176,40 USD por hospitalização e de 1.436,40 USD por admissão, respectivamente. (38)

2.6 Tratamento

O objetivo do tratamento da doença falciforme é reduzir as complicações relacionadas à doença. (39) De modo geral, o manejo da doença inclui o uso de hidroxiureia, ácido fólico, transfusão de sangue, quelante de ferro, antibioticoterapia, vacinação e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Até o momento, apenas o transplante configura uma alternativa com intenção curativa mas atende apenas uma pequena parte dos pacientes. Hidroxiureia e transfusão de sangue são então as principais alternativas terapêuticas. (27)

No âmbito do SUS, a doença falciforme apresenta um PCDT publicado em 2018. De acordo com o documento, as opções terapêuticas disponíveis para os pacientes são: hidroxiureia cápsulas de 500 mg, fenoximetilpenicilina potássica, benzilpenicilina benzatina e estolato de eritromicina, além de transplante alogênico aparentado mieloblástico de células-tronco hematopoéticas (sangue de cordão umbilical, sangue periférico ou medula óssea). (17)

Fenoximetilpenicilina potássica, benzilpenicilina benzatina e estolato de eritromicina são utilizados na prevenção de infecções. Já o TCTH é uma terapia não medicamentosa, sendo o único tratamento curativo para doença falciforme. São elegíveis a esse tratamento pacientes com diagnóstico de doença falciforme tipo S homozigoto ou tipo S beta talassemia (Sbeta), em uso de hidroxiureia e com pelo menos uma das seguintes condições: alteração neurológica devida a acidente vascular encefálico, com alteração neurológica que persista por mais de 24 horas ou alteração de exame de imagem; doença cerebrovascular associada a doença falciforme; >2 crises vasclusivas (inclusive síndrome torácica aguda) graves no último ano; >1 episódio de priapismo; presença de >2 anticorpos em pacientes sob hipertransfusão ou um anticorpo de alta frequência; e osteonecrose em mais de uma articulação e que tenham um irmão HLA compatível. (17)

A hidroxiureia é indicada para a prevenção de crises e complicações e é a terapia medicamentosa disponível mais eficaz para a doença, segundo sinalizado no documento. Os critérios de elegibilidade para essa terapia são: eletroforese de hemoglobina compatível com o diagnóstico de DF: Hb SS, SC, SD ou SBetaTal, idade partir de nove meses⁹, possibilidade de comparecer a reavaliação periódica, beta-HCG sérico negativo para mulheres em idade

⁹ É permitido a prescrição de hidroxiureia em pacientes com pelo menos nove meses se além dos critérios de inclusão houver dactilite no primeiro ano de vida; concentração de Hb >7 g/dL (média de três valores fora de evento aguda) ou contagem de leucócitos >20.000/mm³ (média de três valores fora de evento aguda)

reprodutiva e ter apresentado pelo menos uma das complicações listadas a seguir nos últimos 12 meses. As complicações são: ≥ 3 episódios de crises vasclusivas com necessidade de atendimento médico, dois episódios de síndrome torácica aguda, um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente; necrose isquêmica óssea; insuficiência renal; proteinúria de 24 horas ≥ 1 g; anemia grave e persistente ($Hb < 6$ g/dL em três dosagens no período de três meses); desidrogenase láctica (DHL) elevada duas vezes acima do limite superior nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do limite superior no adulto; alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 cm/s; retinopatia proliferativa; ou quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s). (17)

É importante destacar que a hidroxiureia disponível através do PCDT é a na forma farmacêutica cápsula, com dose de 500 mg. A dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em 5 mg/kg/dia a cada quatro semanas até dose máxima de 35 mg/kg/dia ou ocorrência de toxicidade hematológica ou outros eventos adversos (EAs). Para crianças, é recomendada a manipulação da cápsula através da sua dissolução em 10 mL de água filtrada ou destilada, obtendo-se a concentração de 50 mg/mL e, a partir daí, calculando-se a dose correta e realizando a administração através de uma seringa descartável. Essa preparação possui validade de seis meses em temperatura ambiente. Além disso, o documento sinaliza que a hidroxiureia é um fármaco citotóxico e por isso é recomendado que sua manipulação seja realizada em farmácias de manipulação, de acordo com as boas práticas. (17)

2.6.1 Histórico da incorporação de hidroxiureia

No PCDT de 2010 para doença falciforme, a hidroxiureia já é mencionada como opção terapêutica para os pacientes elegíveis no SUS. Esse documento avalia a apresentação em cápsulas desse fármaco. (12)

Em 2013, através a Portaria nº27 de 12 de junho de 2013, a CONITEC publicou a decisão de incorporar a hidroxiureia ao tratamento de crianças com doença falciforme no SUS. Tal portaria não cita dose ou forma farmacêutica desse produto, referenciando o Relatório de Recomendação (14) para maiores detalhes. (13)

No Relatório de Recomendação da CONITEC (14) de 2013, a demanda interna deu-se pela apresentação de hidroxiureia cápsulas de 100 mg, para melhor atender aos pacientes pediátricos, sendo sinalizado que só havia disponível no país a apresentação em cápsulas de 500

mg para uso em adultos. Ainda, a CONITEC indicou que a apresentação em cápsulas de 500 mg não seria a mais adequada para uso em crianças, uma vez que demandava a diluição do conteúdo da cápsula o que poderia acarretar desperdício de dose, manipulação do tratamento no domicílio e erros na dose administrada. Assim, nesse mesmo documento a CONITEC reforça a necessidade da disponibilidade de um produto de 100 mg, apresentando alternativas para tentar adquiri-lo no contexto do SUS, como importação via organismo internacional e produção por laboratório oficial. (14)

Em outro documento do Ministério da Saúde, publicado em 2014, foi sinalizado que havia movimentos reivindicando a produção de hidroxiureia em doses de 100 mg e 200 mg em muitos países, assim como a sua formulação líquida, com o objetivo de facilitar a administração. Nesse mesmo documento, é informado que o Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde estava atuando na questão, uma vez que havia uma tendência de reduzir ainda mais a idade inicial de indicação de hidroxiureia, sendo seu uso até aquele momento indicado para crianças a partir dos três anos. (40) Entretanto, dado que o PCDT mais recente (2018) (17) só apresenta hidroxiureia cápsulas de 500 mg acompanhado de recomendações sobre a manipulação, é muito provável que tais tentativas não tenham logrado sucesso. Além disso, não se encontram disponíveis na Tabela SIGTAP forma farmacêutica oral 100 mg e, desta forma, não é disponibilizada ao público.

2.7 Necessidades médicas não atendidas

A doença falciforme é uma doença monogênica, capaz de debilitar progressivamente os pacientes através de episódios agudos e complicações crônicas que ameaçam à vida. Sua carga clínica elevada leva a importante morbidade e mortalidade precoce, além de impactar de forma negativa na qualidade de vida. (9,10) As dores secundárias à vasclusão, características da doença, são um dos sintomas mais comuns, e se manifestam logo no primeiro ano de vida, acompanhando o paciente ao longo da vida tendo sua frequência aumentada com o envelhecimento. (11) Por isso, é necessário que os pacientes recebam tratamento adequado, na dose certa com o objetivo de reduzir o impacto dos sintomas, controlando a dor e maiores complicações e aumentando a qualidade de vida dos pacientes. (33)

Atualmente no SUS, a hidroxiureia é o único tratamento disponível para a prevenção de crises e complicações, sendo sinalizada no PCDT como a terapia medicamentosa mais eficaz para a

doença. (17) Mesmo reconhecendo a relevância dessa terapia, apenas a apresentação em cápsulas de 500 mg está disponível, o que demanda a manipulação da cápsula para adequação da dose diária no caso de crianças que necessitam de doses menores (definida pelo peso do paciente). (17) Em 2013, houve tentativas de disponibilizar a dose de 100 mg, contudo, não havia disponibilidade no mercado. (13,14)

A necessidade de manipulação da cápsula para adequação a dose do paciente com doença falciforme apresenta importantes limitações, algumas já apontadas pela CONITEC em documentos passados, como: necessidade de um ambiente adequado para esse processo, como farmácias de manipulação, uma vez que se trata de um fármaco citotóxico, potencial manipulação domiciliar do medicamento, desperdício de dose e erros na dose administrada. (13,14)

Em estudo conduzido no ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte que avaliou as estratégias de prescrição da preparação sólida do medicamento para o uso em pacientes pediátricos com doença falciforme (n=43 prescrições) em 2018, observou-se que metade dos pacientes utilizavam a técnica de diluição do medicamento em água, enquanto metade dos pacientes usavam a recomendação de estratégia posológica intermitente (uso da dose semanal com intervalos de dias). O processo de diluição foi realizado com diferentes recomendações de preparo e em domicílio, e com descarte na rede de esgoto. Foi identificada também a administração de dose incorreta em um dos pacientes avaliados. Tais achados indicam que há desperdício da dose (quando a técnica de diluição foi utilizada), potencial subtratamento (quando a estratégia intermitente foi aplicada), além de riscos de erros de administração e risco aos responsáveis que manipulam o medicamento sem treinamento e equipamento adequados. (21)

É importante destacar que a necessidade de adequação da dose pela manipulação ou adoção de estratégias alternativas influencia negativamente na adesão ao tratamento com hidroxiureia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) promove o termo “adesão” para uso no contexto de doenças crônicas como sendo “a extensão em que o comportamento de uma pessoa – no que diz respeito a administrar o medicamento, seguir uma dieta e/ou realizar mudanças no estilo de vida – corresponde às recomendações acordadas com o prestador de cuidados em saúde” e, comprovando a relevância do assunto, em 2003, declarou a não adesão ao tratamento médico como uma das principais preocupações de saúde pública. (41) As principais mensagens do Projeto de Adesão da OMS estão apresentadas no Quadro 1. (41)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Masters.

Quadro 1. Principais mensagens do Projeto de Adesão da Organização Mundial de Saúde.

- **A baixa adesão ao tratamento de doenças crônicas é um problema mundial de magnitude marcante.**

A taxa de adesão à terapia de longo prazo para doenças crônicas em média nos países desenvolvidos é de 50%. Nos países em desenvolvimento, as taxas são ainda mais baixas. É inegável que muitos pacientes sentem dificuldade em seguir as recomendações de tratamento.

- **O impacto da fraca adesão cresce à medida que a carga de doenças crônicas cresce mundialmente.**
- **As consequências da baixa adesão às terapias de longo prazo são desfechos desfavoráveis em saúde e aumentam os custos de cuidados de saúde.**

A baixa adesão a terapias de longo prazo compromete gravemente a eficácia do tratamento tornando este um problema crítico na saúde da população, tanto do ponto de vista da qualidade de vida, como de economia da saúde. As intervenções destinadas a melhorar a adesão proporcionam um retorno positivo significativo sobre o investimento.

- **A melhora na adesão também aumenta a segurança dos pacientes.**

Como a maioria dos cuidados necessários para condições crônicas é baseada na autogestão do paciente (geralmente exigindo multiterapias complexas), há vários riscos potenciais para o paciente se ele não for adequadamente suportado pelo sistema de saúde.

- **A adesão é um modificador importante da eficácia do sistema de saúde.**

A mensuração dos desfechos em saúde só pode ser avaliada em precisão se as taxas de adesão forem utilizadas, além da eficácia.

- **O aumento da eficácia de intervenções em adesão pode ter um impacto muito maior sobre a saúde da população do que qualquer melhoria em tratamentos médicos específicos.**

Estudos mostram significativa economia de custos e aumento na eficácia das intervenções de saúde atribuíveis a intervenções de baixo custo para melhora da adesão. Sem um sistema que aborde os determinantes da adesão, os avanços na tecnologia biomédica vão deixar de realizar o seu potencial para reduzir a carga de doenças crônicas. O acesso à medicação é necessário, mas não suficiente por si só para o tratamento com sucesso da doença.

- **Os pacientes precisam de ser apoiados, e não culpados.**

Apesar das evidências em contrário, continua a haver uma tendência para se concentrar em fatores relacionados aos pacientes como as causas dos problemas de adesão, ao invés da negligência relativa de determinantes relacionadas ao sistema provedor de saúde. Estes últimos fatores, que compõem o ambiente de cuidados de saúde, têm um efeito importante sobre a adesão.

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2003. (41)

Incluindo o contexto específico da doença falciforme, dentre os fatores que afetam a adesão ao tratamento estão a complexidade do tratamento, o tempo despendido por dia com o tratamento, os métodos de administração, as habilidades de cuidado dos cuidadores e os conhecimentos sobre o tratamento. (20,21) Assim, pode-se afirmar que hoje, o uso de hidroxiureia em cápsulas de 500 mg disponível do SUS por pacientes com doença falciforme que necessitam de ajuste da dose pode representar uma barreira a adesão ao tratamento, o que impacta diretamente nos objetivos terapêuticos. Destaca-se que uma maior adesão ao tratamento com hidroxiureia está associada a menor frequência de episódios de dor, maior capacidade física, menor fadiga, maior mobilidade e menor impacto da dor, o que finalmente leva a melhor qualidade de vida. Além disso, maior adesão está associada a menor ansiedade, maior capacidade social e melhor resposta emocional. (42)

A literatura aponta que a falta de forma farmacêutica que atenda a população pediátrica é uma barreira à adesão. (43) Ainda, médicos brasileiros reportaram que cerca de 56,7% dos pacientes não usam o tratamento para doença falciforme na dose adequada, ou esquecem de administrar suas doses o tempo todo. (44)

Nesse cenário, a apresentação de hidroxiureia em comprimidos é uma alternativa capaz de atender tanto adultos quanto crianças e adolescentes com doença falciforme. Em estudo que avaliou fatores que influenciam a adesão ao tratamento com hidroxiureia, o uso de comprimidos esteve significativamente associado a maior adesão quando comparado a formulações líquidas. (45)

Assim, Siklos® (hidroxiureia), disponível na apresentação comprimidos fracionáveis de 100 mg e de 1000 mg, apresenta-se como uma alternativa para o tratamento de pacientes com ≥ 2 anos doença falciforme no SUS. (19,46) Destaca-se que apesar do uso de hidroxiureia estabelecido como padrão de tratamento na literatura para doença falciforme (11,16), Siklos® (hidroxiureia) é a primeira formulação desse fármaco disponível no Brasil com registro para essa indicação. (19)

3. Descrição da tecnologia proposta

Siklos® (hidroxiureia) possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2021 (Tabela 4) com indicação para prevenção de crises dolorosas vasocclusivas recorrentes incluindo a síndrome aguda do tórax em adultos, adolescentes e crianças com mais de dois anos de idade que sofrem de Síndrome de Células Falciformes sintomática. (19,46)

Tabela 4. Informações sobre a regularidade sanitária.

Produto	Nº de registro	Data da publicação do registro	Validade do registro
Siklos® (hidroxiureia)	194530001	03/11/2014	11/2031

Fonte: Ministério da Saúde, 2023. (46)

No cenário internacional, Siklos® (hidroxiureia) está registrado desde 2017 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para redução da frequência de crises dolorosas e redução da necessidade de transfusões em pacientes adultos e pediátricos com pelo menos dois anos de idade, com doença falciforme com crises dolorosas moderadas a graves recorrentes. (47) Já na *European Medicines Agency* (EMA) essa terapia possui registro desde 2007 para a mesma indicação da ANVISA. (48)

3.1 Posologia e modo de administração

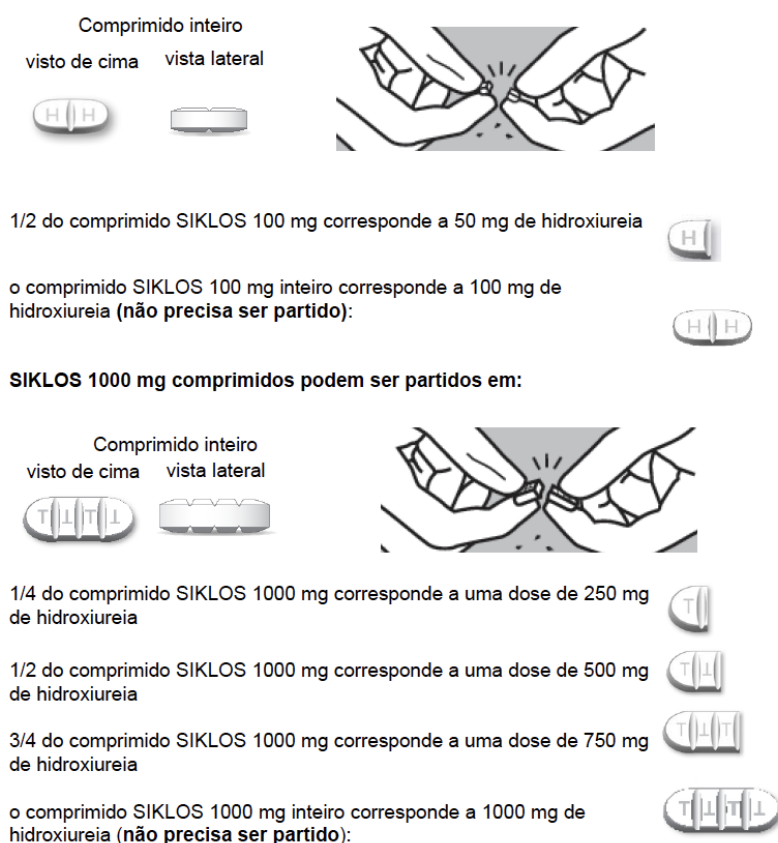
A posologia de Siklos® (hidroxiureia) deve ser baseada no peso corporal do paciente, com dose inicial de 15 mg/kg e dose habitual entre 15 e 30 mg/kg de peso corporal/dia. A dose deve ser mantida enquanto o paciente apresentar resposta ao tratamento. Em caso de ausência de resposta, caracterizada por recorrência de crises ou ausência de diminuição da frequência das crises, a dose diária pode ser aumentada em incrementos de 2,5 a 5 mg/kg de peso corporal/dia. Em circunstâncias excepcionais, pode-se utilizar uma dose de 35 mg/kg de peso corporal/dia desde que haja monitorização rigorosa. (19)

Siklos® (hidroxiureia) apresenta-se como comprimido, disponível nas doses de 100 mg e 1000 mg. Destaca-se ainda que o comprimido de Siklos® (hidroxiureia) 1000 mg possui três linhas de separação que podem ser quebrados para obtenção de doses de 250 mg ao se partir o comprimido em partes iguais. Já o comprimido de 100 mg possui uma linha de separação que

permite a quebra em duas partes, cada uma com concentração de 50 mg do fármaco (Figura 1). (19)

De acordo com a dose individual prescrita, o comprimido de Siklos® (hidroxiureia) pode ser ingerido integralmente ou parcialmente (metade ou um quarto) uma vez ao dia, preferencialmente antes do café da manhã e com um copo de água ou pequena quantidade de alimento, se necessário. para pacientes que não conseguem engolir comprimidos, pode-se realizar a desintegração imediatamente antes da administração com uma pequena quantidade de água em uma colher de chá. Assim que o comprimido estiver desintegrado, seu conteúdo deve ser engolido imediatamente, podendo ser adicionada uma gota de xarope ou ser misturado a alimentos para disfarçar um possível amargor. (19)

Figura 1. Divisão dos comprimidos de Siklos® (hidroxiureia).



Fonte: Masters Speciality Pharma Ltda., 2022. (19)

3.2 Mecanismo de ação

Ainda não há conhecimento completo sobre todos os mecanismos de ação de Siklos® (hidroxiureia). Entretanto, um dos seus mecanismos de ação leva a aumentadas concentrações de Hb fetal (HbF) em pacientes com células falciformes. Esse tipo de Hb possui interferência na polimerização de HbS, o que impere a falciformação das Hb, reduzindo a vasclusão e hemólise. Estudos recentes indicaram que Siklos® (hidroxiureia) está associado ao aumento da formação de óxido nítrico. Esse achado indica que o óxido nítrico estimula a produção de guanosina monofosfatase cíclica (cGMP), que ativa uma proteína quinase e aumenta a produção de HbF. Adicionalmente, outros mecanismos conhecidos pelo qual Siklos® (hidroxiureia) pode potencialmente atuar na Síndrome de Células Falciformes são a redução de neutrófilos, o aumento do teor de água dos glóbulos vermelhos, o aumento da deformabilidade das células falciformes e a adesão alterada dos glóbulos vermelhos ao endotélio. (19)

3.3 Informações de mercado

Segundo base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial foi realizado depósito de pedido nacional de patente para Siklos® (hidroxiureia) sob o título “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO HIDROXIUREIA PARA O USO NO TRATAMENTO DE ANEMIA CRÔNICA GRAVE” em 28 de fevereiro de 2020, sendo publicado em 03 de novembro de 2021. O número do pedido foi BR 11 2021 016753 6 A2. Entretanto, a concessão de patente ainda não foi realizada e não há uma data de validade definida. (49)

Segundo dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, o preço de fábrica sem impostos de Siklos® (hidroxiureia) 100 mg é de 195,46 BRL e o de Siklos® (hidroxiureia) 1000 mg é de 977,31 BRL. (50)

O custo de aquisição de Siklos® (hidroxiureia) se baseou no preço máximo de venda ao governo (PMVG), conforme a lista da CMED, de março de 2023. Foi considerada a incidência de 18% de ICMS. Desta forma, o preço ora proposto para incorporação foi de R\$ 215,27 e R\$ 1.076,33 para as apresentações de 100 mg, contendo 60 comprimidos, e 1000 mg, contendo 30 comprimidos, respectivamente.

3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Não foram identificadas avaliações de por Siklos® (hidroxiureia) agências internacionais de ATS do Reino Unido, Canadá, Austrália, Escócia e França. Apesar disso, a literatura aponta que hidroxiureia é reembolsada, pelo menos parcialmente, na Inglaterra, na França e na Espanha. (51)

3.5 Posicionamento no mercado atual

A *American Society of Hematology* publicou em 2020 alguns *guidelines* com orientações específicas para manejo da dor, para o tratamento da doença cerebrovascular e para o TCTH em pacientes com doença falciforme. Nessas publicações, hidroxiureia é citada como terapia padrão para esses pacientes, podendo ser considerada inclusive como uma alternativa a transfusão e sangue. Entretanto, não são feitas especificações quanto a forma farmacêutica. (11,15,16)

4. Descrição das tecnologias alternativas

O PCDT de Doença Falciforme contempla a hidroxiureia cápsulas de 500 mg como tratamento para essa doença. (17) Uma vez que Siklos® (hidroxiureia) trata-se de uma nova forma farmacêutica, com doses diferentes das disponíveis no SUS e coberta por esse PCDT, a hidroxiureia cápsulas de 500 mg é o comparador mais adequado. Na tabela abaixo estão descritas as principais características desse produto. Destaca-se que o registro dessa apresentação de hidroxiureia não contempla a indicação de doença falciforme. (18)

Tabela 5. Resumo das características de hidroxiureia cápsulas de 500 mg.

Forma farmacêutica	Indicação	Contraindicação
Cápsulas de 500 mg	Tratamento de leucemia mielocítica crônica resistente e melanoma. Podendo ser também utilizada em combinação com radioterapia para o tratamento de carcinoma de células escamosas primárias (epidermóides) de cabeça e pescoço (excluindo os lábios) e carcinoma de colo uterino	Pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia à hidroxiureia ou a qualquer outro componente da formulação

Fonte: Blau Farmacêutica S.A., 2022. (18)

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com doença falciforme com ≥ 2 anos
I - Intervenção	Siklos® (hidroxiureia)
C - Comparação	Hidroxiureia cápsulas
O - Desfechos	Primários: crise vasclusiva, síndrome torácica aguda e segurança Secundários: hospitalizações, transfusões, níveis de Hb e HbF e qualidade de vida relacionada à saúde Exploratórios: parâmetros farmacocinéticos
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de farmacocinética

Fonte: elaboração própria. Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal.

Pergunta: Siklos® (hidroxiureia) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme quando comparado a hidroxiureia em cápsulas?

5.1.1 Intervenção

Siklos® (hidroxiureia).

5.1.2 População

Pacientes com doença falciforme com idade ≥ 2 anos.

5.1.3 Comparação

Hidroxiureia em apresentação de cápsulas de 500 mg.

Segundo o PDCT da Doença Falciforme publicado em 2018, hidroxiureia em cápsulas de 500 mg é a alternativa disponível para o tratamento de pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme. Além disso, por apresentar o mesmo fármaco em forma farmacêutica diferente da pleiteada, esse foi considerado o comparador mais adequado. (17)

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos (ECs), estudos observacionais e estudos de farmacocinética comparados que avaliaram Siklos® (hidroxiureia) no tratamento de pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2023 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 8.

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia		Linha da Intervenção	
PUBMED	("Anemia, Sickle Cell"[Mesh] OR "Anemia, Sickle Cell" OR "Sickle Cell Disease" OR "Anemias, Sickle Cell")		("Hydroxyurea"[Mesh] OR "Hydroxyurea" OR "Hydroxycarbamid" OR "siklos")	
LILACS	("Anemia Falciforme" OR "Anemia, Sickle Cell" OR "Anemia de Células Falciformes" OR "Doença Falciforme")		("Hidroxiureia" OR "Hydroxyurea" OR "Hidroxiurea" OR "Hidroxicarbamida" OR "Siklos")	
CRD	(Anemia, Sickle Cell OR Sickle Cell Disease OR Anemias, Sickle Cell)		(Hydroxyurea OR Hydroxycarbamid OR siklos)	
BIBLIOTECA COCHRANE	#1	MeSH descriptor: [Anemia, Sickle Cell] explode all trees	#4	MeSH descriptor: [Hydroxyurea] explode all trees
	#2	"Sickle Cell Disease" OR "Anemias, Sickle Cell"	#5	"Hydroxycarbamid" OR "Siklos"
	#3	#1 OR #2	#6	#4 OR #5
EMBASE	('sickle cell anemia':ab,ti OR 'sickle cell disease':ab,ti)		('hydroxyurea':ab,ti OR 'siklos':ab,ti OR 'hydroxycarbamid':ab,ti)	

Fonte: elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Anemia, Sickle Cell"[Mesh] OR "Anemia, Sickle Cell" OR "Sickle Cell Disease" OR "Anemias, Sickle Cell")) AND (("Hydroxyurea"[Mesh] OR "Hydroxyurea" OR "Hydroxycarbamid" OR "siklos"))

Resultados: 2.063 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Anemia Falciforme" OR "Anemia, Sickle Cell" OR "Anemia de Células Falciformes" OR "Doença Falciforme") AND ("Hidroxiureia" OR "Hydroxyurea" OR "Hidroxiurea" OR "Hidroxicarbamida" OR "Siklos"))

Resultados: 90 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

((Anemia, Sickle Cell OR Sickle Cell Disease OR Anemias, Sickle Cell) AND (Hydroxyurea OR Hydroxycarbamid OR siklos))

Resultados: 13 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

- #1 MeSH descriptor: [Anemia, Sickle Cell] explode all trees
- #2 "Sickle Cell Disease" OR "Anemias, Sickle Cell"
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Hydroxyurea] explode all trees
- #5 "Hydroxycarbamid" OR "Siklos"
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6

Resultados: 11 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

('sickle cell anemia':ab,ti OR 'sickle cell disease':ab,ti) AND ('hydroxyurea':ab,ti OR 'siklos':ab,ti OR 'hydroxycarbamid':ab,ti)

Resultados: 3.853 títulos.

Fonte: elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem com meta-análises, ECs, estudos observacionais e estudos de farmacocinética;
- Incluindo pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme em uso de Siklos® (hidroxiureia);
- Em comparação direta ou indireta hidroxiureia em cápsulas de 500 mg.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na seção **Error! Reference source not found..** A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (52), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 9).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

Tabela 9. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (53)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (54)

Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (55) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-1) (56)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (57)
Estudos observacionais - coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (57)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (52), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

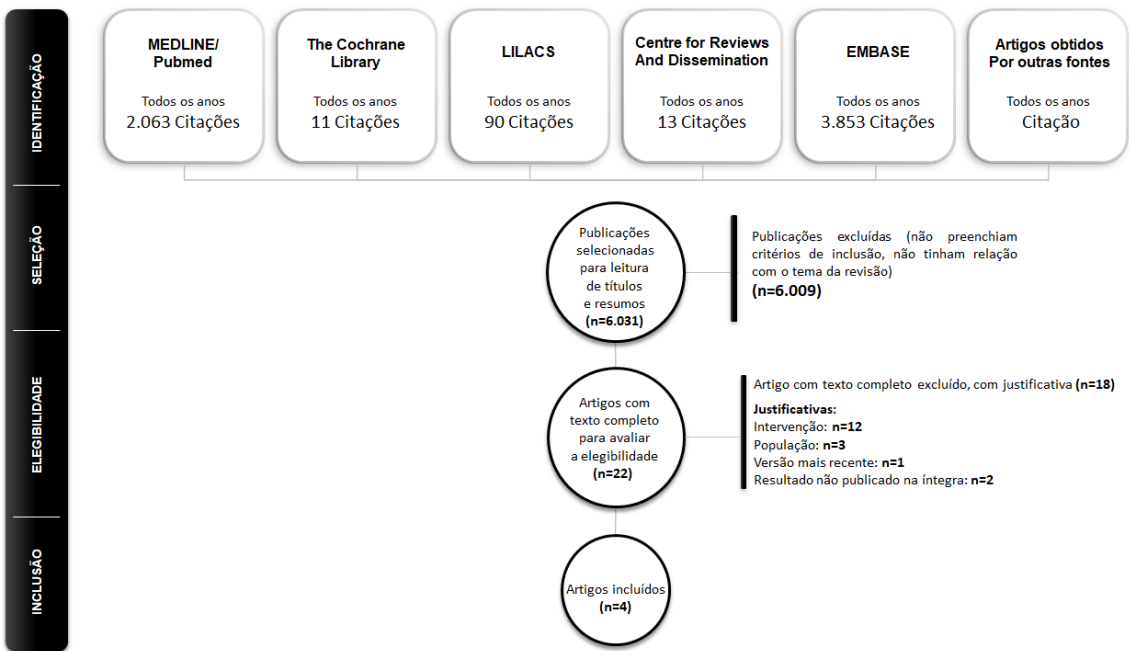
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 6.031 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 22 citações para leitura na íntegra. Dessas, quatro citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 2; Tabela 10).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 18.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 10. Estudos incluídos para análise.

	Autor	Publicação	Ano	Referência
1.	De Montalembert <i>et al.</i>	<i>Haematologica</i>	2006	(58)
2.	Opoka <i>et al.</i>	<i>Blood</i>	2017	(59)
3.	John <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2020	(60)
4.	De Montalembert <i>et al.</i>	<i>American Journal of Hematology</i>	2021	(61)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

A comparação entre comprimidos e cápsulas de hidroxiureia se dá por meio de um estudo de farmacocinética que também avaliou a bioequivalência das duas formas farmacêuticas. (58) Além disso, foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) controlados por placebo que compõem o programa de desenvolvimento clínico de Siklos® (hidroxiureia) (59,60), e um estudo observacional (fase IV) (61) para avaliação do perfil de segurança da hidroxiureia em comprimidos em longo prazo. Nesse estudo observacional (ESCORT-HU), é um estudo de braço

único, e metade dos pacientes incluídos haviam utilizado hidroxiureia cápsulas no ano anterior. Os autores realizaram algumas comparações entre o período em uso de hidroxiureia cápsulas e o período em uso de hidroxiureia comprimidos.

Uma vez que a similaridade em termos de bioequivalência de hidroxiureia comprimido e cápsulas foi identificada (58), e que não há ECs ou estudos observacionais comparando as formas farmacêuticas comprimido e cápsula, optou-se pela inclusão de comparações frente ao placebo e comparações antes e depois.

FARMACOCINÉTICA

De Montalembert, 2006

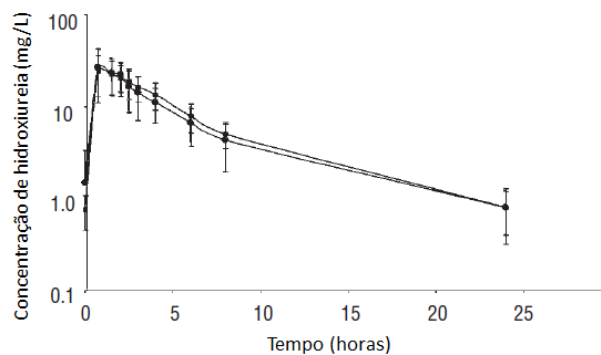
De Montalembert *et al.*, 2006 (58), conduziram uma análise de farmacocinética com o objetivo de avaliar a bioequivalência entre comprimidos e cápsulas de hidroxiureia no tratamento de adultos com doença falciforme, além de comparar a farmacocinética entre crianças e adultos.

Para isso, foram incluídos pacientes com diagnóstico definitivo de doença falciforme homozigótica ou S beta-talassemia, em uso de hidroxiureia cápsulas por pelo menos três meses, com dose estável por pelo menos um mês. Foram excluídos pacientes com contagem de leucócitos $<2,5 \times 10^9/L$ ou contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$, alanina aminotransferase sérica maior que duas vezes o limite superior normal, creatinina sérica $>120 \mu\text{mol/L}$ e infecção ou transfusão sanguínea no último mês.

Em adultos, foi utilizado um desenho de *crossover* de via dupla, e os pacientes foram alocados de forma randomizada para receberem cápsulas de 500 mg de hidroxiureia ou comprimidos fracionáveis de 1000 mg (fracionáveis em partes de 250 mg) para administração domiciliar do dia um ao dia sete. As variáveis de farmacocinética foram coletadas no dia oito após administração da última dose no centro de estudo. Após coleta de amostra sanguínea na manhã do dia nove, os pacientes retornaram ao seu tratamento usual com cápsulas durante o intervalo entre os dias 14 a 28, quando foram trocados para o outro tratamento do estudo, sendo submetidos ao mesmo procedimento. Já para crianças, aos comprimidos de hidroxiureia foram administrados de forma domiciliar do dia um ao dia 13. As variáveis de farmacocinética foram avaliadas no dia 14 após administração da última dose no centro de estudo.

Assim, foram incluídos 15 adultos e onze crianças. Para os adultos, a análise de bioequivalência indicou que a área sob a curva e concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) não diferiram significativamente entre pacientes em uso de comprimido e cápsulas, com médias de 121,1 mg/h/L para comprimidos e 127,3 mg/h/L para cápsulas para área sob a curva e de 26,5 mg/L e 26,1 mg/L para $C_{\text{máx}}$, respectivamente (Figura 3).

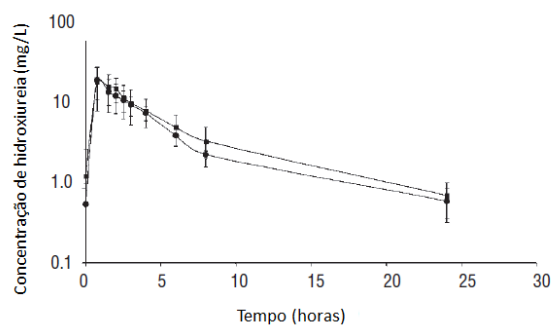
Figura 3. Bioequivalência em adultos.



Fonte: De Montalembert, 2006. (58) Valores expressos como médias das concentrações (DP) para hidroxureia em cápsulas (quadrados) ou comprimidos (círculos). DP: desvio padrão.

Para a comparação dos parâmetros de farmacocinética entre adultos e crianças em uso de comprimidos, não foram observadas diferenças significativas, exceto para tempo até $C_{\text{máx}}$, que foi significativamente menor em crianças (Figura 4; Tabela 11).

Figura 4. Comparação de hidroxiiureia comprimidos entre adultos e crianças.



Fonte: De Montalembert, 2006. (58) Valores expressos como médias das concentrações (DP) para hidroxiiureia em adultos (quadrados) ou crianças (círculos). DP: desvio padrão.

Tabela 11. Parâmetros farmacocinéticos de hidroxiiureia comprimido.

Mediana (primeiro e terceiro quartis)	Crianças	Adultos
Cmáx (mg/L)	24,5 (22,6 a 38,5)	26,5 (18,3 a 37,0)
Cmin (mg/L)	0,63 (0,42 a 0,76)	0,72 (0,63 a 1,24)
Tempo até Cmáx (h)	0,75 (0,75 a 0,75)*	0,86 (0,75 a 2,0)
Área sob a curva 0 a 24 (mg/h/L)	111,2 (91,8 a 153,4)	121,1 (102,9 a 152,9)
Área sob a curva 0-∞ (mg/h/L)	115,8 (95,2 a 156,3)	128,4 (105,6 a 157,9)
Meia vida terminal (h)	6,3 (5,6 a 8,8)	6,3 (5,2 a 7,5)
Volume aparente de distribuição (L/kg)	1,98 (1,54 a 2,39)	1,58 (1,05 a 1,86)
Clearance total (L/h)	4,5 (3,6 a 10,8)	9,4 (8,1 a 11,8)

Fonte: De Montalembert, 2006. (58) Cmáx: concentração máxima; Cmin: concentração mínima. *p-valor<0,05.

Assim, os autores concluíram que hidroxiiureia em comprimidos mostrou-se bioequivalente a hidroxiiureia em cápsulas em adultos. Além disso, o uso de comprimidos de hidroxiiureia em crianças não levou a diferença significativas frente aos adultos para a maioria dos parâmetros de farmacocinética.

Opoka, 2017

Opoka *et al.*, 2017 (59), conduziram um ECR, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de determinar a eficácia e segurança de hidroxiureia em crianças com anemia falciforme em região endêmica de malária.

Foram incluídas crianças atendidas no *Mulago Hospital Sickle Cell Clinic* com idade entre um e menos de quatro anos, e que viviam a uma distância de 50 km da clínica. Ainda, os pacientes deveriam apresentar diagnóstico confirmado de anemia falciforme, peso ≥ 5 kg e disposição de participar do estudo. Foram excluídas crianças com desnutrição grave ou com outras condições crônicas conhecidas, em uso de hidroxiureia ou que receberam transfusão de sangue nos últimos 30 dias.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem placebo ou hidroxiureia comprimidos. Hidroxiureia foi administrada na forma de comprimidos fracionáveis de 1000 mg e comprimidos dispersíveis de 100 mg por via oral, uma vez ao dia, em dose de $20 \pm 2,5$ mg/kg por 12 meses, com ajustes da dose em ambos os braços de acordo com o ganho de peso e ocorrência de toxicidade hematológicas.

O desfecho primário do estudo foi a incidência de malária. Já os desfechos secundários foram: desfecho composto de um ou mais EAs relacionados a anemia falciforme (dor, dactilite, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico agudo ou transfusão), EAs clínicos e toxicidade limitada pela dose. Para fins desse dossiê, o desfecho primário não será descrito.

Foram incluídas 207 crianças, sendo 104 no grupo hidroxiureia comprimidos e 103 no grupo placebo. As características de *baseline* dos grupos foram similares.

A proporção de pacientes que alcançou o desfecho composto de um ou mais EAs relacionados a anemia falciforme (dor, dactilite, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico agudo ou transfusão) foi significativamente menor no grupo hidroxiureia comprimido (45%) que no grupo placebo (69%; p-valor=0,001; Tabela 12). Dentre os EAs avaliados individualmente, crise vasclusiva e hospitalizações foram significativamente menos frequentes com o uso da intervenção que com o uso do comparador. Os autores sinalizam que a diferença na proporção de hospitalizações se deve provavelmente a frequência de crises vasclusivas, que foi responsável por 42% das internações.

Tabela 12. EAs.

	Hidroxiureia (N=104)		Placebo (N=103)		p-valor
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes	
EAs graves	6	6	6	6	
Bacteremia/seps	2	2	2	2	1,0*
Síndrome torácica aguda/pneumonia	1	1	2	2	0,62*
Crise vasclusiva	0	0	1	1	0,50*
Sequestro esplênico agudo	2	2	0	0	0,50*
Anemia	0	0	1	1	0,50*
Morte súbita	1	1	0	0	1,0*
EAs relacionados a anemia falciforme (desfecho composto)					
Crise vasclusiva, dactilite, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico agudo ou transfusão		47		71	0,001
EAs clínicas	232	76	308	88	
Crise vasclusiva/ dactilite	58	38	106	59	0,004
Síndrome torácica aguda/pneumonia	24	21	32	24	0,71
Seps clínica	8	6	16	13	0,14
Sequestro esplênico agudo	0	0	0	0	—
Infecção do trato respiratório superior	107	54	108	62	0,29
Relacionados ao trato gastrointestinal	15	13	15	12	1,0
Malaria	5	3	7	7	0,21*
Outras infecções	8	7	14	14	0,16
Outros (ex: lesão)	7	7	10	9	0,78
Intervenções clínicas	34	14	53	32	
Transfusão	14	12	18	17	0,41
Hospitalização	20	12	35	28	0,007

EAs laboratoriais		57	31	78	46	
Anemia		40	25	65	42	0,015
Reticulocitopenia		3	3	6	5	0,50*
Neutropenia		2	2	0	0	0,50*
Trombocitopenia		12	11	4	4	0,11
Elevação alaninoaminotransferase aspastatoaminotransferase	de ou	0	0	2	1	0,50*
Elevação de bilirrubina		0	0	1	1	0,50*
Toxicidade limitante da dose		21	15	17	13	
Anemia		6	4	8	8	0,36
Reticulocitopenia		1	1	5	5	0,12*
Neutropenia		2	2	0	0	0,50*
Trombocitopenia		12	11	4	4	0,11

Fonte: Opoka, 2017. (59) EA: evento adverso. Todas as comparações foram realizadas entre os braços de tratamento.

Durante o tratamento não foram observados acidentes vasculares cerebrais. Além disso, a sepse clínica foi numericamente mais frequente no placebo (12,6%) que no grupo hidroxiureia comprimido (5,8%; p-valor=0,14). Os EAs graves (morte, evento agudo que ameaça a vida ou hospitalização por mais de sete dias) ocorreu com frequência similar em ambos os grupos. Durante o estudo, três pacientes evoluíram ao óbito, sendo dois no grupo hidroxiureia comprimido e um no grupo placebo. As causas dos óbitos foram sepse (um paciente em cada grupo) e desconhecida (hidroxiureia comprimido).

Desfechos clínicos não foram descritos como de interesse pelos autores, entretanto eles reportaram que crianças que receberam hidroxiureia comprimido apresentaram aumento significativo da concentração de Hb, de volume corpuscular médio e HbF frente aquelas que receberam placebo. Ainda, observou-se reduções significativas nas contagens de leucócitos, de plaquetas, de neutrófilos absolutos e de reticulócitos absolutos no grupo hidroxiureia comprimido frente ao grupo placebo (Tabela 13).

Tabela 13. Parâmetros laboratoriais.

Média (DP) ou %	Mês 12			Variação a partir do <i>baseline</i>		
	Hidroxiureia	Placebo	p-valor	Hidroxiureia	Placebo	p-valor
Hb (g/dL)	8,7 (1,3)	7,4 (1,0)	<0,001	1,2 (1,2)	20,1 (0,9)	<0,001
Volume corpuscular médio (fL)	88 (9)	81 (8)	<0,001	9 (7)	1 (5)	<0,001
HbF (%)	22,9 (8,6)	10,4 (4,8)	<0,001	8,5 (6,7)	23,1 (3,3)	<0,001
Contagem reticulócitos absolutos (10 ⁹ /L)	247 (107)	391 (122)	<0,001	2144 (119)	11 (119)	<0,001
Contagem de leucócitos (10 ⁹ /L)	13,7 (5,1)	18,0 (5,1)	<0,001	25,4 (5,8)	20,7 (5,1)	<0,001
Contagem absoluta de neutrófilos (10 ⁹ /L)	5,2 (2,5)	6,6 (2,6)	<0,001	21,3 (3,0)	0,4 (3,0)	<0,001
Plaquetas (10 ⁹ /L)	371 (166)	446 (143)	<0,001	12 (184)	28 (152)	0,50
Alaninoaminotransferase (U/L)	19 (8)	18 (8)	0,59	0,8 (11)	20,9 (10)	0,28
Creatinina (mg/dL)	0,32 (0,11)	0,31 (0,08)	0,64	0,04 (0,13)	0,04 (0,10)	0,92

Fonte: Opoka, 2017. (59) DP: desvio padrão; Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal.

Assim, após 12 meses de uso, hidroxiureia comprimido mostrou-se segura para o uso em crianças com anemia falciforme em região endêmica de malária quando comparado ao placebo.

ECR – NOHARM MTD TRIAL

John, 2020

John *et al.*, 2020 (60), conduziram um ECR, duplo-cego, com o objetivo de comparar os riscos e benefícios do uso de dose variável de hidroxiureia com a dose padrão desse fármaco em crianças com anemia falciforme em região endêmica de malária.

No estudo NOHARM MTD foram incluídos pacientes que participaram do estudo NOHARM (59). Ao final do estudo NOHARM, que durou 12 meses, os pacientes receberam prescrição para hidroxiureia cápsulas 500 mg, que era a apresentação comercial disponível, em dose de 20 mg/kg/ dia por vários meses antes da inclusão no NOHARM MTD. Assim, após randomização na

proporção de 1:1, os pacientes receberam hidroxiureia comprimido (1000 mg ou 100 mg) em dose fixa padrão (média de 20 mg/kg/dia [DP: 5]) ou dose escalonável de hidroxiureia até dose máxima tolerada (dose inicial de 25 mg/kg/dia [DP: 5], com escalonamento permitido a cada dois meses até máximo de 35 mg/kg/dia). Esses grupos foram denominados de grupo dose fixa e grupo dose escalonada, respectivamente.

O desfecho primário foi a proporção de crianças com nível de Hb $\geq 9,0$ g/dL ou nível de HbF $\geq 20\%$ após 24 meses de tratamento. Os desfechos secundários foram incidência de malária, incidência de crises vasclusivas e EAs graves.

Foram incluídas 94 crianças no grupo dose fixa e 93 no grupo dose escalonada. As características de *baseline* dos grupos foram similares.

No fechamento do estudo, a proporção de pacientes que alcançou o desfecho primário foi de 86% no grupo dose escalonada e de 37% no grupo dose fixa (p-valor $<0,001$), indicando resultados significativamente superiores para os pacientes que tiveram sua dose escalonada.

Para os EAs relacionados a anemia falciforme e não relacionados a anemia falciforme de qualquer grau, observou-se que o grupo dose escalonada apresentou frequências significativamente menores que o grupo comparador, com razões de taxa de incidência inferiores a um. Um resultado similar foi observado para complicações clínicas como dor vasclusiva e síndrome torácica aguda ou pneumonia, além de intervenções médicas como transfusão de sangue e hospitalizações. Por outro lado, os EAs graves foram similares entre os grupos (Tabela 14).

Tabela 14. Eventos clínicos e laboratoriais.

N	Dose fixa (N=94)		Escalonamento da dose (N=93)		Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose (IC 95%)	p-valor
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes		
EAs graves						
Relacionados à anemia falciforme	6	4	5	2	0,84 (0,24 a 2,79)	0,77
Não relacionados à anemia falciforme	1	1	0	0	—	—

EAs clínicas

Relacionados à anemia falciforme

Qualquer grau	245	70	105	47	0,43 (0,34 a 0,54)	<0,001
Grau ≥3	136	52	48	24	0,36 (0,25 a 0,49)	<0,001

Não relacionados à anemia falciforme

Qualquer grau	312	79	205	77	0,64 (0,54 a 0,77)	<0,001
Grau ≥3	93	45	54	35	0,59 (0,42 a 0,82)	0,002
Infecção por malária	6	4	3	3	0,50 (0,11 a 1,91)	0,33

Complicações clínicas da anemia falciforme

Crise vasclusiva	200	65	86	46	0,43 (0,34 a 0,56)	<0,001
Síndrome torácica aguda/pneumonia	30	21	8	6	0,27 (0,11 a 0,56)	0,001
Sequestro esplênico agudo	14	8	8	1	0,58 (0,23 a 1,34)	0,21
Acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório	0	0	1	1	—	—

Intervenções clínicas

Transfusão	116	29	34	14	0,30 (0,20 a 0,43)	<0,001
Hospitalização	90	34	19	10	0,21 (0,13 a 0,34)	<0,001

Toxicidade limitante da dose

Anemia	12	10	9	6	0,76 (0,31 a 1,79)	0,53
Reticulocitopenia	13	12	13	9	1,01 (0,46 a 2,20)	0,98
Neutropenia	4	4	8	6	2,02 (0,64 a 7,56)	0,25
Trombocitopenia	14	9	13	8	0,94 (0,43 a 2,00)	0,86

Fonte: John, 2020. (60) IC: intervalo de confiança.

Os autores concluíram que a dose escalonada de hidroxiureia comprimidos permitiu melhor controle das complicações de anemia falciforme que a dose fixa baixa.

ESTUDO OBSERVACIONAL – ESCORT-HU

De Montalembert, 2021

De Montalembert *et al.*, 2021 (61), conduziram um estudo observacional com o objetivo de avaliar o perfil de segurança de hidroxiureia comprimido, especialmente após tratamento em longo prazo, em pacientes com doença falciforme sintomática.

Foram incluídos pacientes com idade ≥ 2 anos, com doença falciforme sintomática e elegíveis ao tratamento com hidroxiureia. Hidroxiureia comprimidos de 100 mg e de 1000 mg foram administrados nos pacientes incluídos. Cerca de metade dos pacientes incluídos já havia recebido hidroxiureia cápsulas de 500 mg previamente. Esses pacientes fizeram switch para a forma comprimidos e foram incluídos no estudo ESCORT-HU como pacientes não *naïves* enquanto a outra metade foi chamada de pacientes *naïves*. Foi adotado um seguimento mínimo de 12 meses para participação no estudo.

Os desfechos foram efetividade avaliada pela variação dos níveis de Hb e HbF e desfechos clínicos como eventos vasclusivos, hospitalizações e transfusões sanguíneas comparado o ano anterior ao estudo com os períodos após seis e 12 meses de tratamento com comprimidos. A segurança também foi avaliada.

Assim, foram incluídos 1.903 pacientes no estudo, dos quais 49% haviam recebido hidroxiureia cápsulas de 500 mg previamente.

Em termos de efetividade, a comparação entre o período de um ano antes do início do tratamento com comprimidos e o período de 12 meses após uso de hidroxiureia comprimidos indicou redução significativa no número de crises vasclusivas, de síndrome torácica aguda, de hospitalizações, de dias de hospitalizações por doença falciforme e de transfusões de sangue. Esses resultados foram observados tanto para adultos (n=1.054) quanto para crianças e adolescentes (n=849; Tabela 15).

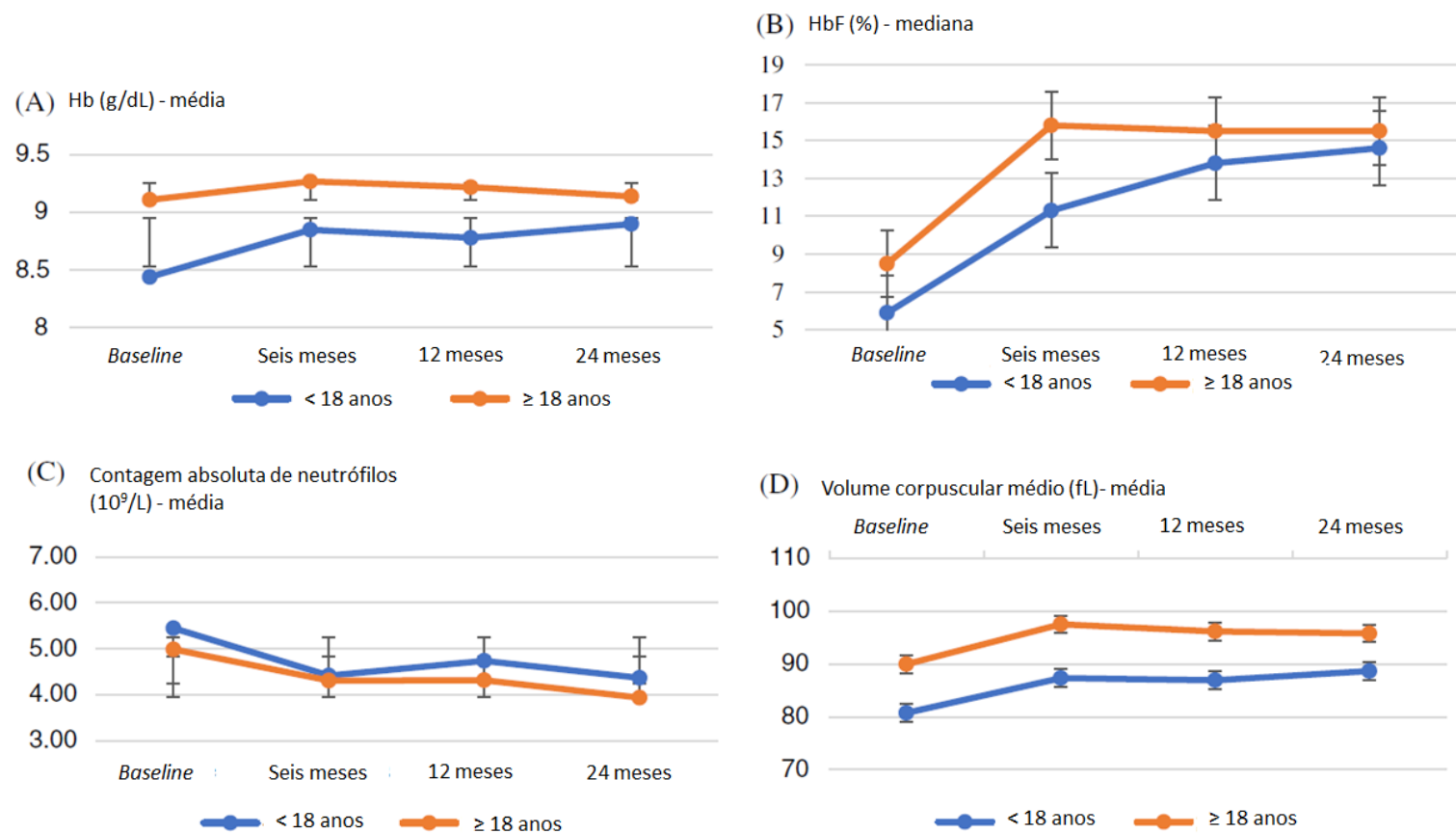
Após seis, 12 e 24 meses de tratamento com hidroxiureia comprimidos, observou-se aumento significativo do nível de Hb, na porcentagem de HbF, no volume corpuscular médio, e redução significativa na contagem absoluta de neutrófilos frente ao *baseline* (Figura 5).

Tabela 15. Desfechos clínicos.

	Idade <18 anos (N=849)				Idade ≥18 anos (N=1.054)			
	n	Durante o ano anterior	Um ano após início de hidroxiureia comprimidos	Variação pré-pós (p-valor)	n	Durante o ano anterior	Um ano após início de hidroxiureia comprimidos	Variação pré-pós (p-valor)
Crises vasclusiva – média (DP)	682	1,6 (2,1)	0,9 (1,6)	—50% (<0,05)	907	1,8 (2,6)	0,9 (1,9)	—38% (<0,05)
Síndrome torácica aguda – média (DP)	708	0,3 (0,7)	0,1 (0,3)	—67% (<0,05)	940	0,3 (0,6)	0,1 (0,4)	—67% (<0,05)
Hospitalizações – média (DP)	681	1,7 (1,8)	0,93 (1,5)	—46% (<0,05)	930	1,3 (1,8)	0,7 (1,3)	—44% (<0,05)
Dias de hospitalização por doença falciforme – média (DP)	628	9,7 (12,1)	5,5 (10,1)	—46% (<0,05)	833	8,1 (13,4)	4,4 (10,8)	—43% (<0,05)
N (%) de pacientes com pelo menos uma transfusão	810	369 (45,6)	199 (24,6)	—21% (<0,001)	1024	400 (39,1)	177 (17,3)	—21,8% (<0,001)

Fonte: De Montalembert, 2021. (61) DP: desvio padrão.

Figura 5. Desfechos laboratoriais.



Fonte: De Montalembert, 2021. (61) Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Masters.

Em termos de segurança, os EAs mais comuns foram neutropenia e trombocitopenia. Tais EAs foram de gravidade leve ou moderada, sendo resolvidos de forma rápida com redução a dose permanente ou temporária. Entretanto, dos pacientes que apresentaram tais EAs, três foram retirados do estudo, sendo um por pancitopenia e dois por trombocitopenia. Ainda, nenhum caso de infecção foi reportado durante os episódios de neutropenia (Tabela 16).

Tabela 16. EAs de acordo com grupo de idade.

	Idade <18 anos (N=849; 3.078,2 pacientes-ano)			Idade ≥18 anos (N=1.054; 4231,4 pacientes-ano)		
	Nº de eventos	Nº de pacientes	Taza por 100 pacientes-ano (IC 95%)	Nº de eventos	Nº de pacientes	Taza por 100 pacientes-ano (IC 95%)
Pelo menos um EA	275	150	8,9 (7,9 a 10,1)	712	347	16,8 (15,6 a 18,1)
Doenças do sangue e sistema linfático	196	113	6,4 (5,5 a 7,3)	213	130	5,0 (4,4 a 5,8)
Neutropenia	103	68	3,3 (2,7 a 4,1)	52	44	1,2 (0,9 a 1,6)
Anemia	61	49	2,0 (1,5 a 2,5)	65	51	1,5 (1,2 a 2,0)
Trombocitopenia	13	13	0,4 (0,2 a 0,7)	48	42	1,1 (0,8 a 1,5)
Doenças da pele e tecido subcutâneo	41	37	1,3 (1,0 a 1,8)	290	178	6,9 (6,1 a 7,7)
Pele seca	13	13	0,4 (0,2 a 0,7)	109	107	2,6 (2,1 a 3,1)
Alopecia	3	3	0,1 (0,0 a 0,3)	38	36	0,9 (0,6 a 1,2)
Úlcera na perna	1	1	0,0 (—)	45	32	1,1 (0,8 a 1,4)
Pigmentação da unha	6	6	0,2 (0,1 a 0,4)	22	21	0,5 (0,3 a 0,8)
Descoloração da unha	1	1	0,0 (—)	20	20	0,5 (0,3 a 0,7)
Doenças gastrointestinais	13	13	0,4 (0,2 a 0,7)	46	39	1,1 (0,8 a 1,5)
Doenças do sistema nervosa	12	9	0,4 (0,3 a 0,7)	58	43	1,4 (1,0 a 1,8)
Cefaleia	7	7	0,2 (0,1 a 0,5)	29	27	0,7 (0,5 a 1,0)

Vertigem	5	4	0,2 (0,1 a 0,4)	22	20	0,5 (0,3 a 0,8)
Doenças gerais e do local de administração	1	1	0,0 (—)	24	23	0,6 (0,4 a 0,8)
Aumento do peso	1	1	0,0 (—)	27	27	0,6 (0,4 a 0,9)
Óbito		1		32		33

Fonte: De Montalembert, 2021. (61) EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança.

Foram reportados 33 óbitos, sendo que uma criança evoluiu ao óbito dias após TCTH e os demais foram adultos. Dos adultos, a ausência de relação com a hidroxiureia foi suspeita em 31 casos, uma vez que um paciente sofreu um acidente de carro, dois apresentaram embolia pulmonar, um foi a óbito durante crise vasclusiva grave e dois durante síndrome torácica aguda, e 18 apresentaram insuficiência aguda de órgão em presença de condição subjacente. Nenhuma causa de óbito foi reportada para sete pacientes, mas seis deles possuíam seguimento regular e morreram em casa ou hospital que não era o centro de referência de pesquisa. Um caso de malignidade fatal (síndrome mielodisplásica) foi reportado e não foi possível excluir a potencial associação causal com uso em longo prazo de hidroxiureia.

Os autores concluíram que o uso de hidroxiureia comprimidos em cenário de mundo real leva a uma relação risco-benefício positiva para adultos e crianças com doença falciforme.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 17. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontram-se no Anexo 6.

Tabela 17. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
ECR	
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Crise vasclusiva	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Síndrome torácica aguda	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Hospitalizações	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Transfusões	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Níveis de Hb e HbF	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Estudo observacional	
Segurança	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Crise vasclusiva	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Síndrome torácica aguda	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Hospitalizações	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Transfusões	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal; ECR: ensaio clínico randomizado.



5.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 18. Estudos incluídos para análise.

Autor, data		De Montalembert, 2006 (58)	Opoka, 2016 (59)	John, 2020 (60)	De Montalembert, 2021 (61)
Locais de condução do estudo		Não informado	Uganda	Uganda	França, Itália, Alemanha e Grécia
Fontes de financiamento		Não informado	Doris Duke Charitable Foundation e Cincinnati Children's Research Foundation provided	Doris Duke Charitable Foundation e Cincinnati Children's Research Foundation provided	Addimedica
Desenho		Estudo de farmacocinética	ECR, duplo-cego, controlado por placebo	ECR, duplo-cego	Estudo observacional
População		Adultos e crianças com doença falciforme	Crianças com anemia falciforme que viviam em região endêmica de malária	Crianças com anemia falciforme que viviam em região endêmica de malária e que participaram do estudo NOHARM (59)	Pacientes com doença falciforme
Intervenção e comparadores		Hidroxiureia comprimidos 1000 mg Hidroxiureia cápsulas 500 mg	Hidroxiureia comprimidos Placebo	Hidroxiureia comprimidos dose escalonável Hidroxiureia comprimidos dose fixa	Hidroxiureia comprimidos
Desfechos principais		Bioequivalência	Segurança, crise vasoclusiva, síndrome torácica aguda, hospitalizações, transfusões e níveis de Hb e HbF	Segurança, crise vasoclusiva, síndrome torácica aguda, hospitalizações e transfusões	Segurança, crise vasoclusiva, síndrome torácica aguda, hospitalizações e transfusões
		Área sob a curva – adultos (média)	-	-	-
		- Comprimidos: 121,1 mg/h/L - Cápsulas: 127,3 mg/h/L			
		C _{máx} – adultos (média)			

		• Comprimidos: 26,5 mg/L • Cápsulas: 26,1 mg/L		
		<i>Desfecho composto de um ou mais EAs relacionados a anemia falciforme</i> • Hidroxiureia comprimido: 45% • Placebo: 69%; p-valor=0,001 <i>EAs graves</i> • Hidroxiureia comprimido: seis eventos • Placebo: seis eventos; p-valor=1,0 <i>Óbitos</i> • Hidroxiureia comprimido: dois eventos • Placebo: um evento	<i>EA relacionado a anemia falciforme de qualquer grau</i> • Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,43 (IC 95%: 0,34 a 0,54); p-valor<0,001 <i>EA não relacionado a anemia falciforme de qualquer grau</i> • Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,36 (IC 95%: 0,25 a 0,49); p-valor<0,001 <i>EA grave relacionado a anemia falciforme</i> • Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,84 (IC 95%: 0,24 a 2,79); p-valor=0,77 • Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,43 (IC 95%: 0,34 a 0,56); p-valor<0,001 • Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,27 (IC 95%: 0,11 a 0,56); p-valor=0,001	<i>Razão de EAs – por 100 pacientes ano (IC 95%)</i> • Pacientes com <18 anos: 9,8 (7,9 a 10,1) • Pacientes com ≥18 anos: 16,8 (15,6 a 18,1) <i>Óbitos</i> • Pacientes com <18 anos: um evento • Pacientes com ≥18 anos: 32 eventos <i>Variação pré-pós uso de hidroxiureia comprimidos</i> • Pacientes com <18 anos: -50%; p-valor<0,005 • Pacientes com ≥18 anos: -38%; p-valor<0,005 <i>Variação pré-pós uso de hidroxiureia comprimidos</i> • Pacientes com <18 anos: -67%; p-valor<0,005 • Pacientes com ≥18 anos: -67%; p-valor<0,005
Segurança	-			
Crise vasoclusiva	-			
Síndrome torácica aguda	-			

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Masters.

Hospitalizações	-	- Hidroxiureia comprimido: 20 eventos - Placebo: 35 eventos; p-valor=0,007	Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,27 (IC 95%: 0,13 a 0,31); p-valor<0,001	<i>Varição pré-pós uso de hidroxiureia comprimidos</i> Pacientes com <18 anos: -46%; p-valor<0,005
		- Hidroxiureia comprimido: 14 eventos - Placebo: 18 eventos; p-valor=0,41	Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,30 (IC 95%: 0,20 a 0,43); p-valor<0,001	<i>Varição pré-pós uso de hidroxiureia comprimidos</i> - Pacientes com <18 anos: -21%; p-valor<0,001 - Pacientes com ≥18 anos: 21,8%; p-valor<0,001
		<i>Hb (g/dL) variação a partir do baseline até mês 12 – média (DP)</i> - Hidroxiureia comprimido: 1,2 (1,2) - Placebo: -0,1 (0,9); p-valor<0,001	-	p-valor<0,01 para Hb e HbF
Níveis de Hb e HbF	-	<i>HbF (%) variação a partir do baseline até mês 12 – média (DP)</i> - Hidroxiureia comprimido: 8,5 (6,7) - Placebo: -3,1 (3,3); p-valor<0,001		
Limitações	Tamanho amostral reduzido. Não apresenta comparações entre as formas farmacêuticas para crianças, apesar de supor isso de forma indireta ao comparar os parâmetros farmacocinéticos aos dos adultos e identificar similaridade.	Tempo de seguimento reduzido pode não ter sido suficiente para avaliar EAs em longo prazo.	Tempo de seguimento reduzido pode não ter sido suficiente para avaliar EAs em longo prazo.	Metade dos pacientes não haviam recebido hidroxiureia cápsulas no ano anterior ao estudo.

Fonte: elaboração própria. IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; DP: desvio padrão; Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Masters.

5.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo não publicado como artigo na íntegra). Tal estudo é considerado apenas como fonte de informação adicional.

ESTUDO OBSERVACIONAL – ESCORT-HU

Galactéros, 2020

Galactéros¹⁰ *et al.*, 2020 (62), reportaram como resumo de congresso os resultados do estudo observacional ESCORT-HU (61) de acordo com a exposição prévia a hidroxiureia cápsulas.

Assim, foram avaliados os resultados após mediana de seguimento de 45 meses em pacientes do grupo *naïves* (n=976) e no grupo não *naïves* (n=926). Para fins desse dossiê, dada a relevância da comparação entre hidroxiureia comprimidos e hidroxiureia cápsulas, apenas os resultados do grupo não *naïves* serão descritos.

Para esse grupo, não foram observados aumentos no nível de Hb em relação ao *baseline* após 12 e 24 meses de tratamento. Entretanto, para o mesmo intervalo, foram observados aumentos no nível de HbF e no volume corpuscular médio, além de redução na contagem de neutrófilos (Tabela 19; Tabela 20).

Tabela 19. Parâmetros laboratoriais.

Média (DP)	Grupo não <i>naïve</i> (N=926)	
Hb (g/dL)	<i>Baseline</i>	9,01 (1,47)
	12 meses	9,01 (1,56)
	24 meses	9,04 (1,48)
HbF (%)	<i>Baseline</i>	13,58 (9,44)
	12 meses	16,24 (10,08)
	24 meses	16,20 (9,80)

¹⁰ Um dos co-autores do estudo ESCORT-HU.

Volume corpuscular médio (fL)	Baseline	86,15 (14,37)
	12 meses	94,72 (16,39)
	24 meses	95,31 (15,05)
Contagem absoluta de neutrófilos (10⁹/L)	Baseline	4,78 (2,44)
	12 meses	4,41 (2,51)
	24 meses	4,07 (2,01)

Fonte: Galactéros, 2020. (62) DP: desvio padrão; Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal.

Tabela 20. Desfechos clínicos.

		Grupo não <i>naïve</i> (N=926)	
		No ano anterior	Nos 12 meses após uso de hidroxiureia comprimidos
Crises vasoclusiva	Média (DP)	2,79 (2,66)	0,77 (1,37)
	IC 95%	2,68 a 2,89	0,68 a 0,86
Síndrome torácica	Média (DP)	1,20 (0,53)	0,11 (0,38)
	IC 95%	0,85 a 1,54	0,08 a 0,13
Hospitalizações	Média (DP)	2,36 (1,85)	0,73 (1,26)
	IC 95%	2,27 a 2,44	0,64 a 0,81

Fonte: Galactéros, 2020. (62) DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança.

Para desfechos clínicos, houve uma redução importante nas médias de crises vasoclusivas, de síndromes torácicas agudas e de hospitalizações ao comparar o ano anterior ao estudo com o período de um ano após início de hidroxiureia comprimido.

Tais resultados indicam benefício clínico e laboratorial importante em pacientes com doença falciforme previamente tratados com hidroxiureia cápsulas após uso da forma farmacêutica comprimido.

6. Avaliação econômica

6.1 Objetivo

A Seção 1.3 deste dossiê evidencia a necessidade de incorporação de uma nova apresentação de hidroxiureia que permita uma melhor adequação de dose ao paciente, uma vez que, esta é determinada pelo seu peso. Assim, em especial para pacientes pediátricos, que apresentam menor peso e dificuldade para deglutição, a manipulação das cápsulas se faz necessária. (17–19) Esse tipo de manipulação pode, além de colocar em risco a saúde do paciente através do uso de subdoses ou superdoses, levar a desperdício da dose, exposição do cuidado ao fármaco e impacta negativamente na adesão ao tratamento. (13,14,20,21) É importante ressaltar que, apesar de mais evidente em pacientes pediátricos, este tipo de problema também surge na população adulta, uma vez que, sendo peso-dependente, a dose exata dificilmente poderá ser administrada, dado que a cápsula de 500 mg não pode ser fracionada, o que leva, necessariamente, a sub ou superdosagem, assim como, na população pediátrica.

No Relatório de Recomendação N° 57 da CONITEC, de 2013, foi dada recomendação favorável à incorporação de uma apresentação em cápsula de 100 mg de hidroxiureia ao SUS, em decorrência da ampliação da diretriz de uso do medicamento para a faixa etária com idade igual ou superior a 2 anos. (14) No entanto, até março de 2023, dez anos depois desta recomendação, a apresentação não se encontra disponível no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPMS (SIGTAP) e, desta forma, não é disponibilizada ao público. É importante ressaltar que, mesmo que uma Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC) específica para o medicamento fosse disponibilizada na tabela, o medicamento não seria dispensado, tão pouco adquirido por estados e municípios, uma vez que o medicamento, nesta apresentação, não é comercializado no país.

Em julho de 2022, a Câmara Brasileira de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), determinou o preço fábrica (PF) máximo para a comercialização de Siklos® (hidroxiureia) no Brasil. Essa medida determina, na prática, o início da possibilidade de comercialização do medicamento no país. Vale ressaltar que Siklos® (hidroxiureia) é comercializado em duas apresentações: 100 mg e 1.000 mg, que podem ser fracionadas em até duas (frações de 50 mg) e quatro (frações de 250 mg) partes, respectivamente. Desta forma, além de atender a necessidade médica não atendida de uma apresentação de 100 mg, evidenciada no Relatório da CONITEC N° 57 (14) e que, até então encontrava-se indisponível no Brasil, a incorporação de

Siklos® (hidroxiureia) permite um melhor ajuste da dose ao paciente, uma vez que, reduz a necessidade de manipulação da cápsula e permite a administração de doses mais precisas, reduzindo, assim, as chances de intercorrências decorrentes da sub ou superdosagem do medicamento.

Além dos benefícios relacionados a adequação de dose, Siklos® (hidroxiureia) mostrou-se capaz de reduzir a incidência de crises dolorosas agudas, síndrome torácica aguda e hospitalizações quando comparado ao tratamento com hidroxiureia em cápsulas (61,62) efeito, este, que pode ser decorrente da administração da dose adequada do medicamento, bem como, de maior adesão ao tratamento.

Assim, foi desenvolvida uma análise econômica que tem como objetivo avaliar a relação de custo-utilidade de Siklos® (hidroxiureia) no tratamento de pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme, sob a perspectiva do SUS.

A avaliação econômica aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014 (63), e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (64), da The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR). Para isso, foi elaborada uma análise de custo-utilidade, com modelagem markoviana, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

6.2 Métodos

6.2.1 População de interesse

Pacientes com doença falciforme com idade igual ou superior a 2 anos.

6.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto. Custos indiretos não foram considerados na análise principal por não serem adequados à perspectiva do estudo.

6.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi Siklos® (hidroxiureia).

O comparador foi definindo de acordo com o PCDT de Doença Falciforme, que contempla a hidroxiureia cápsulas de 500 mg como tratamento para a doença. (17) Uma vez que Siklos® (hidroxiureia) trata-se de uma nova forma farmacêutica, com doses diferentes das disponíveis no SUS e coberta por esse PCDT, a hidroxiureia cápsulas de 500 mg é a alternativa mais adequada para a análise (Figura 6).

Figura 6. Tabela SIGTAP – Hidroxiureia 500 mg (por cápsula).

■ Procedimento

Procedimento: 06.04.48.001-6 - HIDROXIUREIA 500 MG (POR CAPSULA)	
Grupo:	06 - Medicamentos
Sub-Grupo:	04 - Componente especializado da assistência farmacêutica
Forma de Organização:	48 - Outros agentes citotóxicos
Competência:	03/2023 Histórico de alterações
Modalidade de Atendimento: Ambulatorial	
Complexidade: Alta Complexidade	
Financiamento: Assistência Farmacêutica	
Sub-Tipo de Financiamento:	
Instrumento de Registro: APAC (Proc. Principal)	
Sexo: Ambos	
Média de Permanência:	
Tempo de Permanência:	
Quantidade Máxima: 217	
Idade Mínima: 0 meses	
Idade Máxima: 130 anos	
Pontos:	
Atributos Complementares: Exige CNS Admite APAC de Continuidade Exige registro na APAC de dados complementares	
Valores	
Serviço Ambulatorial: R\$ 1,20 Serviço Hospitalar: R\$ 0,00	
Total Ambulatorial: R\$ 1,20 Serviço Profissional: R\$ 0,00	
Total Hospitalar: R\$ 0,00	

Descrição	CID	CBO	Leito	Serviço Classificação	Habilitação	Redes	Origem	Regra Condicionada	Renases	TUSS								
CID Principal					CID Secundário													
<table border="1"><thead><tr><th>Código</th><th>Nome</th></tr></thead><tbody><tr><td>D570</td><td>Anemia falciforme com crise</td></tr><tr><td>D571</td><td>Anemia falciforme sem crise</td></tr><tr><td>D572</td><td>Transtornos falciformes heterozigóticos duplos</td></tr></tbody></table>											Código	Nome	D570	Anemia falciforme com crise	D571	Anemia falciforme sem crise	D572	Transtornos falciformes heterozigóticos duplos
Código	Nome																	
D570	Anemia falciforme com crise																	
D571	Anemia falciforme sem crise																	
D572	Transtornos falciformes heterozigóticos duplos																	

Fonte: SIGTAP, 2023. (65)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Masters.

6.2.4 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, foi considerado como desfecho secundário a redução do número de crises dolorosas agudas, por tratar-se de um desfecho relevante para a doença, conforme evidenciado no PCDT de anemia falciforme. (17)

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao tratamento medicamentoso com hidroxiureia, manejo das condições agudas e crônicas, tratamento de suporte e transfusão de concentrado de hemácias. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{Siklos} - Custo_{Hidroxiureia\ 500\ mg}}{Efetividade_{Siklos} - Efetividade_{Hidroxiureia\ 500\ mg}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

6.2.5 Estrutura do modelo

Um modelo de Markov foi desenvolvido para estimar os custos, AVAQs, eventos clínicos e a mortalidade associada à doença falciforme em adultos e crianças, durante um horizonte temporal de toda a vida, sob a perspectiva do SUS. O modelo considerou ciclos de duas semanas. Esta estratégia baseou-se no fato de que a doença falciforme é uma doença crônica com eventos múltiplos e recorrentes ao longo de toda a vida do paciente. O modelo foca nas transições entre eventos agudos e crônicos, incluindo o risco de morte relacionado a doença.

As condições agudas e crônicas utilizadas no modelo estão apresentadas na Tabela 21.

Tabela 21. Eventos agudos e crônicos incluídos no modelo.

Eventos agudos	Eventos crônicos
Crise dolorosa aguda (sequestro hepático, sequestro esplênico e priapismo)	Hipertensão pulmonar
Síndrome torácica aguda	Insuficiência cardíaca
Infarto agudo do miocárdio	Doença renal crônica
Lesão renal aguda	
Acidente vascular cerebral	

Fonte: Elaboração própria.

O modelo conta com cinco estados de saúde principais, mutuamente exclusivos:

1. Pacientes sem complicações;
2. Condições agudas (em pacientes sem complicações), segmentado em 5 sub-estados de saúde: crise dolorosa aguda, síndrome torácica aguda, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e lesão renal aguda;
3. Condições crônicas, segmentado em 3 sub-estados de saúde: hipertensão pulmonar, doença renal crônica e insuficiência cardíaca;
4. Condições agudas (em pacientes com complicações crônicas), segmentado em 5 sub-estados de saúde: crise dolorosa aguda, síndrome torácica aguda, IAM, AVC e lesão renal aguda;
5. Morte.

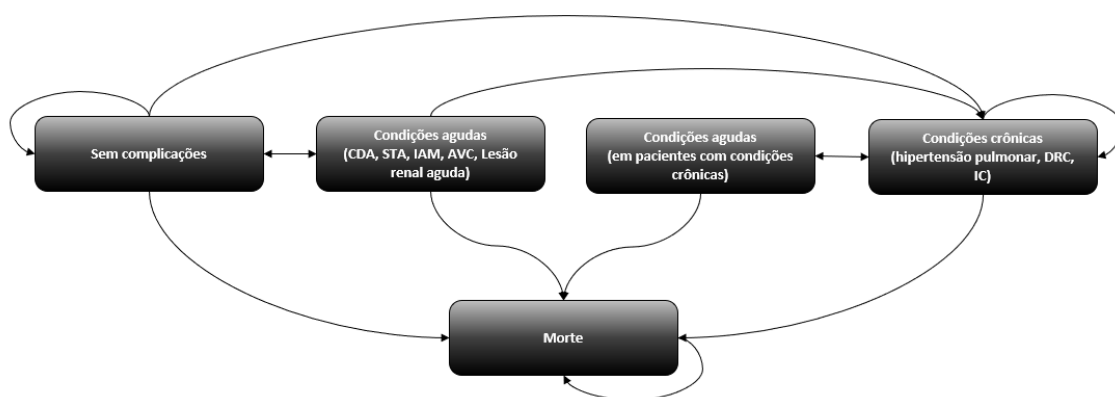
Os pacientes iniciam o modelo distribuídos entre os estados “Sem complicações” e “Condições crônicas”, de acordo com o nível de comprometimento que carregam em consequência do tempo de convivência com a doença. Desta forma, pacientes adultos apresentam uma maior quantidade de condições crônicas quando comparado aos pacientes pediátricos.

A partir dos estados “Sem complicações” e “Condições crônicas”, os pacientes podem sofrer de uma “Condição aguda”, com maior probabilidade para aqueles que já carregam uma condição crônica. Pacientes “Sem complicações” podem permanecer neste estado ou, ainda, passar para o estado de “Condições crônica”. Pacientes “Sem complicações” que sofrem de uma “Condição aguda” podem se recuperar e retornar ao estado original ou passar para o estado de “Condição crônica”. Pacientes com “Condições crônicas” podem permanecer no mesmo estado ou sofrer

uma “Condição aguda”. Pacientes com condições aguda podem se recuperar e retornar ao estado anterior ou evoluir para a “Morte”. A “Morte” pode ser acessada a partir de qualquer estado de saúde.

A Figura 7 apresenta uma visão esquemática da estrutura do modelo.

Figura 7. Representação esquemática da estrutura do modelo.



Fonte: Elaboração própria. CDA: crise dolorosa aguda; STA: síndrome torácica aguda; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; DRC: doença renal crônica; IC: insuficiência cardíaca.

O tratamento impacta diretamente na redução do número de crises dolorosas agudas e da síndrome torácica aguda, conforme observado nos estudos incluídos na revisão sistemática apresentada na Seção 5.5. (61,62) Já a redução destes eventos impacta indiretamente na redução dos outros eventos agudos e crônicos, conforme detalhado nas próximas seções. Desta forma, um tratamento mais eficaz irá proporcionar redução de custos relacionados às condições agudas e crônicas, além de impactar na melhora qualidade de vida do paciente.

O modelo aqui apresentado baseou-se na estrutura do modelo desenvolvido pelo *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, que avaliou o desempenho de diversos tratamentos para doença falciforme na perspectiva do sistema de saúde dos Estados Unidos da América. (66)

6.2.6 Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida, de acordo com a característica crônica da doença falciforme, que apresenta eventos recorrentes durante toda a vida do paciente.

Por horizonte temporal de toda a vida, considerou-se o acompanhamento do paciente até os 100 anos. É importante ressaltar que os pacientes não permanecerão vivos durante todo esse acompanhamento, mas irão morrer de acordo com as taxas de mortalidade relativas à doença falciforme, atingindo uma expectativa de vida adequada para pacientes portadores da doença (aproximadamente 50 anos) (67).

6.2.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde (63).

6.2.8 Parâmetros clínicos

Parâmetros demográficos

Os dados demográficos para a população de interesse foram extraídos da base de medicamentos do DATASUS, utilizando como filtro o código CID-10 D57 (D57.0, D57.1 e D57.2), conforme definição do PCDT de doença falciforme (17), e o código de procedimento 06.04.48.001-6 (hidroxiureia 500 por cápsula).

Os valores utilizados para estes parâmetros podem ser vistos na Tabela 22.

Tabela 22. Parâmetro demográficos.

Parâmetros	Valores
Idade mediana	
Adultos	30 anos
Pediátricos	09 anos

Peso médio

Adultos	59,4 kg
Pediátricos	39,8 kg
Pacientes pediátricos (%)	48,5%

Fonte: DATASUS, 2022. (68)

Prevalência de condições crônicas

Como mencionado previamente na Seção 6.2.5. Estrutura do modelo, os pacientes são inicialmente distribuídos entre os estados “Sem complicações” e “Condições crônicas”.

A distribuição inicial dos pacientes entre as três condições crônicas incluídas no modelo (hipertensão pulmonar, doença renal crônica e insuficiência cardíaca) foram extraídas de um estudo de custo da doença, publicado por Silva-Pinto *et al.*, 2022 (27), para adultos e crianças. O percentual de pacientes “Sem complicações” foi estimado a partir do complementar da somatória dos percentuais das condições previamente mencionadas (Tabela 23). É esperado que pacientes mais velhos tenham uma maior prevalência de condições crônicas devido ao maior tempo de convivência com a doença em relação aos pacientes mais jovens.

Tabela 23. Distribuição inicial dos pacientes por condição crônica.

Parâmetros	Adultos	Crianças
Hipertensão pulmonar	10,0%	1,0%
Insuficiência cardíaca	15,8%	2,6%
Doença renal crônica	42,9%	20,1%
Sem complicações	31,3%	76,3%

Fonte: Adaptado de Silva-Pinto, 2022. (27)

Probabilidade de crises dolorosas agudas e síndrome torácica aguda

A taxa anualizada de crise dolorosa aguda foi extraída do estudo de custo da doença de Silva-Pinto *et al.*, 2022, por tratar-se de um dado nacional, adequado a perspectiva do estudo. (27) Já

a taxa anualizada de síndrome torácica aguda foi estimada a partir do estudo de Galactéros *et al.*, 2020, (62). É importante ressaltar que ambos os dados representam populações previamente expostas a hidroxiureia e, assim, são representativos da população tratada com hidroxiureia 500 mg em cápsula. Para o cálculo da probabilidade destes eventos, em duas semanas, foi utilizada a Equação 2, (69) que converte a taxa anualizada dos eventos em uma probabilidade adequada ao ciclo do modelo.

Para o cálculo da probabilidade de ocorrência de crise dolorosa aguda e síndrome torácica aguda, na população tratada com Siklos® (hidroxiureia), calculou-se o efeito do tratamento, através do risco relativo estimado, a partir dos dados de eficácia apresentados no estudo Galactéros *et al.*, 2020 (Tabela 25). (62) A eficácia apresentada neste estudo foi utilizada como parâmetro para o modelo econômico por tratar-se de uma subanálise do estudo ESCORT-HU onde os pacientes foram segmentados de acordo com a exposição prévia a hidroxiureia. Assim, foram utilizados os dados relativos ao grupo exposto previamente ao medicamento, que se mostra adequado a perspectiva desta análise (Tabela 24).

Equação 2. Equação para conversão da taxa anual em probabilidade bi-semanal.

$$P(x)_{2\text{ semanas}} = 1 - EXP(-R(x)_{Anual} * \frac{2}{52})$$

P(x): probabilidade bi-semanal do evento x; EXP: função exponencial (e^x); R(X): taxa anual do evento x.

Tabela 24. Taxa anualizada de crise dolorosa aguda e síndrome torácica aguda.

Parâmetros	Crise dolorosa aguda (27)	Síndrome torácica aguda (62)
Taxa anualizada	5,3	1,2
Probabilidade em 2 semanas	0,18	0,05

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 25. Efeito do tratamento (Siklos® vs. hidroxiureia) e probabilidades em 2 semanas.

Parâmetros	Crise dolorosa aguda	Síndrome torácica aguda
Efeito do tratamento	0,77/2,79 = 0,28	0,11/1,20 = 0,09

Probabilidade em 2 semanas - Hidroxiureia	0,18	0,05
Probabilidade em 2 semanas - Siklos®	0,050	0,004

Fonte: Galactéros, 2020. (62)

Aumento do risco de eventos agudos em pacientes com crise dolorosa aguda

O modelo considera que pacientes com uma crise dolorosa aguda tem risco aumentado de eventos agudos no ciclo subsequente. Os riscos relativos utilizados no modelo econômico foram extraídos do *Evidence Report*, do Instituto ICER, publicado em 2020 (66), e tem como base uma revisão da literatura feita pelos autores (Tabela 26).

Tabela 26. Risco relativo para condições agudas em pacientes com crise dolorosa aguda.

Parâmetros	Risco relativo	Observação
Síndrome torácica aguda	58,67	Análise de 20.909 pacientes com DF, do Medicaid, sugere que pacientes com CDA tem risco aumentado de STA.
Infarto agudo do miocárdio	3,00	Crianças com DF e CDA apresentam risco aumentado em 3 vezes de sofrer um IAM em comparação com pacientes com DF sem CDA
Lesão renal aguda	3,00	Premissa (equivalente ao IAM). Não foram encontrados estudos relacionando CDA e lesão renal aguda
Acidente vascular cerebral	2,26	Análise de 20.909 pacientes com DF, do Medicaid, sugere que pacientes com CDA tem risco aumentado de AVC.

Fonte: ICER, 2020. (66) DF: doença falciforme; CDA: crise dolorosa aguda; STA: síndrome torácica aguda; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Probabilidade basal da ocorrência de condições agudas

As probabilidades basais de ocorrência de condições agudas, com exceção da crise dolorosa aguda e síndrome torácica aguda, retiradas diretamente das evidências clínicas expostas na Seção **Error! Reference source not found.** (27,62), basearam-se nos dados do *Evidence Report*, do Instituto ICER (66).

As taxas anuais de incidência de condições agudas são provenientes de uma análise de dados de mundo real baseada na plataforma *Aetion Evidence* utilizando dados da MarketScan, entre janeiro de 2003 e dezembro de 2017. As bases de dados da MarketScan contém dados da *Commercial Claims and Encounters Database* e do *Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Database*. Estas bases de dados, juntas, contém cerca de um terço de todos os pacientes estadunidenses com doença falciforme espalhados por todo o território americano (66).

As taxas anuais foram transformadas em probabilidades adequadas ao ciclo de duas semanas através da Equação 2.

Os dados foram segmentados por faixa etária, quando disponíveis e estão apresentados na Tabela 27.

É importante ressaltar que se trata de probabilidades basais, que podem ser alteradas de acordo com a presença de condições crônicas e da incidência de crises dolorosas agudas.

Tabela 27. Probabilidade basal de ocorrência de condições agudas.

Acidente vascular cerebral		
Faixa etária	Taxa anual	Probabilidade em duas semanas
0-1	0,0050	0,0002
2-5	0,0070	0,0003
6-9	0,0100	0,0004
10-19	0,0110	0,0004
20+	0,0210	0,0008
Infarto agudo do miocárdio		
Faixa etária	Taxa anual	Probabilidade em duas semanas
0-12	0,0000	0,00000
13-17	0,0009	0,00003
18+	0,0069	0,00027
Lesão renal aguda		

Faixa etária	Taxa anual	Probabilidade em duas semanas
0-17	0,000000	0,000000
18+	0,000600	0,000023

Fonte: Adaptado de ICER, 2020. (66)

Aumento do risco de condições crônicas em pacientes com crise dolorosa aguda

O modelo considera que pacientes com uma crise dolorosa aguda tem risco aumentado de desenvolver condições crônicas (hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e doença renal crônica) no ciclo subsequente. Os riscos relativos utilizados no modelo econômico foram extraídos do *Evidence Report*, do Instituto ICER, publicado em 2020 (66), e tem como base uma revisão da literatura feita pelos autores (Tabela 28).

Tabela 28. Risco relativo para condições crônicas em pacientes com crise dolorosa aguda.

Parâmetros	Risco relativo	Observação
Hipertensão pulmonar	4,12	Análise de 20.909 pacientes com DF, do Medicaid, sugere que pacientes com CDA tem risco maior risco de desenvolver hipertensão pulmonar.
Insuficiência cardíaca	1,19	Análise de 104 pacientes adultos com DF, que apresenta mais de 2 CDA, em um período de 5 anos, estão mais propensos a desenvolver complicações crônicas em geral. Não foram encontrados dados específicos para IC.
Doença renal crônica	1,19	Análise de 104 pacientes adultos com DF, que apresenta mais de 2 CDA, em um período de 5 anos, estão mais propensos a desenvolver complicações crônicas em geral. Não foram encontrados dados específicos para DRC.

Fonte: ICER, 2020. (66) DF: doença falciforme; CDA: crise dolorosa aguda; IC: insuficiência cardíaca; DRC: doença renal crônica.

Probabilidade basal da ocorrência de condições crônicas

As probabilidades basais de ocorrência de condições crônicas, basearam-se nos dados do *Evidence Report*, do Instituto ICER (66), e seguiram a mesma metodologia para definição das

taxas anuais e conversão para probabilidades bi-semanais já descritas para as probabilidades de ocorrência de condições agudas.

As probabilidades foram segmentadas por faixa etária e estão apresentadas na Tabela 29.

Tabela 29. Probabilidade basal de ocorrência de condições crônicas.

Hipertensão pulmonar		
Faixa etária	Taxa anual	Probabilidade em duas semanas
0-1	0,0176	0,0007
2-4	0,0176	0,0007
5-12	0,0176	0,0007
13-17	0,0176	0,0007
18-30	0,0176	0,0007
31-45	0,0609	0,0023
46-54	0,1598	0,0061
55-64	0,2018	0,0077
65+	0,2289	0,0088
Insuficiência cardíaca		
Faixa etária	Taxa anual	Probabilidade em duas semanas
0-1	0,0033	0,0001
2-4	0,0035	0,0001
5-12	0,0022	0,0001
13-17	0,0075	0,0003
18-30	0,0075	0,0003
31-45	0,0320	0,0012
46-54	0,0772	0,0030
55-64	0,0785	0,0030
65+	0,0632	0,0024
Doença renal crônica		

Faixa etária	Taxa anual	Probabilidade em duas semanas
0-1	0,0038	0,0001
2-4	0,0035	0,0001
5-12	0,0077	0,0003
13-17	0,0143	0,0005
18-30	0,0143	0,0005
31-45	0,0381	0,0015
46-54	0,0945	0,0036
55-64	0,1015	0,0039
65+	0,0974	0,0037

Fonte: Adaptado de ICER, 2020. (66)

Fatores de risco e correlação entre condições agudas e crônicas

Além do risco aumentado de condições agudas e crônicas, em pacientes que apresentam crise dolorosa aguda, o modelo busca incorporar a relação de causalidade entre condições agudas e crônicas. Apesar de ser tratada, no modelo, como uma relação de causalidade, os dados encontrados na literatura mostram associação entre as condições e, não necessariamente, uma relação de causa e consequência. A premissa de causalidade foi adotada no modelo como forma de expressar o potencial benefício dos tratamentos, além dos desfechos vistos nos estudos que pautam a eficácia do tratamento (em especial, redução de crises dolorosas agudas e síndrome torácica aguda). Assim, é possível se estimar o benefício do tratamento em outras condições agudas e crônicas, além destas já mencionadas.

Assim, a Tabela 30 apresenta o aumento do risco do surgimento de condições agudas em pacientes com condições crônicas. Já a Tabela 31, apresenta o aumento o risco de condições crônicas em pacientes que sofrem um evento agudo.

Os dados apresentados foram extraídos do *Evidence Report*, publicado pelo Instituto ICER, e foram definidos através de uma revisão da literatura conduzida pelos autores. (66)

Tabela 30. Aumento do risco de eventos agudos em pacientes com condições crônicas.

De	Para	Risco relativo	Observação
Hipertensão pulmonar	STA	1,74	Um estudo conduzido em hospitais dos EUA reportou o <i>odds</i> de ocorrência de STA em pacientes com DF e hipertensão pulmonar
	LRA	1,70	Análise de 3.624 pacientes com DF indica um <i>odds</i> de 1,70 para uma nova LRA em pacientes com hipertensão pulmonar
	AVC	2,52	Um estudo conduzido em hospitais dos EUA reportou o <i>odds</i> de ocorrência de AVC em pacientes com DF e hipertensão pulmonar
Insuficiência cardíaca	LRA	1,70	Análise de 3.624 pacientes com DF indica um <i>odds</i> de 1,70 para uma nova LRA em pacientes com IC
Doença renal crônica	LRA	2,00	Análise de 3.624 pacientes com DF indica um <i>odds</i> de 2,00 para uma nova LRA em pacientes com DRC
	IAM	2,26	Um estudo com 64.396 pacientes-ano avaliou os efeitos da taxa de filtração glomerular na incidência de IAM
	AVC	1,25	Uma meta-análise relacionou a taxa de filtração glomerular com o risco de AVC

Fonte: ICER, 2020. (66) EUA: Estados Unidos da América; STA: síndrome torácica aguda; DF: doença falciforme; LRA: lesão renal aguda; AVC: acidente vascular cerebral; IC: insuficiência cardíaca; DRC: doença renal crônica; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 31. Aumento do risco do surgimento de condições crônicas em pacientes com condições agudas.

De	Para	Risco relativo	Observação
Lesão renal aguda	DRC	3,00	Análise com 3.538 pacientes com DF reportou um <i>odds</i> de 3,00 para o desenvolvimento de DRC em pacientes com LRA
Infarto agudo do miocárdio	IC	2,67	Análise com 15.500 pacientes com DF reportou um <i>odds</i> de 2,67 para o desenvolvimento de IC em pacientes com IAM

Fonte: ICER, 2020. (66) DF: doença falciforme; LRA: lesão renal aguda; IC: insuficiência cardíaca; DRC: doença renal crônica; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Taxa de mortalidade basal relacionada a doença falciforme

A taxa de mortalidade por doença falciforme foi estimada através de dados do Sistema de Informação de Mortalidade, do DATASUS. (70) A partir do sistema foi extraído o número de mortes por idade no período de um ano. Para cada idade calculou-se o percentual que o referido número de mortes representa do total de mortes por doença falciforme no ano. A partir desta taxa anualizada, calculou-se a probabilidade de morte de acordo com o ciclo utilizado no modelo (2 semanas), através da Equação 2.

A tábua de mortalidade completa, utilizada no modelo, pode ser vista no ANEXO 8.

Aumento do risco de morte decorrente da presença de condições agudas e crônicas

Além da mortalidade basal foram aplicados multiplicadores, que aumentam a chance de morte, em decorrência da presença de condições agudas e crônicas. Os fatores de aumento da mortalidade foram extraídos do *Evidence Report*, publicado pelo Instituto ICER, e são decorrentes de uma revisão de literatura conduzida pelos autores.

A Tabela 32 apresenta os multiplicadores de mortalidade em função da presença de condições agudas e crônicas.

Tabela 32. Aumento da mortalidade em pacientes com condições agudas e crônicas.

Condição	Risco relativo	Observação
Crise dolorosa aguda	1,20	Estudo que reportou o número de mortes por CDA
Síndrome torácica aguda	1,27	Estudos que reportaram o risco de morte em pacientes com STA <i>versus</i> sem STA
Infarto agudo do miocárdio	12,57	Premissa (mesmo risco apresentado para hipertensão pulmonar)
Lesão renal aguda	9,57	Doença renal mostrou associação com a morte em estudo com 16.654 mortes de pacientes com DF
Hipertensão pulmonar	12,57	Reportou que a presença de hipertensão pulmonar promove um aumento de risco de morte prematura, que varia entre 9,24 e 15,90.

Complicações cardíacas	12,57	Premissa (mesmo risco apresentado para hipertensão pulmonar)
Doença renal crônica	9,57	Doença renal mostrou associação com a morte em estudo com 16.654 mortes de pacientes com DF

Fonte: ICER, 2020. (66) CDA: crise dolorosa aguda; STA: síndrome torácica aguda; DF: doença falciforme.

6.2.9 Parâmetros de utilidade

Uma vez que não foram encontrados dados de utilidade estimados para a população brasileira com doença falciforme, recorreu-se aos dados publicados no *Evidence Report*, publicado pelo instituto ICER. (66)

Os pesquisadores do instituto conduziram uma revisão sistemática de literatura para determinar o impacto da doença falciforme na qualidade de vida dos pacientes. De acordo com esta revisão a maior parte dos valores encontrados foram estimados para o Reino Unido.

Apesar desta limitação é importante ressaltar que, embora seja amplamente utilizado para avaliar a eficácia de tratamentos em saúde, o uso do desfecho de AVAQ pode não capturar completamente o impacto da doença falciforme na vida dos pacientes.

Isso ocorre porque trata-se de uma condição crônica que pode afetar muitos aspectos da vida dos pacientes, incluindo sua saúde física, mental, social e econômica. Alguns dos impactos da doença falciforme, como a dor crônica, a fadiga e a limitação da atividade física, podem ser difíceis de quantificar e medir apenas com base na qualidade de vida percebida pelo paciente.

Além disso, a doença falciforme pode ter um impacto desproporcional em certas populações, como minorias étnicas e comunidades de baixa renda. Esses fatores podem não ser totalmente considerados pelo desfecho de AVAQ, que se baseia em médias populacionais.

Assim, embora seja o padrão-ouro para avaliações econômicas, além de ser o desfecho recomendado para submissões à CONITEC, o desfecho de AVAQ pode ser limitado ao capturar integralmente o impacto da doença falciforme na vida dos pacientes.

A Tabela 33 apresenta os valores de utilidade utilizados por estado de saúde. Vale ressaltar que os valores apresentados representam o valor anual e, para utilização no modelo, foram ajustados ao ciclo bi-semanal.

Tabela 33. Valores de utilidade por estado de saúde.

Condição	Utilidade	Observação
Sem complicações	0,80	Baseado em um algoritmo para a população do Reino Unido. Valor considerado otimista (alto).
Crise dolorosa aguda	0,44	De um estudo longitudinal com 510 pacientes adultos com DF admitidos com CDA.
Síndrome torácica aguda	0,56	Valor utilizado em uma análise do NICE (CG 143)
Infarto agudo do miocárdio	0,67	Dado não específico para DF
Lesão renal aguda	0,67	Dado não específico para DF
Acidente vascular cerebral	0,64	Dado não específico para DF
Hipertensão pulmonar	0,68	Premissa (assumiu-se a equivalência com IC)
Insuficiência cardíaca	0,68	Dado não específico para DF
Doença renal crônica	0,67	Dado não específico para DF

Fonte: ICER, 2020. (66) CDA: crise dolorosa aguda; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; DF: doença falciforme; IC: insuficiência cardíaca.

6.2.10 Parâmetros de custo

Custo da hidroxiureia

O custo de aquisição de Siklos® (hidroxiureia) se baseou no preço máximo de venda ao governo (PMVG), conforme a lista CMED, de março de 2023. Foi considerada a incidência de 18% de ICMS. Já para o custo de hidroxiureia em cápsulas de 500 mg, recorreu-se ao valor de reembolso de R\$ 1,20 por cápsula, conforme a tabela SIGTAP (Figura 6).

O peso médio dos pacientes adultos e pediátricos foi definido de acordo com o DATASUS, conforme previamente mencionado na Seção 6.2.8. Parâmetros demográficos.

O custo de tratamento de tratamento com Siklos® (hidroxiureia) foi calculado considerando-se a particularidade do comprimido fracionável. Já para a cápsula de hidroxiureia 500 mg, assumiu-se que não há fracionamento.

A dose média diária, de 24,5 mg/kg, foi estimada a partir da literatura. (71)

A Tabela 34 apresenta o custo de aquisição de medicamentos, enquanto a Tabela 35 apresenta o custo bi-semanal de tratamento.

Tabela 34. Custo de aquisição de medicamentos.

Medicamento	Custo da apresentação	Referência
Siklos – 100 mg x 60 comprimidos	R\$ 215,27	(50)
Hidroxiureia – 500 mg x 1 cápsula	R\$ 1,20	(65)

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 35. Custo de tratamento.

Medicamento	Peso médio (kg)	Dose diária (mg)	Custo por dia	Custo em 2 semanas
Siklos - crianças	39,8	975 mg	R\$ 34,98	R\$ 489,74
Siklos - adultos	59,4	1455 mg	R\$ 52,20	R\$ 730,74
Hidroxiureia - crianças	39,8	975 mg	R\$ 2,40	R\$ 33,60
Hidroxiureia -adultos	59,4	1455 mg	R\$ 3,60	R\$ 50,40

Fonte: Elaboração própria.

Custo de manejo de eventos agudos e crônicos

Os custos do manejo de eventos agudos e crônicos foram extraídos da publicação de Silva-Pinto *et al.*, 2022. (27) Os valores apresentados na publicação foram convertidos de Dólares Americanos para Reais Brasileiros considerando a taxa de conversão de um USD 1 = BRL 5,21 (valor médio entre 24/02/2023 a 01/12/2022). Os valores consideram a perspectiva do SUS.

A Tabela 36 apresenta os custos por evento agudo, enquanto a Tabela 37 apresenta o custo bi-semanal de manejo das condições crônicas.

Tabela 36. Custo por evento agudo.

Evento	Custo por evento
Crise dolorosa aguda	R\$ 678,51
Síndrome torácica aguda	R\$ 2.755,68
Infarto agudo do miocárdio	R\$ 1.887,22
Lesão renal aguda	R\$ 695,06
Acidente vascular cerebral	R\$ 2.259,29

Fonte: Adaptado de Silva-Pinto, 2022. (27)

Tabela 37. Custo de manejo de eventos crônicos (custo por 2 semanas).

Evento	Custo por 2 semanas
Hipertensão pulmonar	R\$ 53,53
Insuficiência cardíaca	R\$ 50,86
Doença renal crônica	R\$ 1.681,22

Fonte: Adaptado de Silva-Pinto, 2022. (27)

Custo do tratamento de suporte

O custo do tratamento de suporte, diferente entre pacientes adultos e pediátricos, considera, além das visitas médicas, o uso de quelante de ferro, ácido fólico e antibioticoterapia profilática (apenas para pacientes pediátricos).

Os custos foram extraídos da publicação de Silva-Pinto *et al.*, 2022 (27), e convertidos para Reais Brasileiros conforme a taxa de câmbio previamente mencionada (Tabela 38).

Tabela 38. Custo anual do tratamento de suporte.

Item de custo	Custo anual (adultos)	Custo anual (crianças)
Visita médica	R\$ 40,23	R\$ 53,66
Ácido fólico	R\$ 7,08	R\$ 7,13
Quelante de ferro	R\$ 7.040,04	R\$ 2.757,35
Antibiótico profilático	R\$ 0,00	R\$ 413,58
Custo total	R\$ 7.087,36	R\$ 3.231,72

Fonte: Adaptado de Silva-Pinto, 2022. (27)

Custo da transfusão de concentrado de hemácias

O percentual de pacientes dependentes de transfusão de concentrado de hemácias foi extraído do estudo ESCORT-HU. (61) Já a frequência das transfusões (1 a cada 4 semanas), bem como, o custo por transfusão foram retirados do estudo de custo da doença de Silva-Pinto *et al.*, 2022, (27) e convertidos para Reais Brasileiros conforme a taxa de câmbio previamente mencionada (Tabela 39).

Tabela 39. Custo anual do tratamento de suporte.

Item de custo	Pacientes dependentes	Transfusões anuais	Custo por transfusão	Custo anual
Siklos - adultos	17,3%	13,00	R\$ 564,45	R\$ 1.269,45
Siklos - crianças	24,6%	13,00	R\$ 564,45	R\$ 1.805,11
Hidroxiureia - adultos	39,1%	13,00	R\$ 564,45	R\$ 2.869,10
Hidroxiureia - crianças	45,6%	13,00	R\$ 564,45	R\$ 3.346,06

Fonte: Elaboração própria.

6.2.11 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada considerando-se uma variação de $\pm 20\%$ para todos os parâmetros clínicos, de custo e utilidade. Esta variação não foi aplicada, apenas, para a probabilidade de crise dolorosa aguda, que utilizou como limite inferior a incidência de 3 crises dolorosas agudas, conforme os critérios de inclusão do PCDT de doença falciforme (17) e, como limite superior, o teto do desvio padrão para a população previamente exposta a hidroxiureia, de acordo com o estudo Galactéros *et al.*, 2020 (62). Já a taxa de desconto, foi variada entre 0% e 10%, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (63)

A tabela completa de parâmetros avaliados em análise de sensibilidade pode ser vista no ANEXO 9.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando-se 1.000 iterações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no ANEXO 9.

6.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 40 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 40. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes com doença falciforme com idade igual ou superior a 2 anos.
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Siklos® (hidroxiureia) • Comparador: Hidroxiureia 500 mg em cápsulas

Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e crises dolorosas evitadas
Estrutura do modelo	Modelo de Markov
Horizonte temporal	Toda vida
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir do <i>Evidence Report</i> , publicado pelo instituto ICER, e estudo Galactéros <i>et al.</i> , 2020 (62,66)
Estimativa dos custos	Os custos foram estimados a partir da lista CMED, considerando PMVG 18% (Siklos®) e Tabela SIGTAP (hidroxiureia). Os custos de manejo de eventos agudos e crônicos, tratamento de suporte e transfusão de concentrado de hemácias foram estimados a partir da literatura (27)
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: Elaboração própria. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: preço máximo de venda ao governo; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPMEs.

6.4 Resultados

6.4.1 Cenário base

O resultado do cenário base da análise considerou o horizonte temporal de toda a vida com taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

Os resultados estão apresentados para a população adulta (Tabela 41) e pediátrica (Tabela 42), bem como, para a população de combinada (Tabela 43), que é o foco de interesse deste dossiê.

Tabela 41. Resultado da análise de custo-efetividade – População adulta (18 anos ou mais).

Desfechos	Siklos	Hidroxiureia	Incremental
Custo total	R\$ 262.955,53	R\$ 211.439,94	R\$ 51.515,59
Custo de tratamento *	R\$ 151.066,62	R\$ 62.020,64	R\$ 89.045,98
Condições agudas	R\$ 8.024,02	R\$ 60.138,68	-R\$ 52.114,66
Crise dolorosa aguda	R\$ 4.645,25	R\$ 13.235,69	-R\$ 8.590,44

Síndrome torácica aguda	R\$ 2.946,54	R\$ 46.542,52	-R\$ 43.595,98
Infarto agudo do miocárdio	R\$ 108,23	R\$ 92,30	R\$ 15,93
Lesão renal aguda	R\$ 3,62	R\$ 3,08	R\$ 0,55
Acidente vascular cerebral	R\$ 320,38	R\$ 265,10	R\$ 55,28
Condições crônicas	R\$ 103.864,89	R\$ 89.280,61	R\$ 14.584,27
Hipertensão pulmonar	R\$ 772,34	R\$ 589,67	R\$ 182,67
Insuficiência cardíaca	R\$ 1.132,82	R\$ 977,63	R\$ 155,19
Doença renal crônica	R\$ 101.959,72	R\$ 87.713,31	R\$ 14.246,41
AVAQ	3,839	3,576	0,263
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 195.902,66
Crise dolorosa aguda	6,846	19,507	12,661
RCEI (R\$ / CDA evitada)			R\$ 4.068,93

Fonte: Elaboração própria. CDA: crise dolorosa aguda. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental. * Inclui tratamento medicamentoso, tratamento de suporte e transfusão de concentrado de hemácias.

Tabela 42. Resultado da análise de custo-efetividade – População pediátrica (2-17 anos).

Desfechos	Siklos	Hidroxiureia	Incremental
Custo total	R\$ 413.717,88	R\$ 461.549,62	-R\$ 47.831,74
Custo de tratamento*	R\$ 294.855,03	R\$ 185.848,82	R\$ 109.006,22
Condições agudas	R\$ 17.667,96	R\$ 187.993,84	-R\$ 170.325,89
Crise dolorosa aguda	R\$ 8.503,77	R\$ 21.169,36	-R\$ 12.665,59
Síndrome torácica aguda	R\$ 8.752,20	R\$ 166.492,15	-R\$ 157.739,95
Infarto agudo do miocárdio	R\$ 69,17	R\$ 58,13	R\$ 11,04
Lesão renal aguda	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Acidente vascular cerebral	R\$ 342,82	R\$ 274,21	R\$ 68,61
Condições crônicas	R\$ 101.194,89	R\$ 87.706,96	R\$ 13.487,93
Hipertensão pulmonar	R\$ 289,34	R\$ 160,10	R\$ 129,24

Insuficiência cardíaca	R\$ 414,61	R\$ 346,21	R\$ 68,40
Doença renal crônica	R\$ 100.490,94	R\$ 87.200,65	R\$ 13.290,28
AVAQ	7,530	6,756	0,774
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	Dominante		
Crise dolorosa aguda	12,533	31,200	18,667
RCEI (R\$ / CDA evitada)	Dominante		

Fonte: Elaboração própria. CDA: crise dolorosa aguda. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental. * Inclui tratamento medicamentoso, tratamento de suporte e transfusão de concentrado de hemácias.

Tabela 43. Resultado da análise de custo-efetividade – População combinada (idade igual ou superior a 2 anos).

Desfechos	Síktos	Hidroxiureia	Incremental
Custo total	R\$ 336.075,27	R\$ 332.743,13	R\$ 3.332,14
Custo de tratamento*	R\$ 220.804,00	R\$ 122.077,31	R\$ 98.726,70
Condições agudas	R\$ 12.701,33	R\$ 122.148,43	-R\$ 109.447,11
Crise dolorosa aguda	R\$ 6.516,63	R\$ 17.083,52	-R\$ 10.566,89
Síndrome torácica aguda	R\$ 5.762,28	R\$ 104.718,09	-R\$ 98.955,81
Infarto agudo do miocárdio	R\$ 89,29	R\$ 75,73	R\$ 13,56
Lesão renal aguda	R\$ 1,87	R\$ 1,58	R\$ 0,28
Acidente vascular cerebral	R\$ 331,27	R\$ 269,52	R\$ 61,75
Condições crônicas	R\$ 102.569,94	R\$ 88.517,39	R\$ 14.052,55
Hipertensão pulmonar	R\$ 538,09	R\$ 381,33	R\$ 156,76
Insuficiência cardíaca	R\$ 784,49	R\$ 671,39	R\$ 113,10
Doença renal crônica	R\$ 101.247,36	R\$ 87.464,67	R\$ 13.782,69
AVAQ	5,63	5,12	0,51
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	R\$ 6.523,38		
Crise dolorosa aguda	9,604	25,178	15,574
RCEI (R\$ / CDA evitada)	R\$ 3.307,87		

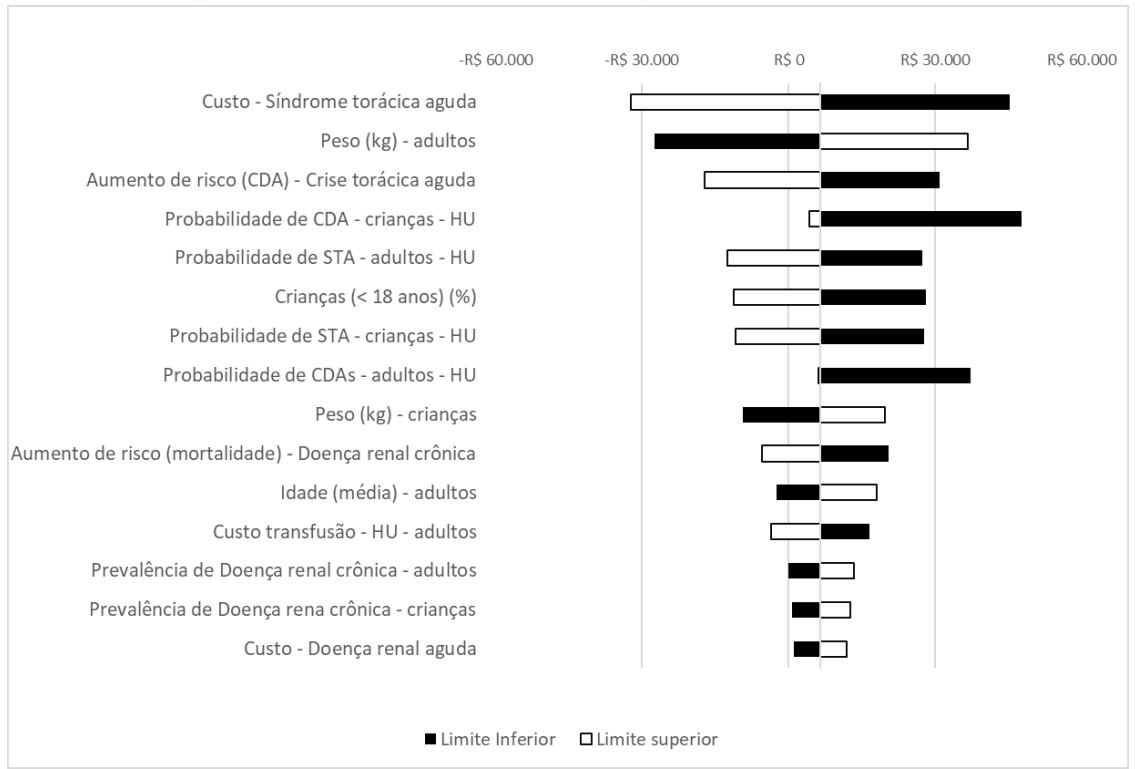
Fonte: Elaboração própria. CDA: crise dolorosa aguda. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental. * Inclui tratamento medicamentoso, tratamento de suporte e transfusão de concentrado de hemácias.

O resultado da análise apresenta uma RCUI de aproximadamente R\$ 6.500 por AVAQ ganho. Já para o desfecho de crise dolorosa aguda evitada, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 3.300 por crise evitada. Ambos os resultados se encontram abaixo do limite de disposição a pagar de 1 PIB per capita, equivalente a R\$ 40.688, em 2021, podendo ser considerado muito custo-efetivo.

6.4.2 Análise de sensibilidade determinística

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto no diagrama de tornado da Figura 8.

Figura 8. Diagrama de tornado – Análise de sensibilidade determinística.



Fonte: Elaboração própria. HU: hidroxiureia em cápsulas de 500 mg; CDA: crise dolorosa aguda; STA: Síndrome torácica aguda.

A probabilidade de crise dolorosa aguda em crianças tratadas com hidroxiureia em cápsulas de 500 mg e o custo de manejo da síndrome torácica aguda foram os parâmetros que causaram maiores extremos nos resultados vistos no cenário base. A redução da probabilidade de crise dolorosa aguda, em pacientes pediátricos tratados com hidroxiureia em cápsulas, elevou a RCUI para aproximadamente R\$ 48 mil. Já o aumento em 20% do custo da síndrome torácica aguda, tornou Siklos® (hidroxiureia) uma tecnologia dominante em relação ao comparador. Outros parâmetros tornaram o resultado dominante, entre eles: peso do paciente adulto e pediátrico, o percentual de pacientes pediátricos, a probabilidade de síndrome torácica aguda em pacientes pediátricos tratados com hidroxiureia em cápsula e a idade mediana do paciente adulto.

É importante ressaltar que, embora a sensibilidade do modelo aos parâmetros seja alta, em nenhum momento a RCUI estimada ficou acima do limite de 3 vezes o PIB per capita nacional adotado para doenças raras, como é o caso da anemia falciforme (R\$ 122.064), o que demonstra a custo-efetividade do tratamento com Siklos® (hidroxiureia).

6.4.3 Análise de sensibilidade probabilística

O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 9.

As iterações se localizaram majoritariamente no quadrante I (58,6%). O quadrante IV, onde há menor custo e maior efetividade, concentrou 41,1% das iterações. O restante das iterações sem localizaram nos quadrantes II e III (0,1% e 0,2%, respectivamente).

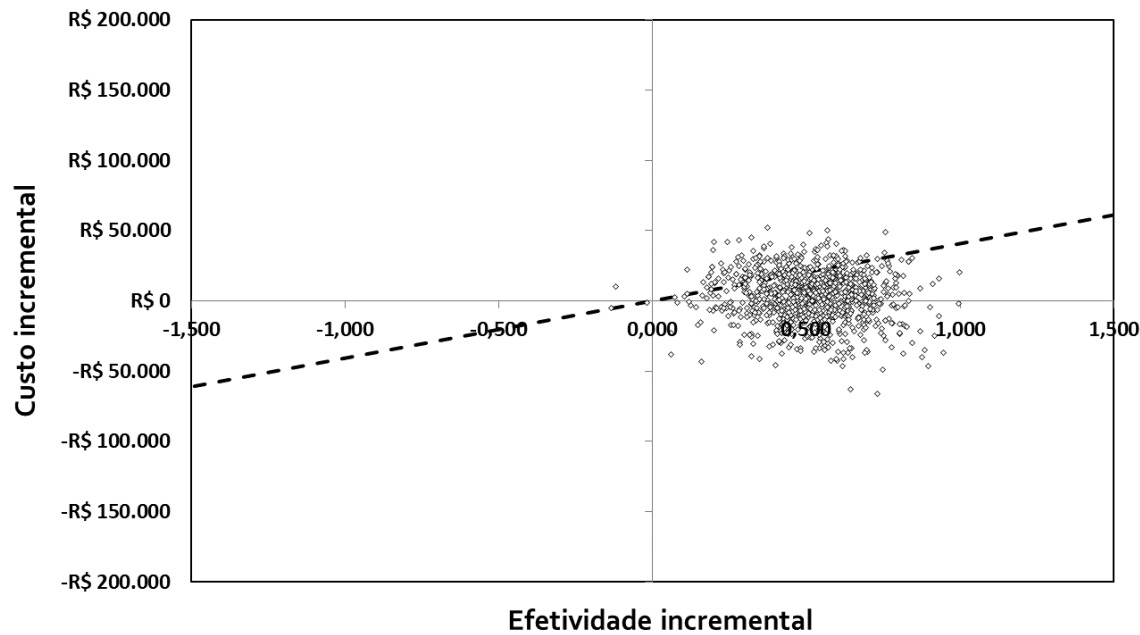
Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, onde Siklos® (hidroxiureia) apresentou maior custo com maior efetividade. No entanto, a RCEI foi considerada baixa, o que é demonstrado pela quantidade significativa de iterações localizadas no quarto quadrante. Além disso, 98,8% das iterações localizaram-se abaixo do limite de disposição a pagar de três vezes o PIB per capita nacional.

Já a curva de aceitabilidade, da Figura 10, determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. O resultado desta análise demonstra que com

um limiar de apenas R\$ 7.500, Siklos® (hidroxiureia) torna-se uma alternativa de tratamento mais custo-efetiva do que seu comparador, a hidroxiureia em cápsulas.

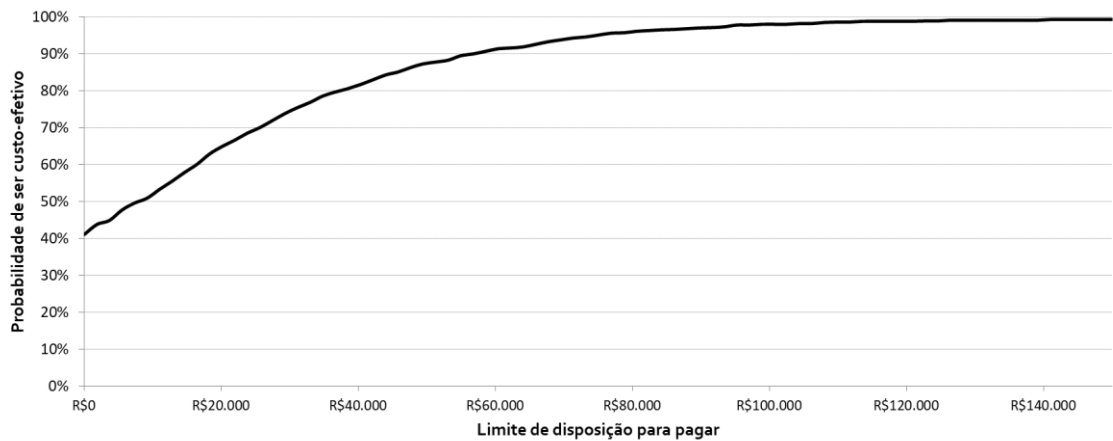
Estes resultados confirmam a robustez dos resultados apresentados pelo modelo econômico.

Figura 9. Plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 10. Curva de aceitabilidade.



CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Masters.

6.5 Limitações

Apesar da robustez dos resultados apresentados pela análise de custo-efetividade, quanto a integridade interna do modelo, demonstrada pelas análises de sensibilidade, algumas limitações quanto a generalização dos resultados pode ser vista.

A principal limitação encontrada tange a origem dos dados utilizados para a parametrização do modelo. Tanto as probabilidades da ocorrência de eventos, quanto os efeitos do tratamento, bem como, o aumento dos riscos causados pela condição de saúde do paciente e suas comorbidades foram extraídos de fontes, em sua maioria, de origem estadunidense e podem não refletir a situação encontrada no Brasil. No entanto, é esperado que parâmetros como a probabilidade de ocorrência de eventos reflitam características intrínsecas a doença e mais afastadas da localidade onde os dados foram gerados. Desta forma, espera-se que sejam parâmetros adequados, independente do país de que são provenientes. Além disso, para a maioria dos parâmetros, os dados de mundo real utilizados são provenientes de estudos com número elevado de pacientes, tornando a estatística mais precisa do que de estudos menores que podem existir localmente. A mesma limitação surge ao se avaliar os dados de utilidade utilizados, em sua maioria tendo o Reino Unido como origem. Isto pode impactar diretamente nas estimativas de AVAQ. No entanto, a falta de dados locais torna difícil a nacionalização da utilidade e, assim, se justifica o uso de um dado internacional.

Outra limitação encontrada é a taxa de mortalidade utilizada para pacientes com doença falciforme que, apesar de extraídas de um sistema oficial, o Sistema de Informação de Mortalidade, pode subestimar o número de mortes pela doença, uma vez que, muitas vezes os óbitos podem ser registrados com códigos CID-10 diversos daquele utilizado para doença falciforme.

O modelo também conta com algumas premissas quanto ao uso do medicamento. Neste cenário, não foi considerada a descontinuação do tratamento, ou seja, os pacientes mantêm o tratamento com Siklos® (hidroxiureia) ou hidroxiureia em cápsulas durante toda a vida. Conforme Lakdawalla *et al.*, 2018, (72) a inclusão da estimativa de adesão ao tratamento em análises de custo-efetividade tem o potencial de melhorar a avaliação de valor de uma tecnologia, uma vez que, sua inclusão pode aumentar os custos relacionados a uma tecnologia

que promove a melhora da adesão, como é o caso de Siklos® (hidroxiureia). Porém, tem o poder de reduzir os custos de longo prazo, pois irá resultar em uma consequente redução de eventos relacionados à doença. No entanto, pela ausência de estudos que avaliaram diretamente a adesão ao medicamento, optou-se pela não inclusão deste parâmetro ao modelo. Esta premissa pode ser considerada conservadora, uma vez que, a maior adesão ao tratamento com Siklos® (hidroxiureia) tenderia a favorecer os resultados apresentados pelo modelo.

Finalmente, cabe dizer que, apesar das limitações encontradas, o modelo mostrou-se robusto. Apesar da sensibilidade a alguns parâmetros visto na análise de sensibilidade determinística, a RCEI nunca se posicionou em um patamar acima do limite de 3 vezes o PIB per capita nacional, utilizado para doenças raras, como a doença falciforme. Além disso, na análise probabilística, a curva de aceitabilidade mostrou que a um limite de disposição a pagar de R\$ 7.500, Siklos® (hidroxiureia) pode ser considerado mais custo-efetivo que seu comparador.

Desta forma, podemos concluir que as limitações apresentadas nesta seção não impactam de maneira importante os resultados da avaliação econômica.

7. Impacto orçamentário

7.1 Objetivo

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos, procedimentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de Siklos® (hidroxiureia) no tratamento de pacientes com doença falciforme e idade igual ou superior a 2 anos, ao SUS.

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (73)

7.2 Métodos

7.2.1 Perspectiva

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

7.2.2 Intervenção e comparadores

Assim como na análise de custo-efetividade, a intervenção adotada neste estudo foi Siklos® (hidroxiureia). O comparador adotado foi a hidroxiureia cápsulas de 500 mg.

7.2.3 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (73)

7.2.4 Definição de população de interesse

A população de interesse foi definida a partir do método de demanda aferida. Para isso recorreu-se a base de medicamentos (AM), do DATASUS. Nela foram aplicados os seguintes filtros:

- **Filtro de CID-10:** foram filtrados os CID-10 D57 (D57.0, D57.1 e D57.2), de acordo com o PCDT de doença falciforme; (17)
- **Filtro de procedimento:** código 06.04.48.001-6, que representa o procedimento hidroxiureia 500 mg (por cápsula), conforme a Tabela SIGTAP; (65)
- **Filtro de idade:** não foi aplicado filtro por idade, uma vez que, o PCDT já limita a idade mínima dos pacientes em 2 anos. Apesar de algumas exceções que permitem o uso do medicamento para pacientes com idade inferior a 2 anos, considerou-se que o número de pacientes não seria significativo.

O número de pacientes, ano a ano, em uso de hidroxiureia foi estimado a partir da contagem do número de pacientes únicos com as características expostas acima. Para a contagem de pacientes únicos foi considerada a coluna AP_CNPCN (o paciente é contado apenas uma vez por ano, independentemente do número de vezes em que aparece na base de dados naquele ano).

A partir destes procedimentos se chegou à série histórica da Tabela 44.

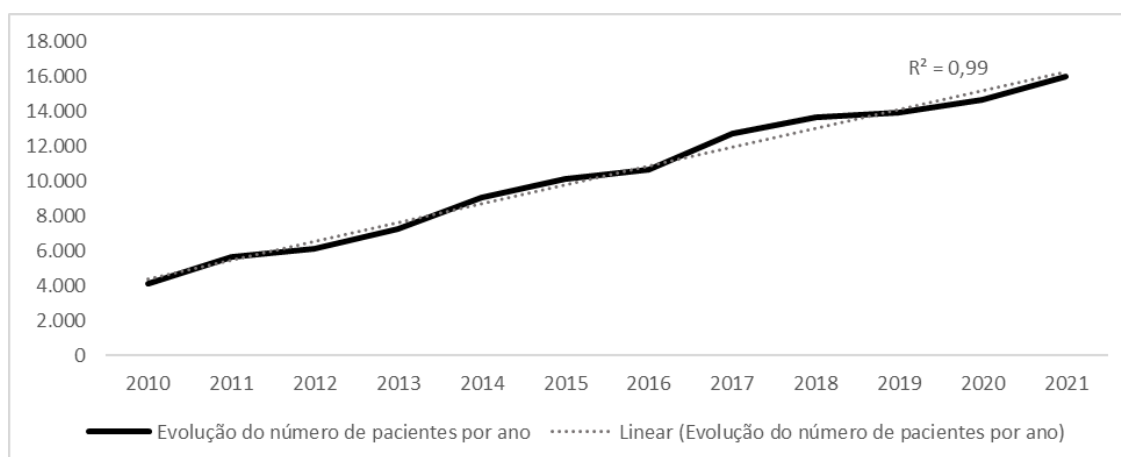
Tabela 44. Série histórica de pacientes únicos em uso de hidroxiureia no SUS.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Pacientes únicos	4.115	5.650	6.104	7.242	9.053	10.133	10.620	12.713	13.652	13.925	14.630	15.959

Fonte: DATASUS. (68)

A partir da análise de dados da série histórica pôde-se notar seu comportamento linear ao longo dos anos ($R^2 = 0,99$) (Figura 11). Por este motivo, projetou-se linearmente os dados para o período compreendido entre os anos de 2024 e 2028 (Tabela 45). Foram considerados como pacientes novos a diferença do total de pacientes entre um ano e outro.

Figura 11. Comportamento linear do número de pacientes durante a série histórica.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 45. Projeção da população elegível para o período entre 2024 e 2028.

	2024	2025	2026	2027	2028
População prevalente (total)	19.511	20.593	21.674	22.756	23.838
População incidente (novos)	-	1.082	1.081	1.082	1.082

Fonte: Elaboração própria.

7.2.5 Participação de mercado

A participação de Siklos® (hidroxiureia) no mercado nacional foi estimada de maneira progressiva, considerando um cenário hipotético em que o medicamento tem 30% do mercado, no primeiro ano após sua incorporação, e aumenta sua participação gradativamente até atingir 50% no quinto ano (Tabela 46). Este cenário baseia-se em uma premissa de que a adoção inicial da tecnologia seria mais rápida, ocorrendo uma estabilização da demanda nos anos subsequentes.

Por tratar-se de um cenário baseado em premissas, participações de mercado maiores e menores do que a proposta no cenário base foram avaliadas em análise de cenários.

Tabela 46. Participação de mercado estimada – Cenário base.

	2024	2025	2026	2027	2028
Siklos®	30%	40%	45%	47%	50%
Hidroxiureia cápsula	70%	60%	55%	53%	50%

Fonte: Elaboração própria.

7.2.6 Definição do fluxo de pacientes ao longo dos anos

O fluxo de pacientes segue o seguinte racional:

- **ANO 1:** A participação de mercado do ano é aplicada ao número total de pacientes.

Exemplo:

- **Siklos®:** $30\% * 19.511 = 5.853$ pacientes
- **Hidroxiureia:** $70\% * 19.511 = 13.658$ pacientes

- **ANO 2:**

- **Siklos:**
 - **Pacientes iniciando tratamento:** Participação de mercado vezes o número de novos pacientes somado a diferença de participação de mercado entre anos (Ano 2 – Ano 1), que representa o crescimento de mercado do medicamento em função dos pacientes tratados com hidroxiureia que migram para Siklos®;
 - **Pacientes do ano anterior:** são carregados integralmente para o próximo ano (não é considerada a descontinuação; a saída por morte é aplicada a partir dos custos de tratamento provenientes do modelo, que já consideram esse fator).
- **Hidroxiureia:**
 - **Pacientes iniciando tratamento:** Participação de mercado vezes o número de novos;
 - **Pacientes do ano anterior:** equivalente ao número de pacientes tratados no ano anterior excluídos aqueles que migraram para Siklos®.

- **ANO 3-5:**

- **Siklos:**

- **Pacientes iniciando tratamento:** Participação de mercado vezes o número de novos pacientes somado a diferença de participação de mercado entre anos ($Ano_{T+1} - Ano_T$), que representa o crescimento de mercado do medicamento em função dos pacientes tratados com hidroxiureia que migram para Siklos®;
 - **Pacientes do ano anterior:** são carregados integralmente para o próximo ano (não é considerada a descontinuação; a saída por morte é aplicada a partir dos custos de tratamento provenientes do modelo, que já consideram esse fator).
- **Hidroxiureia:**
- **Pacientes iniciando tratamento:** Participação de mercado vezes o número de novos;
 - **Pacientes do ano anterior:** equivalente ao número de pacientes tratados no ano anterior excluídos aqueles que migraram para Siklos®. A exclusão destes pacientes por ano de início do tratamento é feita proporcionalmente. Por exemplo, se o Ano 3 apresentar 1.000 pacientes em tratamento, sendo 200 iniciando o tratamento no Ano 2 e 800, no Ano 1, e deste total 100 migram para a Siklos® (10% dos pacientes tratados no Ano 3), serão removidos 20 pacientes dos 200 que iniciaram no Ano 2 e 80 pacientes dos 800 que iniciaram no Ano 1.

De acordo com o racional apresentado temos os seguintes fluxos para o cenário de referência, sem a incorporação de Siklos® (hidroxiureia) (Tabela 47) e o cenário projetado, com a incorporação do medicamento (Tabela 48).

Tabela 47. Fluxo de pacientes - Cenário referência.

Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	19.511	1.082	1.081	1.082	1.082
Ano 2		19.511	1.082	1.081	1.082
Ano 3			19.511	1.082	1.081
Ano 4				19.511	1.082
Ano 5					19.511

Total de pacientes	19.511	20.593	21.674	22.756	23.838
---------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 48. Fluxo de pacientes - Cenário projetado.

Siklos® (hidroxiureia)					
Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	5.853	2.384	1.516	942	1.224
Ano 2		5.853	2.384	1.516	942
Ano 3			5.853	2.384	1.516
Ano 4				5.853	2.384
Ano 5					5.853
Total de pacientes	5.853	8.237	9.753	10.695	11.919
Hidroxiureia 500 mg					
Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	13.658	649	595	573	541
Ano 2		11.707	595	573	541
Ano 3			10.731	573	541
Ano 4				10.341	541
Ano 5					9.756
Total de pacientes	13.658	12.356	11.921	12.061	11.919

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7 Custos

Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-efetividade. Desta forma, consideram todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados a ele. A composição dos custos já foi detalhada na Seção 6.2.10.

A Tabela 49 apresenta os custos por ano de acompanhamento do paciente por comparador.

Tabela 49. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Siklos®	R\$ 36.328,23	R\$ 33.297,78	R\$ 29.917,19	R\$ 27.540,30	R\$ 25.399,25
Hidroxiureia cápsula	R\$ 34.989,20	R\$ 32.644,56	R\$ 29.683,27	R\$ 27.498,18	R\$ 25.470,74

Fonte: Elaboração própria.

7.2.8 Análise de sensibilidade

Análise de cenários

Uma análise de cenários foi concebida para avaliar os limites do impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, de acordo com a variação da participação de mercado de Siklos® (hidroxiureia) no SUS. Para isso, foram propostos dois cenários (Tabela 50): o primeiro, de menor participação de mercado, em relação ao cenário base. Já o segundo apresenta uma maior participação do medicamento no SUS. A proposição destes cenários tem por objetivo definir limites mínimos e máximos de comprometimento do orçamento com a incorporação da nova tecnologia.

Tabela 50. Cenários de participação de mercado de Siklos® (hidroxiureia) no SUS.

	2024	2025	2026	2027	2028
Menor participação	15%	20%	23%	24%	25%
Maior participação	40%	50%	60%	70%	80%

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 51 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 51. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes com doença falciforme com idade igual ou superior a 2 anos.
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Siklos® (hidroxiureia) • Comparador: Hidroxiureia 500 mg em cápsulas
Horizonte temporal	Cinco anos
Estimativa de custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de medicamentos, os custos relacionados ao manejo das condições agudas e crônicas, tratamento de suporte e transfusão de concentrado de hemácia
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários

Fonte: Elaboração própria.

7.4 Resultados

7.4.1 Cenário base

A Tabela 52 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de Siklos® (hidroxiureia) conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 52. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Sem Siklos®	682.674.202	674.786.416	652.294.975	641.781.295	631.979.916	3.283.516.803
Com Siklos®	690.511.964	686.376.634	668.332.365	657.370.007	651.491.459	3.354.082.428
Incremental	7.837.762	11.590.218	16.037.390	15.588.712	19.511.542	70.565.625

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no cenário base, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 8 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 20 milhões

no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 71 milhões.

É importante ressaltar que, apesar de não haver limiares oficiais para análises de impacto orçamentário no país, estudo conduzido no âmbito da CONITEC, por Zimmerman *et al.*, 2015, estimou que um impacto orçamentário considerado alto seria a partir de R\$ 140 milhões (R\$ 85 milhões em valores de 2015; atualizado a valor presente de acordo com o índice IPC Saúde). (74) Desta forma, considerando este limiar hipotético, a incorporação de Siklos® (hidroxiureia) ao SUS não traria um alto impacto orçamentário.

7.4.2 Análise de cenários

A análise de cenários considerou os cenários expostos na Seção 7.2.8, de menor e maior participação de mercado de Siklos® (hidroxiureia) no SUS.

A Tabela 53 apresenta o resultado da análise de cenário para a menor participação de mercado (Tabela 50), enquanto a Tabela 54 apresenta o resultado para a maior (Tabela 50).

Tabela 53. Impacto orçamentário – Cenário de menor participação de mercado.

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Sem Siklos®	682.674.202	674.786.416	652.294.975	641.781.295	631.979.916	3.283.516.803
Com Siklos®	686.593.083	680.581.525	660.313.670	649.575.651	641.735.687	3.318.799.616
Incremental	3.918.881	5.795.109	8.018.695	7.794.356	9.755.771	35.282.812

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 54. Impacto orçamentário – Cenário de maior participação de mercado.

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Sem Siklos®	682.674.202	674.786.416	652.294.975	641.781.295	631.979.916	3.283.516.803
Com Siklos®	693.124.551	687.796.014	675.758.360	678.446.411	685.771.415	3.420.896.751
Incremental	10.450.349	13.009.597	23.463.386	36.665.117	53.791.498	137.379.947

Fonte: Elaboração própria.

Considerando os cenários propostos o impacto incremental acumulado em 5 anos poderá variar entre R\$ 35 milhões e R\$ 137 milhões. Considerando o limite hipotético de R\$ 140 milhões, mesmo no cenário de maior participação de mercado, a incorporação de Siklos® (hidroxiureia) ao SUS não traria um alto impacto orçamentário.

7.5 Impacto da doença falciforme na sociedade

O impacto econômico da doença falciforme na sociedade brasileira é significativo, tanto em termos de custos para o sistema de saúde como em termos de perda de produtividade. A doença exige um acompanhamento médico constante, com a necessidade de transfusões de sangue, medicamentos e internações frequentes. Além disso, a ocorrência de crises dolorosas é um dos principais sintomas da doença, o que pode levar o paciente a se abster do trabalho com consequente redução da produtividade. Podendo afetar não só o paciente, mas também sua família, que muitas vezes precisa se dedicar ao cuidado do doente. A redução da expectativa de vida também afeta diretamente a economia, pois muitos dos pacientes não conseguem alcançar sua plena capacidade produtiva.

Estudo de Silva-Pinto *et al.*, 2022 (27) estimou um impacto econômico na sociedade de aproximadamente R\$ 1,6 bilhão, no ano de 2018, ou R\$ 2,2 bilhões, em valor presente (março de 2023). Destes, aproximadamente 70% referem-se exclusivamente aos custos indiretos, referentes a perda de produtividade e a redução da expectativa de vida dos pacientes. É importante ressaltar que, por motivos metodológicos, as avaliações econômicas submetidas à CONITEC concentram-se exclusivamente nos custos médicos diretos. Assim, pode-se esperar que os ganhos vistos na avaliação econômica sejam ainda maiores do que os observados, uma vez que, o acesso a uma tecnologia inovadora, como Siklos® (hidroxiureia), reduz a ocorrência de eventos e, indiretamente, a mortalidade dos pacientes, o que reduz o absenteísmo e o aumento da capacidade produtiva dos pacientes.

8. Considerações finais

Uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de Siklos® (hidroxiureia) no tratamento de pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme quando comparado a hidroxiureia em cápsulas. Foram incluídos quatro artigos, sendo dois ECRs, um estudo observacional e um estudo de farmacocinética. (58–61)

Em termos de farmacocinética observou-se que o uso de hidroxiureia comprimidos fracionáveis de 1000 mg (fracionáveis em partes de 250 mg) foi bioequivalente a hidroxiureia cápsulas de 500 mg em adultos com doença falciforme, com $C_{\text{máx}}$ e área sob a curva que não diferiram significativamente. Apesar de não realizar essa comparação entre formas farmacêuticas para crianças, esse estudo realizou uma comparação entre os parâmetros de farmacocinética de adultos e crianças em uso de hidroxiureia comprimido, identificando que apenas a variável tempo até $C_{\text{máx}}$ foi estatisticamente diferente entre as populações. Assim, pode-se supor de forma indireta que hidroxiureia comprimidos também tem potencial de ser bioequivalente à cápsula em crianças. (58) Tais achados indicam que em termos farmacocinéticos, as formas farmacêuticas comprimido e cápsula de hidroxiureia são similares.

No ECR NOHARM TRIAL, o uso de hidroxiureia comprimidos de 100 mg e 1000 mg foi comparado ao placebo em uma população de crianças com anemia falciforme em região endêmica de malária em 12 meses de uso. Nesse estudo, o uso de hidroxiureia comprimido levou a frequência significativamente menor do desfecho composto de EAs relacionados a anemia falciforme que placebo, além de reduzir significativamente a frequência de hospitalizações e crises vasclusivas. Apesar de não avaliar parâmetros séricos (níveis de Hb e HbF) como desfechos principais, os autores também reportaram que o uso de hidroxiureia comprimido levou a aumento significativo das concentrações de Hb e HbF frente ao placebo. (59)

Já no estudo NOHARM MTD (60), que comparou o uso de dose fixa com dose escalonável de hidroxiureia em pacientes que haviam participado do estudo NOHARM (59), a proporção de pacientes que alcançou nível de Hb $\geq 9,0\text{g/dL}$ ou nível de HbF $\geq 20\%$ após 24 meses de tratamento com hidroxiureia foi significativamente maior no grupo dose escalonada que no grupo dose fixa. Tais resultados indicaram que o escalonamento da dose de hidroxiureia permite um melhor controle da doença, sem grandes diferenças em termos de EAs. (60) A hidroxiureia é um modificador da doença falciforme importante, sendo uma das principais opções terapêuticas. Entretanto, possui efeito relacionado a dose e janela terapêutica estreita. (60,75) Como forma

de simplificar o tratamento e o monitoramento dos potenciais EAs, é comum que se use estratégias de dose fixa de acordo com o peso e idade do paciente e não de acordo com as demandas clínicas de cada paciente. Entretanto, de acordo com os resultados do estudo NOHARM MTD (60) essa estratégia pode não ser a mais adequada, já que a adequação individual do tratamento através de dose escalonável de hidroxiureia levou a melhores desfechos clínicos. Com isso, supõe-se que pacientes que recebem doses padronizadas estejam subtratados. Assim, é de extrema relevância que formas farmacêuticas fracionáveis de forma segura possam estar disponíveis para que tais pacientes possam ter suas doses ajustadas de forma segura e ótima.

Por fim, no estudo observacional ESCORT-HU que avaliou o uso de hidroxiureia comprimido em pacientes com doença falciforme sintomática, o uso dessa terapia levou ao aumento significativo do nível de Hb, na porcentagem de HbF, no volume corpuscular médio, e redução significativa na contagem absoluta de neutrófilos a partir ao *baseline* até os meses 12 e 24, acompanhado de um perfil de segurança manjável. (61) Nesse estudo, quase metade dos pacientes havia utilizado hidroxiureia em cápsulas no período de um ano antes de sua inclusão. Com isso, a análise de Galactéros *et al.*, 2020 (publicada apenas como resumo de congresso) reportou os resultados para esse subgrupo específico, comparando os achados do período de estudo ao período anterior (período em uso de hidroxiureia cápsula). De acordo com os resultados, observou-se uma redução numérica nas médias de crises vasclusivas, de síndromes torácicas agudas e de hospitalizações a partir do uso de comprimidos, indicando potencial benefício clínico dessa forma farmacêutica. (62)

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE indicou que os desfechos avaliados apresentaram qualidade entre muito baixa e baixa. Isso se deu principalmente pela ausência de comparações entre hidroxiureia comprimidos e cápsulas e pela ausência de dados específicos para doença falciforme. De fato, nos ECRs (59,60) as comparações foram realizadas com placebo ou entre tipos de dose, além disso, a população incluída (pacientes com anemia falciforme) representa apenas uma parte da população de interesse da PICO, o que levou a redução da qualidade da evidência. Adicionalmente, o desfecho níveis de Hb e HbF não foram mencionados pelo estudo NOHARM como um desfecho de interesse, o que pode ter inferido viés de relato de desfecho seletivo. (76) Ainda, no estudo observacional, o principal motivo para redução da qualidade também foi a presença de evidência indireta. Nesse estudo, que realizou comparações entre o ano anterior ao uso de hidroxiureia comprimido e o período após um ano de uso dessa terapia, apenas metade dos pacientes haviam utilizado hidroxiureia no período de comparação. (61)

Destaca-se ainda que os desfechos de farmacocinética foram considerados apenas como exploratórios nessa revisão sistemática e que por isso, sua qualidade não foi avaliada.

A análise econômica contou com um modelo de Markov que visa simular a evolução natural da doença em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos. O modelo foi elaborado de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014 (63), e com o *CHEERS Task Force Report* (64), da ISPOR. A análise baseou-se em um modelo de custo-utilidade tendo como desfecho, além dos AVAQ, a redução do número de crises dolorosas agudas ao longo da vida do paciente. O resultado desta análise demonstrou a alta custo-efetividade de Siklos® (hidroxiureia) quando comparado a hidroxiureia em cápsulas, atualmente disponível no SUS, com uma RCEI de aproximadamente R\$ 6.500 por AVAQ ganho. A robustez da análise foi avaliada em análise de sensibilidade determinística e probabilística que demonstraram que, mesmo frente as incertezas relacionadas aos parâmetros, o resultado do modelo se manteve robusto.

A análise de impacto orçamentário avaliou incorporação do medicamento ao SUS, com uma participação de mercado que apresenta uma rápida adoção da tecnologia, no primeiro ano após a incorporação, com um crescimento gradual do mercado ao longo do período de 5 anos. Nesta análise, estimou-se um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 71 milhões acumulados em 5 anos. A análise de cenário sugere um intervalo de variação deste valor entre R\$ 35 e R\$ 137 milhões.

É importante destacar que, como mencionado anteriormente, o uso de hidroxiureia no tratamento da doença falciforme é um padrão ouro e que hoje no SUS, apesar da disponibilidade de cápsulas desses fármacos, há necessidade de manipulação da terapia ou de uso de estratégias de dose (dose intermitente, por exemplo) para que os pacientes possam ter acesso ao mínimo da terapia necessária. Entretanto, essas práticas podem levar a riscos de administração, subtratamento, entre outros. (11,15–17,21) Por isso há uma necessidade médica não atendida, e já identificada no passado pela CONITEC, da inclusão de uma forma farmacêutica de hidroxiureia capaz de permitir tais ajustes de dose de forma segura e de acordo com a necessidade clínica de cada paciente. Assim, destaca-se a importância de Siklos® (hidroxiureia) que se apresenta como comprimidos fracionáveis de 100 mg e de 1000 mg e cuja eficácia, segurança e bioequivalência a cápsulas já foi demonstrada. (13,14,19,58–61)

Nesse cenário, conclui-se que Siklos® (hidroxiureia) é uma opção terapêutica eficaz, segura e custo-efetiva no tratamento de pacientes com idade ≥ 2 anos com doença falciforme, representando uma importante alternativa para esses pacientes no contexto do SUS.

PROCON
H E A T E

9. Referências bibliográficas

1. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sick Cell Disease. JAMA. 2022 Jul 5;328(1):57.
2. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-frempong K, Krishnamurti L, et al. Sick cell disease. Nat Publ Gr. Macmillan Publishers Limited; 2018;4:1–22.
3. Santos EDC, Quadros IGS, Carvalho SP, Yahouedehou SCMA, Luiz LCGC, Ferreira JRD, et al. ANEMIA FALCIFORME E HEMOGLOBINOPATIA SC: HETEROGENEIDADE NO PERFIL HEMOLÍTICO. Hematol Transfus Cell Ther. 2020 Nov;42:29.
4. Tebbi CK. Sick Cell Disease, a Review. Hemato. 2022 May 30;3(2):341–66.
5. Ministérios da Saúde (Brasil). Ministério da Saúde reforça a importância da detecção da Doença Falciforme [Internet]. 2020. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/junho/ministerio-da-saude-reforca-a-importancia-da-deteccao-da-doenca-falciforme>
6. Sarat CNF, Ferraz MB, Ferreira Júnior MA, Corrêa Filho RAC, Souza AS de, Cardoso AI de Q, et al. Prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio. Acta Paul Enferm. 2019;32(2):202–9.
7. Dampier C. Orphan drugs for sickle vaso-occlusion: dawn of a new era of targeted treatment. Orphan Drugs Res Rev. 2015 Nov;99.
8. Abboud MR. Standard management of sickle cell disease complications. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2020 Jun;13(2):85–90.
9. Bronté-Hall L, Parkin M, Green C, Tchouambou E, Huynh L, Puri-Sharma C, et al. Real-World Clinical Burden of Sick Cell Disease in the US Community-Practice Setting: A Single-Center Experience from the Foundation for Sick Cell Disease Research. Blood. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):5856–5856.
10. Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, El Rassi F, Nur E, Nero AC, et al. Experiences of Sick Cell Disease (SCD) Reported By Healthcare Professionals (HCPs) across Different Regions: International Sick Cell World Assessment Survey (SWAY). Blood. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):3026–3026.
11. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. Blood Adv. 2020 Jun 23;4(12):2656–701.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Secaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 55, de 29 de janeiro de 2010. 2010.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Nº27 de 12 de junho de 2013. Decisão de incorporar hidroxiureia em crianças com doença falciforme no Sistema Único de Saúde - SUS. 2013.
14. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação Nº57 -Hidroxiureia para crianças com doença falciforme. 2013. p. 10.
15. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. Blood Adv. 2020 Apr 28;4(8):1554–88.

16. Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2021 Sep 28;5(18):3668–89.
17. Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta N° 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. 2018.
18. Blau Farmacêutica S.A. Hidroxiureia [Bula]. Blau Farmacêutica S.A.; 2022. p. 12.
19. Siklos® (hidroxiureia) [Bula]. Masters Speciality Pharma Ltda; 2022. p. 19.
20. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm.* 2014 Feb 29;36(1):55–69.
21. Tanimoto Duque FA, Ferreira Dias E, Soares Malta J, Cezarino Rodrigues P, de Faria Martins Braga L, Moreira da Costa J. Avaliação de prescrições pediátricas de hidroxiureia para pacientes com doença falciforme. *O Mundo da Saúde.* 2022 Jan 1;46:369–79.
22. Mangla A, Ehsan M, Agarwal N, Maruvada S. Sickle Cell Anemia. *StatPearls.* 2022.
23. Colombatti R, Birkegård C, Medici M. PB2215: GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF SICKLE CELL DISEASE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. *HemaSphere.* 2022 Jun 23;6:2085–6.
24. Ministério da Saúde (Brasil). Programa Nacional da Triagem Neonatal - Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal>
25. Cançado RD, Costa FF, Lobo C, Migliavaca CB, Falavigna M, Filho HCRS, et al. Sickle Cell Disease Mortality in Brazil: Real-World Evidence. *Blood.* 2021 Nov 5;138(Supplement 1):3025–3025.
26. Nascimento MI do, Przibilski ALF, Coelho CSG, Leite KF de A, Makenze M, Jesus SB de. Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000–2019. *Rev Saude Publica.* 2022 Jul 1;56:65.
27. Silva-Pinto AC, Costa FF, Gualandro SFM, Fonseca PBB, Grindler CM, Souza Filho HCR, et al. Economic burden of sickle cell disease in Brazil. Yassin MA, editor. *PLoS One.* 2022 Jun 16;17(6):e0269703.
28. Jang T, Poplawska M, Cimpeanu E, Mo G, Dutta D, Lim SH. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: a vicious cycle of secondary events. *J Transl Med. BioMed Central;* 2021;19(1):1–11.
29. Pinto ACS, Araujo AS, Gualandro SFM, Bueno CT, Cançado RD. COMPLICATIONS AND HYDROXYUREA USE AMONG BRAZILIAN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE: A COMPARISON WITH OTHER COUNTRIES. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020 Nov;42:41.
30. Lentz MB, Kautz DD. Acute vaso-occlusive crisis in patients with sickle cell disease. *Nursing (Lond).* 2017 Jan;47(1):67–8.
31. Pinto ACS, Araujo AS, Gualandro SFM, Bueno CT, Cançado RD. VASO-OCCLUSIVE CRISIS IN A 12-MONTH PERIOD: PREVALENCE AMONG BRAZILIAN PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF SICKLE CELL DISEASE. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020 Nov;42:59–60.
32. Bailey M, Abioye A, Morgan G, Burke T, Disher T, Brown S, et al. Relationship between

- Vaso-Occlusive Crises and Important Complications in Sickle Cell Disease Patients. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):2167–2167.
33. Freitas SLF de, Ivo ML, Figueiredo MS, Gerk MA de S, Nunes CB, Monteiro F de F. Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm*. 2018 Feb;71(1):195–205.
 34. Rodrigues CF de A, Rodrigues TA, de Oliveira EJS, Garcia JBS, Cartágenes M do S de S. Prejudice impairing quality of life in sickle cell disease patients in a developing country: faces of suffering. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Jul;
 35. Toledo SL de O, Trindade GC, Pimenta CT, Lopes A de F, Alpoim PN, Rios DRA, et al. Evaluation of the quality of life of patients with Sickle Cell Disease. *Rev Médica Minas Gerais*. 2020;30.
 36. Castro IPS, Viana MB. Cognitive profile of children with sickle cell anemia compared to healthy controls. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Jul;95(4):451–7.
 37. Huo J, Xiao H, Garg M, Shah C, Wilkie D, Mainous III A. The Economic Burden of Sickle Cell Disease in the United States. *Value Heal*. 2018 Sep;21:S108.
 38. Lobo C, Moura P, Fidlarczyk D, Duran J, Barbosa R, Oliveira T, et al. Cost analysis of acute care resource utilization among individuals with sickle cell disease in a middle-income country. *BMC Health Serv Res*. BioMed Central; 2022;22(1):1–11.
 39. Yawn BP, John-Sowah J. Management of sickle cell disease: Recommendations from the 2014 expert panel report. *Am Fam Physician*. 2015;92(12):1069–76.
 40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme - Hidroxiureia: uso e acesso. 2014. p. 56.
 41. World Health Organization (WHO). Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action [Internet]. 2003. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
 42. Yang M, Elmuti L, Badawy SM. Health-Related Quality of Life and Adherence to Hydroxyurea and Other Disease-Modifying Therapies among Individuals with Sickle Cell Disease: A Systematic Review. Demarin V, editor. *Biomed Res Int*. 2022 Jul 18;2022:1–8.
 43. Okocha EC, Gyamfi J, Ryan N, Babalola O, Etuk E-A, Chianumba R, et al. Barriers to Therapeutic Use of Hydroxyurea for Sickle Cell Disease in Nigeria: A Cross-Sectional Survey. *Front Genet*. 2022 Jan 19;12.
 44. Pinto ACS, Araujo AS, Gualandro SFM, Bueno CT, Cançado RD. SATISFACTION AND ADHERENCE TO SICKLE CELL DISEASE TREATMENT IN BRAZIL: CROSS-SECTIONAL ANALYSIS CONSIDERING PATIENTS AND HEALTHCARE PROVIDER PERSPECTIVES. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020 Nov;42:54.
 45. Reddy PS, Cai SW, Barrera L, King K, Badawy SM. Higher hydroxyurea adherence among young adults with sickle cell disease compared to children and adolescents. *Ann Med*. 2022 Dec 31;54(1):683–93.
 46. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: SIKLOS [Internet]. 2023. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351706657201943/?nomeProduto=siklos>

47. U.S. Food and Drug Administration (FDA). SIKLOS (hydroxyurea) tablets, for oral use. 2021. p. 24.
48. European Medicines Agency (EMA). Siklos : EPAR - Product Information. 2023. p. 32.
49. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Consulta à Base de Dados do INPI - Depósito de pedido nacional de Patente [Internet]. 2023. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1624400&SearchParameter=hidroxiureia&Resumo=&Titulo=hidroxiureia>
50. Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de Preços de Medicamentos - Preços Fábrica e Máximos ao Consumidor - Fevereiro de 2023. 2023.
51. Minghetti P, Lanati EP, Godfrey J, Solà-Morales O, Wong O, Selletti S. From Off-Label to Repurposed Drug in Non-Oncological Rare Diseases: Definition and State of the Art in Selected EU Countries. *Med Access @ Point Care*. 2017 Jan 14;1:maapoc.0000016.
52. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
53. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
54. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
55. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
56. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;i4919.
57. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.
58. de Montalembert M, Bachir D, Hulin A, Gimeno L, Mogenet A, Bresson JL, et al. Pharmacokinetics of hydroxyurea 1,000 mg coated breakable tablets and 500 mg capsules in pediatric and adult patients with sickle cell disease. *Haematologica*. 2006 Dec;91(12):1685–8.
59. Opoka RO, Ndugwa CM, Latham TS, Lane A, Hume HA, Kasirye P, et al. Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM): a trial for children with sickle cell anemia. *Blood*. 2017;130(24):2585–93.
60. John CC, Opoka RO, Latham TS, Hume HA, Nabaggala C, Kasirye P, et al. Hydroxyurea Dose Escalation for Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2524–33.
61. de Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G, et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the

- prospective ESCORT-HU cohort study. *Am J Hematol*. 2021;96(10):1223–31.
62. Galactéros F, Voskaridou E, Habibi A, Cannas G, Joseph L, Loko G, et al. Is There a Clinical Benefit to Switch Hydroxyurea (HU) Drug in Sickle Cell Disease (SCD)? *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):4–5.
 63. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 64. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. United States; 2022 Jan;25(1):10–31.
 65. Minis. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>
 66. Bradt, Pamela, Synnott, Patricia, Chapman, Rick, Beinfeld, Molly, Rind, David, Pearson S. Crizanlizumab, Voxelotor, and L-Glutamine for Sickle Cell Disease: Effectiveness and Value. 2020.
 67. Lobo CL de C, Nascimento EM do, Jesus LJC de, Freitas TG de, Lugon JR, Ballas SK. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular*; 2018;40(1):37–42.
 68. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). DATASUS [Internet]. [cited 2022 Dec 10]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/>
 69. Gidwani R, Russell LB. Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers. *Pharmacoeconomics*. New Zealand; 2020 Nov;38(11):1153–64.
 70. Ministério da Saúde (Brasil). DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Sistema de informações de mortalidade [Internet]. [cited 2019 Nov 22]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>
 71. Silva-Pinto AC, Angulo IL, Brunetta DM, Neves FIR, Bassi SC, Santis GC De, et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *Sao Paulo Med J. Brazil*; 2013;131(4):238–43.
 72. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value Heal*. 2018 Feb;21(2):131–9.
 73. Ministério da Saúde(Brasil). Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 75 p.
 74. Fipe FI de PE. Índice de Preços ao Consumidor - IPC [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://www.calculadoraonline.com.br/indices/indice?de=01%2F11%2F2015&ate=22%2F03%2F2023&if=7473>

75. Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 1992 May 15;79(10):2555–65.
76. Carvalho AP V, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Trat*. 2013 Jan 1;18:38–44.
77. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V., et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1317–22.
78. Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, et al. Hydroxyurea and Sickle Cell Anemia Clinical Utility of a Myelosuppressive “Switching” Agent. *Medicine (Baltimore)*. 1996 Nov;75(6):300–26.
79. Ferster A, Vermynen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood*. 1996 Sep 15;88(6):1960–4.
80. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, Beach MC, Haywood C, Park H, et al. Systematic Review: Hydroxyurea for the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. *Ann Intern Med*. 2008 Jun 17;148(12):939.
81. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, Haywood C, Park H, Witkop C, et al. Hydroxyurea for Sickle Cell Disease: A Systematic Review for Efficacy and Toxicity in Children. *Pediatrics*. 2008 Dec 1;122(6):1332–42.
82. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010 Mar 25;115(12):2354–63.
83. Paule I, Sassi H, Habibi A, Pham KP, Bachir D, Galactéros F, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea in sickle cell anemia patients, a basis for optimizing the dosing regimen. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Dec 28;6(1):30.
84. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer R V, Casella JF, Minniti CP, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011 May;377(9778):1663–72.
85. Jain DL, Sarathi V, Desai S, Bhatnagar M, Lodha A. Low Fixed-Dose Hydroxyurea in Severely Affected Indian Children with Sickle Cell Disease. *Hemoglobin*. 2012 Aug 26;36(4):323–32.
86. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R, Iyer R, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood*. 2012 Nov 22;120(22):4304–10.
87. Lopes de Castro Lobo C, Pinto JFC, Nascimento EM, Moura PG, Cardoso GP, Hankins JS. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013 Jun;161(6):852–60.
88. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 20;2017(4).
89. Bartolucci P, S. L, Habibi A, G. DE, A. J, S. M, et al. P-042: POPULATION

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS ANALYSIS OF HYDROXYUREA, IN ADULT PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE (SCD) RECEIVING BOTH TABLETS OR CAPSULES FORMULATIONS, AND EVALUATION OF DISEASE MARKERS. HemaSphere. 2022 Aug 16;6:38.

90. Rankine-Mullings AE, Nevitt SJ. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Sep 1;2022(10).
91. Sridevi P, Sharma Y, Balakrishna SL, Babu B V. Sickle cell disease treatment and management in India: a systematic review of interventional studies. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2022 Dec 2;116(12):1101–11.
92. Creary SE, Beeman C, Stanek J, King K, McGann PT, O'Brien SH, et al. Impact of hydroxyurea dose and adherence on hematologic outcomes for children with sickle cell anemia. Pediatr Blood Cancer. 2022 Jun 4;69(6).
93. Kang HA, Barner JC, Lawson KA, Rascati K, Mignacca RC. Impact of adherence to hydroxyurea on health outcomes among patients with sickle cell disease. Am J Hematol. 2023 Jan 21;98(1):90–101.
94. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Revista Brasileira De Reumatologia. 1999. p. 143–50.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – SIKLOS®



Siklos_DOU.pdf

PROTON
THE AUSTIN

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Masters.

ANEXO 2. PREÇO - SIKLOS®

O preço de Siklos® (hidroxiureia), de acordo com a lista CMED, de março de 2023, pode ser visto abaixo. (50)

Regime de tributação	Siklos® 100 mg x 60 comprimidos	Siklos® 1000 mg x 30 comprimidos
PF Sem Impostos	R\$ 195,46	R\$ 977,31
PF 0%	R\$ 218,92	R\$ 1.094,59
PF 12%	R\$ 252,98	R\$ 1.264,90
PF 17%	R\$ 270,53	R\$ 1.352,62
PF 17% ALC	R\$ 235,50	R\$ 1.177,48
PF 17,5%	R\$ 272,42	R\$ 1.362,06
PF 17,5% ALC	R\$ 236,93	R\$ 1.184,62
PF 18%	R\$ 274,33	R\$ 1.371,64
PF 18% ALC	R\$ 238,37	R\$ 1.191,84
PF 19%	R\$ 278,25	R\$ 1.391,22
PF 20%	R\$ 282,27	R\$ 1.411,35
PF 21%	R\$ 286,42	R\$ 1.432,09
PF 22%	R\$ 290,69	R\$ 1.453,44
PMVG Sem Impostos	R\$ 153,38	R\$ 766,90
PMVG 0%	R\$ 171,79	R\$ 858,92
PMVG 12%	R\$ 198,51	R\$ 992,57
PMVG 17%	R\$ 212,28	R\$ 1.061,40
PMVG 17% ALC	R\$ 184,80	R\$ 923,97
PMVG 17,5%	R\$ 213,77	R\$ 1.068,81
PMVG 17,5% ALC	R\$ 185,92	R\$ 929,57
PMVG 18%	R\$ 215,27	R\$ 1.076,33
PMVG 18% ALC	R\$ 187,05	R\$ 935,24

PMVG 19%	R\$ 218,34	R\$ 1.091,69
PMVG 20%	R\$ 221,50	R\$ 1.107,49
PMVG 21%	R\$ 224,75	R\$ 1.123,76
PMVG 22%	R\$ 228,10	R\$ 1.140,51

ORIGINAL
HEREAFTER

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação dos ECRs foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (54), que, conforme apresentado na Figura 12, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Os estudos NOHARM (59) e NOHARM MTD (60) apresentaram riscos de viés baixo em todos os desfechos avaliados, exceto para os níveis de Hb e HbF que apesar de não terem sido descritos como desfechos primários ou secundários no método do estudo, foram reportados. Assim, esse desfecho pode não ter sido pré-planejado, o que implicaria em um risco de viés de relato de desfecho seletivo. (76)



Figura 12. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	NOHARM TRIAL	Hidroxiureia comprimidos	Placebo	Segurança							Low risk
2	NOHARM TRIAL	Hidroxiureia comprimidos	Placebo	Crise vasclusiva							Some concerns
3	NOHARM TRIAL	Hidroxiureia comprimidos	Placebo	Síndrome torácica aguda							High risk
4	NOHARM TRIAL	Hidroxiureia comprimidos	Placebo	Hospitalizações							
5	NOHARM TRIAL	Hidroxiureia comprimidos	Placebo	Transfusões							D1 Randomisation process
6	NOHARM TRIAL	Hidroxiureia comprimidos	Placebo	Níveis de Hb e HbF							D2 Deviations from the intended interventions
7	NOHARM MTD TRIAL	Hidroxiureia comprimidos dose escalonável	Hidroxiureia comprimidos dose fixa	Segurança							D3 Missing outcome data
8	NOHARM MTD TRIAL	Hidroxiureia comprimidos dose escalonável	Hidroxiureia comprimidos dose fixa	Crise vasclusiva							D4 Measurement of the outcome
9	NOHARM MTD TRIAL	Hidroxiureia comprimidos dose escalonável	Hidroxiureia comprimidos dose fixa	Síndrome torácica aguda							D5 Selection of the reported result
10	NOHARM MTD TRIAL	Hidroxiureia comprimidos dose escalonável	Hidroxiureia comprimidos dose fixa	Hospitalizações							
11	NOHARM MTD TRIAL	Hidroxiureia comprimidos dose escalonável	Hidroxiureia comprimidos dose fixa	Transfusões							

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (54) Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Masters.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos observacionais sem comparador.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	X
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐	X
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	☐	X	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	X	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	X	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	X	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Fonte: Moola, 2020. (57)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Masters.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Charache <i>et al.</i>	1995	(77)	Intervenção. Estudo avalia cápsulas.
2. Charache <i>et al.</i>	1996	(78)	Intervenção. Estudo avalia cápsulas.
3. Ferster <i>et al.</i>	1996	(79)	Intervenção. Forma farmacêutica não especificada.
4. Lanzkron <i>et al.</i>	2008	(80)	Intervenção. Forma farmacêutica não especificada.
5. Strouse <i>et al.</i>	2008	(81)	Intervenção. Forma farmacêutica não especificada.
6. Voskaridou <i>et al.</i>	2010	(82)	Intervenção. Forma farmacêutica não especificada.
7. Paule <i>et al.</i>	2011	(83)	Intervenção. Forma farmacêutica não especificada.
8. Wang <i>et al.</i>	2011	(84)	População. Avalia pacientes com menos de dois anos.
9. Jain <i>et al.</i>	2012	(85)	Intervenção. Estudo avalia cápsulas.
10. Thornburg <i>et al.</i>	2012	(86)	População. Avalia pacientes com menos de dois anos.
11. Lobo <i>et al.</i>	2013	(87)	Intervenção. Estudo avalia cápsulas.
12. Nevitt <i>et al.</i>	2017	(88)	Versão mais recente de revisão sistemática publicada em 2022.
13. Galactéros <i>et al.</i>	2020	(62)	Resultado de estudo não publicado na íntegra como artigo.
14. Bartolucci <i>et al.</i>	2022	(89)	Resultado de estudo não publicado na íntegra como artigo.
15. Rankine-Mullings <i>et al.</i>	2022	(90)	População. Avalia pacientes com menos de dois anos.
16. Sridevi <i>et al.</i>	2022	(91)	Intervenção. Forma farmacêutica não especificada.
17. Creary <i>et al.</i>	2022	(92)	Intervenção. Forma farmacêutica não especificada.
18. Kang <i>et al.</i>	2022	(93)	Intervenção. Forma farmacêutica não especificada.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment - ECRs							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Segurança							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	muito grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Crise vasoclusiva							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	muito grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Síndrome torácica aguda							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	muito grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Hospitalizações							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	muito grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Transfusões							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	muito grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Níveis de Hb e HbF							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	muito grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: elaboração própria. ^a Comparadores diferentes do listado na PICO e população que representa parte da população com doença falciforme. Hb: hemoglobina; HbF: hemoglobina fetal; ECR: ensaio clínico randomizado.

<i>Certainty assessment – estudo observacional</i>							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	<i>Certainty</i>
Segurança							
1	estudo observacional	não grave	não grave	muito grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Crise vasoclusiva							
1	estudo observacional	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Síndrome torácica aguda							
1	estudo observacional	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Hospitalizações							
1	estudo observacional	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Transfusões							
1	estudo observacional	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: elaboração própria. ^a Apenas metade da população havia utilizado hidroxiureia cápsulas no ano anterior para que a comparação antes e depois pudesse ser feita adequadamente.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE



Declaração
conflito_autores.pdf



Declaração
conflito_revisores.pdf

ORIGINAL
HEREAFTER

ANEXO 8. TÁBUA DE MORTALIDADE POR DOENÇA FALCIFORME

Idade	Mortes por DF (70)	Taxa de mortalidade	Probabilidade (2 semanas)
0	10,0	2,4%	0,1%
1	15,0	3,6%	0,1%
2	11,0	2,7%	0,1%
3	4,0	1,0%	0,0%
4	7,0	1,7%	0,1%
5	8,0	1,9%	0,1%
6	3,0	0,7%	0,0%
7	4,0	1,0%	0,0%
8	6,0	1,5%	0,1%
9	2,0	0,5%	0,0%
10	3,0	0,7%	0,0%
11	2,0	0,5%	0,0%
12	4,0	1,0%	0,0%
13	6,0	1,5%	0,1%
14	5,0	1,2%	0,0%
15	10,0	2,4%	0,1%
16	7,0	1,7%	0,1%
17	3,0	0,7%	0,0%
18	5,0	1,2%	0,0%
19	13,0	3,2%	0,1%
20	10,0	2,4%	0,1%
21	13,0	3,2%	0,1%
22	8,0	1,9%	0,1%
23	6,0	1,5%	0,1%
24	8,0	1,9%	0,1%
25	8,0	1,9%	0,1%
26	10,0	2,4%	0,1%
27	7,0	1,7%	0,1%
28	5,0	1,2%	0,0%
29	9,0	2,2%	0,1%
30	6,0	1,5%	0,1%
31	9,0	2,2%	0,1%
32	11,0	2,7%	0,1%
33	5,0	1,2%	0,0%
34	10,0	2,4%	0,1%
35	5,0	1,2%	0,0%
36	8,0	1,9%	0,1%
37	4,0	1,0%	0,0%
38	6,0	1,5%	0,1%
39	7,0	1,7%	0,1%
40	7,0	1,7%	0,1%
41	12,0	2,9%	0,1%

42	3,0	0,7%	0,0%
43	5,0	1,2%	0,0%
44	5,0	1,2%	0,0%
45	9,0	2,2%	0,1%
46	3,0	0,7%	0,0%
47	9,0	2,2%	0,1%
48	6,0	1,5%	0,1%
49	1,0	0,2%	0,0%
50	5,0	1,2%	0,0%
51	3,0	0,7%	0,0%
52	1,0	0,2%	0,0%
53	4,0	1,0%	0,0%
54	3,0	0,7%	0,0%
55	2,0	0,5%	0,0%
56	7,0	1,7%	0,1%
57	4,0	1,0%	0,0%
58	1,0	0,2%	0,0%
59	4,0	1,0%	0,0%
60	3,0	0,7%	0,0%
61	1,0	0,2%	0,0%
62	2,0	0,5%	0,0%
63	0,0	0,0%	0,0%
64	1,0	0,2%	0,0%
65	1,0	0,2%	0,0%
66	3,0	0,7%	0,0%
67	4,0	1,0%	0,0%
68	0,0	0,0%	0,0%
69	3,0	0,7%	0,0%
70	2,0	0,5%	0,0%
71	1,0	0,2%	0,0%
72	0,0	0,0%	0,0%
73	1,0	0,2%	0,0%
74	0,0	0,0%	0,0%
75	0,0	0,0%	0,0%
76	1,0	0,2%	0,0%
77	1,0	0,2%	0,0%
78	1,0	0,2%	0,0%
79	0,0	0,0%	0,0%
80	10,0	2,4%	0,1%
81		2,4%	0,1%
82		2,4%	0,1%
83		2,4%	0,1%
84		2,4%	0,1%
85		2,4%	0,1%
86		2,4%	0,1%
87		2,4%	0,1%

88		2,4%	0,1%
89		2,4%	0,1%
90		2,4%	0,1%
91		2,4%	0,1%
92		2,4%	0,1%
93		2,4%	0,1%
94		2,4%	0,1%
95		2,4%	0,1%
96		2,4%	0,1%
97		2,4%	0,1%
98		2,4%	0,1%
99		2,4%	0,1%
100		2,4%	0,1%

PROTON
HEALTH

ANEXO 9. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – VALORES BASE E INTERVALOS DE VARIAÇÃO

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo	Distribuição
Probabilidade de CDA - crianças - HU	0,18	0,11	0,19	Beta
Custo - Síndrome torácica aguda	2755,68	2204,55	3306,82	Gama
Peso (kg) - adultos	59,38	47,50	71,26	Normal
Aumento de risco (CDA) - Crise torácica aguda	58,67	46,94	70,40	Lognormal
Probabilidade de STA - adultos - HU	0,05	0,03	0,06	Beta
Crianças (< 18 anos) (%)	0,49	0,39	0,58	Beta
Probabilidade de STA - crianças - HU	0,05	0,03	0,06	Beta
Probabilidade de CDAs - adultos - HU	0,18	0,00	0,19	Beta
Peso (kg) - crianças	39,80	31,84	47,76	Normal
Aumento de risco (mortalidade) - Doença renal crônica	9,57	7,66	11,48	Lognormal
Idade (média) - adultos	30,00	24,00	36,00	Normal
Custo transfusão - HU - adultos	2869,10	2295,28	3442,92	Gama
Prevalência de Doença renal crônica - adultos	0,43	0,34	0,51	Beta
Prevalência de Doença rena crônica - crianças	0,20	0,16	0,24	Beta
Custo - Doença renal aguda	1681,22	1344,98	2017,47	Gama
Custo transfusão - HU - crianças	3346,06	2676,85	4015,27	Gama
Idade (média) - crianças	9,00	7,00	11,00	Normal
Custo transfusão - Siklos - adultos	1269,45	1015,56	1523,34	Gama
Custo - Crise dolorosa aguda	678,51	542,81	814,21	Gama
Utilidade - Sem complicações	0,80	0,64	0,96	Beta
Aumento de risco (CDA) - Hipertensão pulmonar	4,12	3,30	4,94	Lognormal
Custo transfusão - Siklos - crianças	1805,11	1444,09	2166,13	Gama
Aumento de risco (mortalidade) - Complicações cardíacas	12,57	10,06	15,08	Lognormal
Aumento de risco (mortalidade) - Crise torácica aguda	1,27	1,02	1,52	Lognormal
Utilidade - STA	0,56	0,45	0,67	Beta
Aumento de risco (mortalidade) - Hipertensão pulmonar	12,57	10,06	15,08	Lognormal
Prevalência de Complicações cardíacas - adultos	0,16	0,13	0,19	Beta
Aumento de risco (Hipertensão pulmonar) - Síndrome torácica aguda	1,74	1,39	2,09	Lognormal
Utilidade - CDAs	0,44	0,35	0,53	Beta
Aumento de risco (CDA) - Doença renal crônica	1,19	0,95	1,42	Lognormal
Utilidade - Doença renal crônica	0,67	0,54	0,80	Beta
Taxa de desconto	0,05	0,00	0,00	Não incluída na PSA
Aumento de risco (mortalidade) - CDA	1,20	0,96	1,44	Lognormal

Aumento de risco (CDA) - Complicações cardíacas	1,19	0,95	1,42	Lognormal
Prevalência de Complicações cardíacas - crianças	0,03	0,02	0,03	Beta
Prevalência de Hipertensão pulmonar - adultos	0,10	0,08	0,12	Beta
Utilidade - Hipertensão pulmonar	0,68	0,54	0,82	Beta
Utilidade - Complicações cardíacas	0,68	0,54	0,82	Beta
Aumento de risco (Doença renal crônica) - Acidente vascular cerebral	1,25	1,00	1,50	Lognormal
Aumento de risco (Hipertensão pulmonar) - Acidente vascular cerebral	2,52	2,02	3,02	Lognormal
Aumento de risco (Doença renal crônica) - Infarto agudo do miocárdio	2,26	1,81	2,71	Lognormal
Custo - Hipertensão pulmonar	53,53	42,82	64,24	Gama
Prevalência de Hipertensão pulmonar - crianças	0,01	0,01	0,01	Beta
Custo - Insuficiência cardíaca	50,86	40,69	61,03	Gama
Custo tratamento padrão - adultos	7087,36	5669,88	8504,83	Gama
Custo - AVC	2259,29	1807,43	2711,15	Gama
Aumento de risco (mortalidade) - Infarto agudo do miocárdio	12,57	10,06	15,08	Lognormal
Aumento de risco (Doença renal crônica) - Lesão renal aguda	2,00	1,60	2,40	Lognormal
Custo - IAM	1887,22	1509,78	2264,66	Gama
Aumento de risco (Insuficiência cardíaca) - Lesão renal aguda	1,70	1,36	2,04	Lognormal
Aumento de risco (CDA) - Acidente vascular cerebral	2,26	1,81	2,71	Lognormal
Aumento de risco (Hipertensão pulmonar) - Lesão renal aguda	1,70	1,36	2,04	Lognormal
Utilidade - AVC	0,64	0,51	0,77	Beta
Aumento de risco (CDA) - Infarto agudo do miocárdio	3,00	2,40	3,60	Lognormal
Utilidade - IAM	0,67	0,54	0,80	Beta
Custo - Lesão renal aguda	695,06	556,05	834,07	Gama
Aumento de risco (mortalidade) - Lesão renal aguda	9,57	7,66	11,48	Lognormal
Aumento de risco (CDA) - Lesão renal aguda	3,00	2,40	3,60	Lognormal
Utilidade - Lesão renal aguda	0,67	0,54	0,80	Beta
Custo tratamento padrão - crianças	3231,72	2585,38	3878,07	Gama
Aumento de risco (Lesão renal aguda) - Doença renal crônica	3,00	2,40	3,60	Lognormal
Aumento de risco (Lesão renal aguda) - Complicações cardíacas	2,67	2,14	3,20	Lognormal