

Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

2022

para o tratamento de Doença Falciforme



SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Aline Frossard Ribeiro Bortoluzzi – NATS-UNIFESP-DIADEMA
Andréa da Silva Dourado – NATS-UNIFESP-DIADEMA
Bruna Bento dos Santos – NATS-UNIFESP-DIADEMA
Ísis Nalin Fernandes Nonato – NATS-UNIFESP-DIADEMA
Luiza Gomes de Campos Nascimento – NATS-UNIFESP-DIADEMA
Vaneisse Cristina Lima Monteiro – NATS-UNIFESP-DIADEMA
Vinícius de Oliveira Estevam – NATS-UNIFESP-DIADEMA
Daniela Oliveira de Melo – NATS-UNIFESP-DIADEMA

REVISÃO INTERNA

Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos – Ministério da Saúde
Thaís Conceição Borges – Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502
E-mail: mht@conitec.gov.br
Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias novas e emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da doença falciforme. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

SUMÁRIO

1. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	5
2. TRATAMENTO.....	6
3. ESTRATÉGIA DE BUSCA	8
4. MEDICAMENTOS	10
4.1 TECNOLOGIAS NOVAS	10
L-glutamina	10
Crizanlizumabe	17
Voxelotor	20
4.2 TECNOLOGIAS EMERGENTES	25
LentiGlobin BB305 (bb1111)	25
CTX-001	27
Etavopivat	28
Inclacumabe.....	29
Mitapivat	29
Estudos em andamento	30
5. LIMITAÇÕES.....	36
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
REFERÊNCIAS	38
APÊNDICE 1 – Tecnologias em estudo para doença falciforme não contempladas neste informe	47

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

O termo doença falciforme representa um grupo de doenças hereditárias, com apresentação multissistêmica, caracterizada por hemácias de formato anormal (em formato de foice) resultante de uma alteração na estrutura da hemoglobina (Hb). As células afetadas apresentam uma maior fragilidade e são removidas da circulação e destruídas. Esse grupo de doenças se manifesta com episódios de agudização e traz repercussões que causam danos progressivos à maioria dos órgãos, incluindo cérebro, rins, pulmões, ossos e sistema cardiovascular. A anemia falciforme, um dos tipos de doença falciforme, é um dos distúrbios monogênicos graves mais comuns em todo o mundo^{1,2}.

A anemia falciforme é causada pela presença de hemoglobina-S (HbS), ou hemoglobina falciforme, em homozigose (HbSS). A HbS ocorre quando há a substituição de uma única base nitrogenada no gene que codifica a subunidade beta da hemoglobina (β -globina), levando a substituição de ácido glutâmico por valina na cadeia dessa proteína³. Quando a HbS é desoxigenada, a troca dos aminoácidos gera interação hidrofóbica com outra molécula de hemoglobina, desencadeando uma agregação em grandes polímeros. A polimerização da HbS é o evento primário na patogênese molecular da doença falciforme, o que causa a distorção da forma da hemácia e diminuição acentuada de sua plasticidade com consequente rigidez celular^{3,4}. Essa rigidez prejudica a capacidade de as hemácias transitarem por pequenos vasos, o que causa vaso-oclusão, seguida de isquemia e infarto tecidual. O infarto pode ocorrer em qualquer parte do corpo e é responsável pela manifestação clínica mais precoce: a crise de dor aguda^{1,4}.

Os sinais e sintomas da doença falciforme geralmente começam na primeira infância, ainda que algumas pessoas possam permanecer assintomáticas por anos, e variam em gravidade, dependendo do tipo de complicação e área corporal afetada. Destes, podem ser citados a diminuição dos níveis de hemoglobina, as ocorrências dos episódios de dor e os problemas vasculares, além de infecções recorrentes, hipertensão pulmonar, complicações renais, entre outros⁵.

A expectativa de vida na doença falciforme é globalmente reduzida em cerca de 20 a 30 anos em comparação com adultos sem a doença. Identificar

fatores de risco e sinais precoces de complicações é fundamental para um melhor prognóstico da doença⁵.

Estima-se, no Brasil, uma prevalência de 23,9 casos por 100.000 habitantes e incidência de cerca de 3.500 casos por ano⁶. Os custos no país, diretos e indiretos em 2018, foram estimados em 1,5 bilhão de reais em 2018⁷.

2. TRATAMENTO

O gerenciamento da doença falciforme visa a melhora na perfusão tecidual, controle de dor e prevenção, e manejo de complicações associadas à anemia, crise vaso-oclusiva (CVO) e infecções. A terapia modificadora de doença com hidroxiureia é o tratamento mais eficaz para doença falciforme até o momento⁸.

O efeito primário da terapia com hidroxiureia está relacionado ao aumento da produção da hemoglobina-fetal (HbF), reduzindo os níveis de HbS e, consequentemente, a falcização de hemácias e vaso-oclusão^{9,10}. De acordo com uma revisão sistemática da Cochrane de estudos clínicos randomizados e quase-randomizados, os benefícios clínicos esperados do tratamento com hidroxiureia incluem a diminuição na frequência de episódios de dor, melhora nos valores de hemoglobina fetal e contagem de neutrófilos, redução de episódios de síndrome torácica aguda e da necessidade de transfusões sanguíneas¹¹.

Apesar de ter sua segurança e eficácia comprovadas, os efeitos do uso a longo prazo da hidroxiureia ainda não estão bem estabelecidos pela falta de evidências científicas¹¹ - assunto que está sendo abordado recentemente em estudos observacionais. O estudo ESCORT-HU (NCT02516579), coorte que acompanhou, por 45 meses, pacientes diagnosticados com doença falciforme sintomática, reportou que neutropenia e trombocitopenia foram os efeitos adversos mais comuns a longo prazo¹².

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Falciforme, publicado em 2018, recomenda que a terapia com hidroxiureia seja

iniciada com dose única de 15mg/kg/dia e escalonada em 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas até a dose máxima - correspondente a 35 mg/kg/dia - ou até a ocorrência de toxicidade hematológica ou outros efeitos adversos graves¹³.

Além da terapia com hidroxiureia, o PCDT também recomenda o tratamento profilático com fenoximetilpenicilina potássica, benzilpenicilina benzatina ou eritromicina para prevenção de infecções bacterianas¹³. Nesses casos, a benzilpenicilina e a eritromicina seriam indicadas em casos de contraindicação ou impossibilidade de administração da fenoximetilpenicilina. A profilaxia é sugerida em função da alta vulnerabilidade a infecção de pacientes diagnosticados com doença falciforme, explicada pela presença de microinfartos secundários à vaso-occlusão que são responsáveis pela disfunção de partes do baço, prejudicando a filtração de sangue e a formação de anticorpos. Nesses pacientes, as infecções tendem a ser mais graves quando comparadas àquelas de pacientes sem a doença¹⁰.

A diretriz da Sociedade Americana de Hematologia, publicada em 2020, sugere tratamento à base de opioides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) para o manejo da dor aguda e crônica da doença falciforme. Outras opções incluem infusões de cetamina, gabapentinóides e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina¹⁴.

No cenário atual, considerando as limitadas alternativas medicamentosas, novas terapias estão sendo exploradas para o tratamento da doença falciforme. Nesse informe, serão apresentadas abordagens promissoras para o tratamento da doença.

3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Uma busca foi realizada no banco de dados eletrônico *ClinicalTrials.gov*, no dia 28 de março de 2022. O termo empregado foi “*Sickle cell*” visando a maior sensibilidade da busca. Foram considerados os ensaios clínicos de fase 2/3 e 3 de avaliação de medicamento para o tratamento da doença falciforme.

Dos 893 cadastros de estudos, 92 atendiam ao critério de elegibilidade referente à fase da pesquisa. Destes, os estudos em andamento ou concluídos nos últimos cinco anos foram selecionados, restando 35 registros. Desses registros, foram excluídos aqueles que não envolviam medicamentos ou não estavam relacionados à causa-base da doença. Também foram excluídos registros envolvendo o medicamento hidroxiureia, uma vez que esse tratamento já está disponível no SUS. Deste modo, sete substâncias foram selecionadas. Uma oitava tecnologia, a L-glutamina, foi incluída por ter recebido autorização recente da FDA para a indicação abordada neste documento, embora seus registros de estudos não se enquadrem nos critérios de fase ou tempo de início e conclusão em cinco anos. As tecnologias não contempladas podem ser conferidas no apêndice 1.

A fim de mapear os resultados publicados para esses ensaios clínicos, utilizaram-se os códigos de registro do *ClinicalTrials.gov* nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Google Acadêmico. Na ausência de resultados, buscas complementares foram feitas com o nome do medicamento associado à indicação. *Pipelines* de desenvolvimento de medicamentos para anemia falciforme também foram revisados. Por fim, os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *United States Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) foram consultadas com o intuito de verificar os registros sanitários das tecnologias em análise. O levantamento de resultados publicados e do registro dos medicamentos aconteceu entre 30 de março e 05 de abril de 2022.

O Quadro 1 apresenta as tecnologias incluídas neste informe e a informação de registro sanitário para o tratamento de doença falciforme na

Anvisa, FDA e EMA. Para facilitar a leitura, as tecnologias serão descritas em seções distintas, de acordo com a sua classificação: tecnologias novas e emergentes.

Quadro 1. Tecnologias em avaliação para o tratamento da doença falciforme.

Medicamento	Classe terapêutica	Aprovação em agências regulatórias para doença falciforme		
		Anvisa	FDA	EMA
L-glutamina	Aminoácido	Não	Sim	Não
Crizanlizumabe (SEG101)	Anticorpo monoclonal	Sim	Sim	Sim
Voxelotor	Inibidor da polimerização de hemoglobina-S	Não	Sim	Sim
bb1111 (lovotibeglogene autotemcel)	Terapia gênica	Sem registro nas agências regulatórias avaliadas		
CTX001	Terapia gênica			
Etavopivat	Ativador da PKR			
Inclacumabe	Anticorpo monoclonal			
Mitapivat	Ativador da PKR			

PKR: piruvato quinase eritrocitária.

4. MEDICAMENTOS

4.1 TECNOLOGIAS NOVAS

L-glutamina

A L-glutamina é um precursor para a síntese de glutatona, nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e arginina, substâncias que protegem os eritrócitos do dano oxidativo. No organismo, o NAD está presente em uma forma oxidada (NAD⁺) e reduzida (NADH). Ele é um cofator de oxidorredução (redox) onipresente nas hemácias e desempenha um papel central na manutenção do equilíbrio redox¹⁵. É sabido que o estresse oxidativo contribui na fisiopatologia da doença falciforme^{16–28}.

Imagina-se que o efeito da L-glutamina na anemia falciforme estaria relacionado a essas características, uma vez que as hemácias falciformes têm uma razão redox mais baixa ([NADH]:[NAD + +NADH]) do que as hemácias normais^{19,20}. A relação entre a L-glutamina e a doença falciforme vem sendo estudada desde a década de 1970²¹.

A L-glutamina está registrada no *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2017, a *European Medicines Agency* (EMA) negou o registro desse medicamento na União Europeia, pois considerou que não houve demonstração da eficácia na redução do número de crises de células falciformes ou das visitas hospitalares e destacou o elevado número de desistências de pacientes no estudo, especialmente no grupo tratamento ²².

Os estudos embasaram as respostas das agências ao registro da L-glutamina foram: NCT01179217 (GLUSCC09-01) e NCT00125788 (10478), ambos financiados pela Emmaus Inc^{23,24}. Os estudos 10478 (fase 2) e GLUSCC09-01 (fase 3) são estudos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo, desenhados para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo de L-glutamina no tratamento da anemia falciforme em pacientes com ao menos cinco anos de idade e anemia falciforme ou β 0-talassemia falciforme.

No GLUSCC09-01, os pacientes foram alocados em dois grupos, na proporção de 2:1 (tratamento: placebo), em 31 centros nos EUA, por meio de

uma randomização estratificada por local e uso de hidroxiureia. O estudo teve início em junho de 2010 e terminou em dezembro de 2013.

No estudo 10478, os pacientes foram randomizados em cinco centros nos EUA em uma proporção de 1:1 estratificada por local, mas não por uso de hidroxiureia. O estudo ocorreu entre 23 de abril de 2004 e 29 de maio de 2008.

Em ambos os estudos, o período planejado de tratamento foi de 48 semanas, durante as quais os pacientes receberam L-glutamina em pó (0,3g/Kg/dose num máximo de 30g/dia) ou placebo (maltodextrina), com seguimento até a semana 53, devido ao desmame. A hidroxiureia foi permitida em ambos os estudos, com randomização estratificada apenas no GLUSCC0901^{23,24}.

No estudo GLUSCC09-01, um total de 230 pacientes foram randomizados (população com intenção de tratar). Destes, 152 pacientes estavam no grupo L-glutamina e 78 estavam no grupo placebo. A idade dos pacientes variou de 5 a 58 anos, sendo 53,9% do sexo feminino. Dois terços dos pacientes em ambos os grupos do estudo receberam hidroxiureia concomitante. Um total de 156 pacientes completaram o estudo, 63,8% (97/152) no grupo L-glutamina e 75,6% (59/78) no grupo placebo. O motivo mais frequente de abandono do tratamento foi “retirada do consentimento” em ambos os grupos²³.

Como a taxa de abandono foi significativa, é difícil avaliar o efeito potencial do tratamento. Adicionalmente, o fato dessas taxas de abandono serem diferentes por grupo de estudos (36,2% no tratamento e 24,4% no grupo placebo) pode ser um indicativo de que o abandono do estudo não foi aleatório. Essa suposição tem impacto na escolha da abordagem usada para lidar com dados incompletos (imputação), bem como na escolha do método analítico para avaliar o efeito do tratamento.

Foram relatadas menos crises de dor no grupo L-glutamina do que no grupo placebo ($p=0,005$ pelo teste de Cochran–Mantel–Haenszel), com mediana de 3,0 no grupo L-glutamina e 4,0 no grupo placebo (desfecho primário); além disso, ocorreram menos hospitalizações no grupo L-glutamina do que no grupo placebo com uma mediana de 2,0 no grupo L-glutamina e 3,0 no grupo placebo

($p=0,005$ pelo teste de Cochran–Mantel–Haenszel).

Não houve diferenças significativas entre os grupos na alteração do nível de hemoglobina, nível de hematócrito ou contagem de reticulócitos ²³.

Adicionalmente, foram realizadas análises não planejadas do tempo até a primeira crise falciforme: média de 84 dias (IC 95%, 62 a 109) no grupo L-glutamina, em comparação com 54 dias (IC 95%, 31 a 73) no grupo placebo (*hazard ratio*, 0,69; IC de 95%, 0,52 a 0,93; $p = 0,02$).

Tanto a EMA²² quanto a FDA²⁵ teceram críticas à análise estatística do estudo, que incluem uma escolha inadequada do teste estatístico e do método de imputação, além da realização de múltiplas análises sem um objetivo claro e alteração do teste inicialmente escolhido.

Para o desfecho primário, o estudo originalmente se propôs a utilizar o teste de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) com uma classificação do número de crises falciformes (*rank scores*), mas submeteu os dados na FDA com CMH e classificações como pontuações ridit modificadas. A FDA solicitou que os dados fossem reanalisados de acordo com o plano original. Essa reanálise foi feita anos após o término do estudo, revelando uma diferença com relação à significância estatística entre as análises. Os desfechos analisados nos estudos GLUSCC09-01 e 10478, bem como seus resultados, estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Desfechos e resultados avaliados nos estudos 10478 e GLUSCC09-01

Desfecho primário	GLUSCC09-01 (NCT01179217)			10478 (NCT00125788)			
	L-Glutamina	Placebo	Valor de p	L-glutamina Média (DP)	Placebo Média (DP)	Valor de p	Tempo de seguimento
Número de crises dolorosas (análise estatística original)	3,0 (mediana) variação 0 a 15	4,0 (mediana) variação 0 a 15	0,063	4,5 (5,37)	10,8 (18,74)	0,076	48 semanas
Número de crises dolorosas (análise estatística modificada)	3,0 (mediana) variação 0 a 15	4,0 (mediana) variação 0 a 15	0,005	-	-	-	48 semanas
Número de crises dolorosas	-	-	-	2,5 (2,55)	5,5 (8,46)	0,060	24 semanas*
Desfechos secundários							
Hospitalização (número médio de hospitalizações – mediana)	2,0 variação 0 a 14	3,0 variação 0 a 13	0,005	1,5 (2,46)	2,3 (2,42)	0,072	48 semanas
Hospitalização (número médio de hospitalizações)	-	-	-	0,8 (1,18)	1,3 (1,42)	0,036	24 semanas*
Síndrome torácica aguda	8,6% 13/152	23,1% 18/78	0,003	-	-	-	-

	GLUSCC09-01 (NCT01179217)			10478 (NCT00125788)			
Desfecho primário	L-Glutamina	Placebo	Valor de p	L-glutamina Média (DP)	Placebo Média (DP)	Valor de p	Tempo de seguimento
Mediana cumulativa de dias no hospital	6,5 variação 0 a 94	11 variação 0 a 187	0,02	-	-	-	-
Visita ao pronto-socorro (frequência de visitas ao pronto-socorro)	1,0 (mediana) variação 0 a 12	1,0 (mediana) variação 0 a 15	0,09	3,7 (5,63)	9,4 (19,91)	0,105	48 semanas
Visita ao pronto-socorro (frequência de visitas ao pronto-socorro)	-	-	-	1,9	4,7	0,129	24 semanas*
Número de dias em que as atividades habituais foram interrompidas	-	-	-	11,7 (19,17)	11,5 (17,58)	NS	48 semanas
Variação do peso em relação ao basal	-	-	-	-1,0 (10,79)	1,9 (7,39)	NS	Semana 48
Curva de crescimento (< 18 anos) cm	-	-	-	-1,7 (6,58)	0,4 (3,35)	NS	Semana 48
Hematócrito - Média (DP)	0,16 (3,27)	0,16 (3,27)	NS		0,49 (2,786)	0,26 (1,869)	Semana 48
Hemoglobina - Média (DP)	-0,12 (0,95)	-0,12 (0,96)	NS	0,11 (0,749)	-0,07 (0,650)	NS	Semana 48
Reticulócitos - Média (DP)	50,89 (112,93)	26,27 (140,65)	NS	-0,016 (0,1357)	-0,020 (0,0908)	NS	Semana 48
Uso de narcóticos (número de participantes)	-	-	-	1	5	NS	Semana 48
Uso de álcool e tabaco (número de participantes)	-	-	-	1	0	NS	Semana 48
Nível de dor	-	-	-	NR	NR	NS	48 semanas
Nível de energia – média (DP)	-	-	-	6,8 (1,92)	7,3 (1,83)	NS	Semana 48
Nível de atividade – média (DP)	-	-	-	11,7 (19,17)	11,5 (17,58)	NS	Semana 48
Apetite (normal)- %	-	-	-	76,5 %	75 %	NS	Semana 48
Tolerância ao exercício	-	-	-	-5,8 (24,88)	6,7 (28,95)	NS	Semana 48
Qualidade de vida	-	-	-	**	**	NS	Semana 24
Pressão diastólica – diferença entre médias (DP)	-1,3 (7,98)	0,5 (7,91)	NS	-1,3 (7,98)	0,5 (7,91)	NS	Semana 48
Pressão sistólica – diferença entre médias (DP)	2,2 (10,78)	2,6 (15,70)	NS	-1,2 (12,07)	-1,5 (12,97)	-	Semana 48
Temperatura – média (DP)	-0,09 (0,442)	0,05 (0,521)	NS	0,08 (0,362)	-0,09 (0,256)	NS	Semana 48
Respiração							
Segurança							
	L-Glutamina	Placebo	Valor de p	L-glutamina	Placebo	Valor de p	Tempo de seguimento
Eventos adversos	98%	100%	-	94,6% (35/37)	90,9% (30/33)	-	48 semanas
Eventos adversos graves	78,2% (148/151)	87,1% (78/78)	-	64,7% (24/37)	63,6% (21/33)	-	48 semanas

*As análises realizadas na semana 24 não foram pré-especificadas antes do início do estudo. Os valores do estudo foram descritos como média e desvio padrão (DP), enquanto no estudo GLUSCC09-01 a medida central relatada variou, sendo apresentada como média e DP ou mediana e variação máxima e mínima. ** A qualidade de vida subjetiva foi avaliada por diversos parâmetros (funcionamento físico, saúde física, problemas emocionais, energia/fadiga, bem-estar emocional, funcionamento social, dor, saúde geral), nenhum deles com diferenças estatisticamente significativo. O número de pacientes avaliados não foi constante e variou de acordo com o desfecho e tempo de seguimento. § Tolerância ao exercício: definido em minutos como o tempo que o paciente pode andar sem descansar. NS: não significativo.

Com relação à segurança, a taxa de eventos adversos (EAs) foi maior no grupo placebo do que no grupo L-glutamina (100% vs. 98,0%), assim como a taxa de EAs graves (87,1% vs. 78,2%). Quatro pacientes do grupo L-glutamina saíram do estudo precocemente devido a EA (hiperesplenismo e dor abdominal [n=1], dispepsia [n=1]; sensação de queimação nos pés [n=1]; ondas de calor [n=1]), houve também uma paciente que saiu do estudo por ocorrência de gravidez. Dois pacientes no grupo L-glutamina, de aproximadamente 40 anos, morreram durante o estudo. A causa da morte em ambos os casos foi morte súbita de origem cardíaca; esses pacientes tinham uma longa história de falência de órgãos e condições médicas coexistentes.

Já no estudo 10478, um total de 81 pacientes foram inscritos, desses, 70 foram randomizados. A idade média foi de 30,5 e 26,5 anos nos grupos L-glutamina e placebo, respectivamente, com uma variação geral de 9 a 58 anos. Seis pacientes tinham menos de 18 anos de idade. A maioria dos pacientes do grupo L-glutamina era do sexo feminino (66,7%), enquanto a maioria do grupo placebo era do sexo masculino (65,5%).

Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes era afro-americana e tinha diagnóstico de anemia falciforme (93,9 e 82,8%, respectivamente). As principais diferenças em relação ao estudo GLUSCC09-01 foram a proporção de randomização 1:1 e a estratificação apenas por local de investigação, que não considerou o uso prévio de hidroxiureia. Tal fato resultou em uma diferença entre os braços de tratamento em relação ao uso prévio de hidroxiureia, com 43,2% (L-glutamina) vs. 27,2% (placebo).

Também houve uma grande perda de seguimento, apenas 18 pacientes (48,6%) no braço L-glutamina e 12 pacientes (36,4%) no braço placebo completaram o estudo. Para o desfecho de eficácia primário - número médio de crises dolorosas – o resultado foi de 2,5 e 5,5 para os grupos L-glutamina e placebo, respectivamente, na semana 24 ($p = 0,060$). O número médio de crises dolorosas foi de 4,5 no grupo L-glutamina e 10,8 no grupo placebo na semana 48 ($p = 0,076$).

Com relação à segurança, EAs foram relatados em 94,6% (35/37) dos

pacientes no grupo L-glutamina e 90,9% (30/33) dos pacientes no grupo placebo. EAs graves ocorreram em 64,7% (24/37) dos pacientes do grupo L-glutamina e 63,6% (21/33) dos pacientes do grupo placebo. A maioria dos EAs foram moderados ou graves. Como esperado, o EA mais comum foi a crise falciforme, relatada por 83,8% dos pacientes do grupo L-glutamina e 78,8% dos pacientes do grupo placebo. Houve poucos EAs que pareceram desproporcionalmente altos no grupo placebo. Estes foram gastroenterite (5% L-glutamina, 15% placebo) e artralgias (5% L-glutamina, 21% placebo).

Um paciente tratado com L-glutamina morreu durante o estudo devido à falência de múltiplos órgãos, a qual não foi relacionada ao medicamento do estudo. Não houve diferenças notáveis entre os grupos de tratamento nas avaliações laboratoriais clínicas. Um total de 8,1% e 9,1% dos EAs foram considerados reações adversas possivelmente relacionados ao medicamento do estudo, no grupo L-glutamina e placebo/maltrodextrina, respectivamente.

O pequeno tamanho do estudo e as diferenças basais dificultam a interpretação dos resultados de eficácia. Além disso, as mesmas questões em relação às imputações de dados nas análises estatísticas do estudo GLUSCC09-01 se aplicam e a taxa de desistência foi ainda maior para este estudo (menos de 50% dos indivíduos concluíram o estudo).

Diante das incertezas, a FDA realizou análises de sensibilidade, que demonstraram a redução das crises ao longo de 48 semanas do tratamento com L-glutamina em comparação ao placebo (0,4 a 0,9 crises), dados que também foram observados na análise realizada pela EMA, em que a diferença no número médio de crise falciforme foi de 0,4 e o RR foi de 0,89. A conclusão das agências sobre esses resultados, no entanto, foi divergente. A FDA ponderou todas as questões, mas concluiu que havia um benefício, enquanto a EMA não considerou que a relação risco/benefício era favorável e que era difícil obter qualquer conclusão diante das taxas e de abandono e dificuldade de propor um método adequado de imputação de dados.

Além dos estudos apresentados às agências europeia e americana, outros registros de estudos foram recuperados no ClinicalTrials.gov (Quadro 3).

Quadro 3. Registros de estudos de eficácia e segurança da L-glutamina registrados no ClinicalTrials.

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT01179217 ²⁶	3	≥ 5 anos de idade; diagnóstico de DF ou βT falciforme; ≥ 1 crise dolorosa nos últimos 12 meses; se em uso de HU, ter uso estável	Número de crises falciformes	48 semanas	Concluído
NCT00125788 ²⁷	2	≥ 5 anos de idade; diagnóstico de DF ou βT falciforme confirmado por eletroforese ≥ 1 crise dolorosa nos últimos 12 meses; se em uso de HU, ter uso estável	Número de crises falciformes	48 semanas	Concluído

Fonte: 26 e 27

OBS: Todos os ensaios têm data de registro > de 5 anos. Por esse motivo, os registros de protocolo para L-glutamina não foram recuperados na busca inicial. O fornecimento de consentimento informado e uso de contracepção para pessoas em idade fértil foi um pré-requisito comum a todos os estudos. As referências 26 e 27 tratam-se dos estudos GLUSCC09-01 e 10478.

βT = β-talassemia. DF = doença falciforme. HU = hidroxiureia.

Crizanlizumabe

O crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado seletivo de IgG2 *kappa* que promove a redução da frequência de CVOs e a inibição das interações multicelulares adesivas mediadas pela P-selectina²⁸. Esse medicamento está registrado nas agências pesquisadas, com a indicação para pacientes adultos e pediátricos a partir de 16 anos de idade com doença falciforme^{29,30}.

Sua eficácia e segurança foram avaliadas no estudo pivotal SUSTAIN (NCT01895361), um estudo clínico de fase 2, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, que avaliou 198 pacientes com doença falciforme e com histórico de CVOs, por um período de 52 semanas.

O estudo SUSTAIN faz parte do programa de ensaios clínicos SENTRY, projetados para o levantamento de dados adicionais sobre o desempenho do crizanlizumabe no tratamento da doença falciforme. Entre os principais ensaios clínicos ativos no programa, incluem os estudos SOLACE-adults (NCT03264989), que avaliou farmacocinética e farmacodinâmica, SOLACE-kids (NCT03474965) e STAND (NCT03814746)³¹.

Em consistência com os resultados do estudo SUSTAIN, o crizanlizumabe reduziu a taxa anualizada de CVOs. Pacientes que receberam uma dose de 5,0 mg/kg tiveram uma taxa anualizada média reduzida de 4,0 (1,0-25,0) para 2,8 (0-21,7) durante o tratamento, uma mudança absoluta de -0,97 (-14,4-17,7). No grupo que recebeu a dose de 7,5 mg/kg, as taxas corresponderam a 2,0 (1,0-9,0) e 1,8 (0-7,0), respectivamente, uma mudança absoluta de -0,80 (-3,7-1,0). Ao todo, 11 pacientes não tiveram CVOs durante o período de tratamento com as doses de 5,0 mg/kg (n = 7) e 7,5 mg/kg (n = 4)³².

Não foram identificados novos sinais de segurança em relação aos EAs previamente relatados em literatura nessa população tratada com crizanlizumabe, sem diferenças aparentes nas frequências de EAs em ambos os grupos. Os EAs mais comuns foram dor de cabeça (n = 14) e febre (n = 11). EAs sérios foram reportados em 12 pacientes, mas sem relação causal com o

medicamento³².

Infecções, reações infusionais, hemorragias e imunogenicidades foram os EAs de especial interesse a serem avaliados pelo estudo. Durante o tratamento, 33 pacientes apresentaram infecção, mas foram avaliados como não relacionados ao medicamento. Sinais e sintomas indicativos de reação adversa infusional foram relatados em 17 pacientes, destes, 15 (33%) ocorreram no grupo de 5mg/kg e dois (17%) no grupo que recebeu 7,5 mg/kg de crizanlizumabe. Nenhum dos pacientes desenvolveu imunogenicidade e os eventos de hemorragia foram raros e leves³².

Adicionalmente, o medicamento crizanlizumabe foi avaliado em pacientes pediátricos. O SOLACE-kids (NCT03474965) é um estudo de fase 2, projetado para estabelecer e confirmar a dose de medicamento apropriada, assim como avaliar a longo prazo a eficácia e segurança do crizanlizumabe, com ou sem hidroxiureia, em pacientes de 6 meses a <18 anos com doença falciforme e histórico de CVOs³³.

Mais de 100 pacientes foram estratificados de acordo com a idade: grupo 1 (12 a <18 anos), grupo 2 (6 a <12 anos) e grupo 3 (6 meses a <6 anos). Os pacientes receberam uma dose de 5 mg/kg de crizanlizumabe no dia 1, dia 15 e então a cada 4 semanas por dois 2 anos³³.

Até o momento, foram divulgados apenas os resultados iniciais de segurança e eficácia para os pacientes do grupo 1, incluídos a partir de agosto de 2020. Neste grupo foram inclusos 50 pacientes, com idade média de 14,9 anos (mínima 12,0 – máxima 17,9 anos), composto por 58% de mulheres, 88% de pacientes com genótipo HbSS, 64% negros/afro-americanos e 84% que faziam uso de hidroxiureia. A duração média de exposição ao crizanlizumabe foi 36,6 (6-98) semanas e cerca de 88% dos pacientes receberam tratamento por pelo menos 26 semanas³³.

O medicamento também promoveu uma redução clínica relevante das CVOs na população, comparado ao início do tratamento. A mediana (Q1-Q3) de casos de CVOs reduziu de 3,0 (1,0-5,0) para 1,6 (0,0-3,7) durante o tratamento, uma redução média absoluta de -1,0 (-3,0-0,5). No início do tratamento, a

mediana (Q1-Q3) de hospitalizações e emergências foi de 4,0 (2,0-8,0) para 1,5 (0,0-2,7) durante o tratamento, uma redução média absoluta de -2,4 (-5,0-1,0). Dezoito pacientes (36%) não experienciaram CVOs durante o tratamento³³.

Nas análises iniciais desse estudo, a dose de crizanlizumabe 5mg/kg foi considerada segura e bem tolerada em pacientes pediátricos de 12 a <18 anos, consistente com o perfil estabilizado do crizanlizumabe em adultos⁴⁴. Também não foram identificados novos sinais de segurança. Os EAs mais comuns, independentemente da relação causal com o tratamento em estudo foram dor de cabeça (n = 14; 28%), vômito (n = 12; 24%) e dor nas costas (n = 9; 18%). Apenas 12 (24%) pacientes apresentaram reações adversas relacionadas ao tratamento³³.

EAs com grau ≥ 3 ocorreram em 13 (26%) pacientes, destes, os mais comuns foram anemia (n = 3; 6%) e dor nas costas (n = 2; 4%). Apenas 1 (2%) paciente apresentou reações adversas com grau ≥ 3 relacionadas ao tratamento (dor nas costas e dor nas extremidades). Os EAs sérios foram relatados em 11 (22%) pacientes, mas sem relação causal com o medicamento³³.

Nenhum EA fez com que ocorresse uma descontinuação do tratamento, com exceção de um paciente, que morreu com suspeita de meningite, não relacionada ao tratamento. Não houve casos de anafilaxia com o crizanlizumabe e nenhum evento de dor foi considerado sério. A incidência das EAs de interesse está descrita no Quadro 6³³.

Quadro 6. Incidência de Eventos Adversos de especial interesse dos autores.

Eventos adversos relatados em pacientes de 12 a <18 anos de idade (n=50)	Eventos adversos não relacionados ao medicamento		Eventos adversos com suspeita de relação causal ao medicamento
	Todos os graus n (%)	Grau ≥ 3 n (%)	Todos os graus n (%)
Efeito na homeostase - hemorragia	5 (10)	0	0
Infecções (todas)	23 (46)	2 (4)	1 (2)
RRI severas em qualquer momento após infusão	6 (12)	0	4 (8)
Sinais e sintomas indicativos de RRI no dia da infusão	15 (30)	1 (2)	11 (22)
RRI dolorosas no dia da infusão	8 (16,0)	1 (2)*	3 (6)
Imunogenicidade	0	0	0

Fonte: 32

* Dois eventos adversos grau 3 relatados no mesmo paciente (dor nas costas e extremidades), ambos resolvidos no mesmo dia de início. RRI = reação relacionada a infusão.

O STAND (NCT03814746), ensaio clínico também constituinte do programa, é um estudo de fase 3, que está recrutando pacientes para avaliar a eficácia e segurança do crizanlizumabe em adolescentes e adultos com doença falciforme e histórico de CVOs³⁴.

Voxelotor

O voxelotor é um inibidor da polimerização da HbS, desenvolvido para o tratamento da doença falciforme em adultos e crianças. No FDA está indicado para crianças de 4 a 11 anos. Na EMA está indicado como opção terapêutica em pacientes a partir de 12 anos de idade³⁵.

O HOPE (NCT03036813), estudo que embasou os registros nas agências EMA e FDA é um estudo de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, projetado para avaliar a eficácia e segurança do voxelotor^{36,37}.

O desfecho primário avaliado foi a porcentagem de participantes que obtiveram uma resposta de hemoglobina, definida pelo aumento de mais de 1,0 g/dL do início do estudo a 24ª semana. Como desfecho secundário foram incluídas, além da resposta de hemoglobina, marcadores laboratoriais associados à hemólise (nível de bilirrubina indireta, contagem absoluta e porcentagem de reticulócitos e nível de lactato desidrogenase)³⁷.

Foram incluídos no estudo 274 participantes com idade entre 12 a 65 anos com diagnóstico confirmado de doença falciforme, com níveis de hemoglobina entre 5,5 a 10,5 g/dL e presença de 1 a 10 CVOs nos últimos 12 meses. Participantes que utilizavam uma dose estável de hidroxiureia por pelo menos 3 meses antes do consentimento informado também foram considerados elegíveis. Não foram elegíveis os participantes que estavam recebendo terapia regular de transfusão de eritrócitos ou que receberam transfusão nos últimos 60 dias e aqueles que foram hospitalizados por CVOs 14 dias antes do consentimento informado³⁷.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber, uma vez ao dia, uma dose via oral de 1500 mg de voxelotor, 900 mg de voxelotor ou placebo. A duração média do acompanhamento foi de 42,3 (0,1-73,3) semanas no grupo de 1500 mg de voxelotor, 38,1 (4,0-72,4) semanas no grupo de 900 mg e 37,2 (8,1 a 72,9) semanas no grupo placebo³⁷.

Os resultados mostraram que o aumento dos níveis de hemoglobina na 24ª semana foi observado em uma porcentagem significativamente maior no grupo de participantes que receberam a dose de 1500 mg (51%; IC 95%: 41-61) e 900 mg (33%; IC 95%: 23-42) de voxelotor, em comparação com o grupo placebo (7%; IC 95%: 1-12)³⁷.

A mudança média ajustada no nível de hemoglobina do início do estudo até a 24ª semana, nos grupos que receberam 1500 mg e 900 mg do medicamento, foram 1,1 g/dL (IC 95%: 0,9-1,4; $p<0,001$) e 0,6 g/dL (IC 95%: 0,3-0,8), respectivamente. No grupo placebo, essa mudança correspondeu a -0,1g/dL (IC 95%: -0,3-0,2)³⁷.

Episódios agudos de anemia foram menos frequentes em pacientes que utilizavam o medicamento nas doses de 1500 mg e 900 mg de voxelotor, comparado aos pacientes do grupo placebo, com taxas de incidência anual inferiores por um fator de 3 para o grupo voxelotor de 1500 mg (0,06 vs. 0,18 episódios por pessoa-ano) e por um fator de 4,5 para o grupo voxelotor de 900 mg (0,04 vs. 0,18 episódios por pessoa-ano). Não foram mostrados os resultados desse desfecho para o grupo.

Além disso, a análise de marcadores laboratoriais demonstrou resultados consistentes com hemólise reduzida. Foi possível notar que, na 24^a semana, o grupo que recebeu 1500 mg de voxelotor apresentou reduções significativas dos níveis de bilirrubina indireta, comparado ao grupo placebo (-29,1% vs. -3,2%; $p < 0.001$), assim como da porcentagem de reticulócitos (-19,9% vs. 4,5%; $p < 0,001$)³⁷.

O aumento do nível de hemoglobina e redução da hemólise ocorreram dentro de 2 semanas após o início do medicamento, indicando um rápido efeito farmacodinâmico e biológico. Também foi observada uma relação clara entre a exposição ao voxelotor e todas as medidas hematológicas de eficácia, incluindo o nível de lactato desidrogenase e contagem absoluta de reticulócitos³⁷.

A incidência de CVOs não diferiu significativamente entre os grupos de estudo. A taxa de incidência anual ajustada de CVOs foi de 2,77 no grupo voxelotor de 1500 mg, 2,76 no grupo voxelotor de 900 mg e 3,19 no grupo placebo³⁷.

Quanto à segurança, a porcentagem de participantes que apresentaram EAs de pelo menos grau 3 e EAs graves, foi similar nos grupos que utilizaram o medicamento e o placebo. EAs não relacionados a doença falciforme que ocorreram ou pioraram durante o período de tratamento foram observados em 94% dos participantes do grupo voxelotor 1500 mg, 93% no grupo voxelotor 900 mg e 89% no grupo placebo. Os EAs mais comuns, com incidência de pelo menos 20%, foram cefaleia e diarreia³⁷.

Foram observados 4 EAs fatais: 2 participantes apresentaram anemia falciforme com crise, 1 participante veio a óbito devido a parada cardíaca e 1 participante apresentou crise hepática falciforme aguda, anemia falciforme com crise e sepse pulmonar. Entretanto, estes EAs foram julgados pelos investigadores como não relacionados ao medicamento ou placebo³⁷.

Resultados mais recentes da 72^a semana não identificaram novos sinais de segurança. Além disso, a melhora dos níveis de hemoglobina e dos marcadores laboratoriais de hemólise na 72^a semana foram consistentes com as análises realizadas na 24^a semana. Nos grupos voxelotor 1500 mg, 900 mg e

placebo, as taxas de incidência anual de CVOs corresponderam a 2,4, 2,4 e 2,8, respectivamente. Também foi notada que a menor taxa de incidência CVOs foi observada em pacientes que atingiram maiores níveis de hemoglobina (≥ 12 g/dL), com uma redução gradual a cada aumento no estrato de hemoglobina³⁸.

Os pacientes pediátricos (4 a 11 anos de idade) foram avaliados no estudo HOPE-Kids 1 (NCT02850406), de fase 2, aberto, de dose única e dose múltipla, projetado para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e os efeitos do voxelotor em pacientes com doença falciforme^{38,39,40}.

O estudo foi dividido em quatro partes. A parte A, é composta por pacientes de 6 a 17 anos divididos em duas cortes (coorte 1 = pacientes de 12 a 17 anos e coorte 2 = pacientes de 6 a 11 anos de idade) que receberam uma dose única de 600 mg de voxelotor. As partes B, C, D correspondem aos grupos multidoses, compostos por pacientes de 12 a 17 anos, 4 a 17 anos e 6 meses a < 4 anos, respectivamente^{38,39,40}.

Os primeiros resultados apresentados foram referentes a 7 pacientes adolescentes com 14 a 16 anos de idade. A ausência de EAs graves relacionados ao tratamento, apenas flatulência e náusea (n = 2, grau 1)^{38,39,40}.

Análises preliminares de 12 pacientes com 12 a 17 anos, tratados por 16 semanas, mostraram que o voxelotor promoveu o aumento dos níveis de hemoglobina e redução de anemia, além de prolongar o tempo de vida dos glóbulos vermelhos. Dados adicionais de 6 crianças com 6 a 11 anos de idade, também demonstraram boa tolerabilidade sem complicações graves.

Na 24ª semana, 43% dos pacientes da parte B que receberam 900 mg de voxelotor alcançaram uma resposta de hemoglobina ≥ 1 g/dL, demonstrando resultados consistentes de hemólise reduzida. Uma resposta de hemoglobina ≥ 1 g/dL também foi observada em 55% dos pacientes que receberam 1500 mg do medicamento na parte B. Na 12ª e 24ª semana, a alteração basal média de hemoglobina correspondeu à 1,3 e 1,8 $\mu\text{g/mL}$, bilirrubina indireta à -51,8% e -53,9%, reticulócitos à -15,5% e -16,0% e lactato desidrogenase à -2,3% e -16,0%, respectivamente^{38,39,40}.

Após 24 semanas foram avaliadas a tolerância e segurança do voxelotor em pacientes de 4 a 11 anos. A porcentagem de ocupação de hemoglobina nesses pacientes foi comparável a obtida em pacientes de 12 a 17 anos. A dose baseada no peso foi bem tolerada, sendo a maioria dos EAs relacionados ao medicamento considerados leves. Os EAs observados nessa população foram diarreia (n=5, 11,1%), *rash* (n = 5, 11,1%), vômitos (n = 5, 11,1%) e dor abdominal (n = 4, 8,9%). Entre 45 pacientes, 2 apresentaram reações adversas relacionadas ao voxelotor que levaram a descontinuação do tratamento^{38,39,40}.

O estudo HOPE-Kids 1 permanece em andamento e, para confirmações adicionais sobre o benefício clínico do medicamento, as avaliações na população pediátrica também continuam com o estudo HOPE-Kids 2 (NCT04218084), em pacientes de 2 a 14 anos. Entretanto, o estudo permanece em fase de recrutamento e até a última atualização deste informe, não havia resultados publicados.

4.2 TECNOLOGIAS EMERGENTES

LentiGlobin BB305 (bb1111)

A terapia gênica lovotibeglogene autotemcel (LentiGlobin; bb1111), desenvolvida pela bluebird bio®, é um tratamento experimental para a doença falciforme.

Até a última atualização deste informe, não havia registro deste medicamento nas agências regulatórias pesquisadas. O FDA, no entanto, concedeu designação de medicamento órfão, *fast track*, terapia avançada de medicina regenerativa e de doença pediátrica rara para o lovotibeglogene autotemcel para doença falciforme⁴¹.

A terapia gênica de lovotibeglogene autotemcel se baseia na inserção de um gene funcional de β -globina humana (β -globina^{A-T87Q-globina}) em células-tronco hematopoiéticas obtidas do próprio paciente. Essa inserção é feita com o vetor lentiviral BB305 e, em seguida, as células modificadas são devolvidas ao paciente por meio de um transplante autólogo de células-tronco⁴²⁻⁴⁴.

A modificação da hemoglobina no lovotibeglogene autotemcel decorre da substituição de aminoácidos (treonina por glutamina na posição 87) e, uma vez que os pacientes tenham o gene da β -globina^{A-T87Q}, suas hemácias podem produzir uma hemoglobina modificada capaz de inibir a polimerização da hemoglobina falciforme: a hemoglobina antifalciforme (HbA^{T87Q}). Isso diminuiria a proporção de HbS, a quantidade eritrócitos falciformes e suas complicações⁴²⁻⁴⁵. Além de inibir a polimerização da HbS, a substituição T87Q permite a quantificação diferencial da β -globina da HbA^{T87Q} por meio de cromatografia⁴⁶.

O desenvolvimento dessa terapia engloba o estudo piloto HGB-205 (NCT02151526), que também envolveu pacientes com β -talassemia maior; um estudo de fase 1/2; e um de fase 3 que estão em andamento, bem como um estudo observacional de segurança em longo prazo, com os pacientes inicialmente cadastrados no estudo piloto⁴⁷.

Os EAs relatados no estudo piloto foram consistentes com o

condicionamento com bussulfano (processo de mieloablação)⁴⁸ e incluíram neutropenia, anemia, trombocitopenia e infecção por *Staphylococcus epidermidis* (com resultados positivos na hemocultura), todos resolvidos com medidas padrão. Após a alta hospitalar do paciente, foram relatados: dor nos membros inferiores 3 meses após o tratamento; aumentos transitórios de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e γ -glutamilttransferase entre 5 e 8 meses após o tratamento.

Não houve morte relacionada ao transplante ou relacionadas à outras causas (desfecho de sobrevida global). Nenhum participante teve resultados positivos na pesquisa de lentivírus competente para replicação derivada de vetor, o que significa que o vírus utilizado como vetor não foi capaz de se replicar. Nenhum paciente demonstrou > 30% de um clone individual conforme análise do local de integração. Essa análise permite a localização precisa das inserções no genoma e fornece uma ferramenta para a avaliação longitudinal da clonalidade no enxerto de populações de células após modificação genética e transplante⁴⁹.

Todos os pacientes apresentaram EAs, sejam graves ou não. Os EAs graves apresentados foram: anemia falciforme com crise (66.67%), colestase (33.33%), bacteremia por *Staphylococcus sp*; aumento de enzimas hepáticas (66.67%) e síndrome torácica aguda (66.67%). Todos esses EAs foram provavelmente relacionados à própria doença ou mieloablação previamente realizada para o tratamento.

A remissão clínica e a remediação das características biológicas da doença foram mantidas em dois pacientes com doença falciforme, e a frequência de transfusões foi reduzida no terceiro⁴⁹.

Os pacientes inscritos no HGB-205 estão sendo acompanhados em dois estudos observacionais de longo prazo, o LTF-303 (NCT02633943) e LTF-307 (NCT04628585) para β -talassemia maior e doença falciforme, respectivamente. Os estudos ainda estão em andamento, uma vez que o tempo de acompanhamento será de 13 anos após o período inicial de dois anos⁵⁰.

CTX-001

A CTX-001 é uma terapia celular geneticamente modificada⁵¹ investigada como tratamento potencial voltado para doenças de causas genéticas⁵². O medicamento recebeu designação de droga órfã pela EMA⁵³ e FDA, que também concedeu designação de terapia avançada de medicina regenerativa e *fast track*^{54,55}. Até a última atualização desse informe, o medicamento não havia recebido registro nas agências pesquisadas.

A terapia utiliza o sistema *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR)-Cas9 para redução da expressão do *locus* BCL11A em células de linha eritroide, reativando a produção de HbF⁵¹. Os benefícios clínicos associados ao aumento da HbF estão relacionados a redução das CVOs dolorosas e debilitantes em pacientes diagnosticados com doença falciforme⁵².

Resultados preliminares do estudo de fase 1/2/3 (NCT03745287) para pacientes com pelo menos 3 meses de acompanhamento foram reportados^{56–58}. Cabe ressaltar que este estudo foi cadastrado no *Clinical Trials* como sendo de fase 2/3, no entanto, publicações recuperadas o descrevem como de fase 1/2^{54,59}.

As duas últimas publicações sobre o estudo apresentaram dados atualizados de sete pacientes, com idade média de 22 anos (19 a 34 anos – mínimo e máximo), com pelo menos três meses de acompanhamento após a infusão do CTX-001; para os quais buscou-se avaliar a segurança e eficácia de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas CD34+ modificadas por CRISPR-Cas9^{54,59}. Durante todo o período de acompanhamento, que variou entre 4,9 e 22,4 meses, todos os sete pacientes permaneceram livres de CVOs. Após 3 meses de infusão, a %HbF média apresentou aumento >30%. Dados da última consulta mostram que os níveis de hemoglobina total variaram entre 11 e 15,9 g/dL, enquanto os níveis de HbF ficaram entre 39,6% e 49,6%^{54,59}.

Para os 4 pacientes com acompanhamento de pelo menos 6 meses após infusão do CTX-001, a proporção média de alelos editados em células CD34+

da medula óssea foi de 85,5% (80,4% a 93,1%). A proporção foi mantida nos meses seguintes para os 2 pacientes com acompanhamento maior do que 12 meses.

Seis pacientes apresentaram EAs graves, sendo que apenas um foi relacionado ao bussulfano (sepsis). Todos os sete pacientes incluídos na análise apresentaram EAs não graves, como dermatite, linfopenia e diminuição de linfócitos CD4 que, segundo os autores, estão relacionados ao uso de bussulfano e CTX-001⁵⁹.

Etavopivat

O etavopivat é um ativador da piruvato quinase eritrocitária (PKR), que está sendo investigado pela *Forma Therapeutics®* como terapia modificadora de doença para o tratamento da doença falciforme e de outras hemoglobinopatias. Que recebeu designação de droga órfã pelas agências EMA e FDA e *fast track* pelo FDA^{60,61}. Até a última atualização deste informe, a terapia não possuía registro nas agências pesquisadas.

Os benefícios potenciais do uso do etavopivat no tratamento da doença falciforme são o aumento nos níveis de hemoglobina e a diminuição de CVOs dolorosas. Sua ação baseia-se na ativação da PKR natural das hemácias e redução dos níveis de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), o que aumenta a afinidade (Hb)-oxigênio e, conseqüentemente, reduz a falcização das hemácias. Além disso, a atividade do etavopivat é projetada para aumentar o trifosfato de adenosina (ATP) produzido por via glicolítica com o objetivo de melhorar a saúde e sobrevivência funcional das hemácias^{60,62}.

Os estudos de fase 2 (NCT04987489) e fase 2/3 (NCT04651659) estão em andamento, recrutando pacientes entre 12 e 65 anos para avaliar a proporção de pacientes com redução $\geq 20\%$ nas transfusões de hemácias e taxa de resposta da hemoglobina. A previsão de conclusão dos estudos é para a partir de 2025.

Inclacumabe

O inclacumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humanizado investigado para a potencial redução da frequência de CVOs causadas pela doença falciforme e internações hospitalares associadas. O medicamento promove a diminuição da formação de agregados plaquetas-leucócitos mediada pela p-selectina, reduzindo a frequência e gravidade das CVOs^{63,64}. Até a última atualização deste informe, o inclacumabe ainda não possuía registro nas agências FDA e EMA.

Até o momento, foram publicados apenas resultados sobre a resposta de inclacumabe em pacientes saudáveis, referentes a um estudo fase 1, aberto e paralelo, finalizado em fevereiro de 2014 (NCT01815827).

Os estudos de fase 3 (NCT04935879 e NCT04927247) estão em andamento para avaliação de pacientes a partir de 12 anos de idade, com diagnóstico confirmado de doença falciforme e com 2 a 10 CVOs nos últimos 12 meses. Os objetivos dos estudos são avaliar a taxa de CVOs e a readmissão por CVO. A previsão de conclusão dos estudos é para a partir de 2023.

Mitapivat

O mitapivat é um ativador de piruvato quinase⁶⁵, que recebeu designação de droga órfã pelo FDA para o tratamento da doença falciforme⁶⁶.

A ação do mitapivat para o tratamento da doença falciforme baseia-se na ativação alostérica da piruvato quinase de eritrócitos, promovendo a redução dos níveis de 2,3-DPG e da falcização das hemácias⁶⁷.

Os resultados sobre o mitapivat publicados até o momento são referentes segurança e tolerabilidade em diferentes doses, obtidos através de um estudo de fase 1, intervencional e não randomizado (NCT04000165), realizado em 17 indivíduos entre 18 e 70 anos de idade, com diagnóstico confirmado de anemia falciforme^{66,68}.

Outros estudos de eficácia e segurança (NCT05031780, fase 2/3 e NCT04610866, fase 1) estão avaliando, respectivamente, a porcentagem de pacientes com resposta à hemoglobina e a frequência de gravidade dos eventos adversos. A previsão de conclusão dos estudos é para a partir de 2023.

Estudos em andamento

Os dados dos estudos em andamento e sem resultados publicados sobre o LentiGlobin BB305, crizanlizumabe, voxelotor, etavopivat, inclacumabe e mitapivat estão apresentados no Quadro 10.

Quadro 10. Registros de estudos clínicos em andamento para os medicamentos lentiglobin BB305, crizanlizumabe, voxelotor, etavopivat, inclacumabe e mitapivat.

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Crizanlizumabe					
NCT04657822 ⁶⁹	4	Pacientes a partir de 6 meses de idade que tenham concluído um estudo prévio de crizanlizumabe	EAs	10 anos	Em andamento, conclusão prevista para janeiro de 2029
NCT05020873 ⁷⁰	-	Pacientes de 16 a 99 anos em tratamento com crizanlizumabe no Oriente Médio e Índia	Taxa anualizada de CVOs que requerem consulta médica ou hospitalização	2 anos	Em andamento, conclusão prevista para fevereiro de 2025
NCT04662931 ⁷¹	4	Pacientes a partir de 16 anos com doença falciforme e histórico de CVOs	EAs graves	1 ano	Em andamento, conclusão prevista para agosto de 2024
NCT03814746 ⁷²	3	Pacientes a partir de 12 anos com doença falciforme e histórico de CVOs	Taxa de CVOs	5 anos	Em andamento, conclusão prevista para julho de 2027

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04053764 ⁷³	2	Pacientes a partir de 16 anos com doença falciforme e com doença renal crônica por nefropatia falciforme	Redução ≥ 30% na albuminúria	1 ano	Em andamento, conclusão prevista para março de 2023
NCT03938454 ⁷⁴	2	Pacientes a partir de 16 anos com doença falciforme e priapismo	Eventos priápicos	52 semanas	Em andamento, conclusão prevista para novembro de 2023
Voxelotor					
NCT04581356 ⁷⁵	4	Pacientes a partir de 12 anos com anemia falciforme	Consumo de oxigênio de pico	8 semanas	Em andamento, conclusão prevista para setembro de 2021
NCT05018728 ⁷⁶	2	Pacientes de 4 a 17 anos com anemia falciforme	Alteração no fluxo sanguíneo cerebral e na fração de extração de oxigênio	12 semanas	Em andamento, conclusão prevista para outubro de 2022
NCT04218084 ⁷⁷	3	Pacientes de 2 a 14 anos com doença falciforme	Velocidade média de fluxo sanguíneo cerebral	96 semanas	Em andamento, conclusão prevista para março de 2026
NCT04335721 ⁷⁸	1/2	Pacientes a partir de 18 anos com nefropatia falciforme	Alteração na albuminúria	48 semanas	Em andamento, conclusão prevista para agosto de 2024
NCT05199766 ⁷⁹	2	Pacientes a partir de 18 anos com doença falciforme	Alteração da hemólise intravascular	48 semanas	Em andamento, conclusão prevista para janeiro de 2024
NCT04247594 ⁸⁰	2	Pacientes de 18 a 60 anos com doença falciforme	EAs, alterações de hemoglobina e mensurações clínicas de hemólise	200 dias	Em andamento, conclusão prevista para dezembro de 2021

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04188509 ⁸¹	3	Pacientes acima de 18 anos com doença falciforme e que tenham concluído um estudo prévio de voxelotor	EAs emergentes e graves	Não está claro no protocolo do estudo	Em andamento, conclusão prevista para janeiro de 2026
NCT03573882 ⁸²	3	Pacientes a partir de 12 anos com doença falciforme e que tenham concluído o estudo GBT440-031	EAs	5 anos	Em andamento, conclusão prevista para outubro de 2024
NCT04400487 ⁸³	4	Pacientes de 12 a 55 anos com doença falciforme e anemia crônica moderada	Alterações na atividade física diária e qualidade do sono	24 semanas	Em andamento, conclusão prevista para fevereiro de 2023
NCT05228821 ⁸⁴	4	Pacientes de 12 a 30 anos com doença falciforme	Alteração no fluxo sanguíneo cerebral e na fração de extração de oxigênio	12 semanas	Em andamento, conclusão prevista para abril de 2025
NCT05228834 ⁸⁵	3	Pacientes de 8 a 17 anos com doença falciforme	Alteração cognitiva das habilidades executivas	12 semanas	Em andamento, conclusão prevista para outubro de 2023
NCT03943615 ⁸⁶	-	Pacientes a partir de 12 anos com doença falciforme sem opções alternativas de tratamento e inelegíveis para ensaios clínicos do voxelotor	Fornecimento de acesso antecipado ao voxelotor para a população de interesse	Acompanhamento (Enquanto o tratamento não for descontinuado pelo paciente)	Em andamento por tempo indeterminado, enquanto o voxelotor estiver comercialmente disponível
NCT04930445 ⁸⁷	-	Pacientes pediátricos, adultos e idosos com doença falciforme	EA, alterações de hemoglobina, mensurações clínicas de hemólise, incidência de hospitalização e emergências	5 anos	Em andamento, conclusão prevista para dezembro de 2028

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04930328 ⁸⁸	-	Pacientes pediátricos, adultos e idosos com doença falciforme	EA, alterações de hemoglobina, mensurações clínicas de hemólise, incidência de hospitalização e emergências	2 anos	Em andamento, conclusão prevista para maio de 2022
NCT04724421 ⁸⁹	-	Pacientes de 4 a 11 anos com doença falciforme sem opções alternativas de tratamento e inelegíveis para ensaios clínicos do voxelotor	Fornecimento de acesso antecipado ao voxelotor para a população de interesse, avaliações clínicas e laboratoriais	Acompanhamento a cada 12 semanas e durante 28 dias após a última dose do medicamento	Em andamento por tempo indeterminado, enquanto o voxelotor estiver comercialmente disponível
LentiGlobin BB305 (bb1111)					
NCT02140554 ⁹⁰	1/2	≥12 e ≤50 de idade; diagnóstico DF, (βS/βS; βS/β0; βS/β+); pelo menos 4 CVO; desempenho de Karnofsky de ≥ 60 (≥16 anos) ou de Lansky de ≥60 (<16 anos); falha ao tratamento com HU ou intolerância	Resolução de evento vaso-oclusivo	6 – 18 meses	Em andamento, conclusão prevista para fevereiro de 2024
NCT04293185 ⁹¹	3	≥2 e ≤50 anos; DF (βS/βS, βS/β0) ou βS/β+; ≥ 6kg; desempenho de Karnofsky de ≥60 (≥16 anos) ou de Lansky de ≥60 (<16 anos); falha ao tratamento com HU ou intolerância; pelo menos 4 CVO graves	Resolução de evento vaso-oclusivo	6 – 18 meses	Em andamento, conclusão prevista abril de 2022

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04628585 ⁹²	Obs.	Ter sido tratado com terapia para DF em um estudo clínico da bluebird bio	EAs relacionados à imunidade; Piora hematológica Ou neurológica -Malignidade	15 anos	Em andamento, conclusão prevista para janeiro de 2038
Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
Etavopivat					
NCT04624659 ⁶²	2/3	Pacientes entre 12 e 65 anos com diagnóstico confirmado de doença falciforme e pelo menos 2 CVOs nos últimos 12 meses	Taxa de resposta da hemoglobina	24 semanas	Em andamento, conclusão prevista para dezembro de 2026
NCT04987489 ⁹³	2	Pacientes entre 12 e 65 anos. Mulheres em idade fértil que usam métodos contraceptivos eficazes ou homens dispostos a usar métodos contraceptivos de barreira	Coorte A e B*: proporção de pacientes com redução $\geq 20\%$ nas transfusões de glóbulos vermelhos Coorte C*: taxa de resposta da Hb	12 semanas	Em andamento, conclusão prevista para julho de 2025
Inclacumabe					
NCT04935879 ⁶⁴	3	Pacientes com pelo menos 12 anos de idade, diagnóstico confirmado de doença falciforme, com 2 a 10 CVOs nos últimos 12 meses	Taxa de CVOs	48 semanas	Em andamento, conclusão prevista para outubro de 2023

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04927247 ⁹⁴	3	Pacientes com pelo menos 12 anos de idade, diagnóstico confirmado de doença falciforme, com CVOs emergentes de tratamento e com 2 a 10 CVOs nos últimos 12 meses	Readmissão por CVO	90 dias	Em andamento, conclusão prevista para março de 2024
Mitapivat					
NCT05031780 ⁹⁵	2/3	Pacientes com mais de 16 anos de idade, diagnosticados com doença falciforme, com 2 a 10 CVOs nos últimos 12 meses	Porcentagem de pacientes com resposta à Hb	12 semanas	Em andamento, conclusão prevista para janeiro de 2030
NCT04610866 ⁹⁶	1/2	Pacientes entre 18 e 70 anos de idade, diagnosticados com doença falciforme e que concluírem o estudo NIH 19H0097	Frequência e gravidade de EAs	48 semanas	Em andamento, conclusão prevista para outubro de 2023

Fontes: 62, 64, 69-96.

CVOs = crises vaso-oclusivas; EAs = eventos adversos; Hb = hemoglobina.

*Coorte A: pacientes com doença falciforme em transfusão crônica de hemácias. Coorte B: pacientes com talassemia com transfusões crônicas de hemácias. Coorte C: pacientes com talassemia não submetidos a transfusão crônica de hemácias.

5. LIMITAÇÕES

Considerando a falta de alternativas farmacológicas, a aprovação de novas tecnologias para o manejo da doença falciforme representa um avanço potencial para o tratamento da doença. Apesar disso, estudos que embasam a aprovação desses medicamentos apresentam limitações relacionadas ao pequeno número de pacientes, falta de randomização, cegamento e grupo controle, como no caso do crizanlizumabe e voxelotor, e à análise estatística inadequada para estudos da L-glutamina.

Mesmo com perfis de eficácia e segurança promissores, a maioria das tecnologias incluídas neste informe que não possuem aprovação com indicação para o tratamento de doença falciforme em agências como o FDA e EMA, apresentam resultados referentes a apenas um ensaio clínico de fase 1, como é o caso do etavopivat, inclacumabe e mitapivat - evidenciando a escassez de informações sobre esses medicamentos. Uma situação semelhante é observada em relação à tecnologia CTX-001, que possui resultados para um estudo de fase 2/3, com limitação no número de pacientes e falha na padronização do tempo de acompanhamento. O lovotibeglogene autotemcel, mesmo com resultados para ensaio de fase 3, possui estudos com número pequeno de pacientes, duração limitada de acompanhamento e a falta de randomização e de grupo controle.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crizanlizumabe (SEG101), L-glutamina e voxelotor são as três tecnologias recentemente aprovadas pelas agências FDA e/ou EMA para o tratamento da doença falciforme. Esses medicamentos estão associados à boa tolerabilidade apesar da alta incidência de EAs. Seus benefícios clínicos relacionam-se à diminuição de crises de dor, CVOs e aumento dos níveis de hemoglobina.

As evidências acerca das demais tecnologias discutidas neste informe devem ser analisadas com cautela uma vez que, mesmo aparentemente bem toleradas e com resultados clínicos que demonstram melhora no quadro da doença, precisam de resultados mais robustos para que seja possível estabelecer um perfil concreto a respeito da segurança e benefícios esperados.

Para que ocorra a oferta desses medicamentos no SUS, é necessária a análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990. Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. *Lancet*. 2010 Dez 11;376(9757):2018–31.
2. Weatherall D, Hofman K, Rodgers G, Ruffin J, Hrynkow S. A case for developing North-South partnerships for research in sickle cell disease. *Blood*. 2005 Fev 1;105(3):921–3.
3. Bunn HF. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 1997 Ago 20;337(11):762–9.
4. Lonergan GF, Cline DB, Abbondanzo SL. From the Archives of the AFIP - Sickle Cell Anemia. 2001;21(4).
5. Sedrak A, Kondamudi NP. Sickle Cell Disease. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease: Volume 2* [Internet]. 2021 Nov 7 [Acesso em 27 de abril de 2022];595–609. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482384/>
6. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007 Set;29(3).
7. Pinto ACS, Costa FF, Gualandro SFM, Fonseca PBB, Bueno CT, Cançado RD. Burden of Sickle Cell Disease: A Brazilian Societal Perspective Analysis. *Blood*. 2020 Nov 5;136(S1):10–1.
8. National Heart L and BI. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel, 2014.
9. Engel ER, Howard AL, Ankus EJ, Rico JF. Advances in Sickle Cell Disease Management. Vol. 67, *Advances in Pediatrics*. Academic Press Inc.; 2020. p. 57–71.
10. Vacca VM, Blank L. Sickle cell disease: Where are we now? *Nursing (Brux)*. 2017;47(4).
11. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
12. 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. *American Journal of Hematology*. 2021 Out 1;96(10):1223–31.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta No 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. [Internet]. 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
14. 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. Vol. 4, *Blood Advances*. American Society of Hematology; 2020. p. 2656–701.
15. Griffiths HBS, Williams C, King SJ, Allison SJ. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺): essential redox metabolite, co-substrate and an anti-cancer and anti-ageing therapeutic target. *Biochem Soc Trans*. 2020 Jun 1;48(3):733–44.
16. Chirico EN, Pialoux V. Role of oxidative stress in the pathogenesis of sickle cell disease. *IUBMB Life*. 2012 Jan;64(1):72–80.

17. Nur E, Biemond BJ, Otten HM, Brandjes DP, Schnog JJB. Oxidative stress in sickle cell disease; pathophysiology and potential implications for disease management. *Am J Hematol*. 2011 Jun;86(6):484–9.
18. Morris CR, Suh JH, Hagar W, Larkin S, Bland DA, Steinberg MH, et al. Erythrocyte glutamine depletion, altered redox environment, and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):402–10.
19. Zerez CR, Lachant NA, Lee SJ, Tanaka KR. Decreased Erythrocyte Nicotinamide Adenine Dinucleotide Redox Potential and Abnormal Pyridine Nucleotide Content in Sickle Cell Disease. *Blood*. 1988 Feb 1;71(2):512–5.
20. Al-Ali AK. Pyridine nucleotide redox potential in erythrocytes of saudi subjects with sickle cell disease. *Acta Haematol*. 2002;108(1):19–22.
21. Rumen N. Inhibition of Sickling in Erythrocytes by Amino Acids. *Blood*. 1975 Jan 1;45(1):45–8.
22. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Withdrawal Assessment report - EMA/CHMP/257513/2019. 2019.
23. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jul 19;379(3):226–35.
24. Niihara Y, Macan H, Eckman JR, Koh H, Cooper ML, Ziegler TR, et al. L-Glutamine Therapy Reduces Hospitalization for Sickle Cell Anemia and Sickle β^0 -Thalassemia Patients at Six Months – A Phase II Randomized Trial. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics* 2014 3:1. 2014 Maio 2;3(1):1–5.
25. Food and Drug Administration (FDA). Application Number: 208587Orig1s000 CLINICAL (Reference ID: 4108322). Clinical Review. 2017;0–13.
26. Clinical Trials. NCT01179217. A Phase III Safety and Efficacy Study of L-Glutamine to Treat Sickle Cell Disease or Sickle β^0 -thalassemia [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179217?term=NCT01179217&draw=2&rank=1>
27. Clinical Trials. NCT00125788. L-Glutamine Therapy for Sickle Cell Anemia and Sickle β^0 Thalassemia [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00125788?term=NCT00125788&draw=2&rank=1>
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Adakveo® (Crizanlizumabe): novo registro [Internet]. 2020 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/adakveo-r-crizanlizumabe-novo-registro>
29. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves crizanlizumab-tmca for sickle cell disease [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizanlizumab-tmca-sickle-cell-disease>
30. European Medicines Agency (EMA). Adakveo (crizanlizumab) [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adakveo>

31. Novartis. Novartis announces new crizanlizumab (SEG101) data analysis in sickle cell disease, and investment in SENTRY clinical program [Internet]. 2018 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-new-crizanlizumab-seg101-data-analysis-sickle-cell-disease-and-investment-sentry-clinical-program>
32. Liles D, Smith-Whitley K, Brown RC, Shah N, Nair SM, Tanaka C, et al. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of Crizanlizumab in Patients with Sickle Cell Disease and a History of Vaso-Occlusive Crises: Results from the Phase II, Multicenter, Open-Label Solace-Adults Study. Blood [Internet]. 2020 Nov 5 [Acesso em 26 de abril de 2022];136(S1):17–9. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement_1/17/471450/Pharmacokinetics-Pharmacodynamics-Safety-and
33. Heeney M, Rees D, de Montalmebert M, Odame I, Brown C, Wali Y, et al. S122 Safety and efficacy of crizanlizumab in adolescents with sickle cell disease (SCD): initial data from the phase II, multicenter, open-label solace-kids trial. European Hematology Association HemaSphere EHA2022. 2022;6(S1):p12.
34. Abboud MR, Howard J, Cançado R, Smith WR, Güvenç B, Espurz N, et al. Crizanlizumab Versus Placebo, with or without Hydroxyurea/Hydroxycarbamide, in Adolescent and Adult Patients with Sickle Cell Disease and Vaso-Occlusive Crises: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study (STAND). Blood [Internet]. 2019 Nov 13 [Acesso em 26 de abril de 2022]134(S1):p998. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/998/427181/Crizanlizumab-Versus-Placebo-with-or-without
35. European Medicines Agency (EMA). Oxbryta (voxelotor) [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxbryta>
36. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves novel treatment to target abnormality in sickle cell disease [Internet]. [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-treatment-target-abnormality-sickle-cell-disease>
37. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Ago 8 [Acesso em 26 de abril de 2022];381(6):509–19. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1903212>
38. Clarivate Analytics. Cortellis Competitive Intelligence Drug Report: Voxelotor. 2022.
39. Figueiredo M. Oxbryta in HOPE-KIDS Meeting “Urgent Need” of Children, 4-11, With SCD [Internet]. Sickle Cell Disease News. 2021 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://sicklecellanemianews.com/2021/06/17/oxbryta-gbt-effective-children-ages-4-11-hope-kids-1-urgent-need-interview/>
40. PracticeUpdate Editorial Team. EHA 2021: Updated HOPE-KIDS 1 Findings Reveal Benefits With Voxelotor in Children Aged 4 to 11 With Sickle Cell Disease [Internet]. 2021 [Acesso em 26 de abril de 2022].

Disponível em: <https://www.practiceupdate.com/content/eha-2021-updated-hope-kids-1-findings-reveal-benefits-with-voxelotor-in-children-aged-4-to-11-with-sickle-cell-disease/119716>

41. bluebird bio®. bluebird bio Announces the Lifting of FDA Clinical Hold for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia Studies - bluebird bio, Inc. [Internet]. [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-announces-lifting-fda-clinical-hold-sickle-cell>
42. Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME, Payen E, Tighe R, Bouhassira EE, et al. Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. *Science*. 2001 Dez 14;294(5550):2368–71.
43. Takekoshi KJ, Oh YH, Westerman KW, London IM, Leboulch P. Retroviral transfer of a human beta-globin/delta-globin hybrid gene linked to beta locus control region hypersensitive site 2 aimed at the gene therapy of sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Mar 28;92(7):3014–8.
44. Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L, Mapara MY, Kwiatkowski JL, Rifkin-Zenenberg S, et al. Biologic and Clinical Efficacy of LentiGlobin for Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2022 Feb 17;386(7):617–28.
45. Negre O, Eggimann AV, Beuzard Y, Ribeil JA, Bourget P, Borwornpinyo S, et al. Gene Therapy of the β -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the β (A(T87Q))-Globin Gene. *Hum Gene Ther*. 2016 Feb 1;27(2):148–65.
46. Negre O, Bartholomae C, Beuzard Y, Cavazzana M, Christiansen L, Courne C, et al. Preclinical evaluation of efficacy and safety of an improved lentiviral vector for the treatment of β -thalassemia and sickle cell disease. *Curr Gene Ther*. 2015 Nov 28;15(1):64–81.
47. Bluebird bio. Our Clinical Trials | Voyager Therapeutics [Internet]. [Acesso em 15 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.bluebirdbio.com/our-science/clinical-trials>
48. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Mar 2;376(9):848–55.
49. Radtke S, Kiem HP. The evolution of viral integration site analysis. *Blood*. 2020 Abr 9;135(15):1192–3.
50. Magrin E, Semeraro M, Hebert N, Joseph L, Magnani A, Chalumeau A, et al. Long-term outcomes of lentiviral gene therapy for the β -hemoglobinopathies: the HGB-205 trial. *Nature Medicine*. 2022 Jan 1;28(1):81–8.
51. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jan 21;384(3):252–60.
52. CRISPR Therapeutics. CRISPR Therapeutics and Vertex Announce FDA Fast Track Designation for CTX001 for the Treatment of Sickle Cell Disease [Internet]. 2019. Disponível em: www.crisprtx.com.
53. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - Autologous CD34+ hematopoietic stem cells with a CRISPR-edited erythroid enhancer region of the BCL11A gene for the treatment of sickle cell disease. 2020.

54. CRISPR Therapeutics. Vertex and CRISPR Therapeutics Present New Data in 22 Patients With Greater Than 3 Months Follow-Up Post-Treatment With Investigational CRISPR/Cas9 Gene-Editing Therapy, CTX001TM at European Hematology Association Annual Meeting. 2021.
55. Frangoul H, Bobruff Y, Cappellini MD, Corbacioglu S, Fernandez CM, de la Fuente J, et al. Safety and Efficacy of CTX001 in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Sickle Cell Disease: Early Results from the Climb THAL-111 and Climb SCD-121 Studies of Autologous CRISPR-CAS9-Modified CD34+ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Blood*. 2020 Nov 5;136(S1):3–4.
56. Grupp S, Bloberger N, Campbell C, Carroll C, Hankins JS, Wo T, et al. EP736 CTX001 for sickle cell disease: safety and efficacy results from the ongoing CLIMB SCD-121 study of autologous CRISPR-CAS9-modified CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *European Hematology Association HemaSphere EHA2021 Virtual Congress*. 2021 Jun;5(S2):p336.
57. Fuente J de la, Frangoul H, Bobruff Y, Cappellini MD, Corbacioglu S, Fernandez CM, et al. Early safety and efficacy results with a singledose of autologous CRISPR-Cas9-modifiedCD34+hematopoietic stem and progenitor cellsin transfusion-dependentb-thalassemia andsickle cell disease. *Br J Haematol*. 2021 Abr 1;193:3–232.
58. Grupp S, Bloberger N, Campbell C, Carroll C, Hankins JS, Ho TW, et al. CTX001TM for Sickle Cell Disease: Safety and Efficacy Results from the Ongoing CLIMB SCD-121 Study of Autologous CRISPR-Cas9-Modified CD34 + Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *European Hematology Association*. 2021.
59. *Clinical Trials*. NCT04208529. A Long-term Follow-up Study in Subjects Who Received CTX001 [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04208529?term=NCT04208529&draw=2&rank=1>
60. Schroeder P, Fulzele K, Forsyth S, Ribadeneira MD, Guichard S, Wilker E, et al. Etavopivat, a Pyruvate Kinase Activator in Red Blood Cells, for the Treatment of Sickle Cell Disease S. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2022;380:210–9. Disponível em:
<http://jpet.aspetjournals.org/content/suppl/2022/01/14/jpet.121.000743.DC1>
61. Forsyth S, Schroeder P, Geib J, Vrishabhendra L, Konstantinidis DG, LaSalvia K, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Etavopivat (FT-4202), an Allosteric Activator of Pyruvate Kinase-R, in Healthy Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, First-in-Human Phase 1 Trial. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2022.
62. *Clinical Trials*. NCT04624659. A Study of Etavopivat in Adults and Adolescents With Sickle Cell Disease (HIBISCUS) [Internet]. 2022 [Acesso em 23 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04624659?term=NCT04624659&draw=2&rank=1>
63. Morrison M, Palermo G, Schmitt C. Lack of ethnic differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclacumab in healthy

- Japanese and Caucasian subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 Nov 1;71(11):1365–74.
64. Clinical Trials. NCT04935879. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Inclacumab in Participants With Sickle Cell Disease Experiencing Vaso-occlusive Crises [Internet]. 2022 [Acesso em 23 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04935879?term=NCT04935879&draw=2&rank=1>
65. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0365/2020 [Internet]. 2020. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
66. Xu JZ, Conrey A, Frey I, Gwaabe E, Menapace LA, Tumburu L, et al. 10 Mitapivat (AG-348) Demonstrates Safety, Tolerability, and Improvements in Anemia, Hemolysis, Oxygen Affinity, and Hemoglobin S Polymerization Kinetics in Adults with Sickle Cell Disease: A Phase 1 Dose Escalation Study. *American Society of Hematology 62nd ASH Annual Meeting and Exposition*. 2021.
67. Xu JZ, Conrey A, Frey I, Nichols J, Menapace L, Tumburu L, et al. 681 Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Mitapivat (AG-348) in Subjects with Sickle Cell Disease. *American Society of Hematology 62nd ASH Annual Meeting and Exposition*. 2020.
68. Xu JZ, Conrey A, Frey I, Gwaabe E, Menapace LA, Tumburu L, et al. Mitapivat (AG-348) Demonstrates Safety, Tolerability, and Improvements in Anemia, Hemolysis, Oxygen Affinity, and Hemoglobin S Polymerization Kinetics in Adults with Sickle Cell Disease: A Phase 1 Dose Escalation Study. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):10–10.
69. Clinical Trials. NCT04657822. Rollover Study for Patients With Sickle Cell Disease Who Have Completed a Prior Novartis-Sponsored Crizanlizumab Study [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657822?term=NCT04657822&draw=2&rank=1>
70. Clinical Trials. NCT05020873. Prospective, Observational Study in Sickle Cell Disease Patients on Crizanlizumab Treatment in Middle East Countries and India [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05020873?term=NCT05020873&draw=2&rank=1>
71. Clinical Trials. NCT04662931. An Indian Multi-centric Phase IV Study to Assess the Safety of Crizanlizumab in Sickle Cell Disease Patients [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04662931?term=NCT04662931&draw=2&rank=1>
72. Clinical Trials. NCT03814746. Study of Two Doses of Crizanlizumab Versus Placebo in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814746?term=NCT03814746&draw=2&rank=1>
73. Clinical Trials. NCT04053764. Study Exploring the Effect of Crizanlizumab on Kidney Function in Patients With Chronic Kidney Disease Caused by Sickle Cell Disease [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04053764?term=NCT04053764&draw=2&rank=1>
74. Clinical Trials. NCT03938454. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Crizanlizumab in Sickle Cell Disease Related Priapism [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938454?term=NCT03938454&draw=2&rank=1>
75. Clinical Trials. NCT04581356. Voxelotor Sickle Cell Exercise Study [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04581356?term=NCT04581356&draw=2&rank=1>
76. Clinical Trials. NCT05018728. The Effect of Voxelotor on Cerebral Hemodynamic Response in Children With Sickle Cell Anemia [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05018728?term=NCT05018728&draw=2&rank=1>
77. Clinical Trials. NCT04218084. Study to Evaluate the Effect of GBT440 on TCD in Pediatrics With Sickle Cell Disease [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04218084?term=NCT04218084&draw=2&rank=1>
78. Clinical Trials. NCT04335721. A Voxelotor for Sickle Cell Anemia Patients at Highest Risk for Progression of Chronic Kidney Disease [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335721?term=NCT04335721&draw=2&rank=1>
79. Clinical Trials. NCT05199766. Hemolysis Related Complications in SCD. A Phase II Study With Voxelotor [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05199766?term=NCT05199766&draw=2&rank=1>
80. Clinical Trials. NCT04247594. Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK and PD of Voxelotor in Patients With SCD [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04247594?term=NCT04247594&draw=2&rank=1>
81. Clinical Trials. NCT04188509. Pediatric Open-Label Extension of Voxelotor [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04188509?term=NCT04188509&draw=2&rank=1>
82. Clinical Trials. NCT03573882. Study to Assess the Effect of Long-term Treatment With Voxelotor in Participants Who Have Completed Treatment in Study GBT440-031 [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03573882?term=NCT03573882&draw=2&rank=1>
83. Clinical Trials. NCT04400487. Actigraphy Improvement With Voxelotor (ActIVe) Study [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400487?term=NCT04400487&draw=2&rank=1>
84. Clinical Trials. NCT05228821. Voxelotor Cerebral Hemodynamics Study [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05228821?term=NCT05228821&draw=2&rank=1>
85. Clinical Trials. NCT05228834. Voxelotor Neurocognitive Function Study [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05228834?term=NCT05228834&draw=2&rank=1>
86. Clinical Trials. NCT03943615. Expanded Access to Voxelotor for Patients With Sickle Cell Disease Who Have No Alternative Treatment Options [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03943615?term=NCT03943615&draw=2&rank=1>
87. Clinical Trials. NCT04930445. Oxbryta® Product Registry An Observational Study Designed to Evaluate the Effect of Oxbryta in Individuals With SCD [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04930445?term=NCT04930445&draw=2&rank=1>
88. Clinical Trials. NCT04930328. Retrospective Real World Oxbryta® Data Collection and Analysis Study [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04930328?term=NCT04930328&draw=2&rank=1>
89. Clinical Trials. NCT04724421. Expanded Access Protocol for Pediatric Patients With Sickle Cell Disease Who Have No Alternative Treatment Options [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04724421?term=NCT04724421&draw=2&rank=1>
90. Clinical Trials. NCT02140554. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of bb1111 in Severe Sickle Cell Disease [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02140554?term=NCT02140554&draw=2&rank=1>
91. Clinical Trials. NCT04293185. A Study Evaluating Gene Therapy With BB305 Lentiviral Vector in Sickle Cell Disease [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293185?term=NCT04293185&draw=2&rank=1>
92. Clinical Trials. NCT04628585. Long-term Follow-up of Subjects With Sickle Cell Disease Treated With Ex Vivo Gene Therapy [Internet]. 2022 [Acesso em 26 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04628585?term=NCT04628585&draw=2&rank=1>
93. Clinical Trials. NCT04987489. A Study of FT-4202 in Patients With Thalassemia or Sickle Cell Disease [Internet]. 2022 [Acesso em 23 de abril de 2022]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04987489?term=NCT04987489&draw=2&rank=1>

94. Clinical Trials. NCT04927247. A Study of a Single Dose of Inclacumab to Reduce Re-admission in Participants With Sickle Cell Disease and Recurrent Vaso-occlusive Crises [Internet]. 2022 [Acesso em 23 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04927247?term=NCT04927247&draw=2&rank=1>
95. Clinical Trials. NCT05031780. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mitapivat (AG-348) in Participants With Sickle Cell Disease [Internet]. 2022 [Acesso em 23 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05031780?term=NCT05031780&draw=2&rank=1>
96. Clinical Trials. NCT04610866. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Long-term Mitapivat Dosing in Subjects With Stable Sickle Cell Disease: An Extension of a Phase I Pilot Study of Mitapivat [Internet]. 2022 [Acesso em 23 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04610866?term=NCT04610866&draw=2&rank=1>

APÊNDICE 1 – Tecnologias em estudo para doença falciforme não contempladas neste informe

Tabela S1. Tecnologias em estudo para doença falciforme não contempladas neste informe.

Tecnologia	Código de registro do ClinicalTrials.gov	Informações adicionais
Ácido acetilsalicílico (dose baixa)	NCT05253781	Aspirina em baixa dose para prevenir a restrição do crescimento intrauterino e pré-eclâmpsia em gestantes com DF.
Apixabana	NCT02179177	Anticoagulante usado para diversas indicações, incluindo coagulação decorrente da DF.
Cetamina	NCT04150757 NCT03502421 NCT02801292	Adjuvante à terapia padrão para a dor relacionada à DF.
Cloridrato de arginina	NCT04839354	Adjuvante à terapia padrão para a dor relacionada à DF.
Famotidina	NCT05084521	O único estudo disponível está em fase de recrutamento.
Hidroxiureia	NCT04750707 NCT03789591 NCT03128515 NCT02560935 NCT01976416 NCT02675790	Medicamento usado há alguns anos na DF. Esses estudos exploram populações e condições muito específicas, sem um grande impacto na doença de forma global.
Montelukaste	NCT04351698	Medicamento de registro antigo no Brasil, o estudo explora um possível impacto do medicamento na cognição de crianças
Rivaroxabana	NCT05033314	Anticoagulante usado para diversas indicações, incluindo coagulação decorrente da DF.
Rivipansel	NCT02433158 NCT02187003	Tratamento experimental para crise vaso oclusiva em pessoas com DF - estudos interrompidos por não ser eficaz
SC411	NCT02604368	SC411 é uma nova formulação de ômega-3 que aumenta a sua biodisponibilidade do ativo.
Sufentanil	NCT04076748	Adjuvante à terapia padrão para a dor relacionada à DF.
Transplante de células-tronco hematopoiéticas relacionadas com correspondência alogênica	NCT04046705	Procedimento (transplante)
Treprostinil oral	NCT03055234	Vasodilatador usado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar associada à DF.
Ticagrelor	NCT04293172 NCT03615924	Antiagregante plaquetário utilizado em distúrbios da coagulação em geral. Estudos interrompidos sem explicação.

DF: doença falciforme.