Brasília, DF | fevereiro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO **Nº 873**

Hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (UATS) / HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (HAOC)
Mariana Millan Fachi; Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
Thaís Conceição Borges – CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Clarice Moreira Portugal – CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Aérica de Figueiredo Pereira Meneses – CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Andrea Brígida de Souza – CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Melina Sampaio de Ramos Barros – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da consulta pública
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão
Eduardo Freire de Oliveira – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação
Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

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

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

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Sigla	Descrição
ACE	Análise de custo-efetividade
ACU	Análise de custo-utilidade
AE	Avaliação econômica
AIO	Análise de impacto orçamentário
ASH	*American Society of Hematology*
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CVO	Crise vasoclusiva
DF	Doença Falciforme
DM	Diferença média
EMA	*European Medicines Agency*
ECR	Ensaio clínico randomizado
EO	Estudo observacional
FDA	*Food And Drug Administration*
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
Hb	Hemoglobina
HR	*Hazard ratio*
HU	Hidroxiureia
IC	Intervalo de confiança
MS	Ministério da Saúde
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
QALY	Anos de vida ajustado a qualidade
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	razão de custo-utilidade incremental
RoB 2.0	Risk of Bias 2.0
RS	Revisão Sistemática
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia....18
Quadro 2. Apresentação dos preços recuperados nas bases de dados consultadas (buscas realizadas em abril de 2023). 23
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, "*outcomes*" [desfechos], "*study type*" [tipo de estudo]). 24
Quadro 4. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre hidroxiureia *versus* placebo para pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade para os desfechos críticos. 32
Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-efetividade. 33
Quadro 6. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO. 44
Quadro 7. Cenário proposto para o caso base, do *market share* utilizado na AIO....45
Quadro 8. Cenário proposto para o caso base, do *market share* utilizado na AIO....45
Quadro 9. Custos utilizados no modelo. 46
Quadro 10 - Medicamentos potenciais para prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme, em adultos, adolescentes e crianças com até de 2 anos. 49
Quadro 11. Avaliações elaboradas por Agências internacionais de ATS 50
Quadro 12 - Argumentos favoráveis à incorporação da hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº59/2023. 62
Quadro 13 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 59/2023 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos /dificuldades relativas à tecnologia avaliada. 63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização do ensaio clínico randomizado incluído 25
Tabela 2 - Caracterização dos estudos observacionais incluídos. 27
Tabela 3. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo. 36
Tabela 4. Valores de utilidade utilizados no modelo. 37
Tabela 5. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade. 40
Tabela 6. Quantidade de usuários, com idade entre 0 e 2 anos, com realização de procedimentos ambulatoriais para doença falciforme por ano, entre 2017 e 2022, no Sistema Único de Saúde. 43
Tabela 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis entre 2024 e 2028, no SUS. 43
Tabela 8. Quantidade de usuários em uso de cápsula de hidroxiureia 500 mg para o tratamento da doença falciforme por ano e faixa etária, entre 2017 e 2022, no Sistema Único de Saúde. 44
Tabela 9. Resultado do Impacto orçamentário para a análise principal. 47
Tabela 10. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 59/2023, de acordo com a origem. 54
Tabela 11. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 59/2023 que preencheram o formulário técnico-científico 55
Tabela 12. Estimativa do número de pacientes elegíveis entre 2024 e 2028, no SUS de acordo com os diferentes genótipos elegíveis 58
Tabela 13. Resultado do Impacto orçamentário para a nova proposta 58

Sumário

1 APRESENTAÇÃO 10
2 CONFLITOS DE INTERESSE 10
3 RESUMO EXECUTIVO 11
4 INTRODUÇÃO 15
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 17
5.1 Características gerais 17
5.2 Preços e custo da tecnologia 21
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 24
6.1. Caracterização dos estudos e participantes incluídos 24
6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia 28
6.3 Efeitos indesejáveis 29
7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA 30
8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS 33
9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA 33
9.1 Métodos 34
9.2 Resultados 40
10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 41
10.1 Métodos 41
10.2 Resultados 47
11 ACEITABILIDADE 47
12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 48
13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 49
14 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS 50
15 CONSIDERAÇÕES FINAIS 50
16 PERSPECTIVA DO PACIENTE 51
17 RECOMENDAÇÃDO PRELIMINAR DA CONITEC 53
18 CONSULTA PÚBLICA 53
18.1. Contribuições técnico-científicas 54
18.2. Contribuições de experiência ou opinião 61
19 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 64

20 DECISÃO 64
21 REFERÊNCIAS 66
APÊNDICE 1 – Método da síntese de evidências clínicas 71
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros 77
APÊNDICE 3 –Justificativa para exclusão dos estudos 79
APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos 85
APÊNDICE 5 –Avaliação do risco de viés do(s) estudo(s) incluído(s) 88
APÊNDICE 6 –Resultados detalhados dos desfechos avaliados 89
APÊNDICE 7 - Custos das análises econômicas 95
APÊNDICE 8 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica 97
APÊNDICE 9 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário 101

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da **hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) com 9 a 24 meses de idade**, independentemente de sintomas e complicações, no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença Falciforme. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, efetividade e segurança da hidroxiureia para o tratamento da população citada.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Hidroxiureia.

Indicação: Pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: As manifestações clínicas da doença falciforme (DF) estão relacionadas à anemia hemolítica e aos efeitos da falcização intravascular repetida, resultando em vaso-oclusão e lesão isquêmica, além de morbidade e mortalidade consideráveis em idade precoce. Atualmente, a hidroxiureia é o padrão de tratamento para prevenir crises de dor vasoclusivas na DF, sendo recomendada para crianças entre 9 e 24 meses de idade, quando apresentam determinados sintomas ou complicações. Considerando que o uso precoce desta tecnologia (antes de 2 anos de idade) pode evitar o comprometimento a longo prazo relacionados à evolução da DF, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança, bem como evidências econômicas relacionadas ao uso de hidroxiureia para o tratamento de indivíduos com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações.

Pergunta: O uso de hidroxiureia é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, quando comparado ao cuidado-padrão (ácido fólico, analgésicos e anti-inflamatórios)?

Evidências clínicas: Três publicações referentes a um ensaio clínico randomizado (BABY HUG - NCT00006400) e quatro publicações referentes a três estudos observacionais não comparativos foram incluídas nesta revisão sistemática. No BABY HUG foi reportado que hidroxiureia comparada ao placebo impactou significativamente nos seguintes desfechos de eficácia: nível de hemoglobina (diferença 0,9 [IC 95% 0,5-1,3], p<0,001), nível de hemoglobina fetal (diferença 6,7% [IC 95% 4,8-8,7%], p<0,001), e eventos relacionados a DF como dor (HR 0,59 [IC 95% 0,42-0,83], p=0,002), síndrome torácica aguda (HR 0,36 [IC 95% 0,15-0,87], p=0,02) e taxa de transfusão (HR 0,55 [IC 95% 0,32-0,96], p=0,03). Não foi identificada diferença para hospitalização (HR 0,73 [IC 95% 0,53-1,00], p=0,05). Além disso, a tecnologia mostrou-se segura ao comparar com placebo, apresentando similaridade para desfechos de toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia e anemia severa) e genotoxicidade. A confiança da evidência foi moderada para todos os desfechos avaliados.

Avaliação econômica (AE): O resultado da análise de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) demonstrou que hidroxiureia apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação ao cuidado-padrão, resultando em uma razão custo-efetividade/utilidade incremental (RCEI/RCUI) de R$ 232,26 por crise vasoclusiva

evitada e R$ 12.257,73 por QALY ganho, respectivamente. Além disso, as análises de sensibilidade probabilística e determinística, também demonstraram que a hidroxiureia é custo-efetiva, estando dentro do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec para QALY.

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): Para a análise de impacto orçamentário, foram consideradas três populações: i) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações (440 a 461 indivíduos ao ano); ii) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, com genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab e independentemente de sintomas e complicações (275 a 288 indivíduos ao ano); e iii) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas ou complicações (210 a 220 indivíduos ao ano). Ao considerar um *market share* de 30% a 100%, foi estimado um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R$ 300.972,00 (população 1), de R$ 188.102,00 (população 2) e de R$ 139.769,00 (população 3). A depender da população, preço de hidroxiureia, prevalência dos genótipos, proporção de indivíduos sem sintomas ou complicações e taxa de difusão da tecnologia, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos pode variar de R$ 105.556 a R$ 362,495.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Não foram encontradas recomendações sobre a hidroxiureia para esta faixa etária no CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* – Reino Unido), no SMC (*Scottish Medicines Consortium* – SMC – Escócia) e PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Austrália).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi detectada 1 tecnologia potencial para prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme, em adultos, adolescentes e crianças com até 2 anos. O osivelotor, um inibidor da polimerização da hemoglobina S. Até a última atualização da seção, não possuía registro em nenhuma das agências pesquisadas.

Perspectiva do paciente: A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos. No relato, são trazidos elementos sobre os bons resultados terapêuticos que a tecnologia avaliada teve no quadro de uma criança que começou a fazer uso de hidroxiureia com aproximadamente um ano de idade e utiliza o medicamento há aproximadamente quatro meses. Com respeito a isso, foi relatada a ausência de eventos adversos e a cessação das crises (dactilite, sequestro esplênico etc.), o que concorre para a melhora da qualidade de vida tanto da criança quanto de seus cuidadores.

Considerações finais: A evidência clínica disponível proveniente do ECR BABY HUG e dos estudos observacionais de braço único demonstram que a hidroxiureia é eficaz, efetiva e segura quando comparado ao cuidado-padrão + placebo ou cuidado-padrão. Além disso, na análise de custo-efetividade, observa-se que a hidroxiureia é custo-efetiva ao considerar QALY e pode ser custo-efetiva para crise vaso-oclusiva evitada a depender do

limiar de disposição a pagar. Desta forma, a incorporação da hidroxiureia para pacientes entre 9 e 24 meses exigirá investimento que pode variar entre R$ 105.556 a R$ 484.805 no total acumulado em cinco anos.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 16ª Reunião extraordinária da Conitec, realizada no dia 01 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS de hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 59 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas 18 contribuições, sendo 11 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 7 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou empresas. Todas as contribuições técnico-científicas foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec e destacaram os benefícios clínicos da tecnologia, especialmente em termos de ganhos em sobrevida global, qualidade de vida dos pacientes e adesão terapêutica para essa faixa etária entre 9 meses e 2 anos de idade. Além disso, a Associação Brasileira De Hematologia, Hemoterapia E Terapia Celular - ABHH destacou que crianças com doença falciforme Sbeta+ graves também se comportam clinicamente como SBeta0, enfatizando a importância da inclusão destes pacientes com doença falciforme. Para isto, foi refeito o impacto orçamentário, incluindo os genótipos SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+graves. Neste novo cenário a incorporação de hidroxiureia de 100 mg, geraria um incremento de R$ 197 mil em vez de 188 mil (resultando num aumento de 4,8%). Nas contribuições de experiência e opinião, todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada. Entre os argumentos favoráveis à incorporação da hidroxiureia, no SUS, destacaram-se a melhora da qualidade de vida de pacientes e cuidadores, a prevenção de complicações, a redução de crises, a diminuição de internações, a segurança e a eficácia do medicamento. Os participantes também apontaram a melhora da qualidade de vida, a diminuição de hospitalizações, a redução de intercorrências e de morbimortalidade como efeitos positivos da tecnologia avaliada. Sobre os efeitos negativos, houve referência à dificuldade de acesso ao medicamento e à dificuldade de uso e de administração da hidroxiureia para tratamento de pacientes pediátricos. Em relação à experiência com outras tecnologias para a condição de saúde, foi citada a utilização de fenoximetilpenicilina potássica e de ácido fólico, bem como de transfusões de sangue. De acordo com os respondentes, o controle de intercorrências e a melhora dos sintomas configuram-se como efeitos positivos dessas tecnologias. Em contraponto, a ocorrência de eventos adversos foi citada como principal efeito negativo.

Recomendação final da Conitec: Após apreciação das contribuições recebidas na consulta pública, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126ª reunião ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0, Sbeta+ grave e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para esta recomendação foram considerados os

benefícios clínicos e o impato orçamentário favorável. Foi assinado o registro de deliberação nº 870/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0, Sbeta+ grave e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União, número 46, seção 1, página 53, em 07-03-2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED (utilizado no relatório e atualizado)	Preço unitário Cmed **utilizado no relatório** (PMVG 18%) para a apresentação de cápsulas duras de 500 mg (consulta em 14/04/2023) – R$ 1,65 (média) Preço unitário Cmed **atualizado** (PMVG 18%) para a apresentação de cápsulas duras de 500 mg (consulta em 06/02/2024) – R$ 1,72 (média)
Preço final para incorporação	Média de registro de preços do Banco de Preços em Saúde (BPS) – R$ 1,54
Desconto sobre preço CMED	Não houve desconto
Custo de tratamento por paciente	R$ 16,73/mês
RCEI final	R$ 12.257,73 por AVAQ (caso base - **Tabela 5**)
População estimada	Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF de genótipo SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+grave (**Tabela 12**)- Ano 1 – 288; Ano 2 – 292; Ano 3 – 295; Ano 4 – 299; Ano 5 – 302
Impacto Orçamentário	R$ R$ 17.835 no 1º ano e R$ 63.926 no 5º ano. Acumulado em cinco anos R$ 197.137 (**Tabela 13**)

4 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF), foi relatada pela primeira vez em 1910 por James B. Herrick, e consiste em um grupo de doenças hereditárias caracterizadas por mutações no gene que codifica a subunidade β da hemoglobina A (Hb), desencadeando a formação da hemoglobina S (HbS). A HbS é produzida pela substituição do ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia β-globina da hemoglobina (1,2). A união desta forma mutante com outro defeito estrutural ou de síntese na Hb pode resultar em diferentes genótipos da doença como: HbSS (forma homozigótica, mais comum e denominada como anemia falciforme), HbSC, HbSD, HbS β +talassemia ou a HbS β^0 talassemia (3–6). Além destes, sabe-se que a maioria dos genitores de crianças com DF é heterozigoto simples, ou seja, apresenta um gene da HbA (normal) associado com a Hb variante (3–5).

Sob condições de desoxigenação, os tetrâmeros da HbS podem polimerizar, levando à falcização eritrocitária. Essas hemácias em forma de foice são rígidas e disfuncionais e desempenham um papel central nas manifestações clínicas agudas e crônicas da DF, por desencadearem vasoclusão e processo inflamatório, com consequente dano tecidual (3,4). Contudo, os aspectos clínicos da DF, variam de acordo com a concentração intra-eritrocitária de HbS e do tipo e concentração dos outros tipos de Hb (2,3,7,8). Todos estes aspectos, devem ser considerados durante o aconselhamento genético, a escolha terapêutica e o acompanhamento clínico dos pacientes e de seus familiares (4).

A DF é uma doença prevalente no Brasil, sendo que 4% da população brasileira tem traço falciforme e 60 mil a 100 mil brasileiros apresentam a forma homozigótica (HbSS) ou heterozigótica (SC, SE, SD, SbetaTAL) (9,10). Ainda, entre 2014 e 2020, estimou-se uma incidência nacional de DF de 3,78 a cada 10 mil nascidos vivos. Segundo dados do Sistema de Informações de Mortalidade do SUS para esse mesmo período, a maioria dos pacientes acometidos pela DF veio a óbito entre 20 e 29 anos de idade e ocorreu mais de um óbito por dia em decorrência da doença no Brasil (11–13).

O desenvolvimento de vasoclusões é o evento fisiopatológico determinante para o aparecimento da maioria dos sinais e sintomas vinculados à DF, como as crises de dor, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, acidente vascular encefálico, icterícia, complicações renais e oculares. Estas manifestações podem comprometer a qualidade de vida do paciente e a sua expectativa de vida, sendo fundamental o diagnóstico precoce da doença, visando a permitir o acompanhamento e o tratamento precoce (14–16).

Em lactentes e crianças, manifestações comumente relatadas são o sequestro esplênico, que ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com DF com menos de 6 anos de idade; a dactilite, que ocorre principalmente após os dois anos de idade, devido aos lactentes apresentarem níveis mais elevados de HbF, enquanto a síndrome torácica aguda é uma complicação associada a risco de vida, com pico de incidência na primeira

infância (17). Ainda, pacientes com esta faixa etária são mais suscetíveis a infecções, com um risco estimado de 50-90% de morte antes dos 5 anos de idade, principalmente em países subdesenvolvidos. De acordo com estimativas da OMS, em países africanos, a doença falciforme pode ser responsável por até 15% da mortalidade em crianças com menos de 5 anos, tendo pesados encargos fisiológicos, mentais e financeiros aos indivíduos afetados e às suas famílias (17).

A mortalidade e a mobilidade podem ser substancialmente reduzidas por meio do diagnóstico precoce e dos cuidados de suporte. A detecção de hemoglobinopatias foi estabelecida pela Portaria n° 822 do Ministério da Saúde, em 2001 no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal, por meio do teste do Pezinho (5,15,18). As técnicas atualmente empregadas para a detecção efetiva da DF consistem em técnicas eletroforéticas, cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), hemograma e dosagem de hemoglobina fetal (19,20).

São necessários cuidados abrangentes ao longo da vida para minimizar a morbidade, reduzir a mortalidade precoce e maximizar a qualidade de vida. Dentro do manejo terapêutico desta doença destaca-se a hidroxiureia. A hidroxiureia representa um dos pilares da terapia modificadora da DF. Este fármaco é um inibidor da ribonucleotídeo redutase, que desencadeia o aumento da produção de hemoglobina fetal (HbF) por meio da eritropoiese de estresse, reduzindo o processo inflamatório, aumentando o óxido nítrico e diminuindo a adesão celular (6,7,21). Desta forma, este fármaco reduz significativamente a incidência de crises vasoclusivas (CVO) da DF, hospitalizações e mortalidade, além de apresentar adequado perfil de segurança. Foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 para o tratamento da anemia falciforme em adultos e em 2017, ampliou-se a aprovação para incluir o uso de hidroxiureia em pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos com DF. Também foi aprovado pela agência europeia de medicamentos (EMA) em 2007 para o tratamento da DF em adultos e em 2018, a EMA ampliou a aprovação para crianças a partir de 2 anos com doença falciforme.

No Brasil, as apresentações de comprimido de 100 e 1000 mg possuem registro para DF, a partir dos 2 anos de idade (22), sendo que a apresentação de cápsula de 500 mg é *off label* para qualquer indivíduo com DF(23–27). Atualmente no SUS recomenda-se no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Doença Falciforme o tratamento com hidroxiureia para indivíduos a partir dos 2 anos de idade e em casos especiais para a faixa etária entre 9 meses e 2 anos. (10).

Para os casos especiais utilizam-se os mesmos critérios de inclusão que para a população em geral acrescidos dos seguintes: dactilite (no primeiro ano de vida); concentração de

Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo); ou contagem de leucócitos maior que 20.000/mm^3 (média de 3 valores fora de evento agudo).

O uso de hidroxiureia em crianças com doença falciforme tem sido bastante estudado, havendo diretrizes específicas para seu uso nessa população (28–30). Diretrizes da *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) (28), da *American Society of Hematology* (ASH) (29) e da *British Society for Haematology* (30) consideram a terapia com hidroxiureia a partir dos 9 meses de idade, independentemente de sintomas ou complicações. Ao considerar o uso de hidroxiureia em crianças pequenas com DF é fundamental ponderar os potenciais benefícios e riscos.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

A hidroxiureia é um inibidor da ribonucleotídeo redutase que promove o bloqueio da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) pela inibição da ribonucleotídeo redutase, mantendo as células em fase S do ciclo celular. Desta forma, este fármaco aumenta a síntese da HbF, o que reduz a polimerização intraeritrocitária da HbS em condições de desoxigenação, além de diminuir o número dos neutrófilos e a expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos e aumentar a concentração de óxido nítrico pela ativação da guanilil ciclase. Assim, além de estimular o aumento da concentração de HbF, desencadeia supressão da eritropoiese endógena, reduz hemólise, diminui aderência dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular, minimizando o processo inflamatório e vasoclusivo (31).

Atualmente, a hidroxiureia possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (Erro! Fonte de referência não encontrada.). Este relatório de recomendação foca na incorporação de hidroxiureia para crianças com DF, entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas ou complicações. Na prática, trata-se de uma avaliação de ampliação de uso de hidroxiureia cápsula de 500 mg, única apresentação disponível no SUS. Em outro relatório de recomendação serão abordadas as apresentações de comprimidos de 100 e 1000 mg com o objetivo de avaliar a incorporação para indivíduos a partir dos 9 meses de idade.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Hidroxiureia
Apresentação	Cápsula dura de 500 mg. Embalagem contendo frascos ou blisters de 100, 150 e 200* unidades.*Embalagem hospitalar.
Detentor do registro	Registro 102351219, 102351214 e 102351415 - EMS S/A - 57.507.378/0003-65 Registro 104070105 - INSTITUTO VITAL BRAZIL S/A - 30.064.034/0001-00 Registro 112330054 - LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO DA AERONAUTICA - 00.394.429/0099-14 Registro 102980573 - CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51 Registro 116370190 - BLAU FARMACÊUTICA S.A. - 58.430.828/0001-60
Fabricante	EMS S/A - 57.507.378/0003-65 INSTITUTO VITAL BRAZIL S/A - 30.064.034/0001-00 LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO DA AERONAUTICA - 00.394.429/0099-14 CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51 BLAU FARMACÊUTICA S.A. - 58.430.828/0001-60
Indicações aprovadas na Anvisa	É indicada para o tratamento de leucemia mielocítica crônica resistente e melanoma. A hidroxiureia em combinação com radioterapia, é também indicada para o tratamento de carcinoma de células escamosas primárias (epidermoides) de cabeça e pescoço (excluindo os lábios) e carcinoma de colo uterino. - CID C92.1 - Leucemia mieloide crônica; - CID C43 - Melanoma maligno da pele; - CID C01 – Neoplasia maligna da base da língua; - CID C02 – Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua; - CID C03 – Neoplasia maligna da gengiva; - CID C04 – Neoplasia maligna do assoalho da boca; - CID C05 – Neoplasia maligna do palato; - CID C06 – Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da boca; - CID C09 - Neoplasia maligna das amígdalas; - CID C10 – Neoplasia maligna da orofaringe; - CID C11 – Neoplasia maligna da nasofaringe; - CID C12 – Neoplasia maligna de seio piriforme; - CID C13 – Neoplasia maligna da hipofaringe; - CID C53 - Neoplasia maligna do colo do útero.
Indicação proposta	Para o tratamento de pacientes com doença falciforme, entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações. Portanto, trata-se de uma indicação *off label,* quando considerada a apresentação de cápsulas 500 mg.
Posologia e Forma de Administração	A posologia deve ser baseada no peso real ou ideal do paciente, levando-se em conta o menor valor. Deve ser administrada por via oral. **Insuficiência renal** – Como a excreção renal é uma via de eliminação, deve-se considerar a redução da dose de hidroxiureia nesta população. Monitoramento intenso dos parâmetros hematológicos é recomendado. **Insuficiência hepática**

	– Não há dados que forneçam orientação específica para ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática. Monitoramento intenso dos parâmetros hematológicos é recomendado.

Fonte: Bula do medicamento hidroxiureia 500 mg, registrada na Anvisa (Registro: 102351219, 102351214, 104070105, 112330054,102980573, 116370190) (23–27).

CONTRAINDICAÇÕES:

O texto a seguir foi extraído e adaptado da bula registrada na Anvisa (Registro: 102351219, 102351214, 104070105, 112330054,102980573, 116370190) (23–27):

– O medicamento é contraindicado para pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia à hidroxiureia ou a qualquer outro componente da formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

O texto a seguir foi extraído integralmente da bula registrada na Anvisa (Registro: 102351219, 102351214, 104070105, 112330054,102980573, 116370190):

– O tratamento com hidroxiureia não deve ser iniciado se a função da medula óssea estiver deprimida, ou seja, leucopenia (< 2.500 células/mm3), trombocitopenia (< 100.000/mm3), ou anemia grave.
– Foram relatados casos de anemia hemolítica em pacientes tratados com hidroxiureia para doenças mieloproliferativas. Pacientes que desenvolvem anemia persistente devem ter exames laboratoriais avaliados para hemólise.
– A anemia grave deve ser corrigida antes do início do tratamento com hidroxiureia.
– Anormalidades eritrocíticas: eritropoiese megaloblástica, que é autolimitante, é frequentemente observada no início do tratamento com hidroxiureia. A hidroxiureia também pode retardar a depuração de ferro plasmático e reduzir a proporção de ferro utilizada pelos eritrócitos, porém não parece alterar o tempo de sobrevida dos glóbulos vermelhos.
– Pacientes que tenham recebido radioterapia anterior podem sofrer exacerbação de eritema pós-irradiação quando tratados com hidroxiureia.
– Pancreatite fatal e não fatal ocorreu em pacientes HIV-positivos durante terapia com hidroxiureia e didanosina, com ou sem estavudina. Hepatotoxicidade e falência hepática resultando em morte foram relatadas durante a vigilância pós-comercialização em pacientes HIV-positivos recebendo terapia com hidroxiureia e outros agentes antirretrovirais.

– Eventos hepáticos fatais foram relatados mais frequentemente em pacientes recebendo terapia combinada com hidroxiureia, didanosina e estavudina. Essa combinação deve ser evitada.

– Neuropatia periférica, grave em alguns casos, foi relatada em pacientes HIV-positivos recebendo hidroxiureia em combinação com agentes antirretrovirais, incluindo didanosina, com ou sem estavudina.

– Toxicidades cutâneas vasculíticas incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, ocorreram em pacientes com desordens mieloproliferativas durante a terapia com hidroxiureia.

– Em pacientes recebendo terapia com hidroxiureia por longo período para desordens mieloproliferativas, como policitemia vera e trombocitemia, relatou-se leucemia secundária. Câncer de pele também foi relatado em pacientes recebendo hidroxiureia por longo período.

– Os pacientes devem ser alertados para manterem uma ingestão adequada de líquidos.

Distúrbios respiratórios:

– Doença pulmonar intersticial incluindo fibrose pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite e alveolite / alveolite alérgica foram relatados em pacientes tratados por neoplasia mieloproliferativa e podem estar associados a desfecho fatal. Pacientes que desenvolvem pirexia, tosse, dispneia ou outros sintomas respiratórios devem ser cuidadosamente monitorados, investigados e tratados. Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

– A hidroxiureia é inequivocadamente genotóxica e um carcinógeno presumível que implica risco de carcinogenicidade para humanos.

– A hidroxiureia é mutagênica in vitro para bactérias, fungos, protozoários e células de mamíferos. A hidroxiureia é clastogênica in vitro (células de hamster, linfoblastos humanos) e in vivo (ensaio SCE em roedores, ensaio em micronúcleos de camundongos). A hidroxiureia causa a transformação de células embrionárias de roedores em um fenótipo tumorigênico.

– Estudos convencionais de longa duração para avaliar o potencial carcinogênico de hidroxiureia não foram realizados. No entanto, administração intraperitoneal de 125-250 mg/kg (cerca de 0,6-1,2 vezes a dose oral diária máxima recomendada para humanos, baseada em mg/m2) três vezes por semana por 6 meses a ratos fêmeas aumentou a incidência de tumores mamários em ratos sobrevivendo até 18 meses, comparada ao controle.

– A hidroxiureia administrada a ratos machos a 60mg/kg/dia (cerca de 0,3 vezes a dose oral diária máxima recomendada para humanos, baseada em mg/m2) produziu

atrofia testicular, diminuiu espermatogênese e reduziu significativamente sua habilidade de fecundar as fêmeas.

Insuficiência renal

– A hidroxiureia deve ser usada com precaução em pacientes com disfunção renal

Fertilidade

– Azoospermia ou oligospermia, por vezes reversível, foram observadas nos homens. Pacientes do sexo masculino devem ser informados sobre a possibilidade de conservação de esperma antes do início da terapia.
– A hidroxiureia pode ser genotóxica. Homens sob terapia são aconselhados a usar contraceptivos seguros durante e pelo menos um ano após a terapia.

Vacinação

– O uso concomitante de hidroxiureia com uma vacina viva pode potencializar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar a reação adversa do vírus da vacina pois os mecanismos normais de defesa podem ser suprimidos por hidroxiureia. A vacinação com uma vacina viva em um paciente tomando hidroxiureia pode resultar em infecção grave.
– A resposta de anticorpos do paciente às vacinas pode ser diminuída. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada e um parecer individual de um especialista deve ser solicitado.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas no dia 14 de abril de 2023 na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e na plataforma de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Foram recuperados registros de preço e ambas as plataformas. Os cálculos de custo mensal foram baseados na posologia adotada no ECR incluído (BABY HUG) (32,33), para a população entre 9 e 24 meses de idade: 20 mg/kg/dia (33). Esta posologia é similar à recomendação apresentada no PCDT de DF para pacientes pediátricos acima de 2 anos (10), conforme apresentado a seguir:

– Dose inicial: 15 mg/kg/dia, por via oral, em dose única (usar o peso real ou o ideal, aquele que for menor). Aumentar em 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas até atingir a dose máxima de 35 mg/kg/dia ou a ocorrência de toxicidade hematológica ou outros efeitos adversos graves (ver adiante) (19, 24-30).
– Para a manipulação da preparação líquida para crianças, recomenda-se dissolver a cápsula de 500 mg em 10 mL de água destilada ou filtrada, obtendo a concentração de

50 mg/mL, o que facilita a administração da dose correta por peso, utilizando uma seringa descartável. A validade da preparação é de aproximadamente 6 meses em temperatura ambiente. Por se tratar de fármaco citotóxico, recomenda-se que a manipulação da solução ocorra em farmácias de manipulação, seguindo as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais.

Quadro 2. Apresentação dos preços recuperados nas bases de dados consultadas (buscas realizadas em abril de 2023).

Medicamento	Apresentação	Preço unitário em compras públicas (média)	Custo mensal do tratamento *	Preço apresentação CMED – PMVG 18%	Preço unitário CMED – PMVG 18%	Custo mensal considerando CMED – PMVG 18% *
Hidroxicarbamida	500 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 100/ 500 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100 (EMS S/A)	R$ 1,54	R$ 16,73	R$ 134,98	Média: R$ 1,65	R$ 17,92
Hidroxicarbamida	500 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 150 / 500 MG CAP DURA CT BL AL AL X 150 (EMS S/A)			R$ 202,50		
Hidroxicarbamida	500 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 200 / 500 MG CAP DURA CT BL AL AL X 200 (EMS S/A)			R$ 269,98		
Hidroxiureia	500 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 100/ 500 MG CAP DURA CT BL AL AL X 100 (EMS S/A)			R$ 207,69		
Hidroxiureia	500 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 150 / 500 MG CAP DURA CT BL AL AL X 150 (EMS S/A)			R$ 311,54		
Hidroxiureia	500 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 200 / 500 MG CAP DURA CT BL AL AL X 200 (EMS S/A)			R$ 415,36		
Hidroxiureia	500 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 100 (CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA)			R$ 207,65		
Hidroxiureia	500 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 100 / 500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 100 (BLAU FARMACÊUTICA S.A.)			R$ 134,98		
Hidroxiureia	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 150 (BLAU FARMACÊUTICA S.A.)			R$ 202,46		
Hidroxiureia	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 200 (BLAU FARMACÊUTICA S.A.)			R$ 269,95		

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço máximo de venda ao governo. *Peso médio de 9,7 kg - adotado conforme o estudo BABY HUG (32,33), e estando de acordo com o peso médio para a população nacional desta faixa etária (34–36). Dose diária adotada no cálculo de 20 mg/kg/dia, conforme o estudo BABY HUG (32,33).

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para esta avaliação, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa:

O uso de hidroxiureia é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas comparado ao cuidado padrão?

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no **Quadro 3.** A síntese dos resultados é apresentada segundo efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia.

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, "*outcomes*" [desfechos], "*study type*" [tipo de estudo]).

População	Pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações
Intervenção	Hidroxiureia [a]
Comparador	Cuidado padrão (tratamento adjuvante como ácido fólico, analgésicos e anti-inflamatórios)
***Outcomes* (desfechos)**	**Eficácia/Efetividade:** - Crítico: crises vasoclusivas e episódios de dor; função esplênica e taxa de filtração glomerular; hospitalizações; - Importante: episódios agudos de síndrome torácica, necessidade de transfusões, níveis de hemoglobina total e fetal; **Segurança:** - Crítico: eventos adversos graves (toxicidade hematológica e genotoxicidade)
***Study type* (tipo de estudo)**	Revisões sistemáticas, Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

Legenda: a – No SUS, a hidroxiureia está disponível como cápsula de 500 mg. A disponibilidade de solução (50 mg/mL) a partir da manipulação em farmácias, depende da existência de protocolos regionais. Não está previsto no PCDT vigente a dispensação da solução de hidroxiureia, bem como não foi priorizada a avaliação de hidroxiureia apenas como solução. Assim, para nortear a elaboração deste PTC não foi considerada restrição da forma farmacêutica.

O método utilizado para a elaboração do PTC é apresentado no **APÊNDICE 1.**

6.1. Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Após a busca nas bases de dados, foram identificados 4.069 estudos, sendo incluídas 7 publicações para síntese dos dados (**APÊNDICE 2).** Destas, três publicações eram referentes ao ECR BABY HUG (32,33,37) e quatro referentes a três estudos observacionais de braço único (38–41). Estudos excluídos na elegibilidade, com os seus respectivos motivos, estão apresentados no **APÊNDICE 3.** Os detalhes sobre as características gerais

dos ECR e dos participantes são apresentados aqui e no **APÊNDICE 4.** Além disso, no **APÊNDICE 5** é apresentado a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Ensaios clínicos randomizados

O BABY HUG foi um ensaio clínico randomizado (ECR). Na Tabela a seguir**Erro! Fonte de referência não encontrada.** são apresentadas as características gerais deste estudo. Neste ECR, multicêntrico, duplo-cego, foram elegíveis 193 pacientes com doença falciforme com os seguintes genótipos, independentemente da gravidade clínica: homozigotos da hemoglobina S (HbSS) e b0-talassemia falciforme (HbSb0). Todos receberam tratamento padrão adequado à idade para DF, incluindo profilaxia com penicilina e imunização pneumocócica. Estes foram randomizados na proporção 1:1 para receber hidroxiureia (20 mg/kg/dia, sem aumento subsequente de dose) ou placebo e acompanhados por 24 meses.

Tabela 1 - Caracterização do ensaio clínico randomizado incluído

Estudo	Desenho do estudo (NCT)	Características gerais da população	País	Alternativas comparadas	Características da população incluída	Financiamento
Wang et al, 2011 (33) [a] Thornburg et al, 2012 (32) McGann et al, 2012 (37)	BABY HUG NCT00006400 ECR, duplo-cego, controlado por placebo conduzido entre outubro de 2003 a setembro de 2009	Crianças com DF HbSS ou Sβ(0)talassemia – confirmado por eletroforese e com idade entre 9 e 18 meses	14 centros dos EUA	- Hidroxiureia líquida, 20 mg/kg/dia (n=96); - Placebo (n=97)	**Idade**: 13,6±2,7 meses vs 13,5±2,8 meses **Sexo masculino**: 46% vs 41% **Genótipo** -HbSS: 94 (98%) vs 93 (96%) - HbSβ0 talassemia: 2 (2%) vs 4 (4%)	U. S. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)

Fonte: Elaboração própria.
Legenda: DF: Doença Falciforme; n: número de participantes; a – Publicação principal.

Na publicação de **Wang e colaboradores (2011**) foi reportado o efeito da hidroxiureia na disfunção orgânica, nas complicações clínicas, nos achados laboratoriais e efeitos tóxicos. Já na publicação de **Thornburg e colaboradores (2012**) foram relatados os eventos clínicos relacionados à doença falciforme e outros eventos adversos do estudo BABY

HUG. Enquanto McGann e colaboradores (2012) apresentaram os resultados obtidos para um desfecho secundário do estudo BABY HUG: genotoxicidade. Para isto, foram realizados três ensaios laboratoriais: número de quebras cromossômicas e de cromátides, recombinação VDJ e formação de reticulócitos micronucleados.

Estudos observacionais

Ainda, foram elegíveis nesta revisão sistemática quatro publicações referentes a três estudos observacionais (EO) de braço único.

O estudo HUSOFT, descrito nas publicações de Wang e colaboradores (2001) e Hankins e colaboradores (2005), avaliou a eficácia e segurança da hidroxiureia após 2 anos e 6 anos, respectivamente, em 28 lactentes com DF com idade média de 15 meses.

Já o estudo retrospectivo conduzido por Schuchard e colaboradores avaliou o impacto do uso da hidroxiureia em eventos clínicos, laboratoriais e toxicidade entre três faixas etárias diferentes (0 a 1 ano, 1 a 2 anos e 2 a 5 anos) e George e Tran (2020) avaliaram a segurança e a eficácia da dose máxima de hidroxiureia em pacientes com menos de 2 anos de idade. Maiores detalhes dos estudos são apresentados na Tabela a seguir.

Tabela 2 - Caracterização dos estudos observacionais incluídos.

Estudo	Desenho do estudo (NCT)	Características gerais da população	País	Tempo de acompanhamento	Alternativas	Características da população incluída	Financiamento
Wang et al, 2001 (38)	EO prospectivo de braço único (Estudo HUSOFT)	Crianças com doença falciforme HbSS ou Sβ(0) com idade entre 6 e 24 meses, independente da gravidade da doença	4 centros pediátricos nos EUA	24 meses	Hidroxiureia líquida, 20 mg/kg/dia (n=28)	**Idade**: 15 (6-28) meses **Sexo masculino**: 57% **Genótipo DF:** -HbSS: 27 - HbSβ0 talassemia: 1	NR
Hankins et al, 2005 (39)				Mais 48 meses, completando 6 anos de tratamento	Iniciaram com HU, 20 mg/kg/dia e na etapa de extensão a dose foi para 30 mg/kg/dia (n=21)	**Idade**: 3,4 (2,6-4,4) anos **Sexo masculino**: 57% **Genótipo DF:** -HbSS: 27 - HbSβ0 talassemia: 1	
Schuchard et al, 2019 (40)	EO retrospectivo de braço único	Pacientes com diagnóstico de DF HbSS ou talassemia HbSβ0 que começaram a HU com <5 anos de idade e que tiveram >2 avaliações laboratoriais, uma aos seis meses e outra aos 12/ 18/ 24 meses	1 centro dos EUA	24 meses	Hidroxiureia Coorte 1: de 0 a 1 ano (n=35) – dose média de 13,3±3,4 mg/kg Coorte 2: de 1 a 2 anos (n=13) - dose média de 18,0±5,7 mg/kg Coorte 3: de 2 a 5 anos (n=17) – dose média de 19,4±6,3 mg/kg	**Idade**: 6,6 (5-10) vs 20,2 (16-23) vs 37,4 (25-46) meses **Sexo masculino**: 57% vs 62% vs 65% **Genótipo DF:** -HbSS: 32(91%) vs 9(69%) vs 17(100%) - HbSβ0 talassemia: 3(9%) vs 4(31%) vs 0(0%)	NR
George e Tran, 2020 (41)	EO retrospectivo de braço único	Crianças com HbSS ou HbSβ0 iniciadas em terapia com HU antes dos 2 anos de idade entre 2011 e 2018	1 centro dos EUA	~24 meses	Hidroxiureia (dose média: 22,0±4,8 mg/kg/dia)	**Idade**: 14,3±4,4 meses	NR

Fonte: Elaboração própria

Legenda: DF: Doença Falciforme; EO, estudo observacional; EUA, Estados Unidos da América; Hb, hemoglobina. HU, hidroxiureia; N: número de participantes, NR, não reportado

6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Resultados detalhados de cada desfecho são apresentados no APÊNDICE 6.

Desfechos críticos

Função esplênica e taxa de filtração glomerular

Estes foram os desfechos primários do estudo BABYHUG. Ao comparar hidroxiureia com placebo, não houve diferença entre estas tecnologias para a função esplênica (diferença entre proporções médias -11% (IC 95% -26 a 5); p=0,21) e para a taxa de filtração glomerular (diferença entre proporções 2% (IC 95% -16 a +20); p=0,84).

Eventos e complicações relacionados à doença falciforme – episódios de dor e síndrome torácica aguda

Ao comparar hidroxiureia com placebo no ECR BABY HUG, o tratamento com hidroxiureia reduziu significativamente o risco de manifestações relacionadas a doença (dor: HR 0,59 [IC 95% 0,42-0,83], p=0,002; dactilite: HR 0,27 [IC 95% 0,15-0,50], p<0,001 e síndrome torácica aguda: HR 0,36 [IC 95% 0,15-0,87], p=0,02) (33). Os estudos de braço único (38,39,41) reforçam o impacto desta tecnologia nestes desfechos.

Hospitalizações

Entre sessenta e nove indivíduos no grupo hidroxiureia observou-se um total de 232 hospitalizações (em comparação com 84 indivíduos no grupo placebo com 324 hospitalizações (HR 0,73 [IC 95% 0,53-1,00], p=0,05) (32,33). Também não houve diferença entre os grupos na taxa hospitalização prolongada (> 7 dias) (2,7 por 100 pacientes-ano versus 4,3 por 100 pacientes-ano, p=0,40, respectivamente) (32,33). Ainda, no estudo de George e Tran, 2020(41), 61 de 102 pacientes foram hospitalizados, enquanto no estudo de Schuchard e colaboradores (40) houve 80 admissões hospitalizares em 35 pacientes com idade de 0 a 1 ano, e 53 admissões hospitalares em 13 pacientes entre 1 e 2 anos.

Desfechos importantes:

Necessidade de transfusões

No estudo BABY HUG, a frequência de transfusões foi maior no grupo placebo do que no grupo da hidroxiureia (HR 0,55 [IC 95% 0,32-0,96], p=0,03; e para pacientes assintomáticos: HR 2,7 [IC 95% 1,0-6,9], p=0,04) (32,33). As causas mais comuns de transfusão foram por sequestro esplênico/esplenomegalia (18 em cada grupo) e síndrome torácica aguda (2 no grupo hidroxiureia e 12 no grupo placebo) (32,33). O número de pacientes que fizeram transfusão no estudo de George e Tran (41) foi 39,2%, e no estudo de Schuchard e colaboradores (40) houve 12 eventos de transfusão (0,2 eventos/paciente/ano) no grupo de 0 a 1 ano e 17 eventos (0,67 eventos/paciente/ano) no grupo de 1 a 2 anos.

Níveis de hemoglobina e hemoglobina fetal (desfechos laboratoriais)

A análise da variação dos níveis de hemoglobina foi conduzida para cada grupo (comparação entre os níveis na linha de base e ao final do estudo) e depois entre os grupos (comparação das variações).

Para o grupo que recebeu hidroxiureia houve uma variação média positiva nos níveis de hemoglobina entre a linha de base e o final do estudo (+8,9 para +9,1 g/dL, variação de +3%). Já para o grupo que recebeu placebo a variação média foi negativa (+9,2 para +8,6 g/dL, variação de -7%). O tratamento com hidroxiureia foi mais eficaz que placebo em relação à manutenção dos níveis de hemoglobina (diferença entre médias 0,9% (IC 95% 0,5 a 1,3); p<0,001).

Para a análise do efeito do tratamento com hidroxiureia nos níveis de hemoglobina fetal utilizou-se a mesma metodologia descrita acima para os níveis de hemoglobina.

Assim, para o grupo que recebeu hidroxiureia observou-se uma variação média negativa entre a linha de base e o final do estudo (+25,6 para +22,4%; variação de -13%). Observou-se a mesma tendência no grupo que recebeu placebo (+27,1 para +17,1%, variação de -37%). O tratamento com hidroxiureia foi mais eficaz que placebo quando se avaliou a variação dos níveis de hemoglobina fetal (diferença entre médias 6,7% (IC 95% 4,8 a 8,7); p<0,001).

Esta alteração do nível basal comparado à concentração final destes analitos também foi relatada nos estudos observacionais de braço único (HUSOFT Wang *et al.*, 2001 (38), HUSOFT Hankins *et al.*, 2005 (39) e George e Tran, 2020 (41).

6.3 Efeitos indesejáveis

Resultados detalhados de cada desfecho são apresentados no APÊNDICE 6.

Eventos adversos graves - Toxicidade hematológica

No ECR BABY HUG, os tratamentos com hidroxiureia e placebo não foram estatisticamente diferentes para os desfechos de neutropenia (<500/mm^3) (HR 2,5 [IC 95% 0,5-13], p =0,26), trombocitopenia (<80x103 mm^3) (HR 1,6 [IC 95% 0,6-4,1, p=0,32) e anemia severa (hemoglobina <7 g/dL + contagem de reticulócitos absolutos <80×103/mm^3) (HR 0,47 [IC 95% 0,04-5,2, p=0,53) (33). Este desfecho também foi relatado para o tratamento com hidroxiureia no estudo de braço único HUSOFT (38), em que 60,7% (17/28), 25,0% (7/28) e 3,6% (1/28) dos pacientes apresentaram neutropenia (<1500/mm^3), anemia severa e trombocitopenia, em 2 anos, respectivamente. Enquanto 39,8%, 10,2% e 18,4% dos pacientes tiveram neutropenia (<1250/µL), neutropenia severa (<500/µL) e trombocitocitopenia (<80.000/µL) no estudo de George e Tran (41).

Eventos adversos graves - Genotoxicidade

Com base nos testes conduzidos no estudo de McGann *et al.*, (37) no estudo BABY HUG, observou-se que o tratamento com hidroxiureia não foi associado a nenhum aumento significativo na genotoxicidade em comparação com o tratamento com placebo.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da qualidade ou confiança da evidência final foi conduzida conforme o sistema GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (35). A confiabilidade na evidência diz respeito ao grau de confiança relacionado a uma determinada estimativa de efeito, com possibilidade de classificação em muito baixa, baixa, moderada ou alta.

A qualidade ou confiança da evidência foi considerada moderada na comparação direta de hidroxiureia e placebo para todos os desfechos avaliados (função esplênica e renal, episódios de dor, síndrome torácica aguda, hospitalizações, taxa de transfusão, níveis de hemoglobina total e fetal, trombocitopenia e neutropenia severa) (Quadro 4). O motivo para rebaixamento da evidência foi no domínio “imprecisão”, devido ao ECR BABY HUG (32,33,37) não ter tamanho ótimo da informação para os desfechos avaliados e, em alguns casos, porque a medida tocou ou cruzou a linha da nulidade.(32,33,37)(42).

Quadro 4. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre hidroxiureia *versus* placebo para pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade para os desfechos críticos.

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Hidroxiureia	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Função esplênica												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	70	74	-	**MD 11% mais baixo** (26 menor para 5 mais alto)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Função renal – Taxa de filtração glomerular												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	67	66	-	**MD 2 mL/min/1,73m² mais alto** (16 menor para 20 mais alto)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Episódios de dor												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	62/96 (64,6%)	75/97 (77,3%)	**HR 0,59** (0,42 para 0,83)	**190 menos por 1.000** (de 309 menos para 65 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Síndrome torácica aguda												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	7/96 (7,3%)	18/97 (18,6%)	**HR 0,36** (0,15 para 0,87)	**114 menos por 1.000** (de 155 menos para 22 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Hospitalizações												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	69/96 (71,9%)	84/97 (86,6%)	**HR 0,73** (0,53 para 1,00)	**97 menos por 1.000** (de 211 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Neutropenia severa												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	5/96 (5,2%)	2/97 (2,1%)	**HR 2,5** (0,5 para 12,9)	**30 mais por 1.000** (de 10 menos para 215 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Trombocitopenia												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	11/96 (11,5%)	7/97 (7,2%)	**HR 1,6** (0,6 para 4,1)	**41 mais por 1.000** (de 28 menos para 192 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; **HR:** *Hazard ratio;* **MD**: diferença média

Explicações: a. Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade. b. Tamanho ótimo da informação (119 a 574 participantes por grupo) não atingido para os desfechos.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Em comparação ao placebo, o tratamento com hidroxiureia foi relacionado a um impacto favorável nos níveis de hemoglobina total e hemoglobina fetal, nos eventos relacionados à doença falciforme (como dor e síndrome torácica aguda) e nas taxas de transfusão. Para o desfecho de hospitalização não houve diferença significativa entre os grupos. Além disso, o tratamento com hidroxiureia demonstrou ser tão seguro quanto o placebo para os eventos adversos hematológicos (anemia severa, neutropenia e trombocitopenia) e genotoxicidade (32,33,37).

Ainda, os estudos de braço único (38–41) corroboraram com os achados do ECR. Esses estudos de mundo real permitiram compreender o efeito da hidroxiureia em longo prazo (acompanhamento de até 6 anos).

É importante destacar que a avaliação do risco de viés para o estudo BABY HUG (32,33) foi considerada baixa, porém a confiança da evidência, mensurada pelo GRADE para os desfechos avaliados foi classificada como moderada (domínio imprecisão – tamanho amostral pequeno).

Desta forma, os achados da revisão sistemática conduzida neste parecer sugerem que a hidroxiureia pode ser uma alternativa para pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, principalmente ao se considerar que essa população não tem acesso um tratamento modificador da doença segundo PCDT vigente.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi conduzida uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) e relação de custo-utilidade incremental (RCUI) do uso de hidroxiureia comparado ao cuidado-padrão, para o tratamento de pacientes com DF entre 9 e 24 meses, independentemente de sintomas e complicações. Os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 5 .

Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes pediátricos com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Hidroxiureia
Comparador	Cuidado padrão

Horizonte temporal	- 15 meses (de 9 meses a 24 meses) - Ciclos mensais
Medidas de efetividade	- Ausência de crise vasoclusiva (CVO) - Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Taxa de desconto	Não se aplica
Modelo escolhido	Markov
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (*Probabilistic Sensitivity Analysis* – PSA).

Fonte: elaboração própria.

9.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não foi submetido em um protocolo a priori.

População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foi composta por pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Intervenção

A intervenção analisada foi a hidroxiureia (HU) 500 mg. Cabe destacar que esta tecnologia já é disponibilizada no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS para o tratamento de DF em pacientes que atendem os seguintes critérios de inclusão (10):

1) Eletroforese de hemoglobina compatível com o diagnóstico de DF: Hb SS, SC, SD ou SBetaTal, conforme o diagnóstico citado no PCDT;

2) Idade igual ou maior que 2 anos (ou a partir de 9 meses conforme item Casos especiais apresentado abaixo);
    a. *Casos especiais*: Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a terapia de crianças menores de 2 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-se em consideração o risco de morbimortalidade da DF. Nesses casos, pode-se prescrever a partir de 9 meses de idade, utilizando os mesmos critérios de inclusão acrescidos de pelo menos um dos seguintes fatores: dactilite (no primeiro ano de vida); concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo); ou contagem de leucócitos maior que 20.000/mm^3 (média de 3 valores fora de evento agudo).
3) Possibilidade de comparecer às reavaliações periódicas;
4) Beta-HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva; e
5) Ter apresentado pelo menos uma das complicações abaixo nos últimos 12 meses:
    a. Três ou mais episódios de crises vasoclusivas com necessidade de atendimento médico;
    b. Dois episódios de síndrome torácica aguda (definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 37,5° C ou superior, taquipneia, sibilos pulmonares ou tosse);
    c. Um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente;
    d. Necrose isquêmica óssea;
    e. Insuficiência renal;
    f. Proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g;
    g. Anemia grave e persistente (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses);
    h. Desidrogenase láctica (DHL) elevada duas vezes acima do limite superior nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do limite superior no adulto;
    i. Alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 cm/s;
    j. retinopatia proliferativa; ou
    k. Quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s).

Comparador

O comparador desta análise é o cuidado padrão, podendo incluir tratamento adjuvante como ácido fólico, analgésicos e anti-inflamatórios.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

O horizonte temporal adotado para o modelo foi de 2 anos, considerando que, a partir de 2 anos, ambos os grupos de pacientes (grupo intervenção e comparador) farão uso de hidroxiureia, conforme estabelecido atualmente no PCDT de 2018 de DF. Este tempo de seguimento, também foi o tempo estabelecido no estudo BABY HUG. Na avaliação utilizaram-se ciclos de 4 semanas de tratamento, considerando que os pacientes foram acompanhados dos 9 aos 24 meses de idade (15 meses de acompanhamento) e que a dispensação da hidroxiureia em nível ambulatorial é mensal.
Por se tratar de um curto período, não foi aplicada uma taxa de desconto para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS.

Desfechos em saúde

Os desfechos avaliados para a efetividade das tecnologias foram: ausência de crise vasooclusiva (CVO) e ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), estimado a partir da qualidade de vida (utilidade).
O resultado é apresentado como a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e razão de custo-utilidade incremental (RCUI), calculada pela razão entre os custos e desfechos das intervenções.
As probabilidades de transição para ambas as alternativas foram estimadas com base nos resultados do ensaio clínico randomizado (ECR) BABY HUG e estão dispostos na **Tabela 3**.

Tabela 3. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Grupo intervenção – Hidroxiureia 500 mg			
Pacientes que apresentam dor- HU	0,0423	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Dor - 1 evento - HU	0,0149	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Dor - 2 ou 3 eventos - HU	0,0097	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Dor - >3 eventos - HU	0,0060	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Pacientes hospitalizados - HU	0,0515	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Hospitalização - 1 evento - HU	0,0108	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Hospitalização - 2 ou 3 eventos - HU	0,0131	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Hospitalização - >3 eventos - HU	0,0102	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Dias de hospitalização-HU	4,00	Gama	Thornburg et al, 2012 (32)
Grupo comparador – Cuidado padrão			

Pacientes que apresentam dor - Placebo	0,0599	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Dor - 1 evento - Placebo	0,0070	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Dor - 2 ou 3 eventos - Placebo	0,0090	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Dor - >3 eventos - Placebo	0,0226	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Pacientes hospitalizados - Placebo	0,0803	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Hospitalização - 1 evento - Placebo	0,0075	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Hospitalização - 2 ou 3 eventos - Placebo	0,0141	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Hospitalização - >3 eventos - Placebo	0,0219	Beta	Thornburg et al, 2012 (32)
Dias de hospitalização-Placebo	4,7000	Gama	Thornburg et al, 2012 (32)

Fonte: elaboração própria.
Legenda: HU= hidroxiureia

Além destes dados, a probabilidade para mortalidade foi estabelecida com base na taxa de mortalidade nacional para doença falciforme em crianças de 0 a 4 anos (taxa de 0,32 por 100.000 pessoas-ano).

As utilidades para cada estado foram extraídas do estudo de Lubeck e colaboradores (2019) (45) e são apresentadas na **Tabela 4.** Assumiu-se que as utilidades do estado de saúde eram independentes de tempo e estas foram aplicadas aos pacientes em cada ciclo e em cada estado de saúde ao longo do horizonte temporal do modelo. É importante destacar que foi feito uma extrapolação para a população-alvo deste estudo (crianças de 9 meses a 2 anos de idade), visto que os dados do estudo de Lubeck e colaboradores (2019) (45) foram obtidos considerando crianças de 10 a 17 anos de idade.

Tabela 4. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Utilidade para pacientes com doença falciforme assintomático	0,1661	Beta	Lubeck et al, 2019 (45)
Utilidade para pacientes com doença falciforme com dor (≥1 crise vasoclusiva/dor)	0,0962	Beta	Lubeck et al, 2019 (45)
Utilidade para pacientes com doença falciforme hospitalizados	0,0521	Beta	Lubeck et al, 2019 (45)

Fonte: elaboração própria.

Racional e descrição do modelo

Um modelo baseado em Markov com quatro estados de saúde foi desenvolvido para capturar os benefícios, consequências e custos desde o início do diagnóstico em que o

paciente se encontra assintomático até a morte do paciente. Os estados de saúde no modelo foram: assintomático (<1 CVO/dor), com dor (≥1 CVO/dor), hospitalização e morte **(Figura 1).**

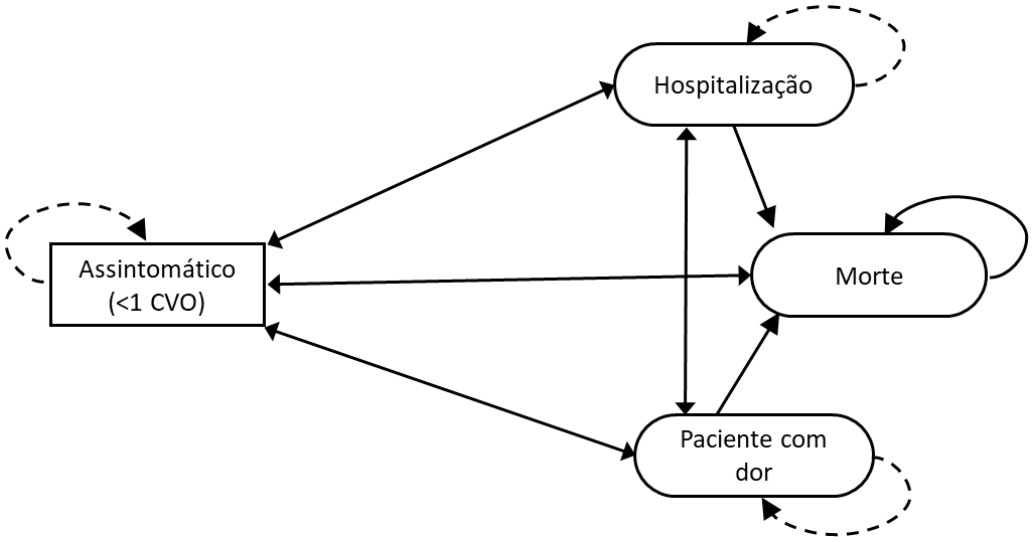

Figura 1 - Modelo conceitual considerando o modelo de Markov.
Fonte: elaboração própria. **Legenda**: CVO: crise vasoclusiva.

Mensuração e valoração de custos

O modelo incluiu apenas custos médicos diretos. A composição do custo considerou custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com DF, seguindo as recomendações do PCDT de DF de 2018 (10).

No SUS, a hidroxiureia está disponível como cápsula de 500 mg. A disponibilidade de solução (50 mg/mL) a partir da manipulação em farmácias, depende da existência de protocolos regionais. Não está previsto no PCDT vigente a dispensação da solução de hidroxiureia, bem como não foi priorizada a avaliação de hidroxiureia apenas como solução. Assim, não é previsto custo para preparo da solução.

Os custos incluídos no modelo estão dispostos de forma detalhada no

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

APÊNDICE 3 –Justificativa para exclusão dos estudos

N	Primeiro autor e ano	Título	Motivo de exclusão
1	Abdullahi et al., 2022	Hydroxyurea for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia in Nigeria (SPRING): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial	Intervenção
2	Abdullahi et al., 2020	Primary prevention of stroke in children with sickle cell anemia in sub-Saharan Africa: rationale and design of phase III randomized clinical trial	Intervenção
3	Ali et al., 2020	Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials	Intervenção
4	Alkhalifah et al., 2022	The impact of Hydroxyurea on the rates of Vasoâ€“occlusive crises in patients with sickle cell disease in Saudi Arabia: a singleâ€“center study	População
5	Alvarez et al, 2013	Pain and other non-neurological adverse events in children with sickle cell anemia and previous stroke who received hydroxyurea and phlebotomy or chronic transfusions and chelation: Results from the SWiTCH clinical trial	População
6	Alvarez et al, 2012	Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: Results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia.	Desfecho
7	Cherry et al., 2012	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation	Tipo de publicação
8	Conran et al., 2022	Safe use of hydroxycarbamide in sickle cell disease patients hospitalized for painful vaso-occlusive episodes during the randomized, open-label HELPS study	População
9	Darshana et al., 2021	Hydroxyurea and blood transfusion therapy for Sickle cell disease in South Asia: inconsistent treatment of a neglected disease	População
10	Davies et al, 2001	Hydroxyurea for sickle cell disease	População

11	de Araujo et al., 2015	Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease	População
12	Elenga et al., 2022	A call to start hydroxyurea by 6Â months of age and before the advent of sickle cell disease complications	Desenho de estudo
13	Ferster et al., 1996	Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: A pediatric clinical trial	População
14	George et al., 2020	Novel dose escalation to predict treatment with hydroxyurea (NDEPTH): A randomized controlled trial of a dose-prediction equation to determine maximum tolerated dose of hydroxyurea in pediatric sickle cell disease	Intervenção
15	Gyamfi et al., 2021	Evidence-based interventions implemented in low-and middle-income countries for sickle cell disease management: A systematic review of randomized controlled trials	População Intervenção
16	Hafiz et al, 2022	Blood Transfusion Vs. Hydroxyurea for Stroke Prevention in Children With Sickle Cell Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis	População
17	Hankins et al, 2015	Prevention of conversion to abnormal transcranial Doppler with hydroxyurea in sickle cell anemia: A Phase III international randomized clinical trial	População
18	Hasson et al., 2019	The role of hydroxyurea to prevent silent stroke in sickle cell disease: Systematic review and meta-analysis	Comparador
19	Helton et al., 2014	Magnetic resonance imaging/angiography and transcranial Doppler velocities in sickle cell anemia: Results from the SWiTCH trial	População
20	Inusa et al., 2019	Geographic differences in phenotype and treatment of children with sickle cell anemia from the multinational dove study	Intervenção
21	Kalpatthi et al., 2013	Comparison of hematologic measurements between local and central laboratories: Data from the BABY HUG trial	Desfecho
22	Kinney et al., 1999	Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial	Comparador

23	Klein et al., 2022	Underweight children over 5 years with sickle cell anemia are at risk for early mortality in a low-resource setting	Desfecho População
24	Jain et al, 2012	Low fixed-dose hydroxyurea in severely affected Indian children with sickle cell disease	População
25	LÃª et al., 2015	Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment	População
26	Lebensburger et al, 2012	Influence of severity of anemia on clinical findings in infants with sickle cell anemia: analyses from the BABY HUG study.	Desfecho
27	McGann et al., 2011	Hydroxyurea for sickle cell anemia: What have we learned and what questions still remain?	Desenho de estudo
28	Miller et al., 2010	Urine concentrating ability in infants with sickle cell disease: Baseline data from the phase III trial of hydroxyurea (BABY HUG)	Desfecho
29	Mulaku et al, 2013	Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries	População
30	Núñes et al, 2020	Hydroxyurea can be used in children with sickle cell disease and cerebral vasculopathy for the prevention of chronic complications? A meta-analysis	População
31	Nwenyi et al., 2014	Differences in quality of life between pediatric sickle cell patients who used hydroxyurea and those who did not	Desenho de estudo
32	Ofakunrin et al., 2021	Effectiveness and safety of hydroxyurea in the treatment of sickle cell anaemia children in Jos, North Central Nigeria	Comparador
33	Opoka et al., 2020	Hydroxyurea to lower transcranial Doppler velocities and prevent primary stroke: The Uganda NOHARM sickle cell anemia cohort	Comparador
34	Opoka et al., 2017	Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM): a trial for children with sickle cell anemia	População

35	Pankey et al, 2022	A systematic review on hydroxyurea therapy for sickle cell disease in India	População
36	Quarmyne et al., 2017	Hydroxyurea effectiveness in children and adolescents with sickle cell anemia: A large retrospective, population-based cohort	Comparador
37	Rana et al, 2014	Hydroxyurea and growth in young children with sickle cell disease.	Desfecho
38	Rankine-Mullings et al., 2022	Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease	População
39	Segal et al., 2008	Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease	Tipo de publicação
40	Shih et al., 2020	A Systematic Review of Medication Adherence Interventions in Pediatric Sickle Cell Disease	Desfecho
41	Sins et al., 2017	Pharmacotherapeutical strategies in the prevention of acute, vaso-occlusive pain in sickle cell disease: a systematic review	Intervenção
42	Smith et al., 2019	Improving Uptake of Hydroxyurea in Patients with Sickle Cell Disease: A Retrospective Study of a Clinic-based Change in Consenting Practices	Desfecho População
43	Soren et al., 2022	Impact of hydroxyurea on hospital stay & analgesic utilization in sickle cell anaemia with vaso-occlusive crises	População
44	Sridevi et al., 2022	Sickle cell disease treatment and management in India: a systematic review of interventional studies	Desfecho
45	Strouse et al., 2008	Hydroxyurea for sickle cell disease: A systematic review for efficacy and toxicity in children	Comparador
46	Takahashi et al., 2011	Hydroxycarbamide use in young children with sickle-cell anaemia	Desenho de estudo Tipo de publicação
47	Tang et al., 2023	Trends in blood transfusion, hydroxyurea use, and iron overload among children with sickle cell disease enrolled in Medicaid, 2004â€“2019	Desenho de estudo

48	Thom et al., 2020	Crizanlizumab and comparators for adults with sickle cell disease: A systematic review and network meta-analysis	População
49	Thornburg et al., 2010	Adherence to study medication and visits: Data from the BABY HUG trial	Desfecho
50	Tonin et al, 2023	Efficacy and safety of pharmacological interventions for managing sickle cell disease complications in children and adolescents: Systematic review with network meta-analysis	População
51	Vicari et al., 2005	Effects of hydroxyurea in a population of Brazilian patients with sickle cell anemia	Comparador
52	Vick et al., 2021	Hydroxyurea Adherence Strategies for Persons with Sickle Cell Disease: A Systematic Review	Desfecho
53	Walsh et al., 2014	Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: A systematic review	Intervenção Desfecho
54	Wang et al., 2011	The effects of hydroxycarbamide and magnesium on haemoglobin SC disease: results of the multi-centre CHAMPS trial	Comparador
55	Wang et al., 2002	Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study	Desenho de estudo
56	Ware et al., 2010	Renal Function in Infants with Sickle Cell Anemia: Baseline Data from the BABY HUG Trial	Desfecho
57	Ware et al., 2011	Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTCH): A phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload	Desenho de estudo
58	Ware et al., 1995	Hydroxyurea: An alternative to transfusion therapy for stroke in sickle cell anemia	Desenho de estudo
59	Ware et al., 2012	Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH)	População
60	Ware et al., 2016	Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia - TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial	População
61	Wynn et al., 2010	Recruitment of infants with sickle cell anemia to a Phase III trial: Data from the BABY HUG study	Desfecho

62	Yang et al., 2022	Health-Related Quality of Life and Adherence to Hydroxyurea and Other Disease-Modifying Therapies among Individuals with Sickle Cell Disease: A Systematic Review	População
63	Yasara et al, 2022	A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of oral hydroxyurea for transfusion-dependent β-thalassaemia	População

APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

Ensaios clínicos randomizados

O BABY HUG foi um ensaio clínico randomizado (ECR). No quadro a seguir**Erro! Fonte de referência não encontrada.** são apresentadas as características gerais deste estudo. Neste ECR, multicêntrico, duplo-cego, foram elegíveis 193 pacientes com doença falciforme com os seguintes genótipos, independentemente da gravidade clínica: homozigotos da hemoglobina S (HbSS) e b0-talassemia falciforme (HbSb0). Todos receberam tratamento padrão adequado à idade para DF, incluindo profilaxia com penicilina e imunização pneumocócica. Estes foram randomizados na proporção 1:1 para receber hidroxiureia (20 mg/kg/dia, sem aumento subsequente de dose) ou placebo e acompanhados por 24 meses.

Tabela 1 - Caracterização do ensaio clínico randomizado incluído

Estudo	Desenho do estudo (NCT)	Características gerais da população	País	Alternativas comparadas	Características da população incluída	Financiamento
Wang et al, 2011 (33) [a] Thornburg et al, 2012 (32) McGann et al, 2012 (37)	BABY HUG NCT00006400 ECR, duplo-cego, controlado por placebo conduzido entre outubro de 2003 a setembro de 2009	Crianças com DF HbSS ou Sβ(0)talassemia – confirmado por eletroforese e com idade entre 9 e 18 meses	14 centros dos EUA	- Hidroxiureia líquida, 20 mg/kg/dia (n=96); - Placebo (n=97)	**Idade**: 13,6±2,7 meses vs 13,5±2,8 meses **Sexo masculino**: 46% vs 41% **Genótipo** -HbSS: 94 (98%) vs 93 (96%) - HbSβ0 talassemia: 2 (2%) vs 4 (4%)	U. S. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)

Fonte: Elaboração própria.
Legenda: DF: Doença Falciforme; n: número de participantes; a – Publicação principal.

Na publicação de **Wang e colaboradores (2011**) foi reportado o efeito da hidroxiureia na disfunção orgânica, nas complicações clínicas, nos achados laboratoriais e efeitos tóxicos. Já na publicação de **Thornburg e colaboradores (2012**) foram relatados os eventos clínicos relacionados à doença falciforme e outros eventos adversos do estudo BABY HUG. Enquanto **McGann e colaboradores (2012**) apresentaram os resultados obtidos

para um desfecho secundário do estudo BABY HUG: genotoxicidade. Para isto, foram realizados três ensaios laboratoriais: número de quebras cromossômicas e de cromátides, recombinação VDJ e formação de reticulócitos micronucleados.

Estudos observacionais

Ainda, foram elegíveis nesta revisão sistemática quatro publicações referentes a três estudos observacionais (EO) de braço único.

O **estudo HUSOFT**, descrito nas publicações de **Wang e colaboradores (2001)** e **Hankins e colaboradores (2005)**, avaliou a eficácia e segurança da hidroxiureia após 2 anos e 6 anos, respectivamente, em 28 lactentes com DF com idade média de 15 meses.

Já o estudo retrospectivo conduzido por **Schuchard e colaboradores** avaliou o impacto do uso da hidroxiureia em eventos clínicos, laboratoriais e toxicidade entre três faixas etárias diferentes (0 a 1 ano, 1 a 2 anos e 2 a 5 anos) e **George e Tran (2020)** avaliaram a segurança e a eficácia da dose máxima de hidroxiureia em pacientes com menos de 2 anos de idade. Maiores detalhes dos estudos são apresentados na Tabela a seguir.

Tabela 1. Caracterização dos estudos observacionais incluídos.

Estudo	Desenho do estudo (NCT)	Características gerais da população	País	Tempo de acompanhamento	Alternativas	Características da população incluída	Financiamento
Wang et al, 2001 (38)	EO prospectivo de braço único (Estudo HUSOFT)	Crianças com doença falciforme HbSS ou Sβ(0) com idade entre 6 e 24 meses, independente da gravidade da doença	4 centros pediátricos nos EUA	24 meses	Hidroxiureia líquida, 20 mg/kg/dia (n=28)	**Idade**: 15 (6-28) meses **Sexo masculino**: 57% **Genótipo DF:** -HbSS: 27 - HbSβ0 talassemia: 1	NR
Hankins et al, 2005 (39)				Mais 48 meses, completando 6 anos de tratamento	Iniciaram com HU, 20 mg/kg/dia e na etapa de extensão a dose foi para 30 mg/kg/dia (n=21)	**Idade**: 3,4 (2,6-4,4) anos **Sexo masculino**: 57% **Genótipo DF:** -HbSS: 27 - HbSβ0 talassemia: 1	
Schuchard et al, 2019 (40)	EO retrospectivo de braço único	Pacientes com diagnóstico de DF HbSS ou talassemia HbSβ0 que começaram a HU com <5 anos de idade e que tiveram >2 avaliações laboratoriais, uma aos seis meses e outra aos 12/ 18/ 24 meses	1 centro dos EUA	24 meses	Hidroxiureia Coorte 1: de 0 a 1 ano (n=35) – dose média de 13,3±3,4 mg/kg Coorte 2: de 1 a 2 anos (n=13) - dose média de 18,0±5,7 mg/kg Coorte 3: de 2 a 5 anos (n=17) – dose média de 19,4±6,3 mg/kg	**Idade**: 6,6 (5-10) vs 20,2 (16-23) vs 37,4 (25-46) meses **Sexo masculino**: 57% vs 62% vs 65% **Genótipo DF:** -HbSS: 32(91%) vs 9(69%) vs 17(100%) - HbSβ0 talassemia: 3(9%) vs 4(31%) vs 0(0%)	NR
George e Tran, 2020 (41)	EO retrospectivo de braço único	Crianças com HbSS ou HbSβ0 iniciadas em terapia com HU antes dos 2 anos de idade entre 2011 e 2018	1 centro dos EUA	~24 meses	Hidroxiureia (dose média: 22,0±4,8 mg/kg/dia)	**Idade**: 14,3±4,4 meses	NR

Fonte: Elaboração própria

Legenda: DF: Doença Falciforme; EO, estudo observacional; EUA, Estados Unidos da América; Hb, hemoglobina. HU, hidroxiureia; N: número de participantes, NR, não reportado

APÊNDICE 5 –Avaliação do risco de viés do(s) estudo(s) incluído(s)

A ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane foi utilizada para a avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática. Foram realizadas avaliações para os seguintes desfechos: função esplênica e taxa de filtração glomerular (crítico), eventos e complicações relacionados à doença falciforme – episódios de dor e síndrome toráxica aguda (crítico), hospitalizações (crítico), transfusões (importante), (níveis de hemoglobina total, níveis de hemoglobina fetal (importante), e toxicidade hematológica (anemia, neutropenia e trombocitopenia), totalizando 9 avaliações.

O ECR BABY HUG foi considerado de baixo risco de viés para a maioria dos domínios. Somente para os desfechos episódio de dor e síndrome torácica aguda o domínio 4 (mensuração de desfechos) foi classificado como “algumas preocupações” por serem resultados subjetivos de difícil mensuração e/ou sem métodos de medição divulgados no estudo. Mais detalhes sobre o risco de viés de cada estudo podem ser observados na figura abaixo.

Figura 1 – Avaliação do risco de viés (RoB 2).

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE 6 –Resultados detalhados dos desfechos avaliados

Resultados de Eficácia

Desfechos críticos

Função esplênica e taxa de filtração glomerular

Como desfechos primários do estudo BABYHUG avaliaram-se a função esplênica e taxa de filtração glomerular.

A avaliação da função esplênica foi conduzida por cintilografia com enxofre coloidal – tecnécio^{99m} (captação). Os resultados foram categorizados de forma qualitativa em captação normal, diminuída (mas presente) ou ausente.

Em comparação entre os resultados das cintilografias no início e ao final do estudo para cada grupo, observou-se piora da função esplênica em ambos os braços do estudo (piora em média de 27% para o grupo que recebeu hidroxiureia e de 38% para o grupo que recebeu placebo). Em comparação entre as proporções, não se identificou diferença estatística entre resultados de cada braço (Diferença entre proporções médias -11% (IC 95% -26 a 5); p=0,21).

A taxa de filtração glomerular foi avaliada pelo clearance do tecnécio-99m-ácido dietilenotriaminopentacético ([99mTc] Tc-DTPA) e pela dosagem dos níveis de creatinina sérica, urianálise e osmolalidade da urina.

Seguindo a mesma tendência do efeito no funcionamento do baço, a intervenção com hidroxiureia não foi diferente de placebo quando se compararam as médias das variações da TFG para ambos os braços do estudo. A diferença (%) entre os valores de TFG de entrada e saída foi de 18% no grupo que recebeu hidroxiureia e de 17% no grupo placebo (Diferença nas proporções 2% (IC -16 a +20); p=0,84). Não se observaram diferenças estatísticas entre os grupos quando se avaliaram outras medidas de função renal, exceto pelos exames de osmolalidade e gravidade específica da urina, estes com resultados favoráveis ao grupo que recebeu hidroxiureia em relação ao grupo placebo.

Episódios de dor e síndrome torácica aguda

Dentre os eventos relacionados à doença falciforme que foram mensurados nos estudos destaca-se os episódios de dor e síndrome torácica aguda. Em geral a hidroxiureia demonstrou ser superior ao placebo para estes desfechos no estudo BABY HUG. Os estudos de braço único também demonstraram a melhora nestes desfechos com o uso da hidroxiureia. Maiores detalhes são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 1. Resultados para desfechos relativos à eventos relacionados à doença falciforme em participantes com doença falciforme entre 9 meses e 24 meses. Referências do documento principal.

Estudo	Anos de seguimento	Grupo Intervenção – hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito (IC 95%), p
		N eventos	N pacientes	N total	N eventos	N pacientes	N total	
Episódios de dor								
BABY HUG – Wang et al, 2011 (33)	2	177	62	96	375	75	97	HR 0,59 [IC 95% 0,42-0,83], **p=0,002**
BABY HUG – Thornburg et al, 2012 (32)	2	61	30	52	128	31	49	HR 1,3 [IC 95% 0,8-2,1], p=0,35
HUSOFT – Wang et al, 2001 (38)	2	8	2	28	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	6	36	---	21	---	---	---	----
Schuchard et al, 2019 (40)**	2 (C1)	9	---	35	---	---	---	----
	2 (C2)	15	---	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	29	---	102	---	---	---	----
Síndrome torácica aguda								
BABY HUG – Wang et al, 2011 (33)	2	8	7	96	27	18	97	HR 0,36 [IC 95% 0,15-0,87], **p=0,02**
BABY HUG – Thornburg et al, 2012 (32)	2	3	3	52	10	7	49	HR 2,5 [IC 95% 0,7-9,7], p=0,17
HUSOFT – Wang et al, 2001 (38)	2	7	3	28	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	6	36	---	21	---	---	---	----
Schuchard et al, 2019 (40)**	2 (C1)	3	---	35	---	---	---	----
	2 (C2)	0	---	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	13	---	102	---	---	---	----

Nota: *Pacientes assintomáticos; **C1: coorte 1 de 0 a 1 ano; C2: coorte 2 de 1 a 2 anos; HR, *Hazard ratio;* IC, intervalo de confiança; Em azul: resultados estatisticamente significativos.

Hospitalizações

Sessenta e nove indivíduos no grupo hidroxiureia tiveram um total de 232 hospitalizações (123 hospitalizações por 100 pacientes-ano) em comparação com 84 indivíduos no grupo placebo com 324 hospitalizações (175 por 100 pacientes-ano) (HR 0,73 [IC 95% 0,53-1,00], p=0,05). Também não houve diferença entre os grupos na taxa de hospitalização prolongada (>7 dias) (2,7 por 100 pacientes-ano vs 4,3 por 100 pacientes-ano, p=0,40, respectivamente).

Ao considerar as causas de hospitalização, a hidroxiureia foi associada a menos internações devido a febre (181 vs 240, p=0,01), dor (73 vs 128, p<0,001) e síndrome torácica aguda (8 vs 27, p= 0,02). Não houve diferença no tempo de internação entre os 2 grupos para dor (4,0 dias vs 3,6 dias), dactilite (3,9 dias vs 3,4 dias) e síndrome torácica aguda (5,5 dias vs 4,7 dias).

Considerando os estudos de braço único, Schuchard e colaboradores relataram taxas de 1,33 eventos/paciente/ano nos pacientes de 0 a 1 anos e 2,08 eventos/paciente/ano nos pacientes de 1 a 2 anos. George e Tran relataram que 60,8% dos pacientes foram admitidos a nível hospitalar. Na tabela a seguir estão apresentados os principais resultados obtidos para este desfecho, tanto no ECR quanto nos estudos de braço único incluídos.

Tabela 2. Resultados para hospitalização em participantes com doença falciforme entre 9 meses e 24 meses. Referências do documento principal.

Estudo	Anos de seguimento	Grupo Intervenção – hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito (IC 95%), p
		N eventos	N pacientes	N total	N eventos	N pacientes	N total	
Hospitalização								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	232	69	96	324	84	97	HR 0,73 [IC 95% 0,53-1,00], p=0,05
BABY HUG – Thornburg et al, 2012 (32)*	2	80	31	52	149	43	49	
Schuchard et al, 2019 (40)**	2 (C1)	80	---	35	---	---	---	----
	2 (C2)	53	---	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	61	---	102	---	---	---	----

Nota: *Pacientes assintomáticos; **C1: coorte 1 de 0 a 1 ano; C2: coorte 2 de 1 a 2 anos; HR, *Hazard ratio;* IC, intervalo de confiança; em azul: resultados estatisticamente significativos.

Desfechos importantes

Necessidade de transfusões

No estudo BABY HUG, tanto no estudo com todos os pacientes com DF entre 9 meses e 2anos quanto na análise de sugrupo (pacientes assintomáticos), a hidroxiureia resultou em menor número de transfusão do que o grupo placebo. Além disso, sete dos 20 pacientes transfundidos (35%) no grupo hidroxiureia e 17 (52%) dos 33 pacientes no grupo placebo receberam 2 ou mais transfusões (p=0,06). As causas mais comuns de transfusão foram sequestro esplênico/esplenomegalia (18 em cada grupo) e síndrome torácica aguda (2 no grupo hidroxiureia e 12 no grupo placebo). s estudos de George e Tran, Schuchard e colaboradores também relataram este desfecho, e são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 3. Resultados para taxa de transfusão em participantes com doença falciforme entre 9 meses e 24 meses. Referências do documento principal.

Estudo	Anos de seguimento	Grupo Intervenção – hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito (IC 95%), p
		N eventos	N pacientes	N total	N eventos	N pacientes		
Transfusão								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	35	20	96	63	33	97	HR 0,55 [IC 95% 0,32-0,96], p=0,03
BABY HUG – Thornburg et al, 2012 (32)*	2	11	6	52	27	14	49	HR 2,7 [IC 95% 1,0-6,9], p=0,04
Schuchard et al, 2019 (40)**	2 (C1)	12	---	35	---	---	---	----
	2 (C2)	17	---	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	40	---	102	---	---	---	----

Nota: *Pacientes assintomáticos; **C1: coorte 1 de 0 a 1 ano; C2: coorte 2 de 1 a 2 anos; HR, *Hazard ratio;* IC, intervalo de confiança; em azul: resultados estatisticamente significativos.

Níveis de hemoglobina total e fetal

Ao comparar com o valor basal, os níveis de hemoglobina total e fetal foram estatisticamente melhores com HU do que com o placebo no estudo BABY HUG. A melhora destes desfechos com HU também foi relatada nos estudos de braço único incluídos, conforme apresentado na tabela a seguir

Tabela 4. Resultados para desfechos relativos à hemoglobina total e hemoglobina fetal em participantes com doença falciforme, entre 9 meses e 24 meses

Estudo	T anos	Grupo Intervenção –hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito [IC 95%], p
		Conc. basal	Conc. final	N*	Conc. basal	Conc. final	N	
Concentração de hemoglobina total (g/dL)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	8,9	9,1	79	9,2	8,6	79	Diferença: 0,9 [IC 95% 0,5-1,3 g/dL], p<0,001
HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	2	8,5±1,4	8,8±1,2	28/21	---	---	---	----
HUSOFT Hankins et al, 2005 (39)	3		9,1±1,3	28/19	---	---	---	----
	4		9,1±1,4	28/17	---	---	---	----
	5		8,5±1,6	28/13	---	---	---	----
	6		9,0±1,6	28/11	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	8,3±1,2	8,8±1,3	102/97	---	---	---	----
Nível de hemoglobina fetal (%)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	25,6	22,4	80	27,1	17,1	78	Diferença: 6,7 [IC 95% 4,8-8,7], p<0,001
HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	2	21,8±7,8	20,3±4,9	28/21	---	---	---	----
HUSOFT Hankins et al, 2005 (39)	3		22,7±6,4	28/19	---	---	---	----
	4		23,7±7,4	28/17	---	---	---	----
	5		22,8±9,4	28/13	---	---	---	----
	6		23,3±7,8	28/11	---	---	---	----

Schuchard et al, 2019 (40)*	2 (C 1)	31,5[11,6-49,7]	29,9 [9,2-50,8]	35	---	---	---	----
	2 (C 2)	19,7[8,5-29,1]	20,4[9,0-32,8]	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	21,9±6,4	21,4±8,2	102/97	---	---	---	----

Nota: Conc., concentração; *n basal/n final; IC, intervalo de confiança; *C1: coorte 1 de 0 a 1 ano; C2: coorte 2 de 1 a 2 anos; T, tempo; Em azul: resultados estatisticamente significativos.

Resultados de segurança

Os resultados foram reportados de acordo com os desfechos avaliados, a saber: eventos adversos graves - toxicidade hematológica e genotoxicidade.

Toxicidade hematológica

No ECR BABY HUG, não houve diferença significativa entre hidroxiureia e placebo para os desfechos de neutropenia (<500/mm^3), trombocitopenia (<80x10^3 mm^3) e anemia severa (hemoglobina <7 g/dL + contagem de reticulócitos absolutos <80×10^3/mm^3). Ainda, o estudo de HUSOFT e o estudo de George e Tran relataram estes desfechos, e são detalhados na tabela a seguir.

Tabela 5. Resultados para toxicidade hematológica em participantes com doença falciforme entre 9 meses e 24 meses

Estudo	T anos	Grupo Intervenção – hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito (IC 95%), p
		N eventos	N pacientes	N total	N eventos	N pacientes	N total	
Neutropenia (< 500 µL³)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	5	5	96	2	2	97	HR 2,5 [IC 95% 0,5-12,9], p=0,26
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	6	0	0	21	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	---	10	102	---	---	---	----
Neutropenia (500-1250 µL³)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	107	45	96	34	18	97	HR 3,0 [IC 95% 1,7-5,1], **p<0,0001**)
HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	**2**	57	17	21	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	3	21	10	21	---	---	---	----
	4	21	9	21	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	---	40	102	---	---	---	----
Trombocitopenia (<80x10³ µL³)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	12	11	96	8	7	97	HR 1,6 [IC 95% 0,6-4,1], p=0,32

HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	2	1	1	21	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	3	0	0	21	---	---	---	----
	4	0	0	21	---	---	---	---
	5	2	---	21	---	---	---	---
	6	1	---	21	---	---	---	---
George e Tran, 2020(41)	2	---	19	97	---	---	---	----
Anemia severa								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	**2**	1	1	96	2	2	97	HR 0,47 [IC 95% 0,04-5,21], p=0,53
HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	2	7	7	21	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	3	3	3	21	---	---	---	----
	4	4	1	21	49	49	49	49

Nota: HR, *Hazard ratio;* IC, intervalo de confiança

Genotoxicidade

No estudo de McGann et al (37), o número de quebras de cromossomos (de 0,1±0,4 para 0,5± 1,4 vs de 0,1±0,4 para 0,4±2,5, p=0,6990), o número de quebras de cromátides (de 0,9±1,5 para 0,6± 1,1 vs de 0,7±1,0 para 0,8±3,4, p=0,1333, p=0,6029), a porcentagem CD71 +/ Reticulócitos micronucleados (de 0,2±0,2 para 0,3±0,2 vs 0,2±0,1 para 0,3±0,2, p=0,4267) e os eventos VDJ por micrograma de DNA (de 0,8± 0,5 para 0,7± 0,5 vs de 0,8±0,6 para 0,7±0,4, p=0,8235) não diferiram entre o grupo de hidroxiureia e placebo, respectivamente. Desta forma, observa-se que o tratamento com hidroxiureia não foi associado a nenhum aumento significativo na genotoxicidade em comparação com o tratamento com placebo.

APÊNDICE 7.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R$), considerando consultas realizadas em julho de 2023. Conversões de moeda não foram realizadas.

Pressuposto do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Os dados de utilidade para os estados de transição do modelo foram obtidos de estudo conduzido com crianças entre 10 e 17 anos.
- Horizonte temporal de 15 meses - estabelecido considerando que a partir de 2 anos de idade ambos os grupos de pacientes farão uso de hidroxiureia (conforme recomendado pelo PCDT de DF de 2018) (10).
- Para paciente com dor foi considerado somente o custo da consulta médica na atenção especializada.
- Os dados clínicos foram obtidos da população geral do estudo BABY HUG. Atualmente, a hidroxiureia já é recomendada no SUS para crianças de 9 a 24 meses de idade com os mesmos critérios das crianças de 2 anos de idade, acrescidos de pelo menos um dos seguintes fatores: dactilite (no primeiro ano de vida); concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo); ou contagem de leucócitos maior que 20.000/mm^3 (média de 3 valores fora de evento agudo).
- O cálculo da dose para esta faixa etária foi similar ao do estudo BABY HUG (2) e conforme a recomendação do PCDT de DF de 2018 (10).
- Assumiu-se o desfecho de dor relatado no estudo BABYHUG como crise vasoclusiva, uma vez que no estudo é apresentado a seguinte definição para dor:
    - *Wang et al, 2011: As crises de dor relacionadas à doença falciforme foram definidas como episódios agudos de dor, sem nenhuma causa clinicamente determinada além de um evento vaso-oclusivo, que resultou em uma consulta médica e tratamento com agentes narcóticos orais ou parenterais ou com um anti-inflamatório não esteroidal parenteral.*

Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade determinística univariada foram apresentadas em diagrama de tornado. A magnitude de variação de cada parâmetro foi estabelecida conforme a variação identificada nos estudos ou, quando a variação não estava disponível, uma variação de ±25% foi assumida. Ainda, os custos extraídos do SIGTAP, foram multiplicados pelo fator de correção tripartite (2,8, variando de 1 a 2,8 nas análises de sensibilidade).

Além disso, foi conduzida uma análise de sensibilidade probabilística multivariada para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas, sendo realizado 1.000 simulações para cada análise.

Foram utilizadas as distribuições beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão, representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa.

9.2 Resultados

O resultado da análise de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) demonstrou que hidroxiureia apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação ao cuidado padrão - em pacientes pediátricos entre 9 e 24 meses de idade com DF, conforme apresentado na (**Tabela 5**). Cabe destacar que a RCEI obtida para QALY apresenta-se abaixo do limiar estabelecido pela Conitec de R$ 40 mil por QALY.

Tabela 5. Custos, desfechos e RCEI para a análise de custo-efetividade/utilidade.

Estratégia	Custo (R$)	Efetividade 1 (CVO evitada)	RCEI	Custo (R$)	Efetividade 2 (QALY)	RCUI
Hidroxiureia	R$ 480,57	11,68		R$ 480,57	1,055	
Cuidado padrão	R$ 280,74	10,82	**RS 232,26**	R$ 280,74	1,038	**R$ 12.257,73**
Diferença	R$ 199,83	0,86		R$ 199,83	0,016	

Fonte: elaboração própria. **Legenda**: CVO, crise vasoclusiva QALY, anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; RCEI, razão de custo-utilidade incremental;

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo corrobora os resultados apresentados acima, evidenciando que a hidroxiureia apresenta benefício clínico e custo incremental, para ambos os desfechos. Além disso, através das curvas de aceitabilidade, foi possível observar que o tratamento de pacientes com hidroxiureia é custo-efetivo para QALY, ao considerar limiar estabelecido pela Conitec em 2022 (46). Por meio das análises de sensibilidade univariada determinística, é possível observar que a probabilidade do paciente apresentar uma CVO/dor é a variável que mais impacta na RCEI para ambos os desfechos, variando de R$ 139,81 a R$ 920,43 para o desfecho CVO/dor evitada e de R$ 7.882 a R$ 32.948 para QALY ganho. Além desta variável, outra variável que impactou na RCEI final para ambos os desfechos foi a probabilidade do paciente ser hospitalizado. Para conhecer mais detalhes da avaliação econômica, consultar **APÊNDICE 8**.

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Esta avaliação visa estimar o impacto orçamentário da incorporação da hidroxiureia no Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações, quando comparado ao cuidado padrão. A análise foi conduzida no *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (47).

10.1 Métodos

População

Foi estimado o impacto orçamentário da incorporação da hidroxiureia no SUS, para o tratamento de pacientes com DF (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações, comparado ao cuidado padrão. Para isso foram conduzidas três análises com diferentes populações:

i) Pacientes com doença falciforme entre 9; e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações
ii) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, com genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab e independentemente de sintomas e complicações; e
iii) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas ou complicações.

As populações 2 e 3 foram incluídas, pois atualmente a hidroxiureia está incorporada no SUS para pacientes entre 9 e 24 meses de idade que atendem os seguintes critérios de inclusão (10):

1) Eletroforese de hemoglobina (Hb) compatível com o diagnóstico de DF: Hb SS, SC, SD ou SBetaTal, conforme o diagnóstico citado no PCDT;
2) Possibilidade de comparecer às reavaliações periódicas;
3) Beta-HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva; e
4) Ter apresentado pelo menos uma das complicações abaixo nos últimos 12 meses:
    a. Três ou mais episódios de crises vasoclusivas com necessidade de atendimento médico;
    b. Dois episódios de síndrome torácica aguda (definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 37,5 oC ou superior, taquipneia, sibilos pulmonares ou tosse);

c. Um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente;
d. Necrose isquêmica óssea;
e. Insuficiência renal;
f. Proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g;
g. Anemia grave e persistente (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses);
h. Desidrogenase láctica (DHL) elevada duas vezes acima do limite superior nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do limite superior no adulto;
i. Alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 cm/s;
j. retinopatia proliferativa; ou
k. Quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s).

5) Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a terapia de crianças menores de 2 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-se em consideração o risco de morbimortalidade da DF. Nesses casos, pode-se prescrever a partir de 9 meses de idade, utilizando os critérios de inclusão acima, acrescidos de pelo menos um dos seguintes fatores:
    a. Dactilite (no primeiro ano de vida);
    b. Concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo);
    c. Contagem de leucócitos maior que 20.000/mm^3 (média de 3 valores fora de evento agudo).

Para o cálculo da população 1 elegível, os dados foram extraídos pela Coordenação de Monitoramento de Tecnologia em Saúde (SECTIC/DGITS/SCTIE/MS). Foram extraídos dados administrativos e nacionais de dispensação da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2015 a dezembro de 2022. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em maio de 2023. Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) eram da doença falciforme (D57.0, D57.1, D57.2). Foram excluídos todos os registros em que não havia quantidade aprovada do procedimento ou registro do Cartão Nacional de Saúde (CNS). Na **Tabela 6** são apresentadas todas as informações que foram extraídas.

Tabela 6. Quantidade de usuários, com idade entre 0 e 2 anos, com realização de procedimentos ambulatoriais para doença falciforme por ano, entre 2017 e 2022, no Sistema Único de Saúde.

Ano	População brasileira
2015	428

2016	353
2017	419
2018	428
2019	462
2020	360
2021	368
2022	430

Fonte: Elaboração própria, considerando dados da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis).

Com base nos dados retrospectivos, estimou-se o número de pacientes elegíveis para os próximos cinco anos, conforme apresentado na **Tabela 7**. Com base no dado obtido por demanda aferida para a população 1, calculou-se que 62,5% destes apresentam o genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab, sendo, portanto, o racional para o cálculo da população 2. A população 3 foi estimada, considerando que aproximadamente 47% dos pacientes entre 9 e 24 meses com DF podem não apresentar manifestação clínica (sem sintomas ou complicações).

Tabela 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis entre 2024 e 2028, no SUS.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ANO	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF (População 1)	440	445	451	456	461
Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF de genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab (População 2)	275	278	282	285	288
Pacientes com 9 a 24 meses de idade, DF e sem sintomas ou complicações (População 3)	210	212	215	217	220

Fonte: elaboração própria. **Legenda**: DF: Doença falciforme.

Market share

O cenário atual para a população 1 e 2, foi estimado considerado que parte desta população já utiliza hidroxiureia 500 mg como tratamento. Desta forma foi extraído, em maior de 2023, dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022 (**Tabela 8**). Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada do medicamento hidroxiureia 500 mg, conforme o SIGTAP: 06.04.48.001-6, e que a CID-10 era DF, conforme código D57.0, D57.1 e D57.2. Já para a população 3, todos os pacientes elegíveis estão com cuidado padrão (foi assumido este pressuposto pois pacientes assintomáticos, não atendem o critério de elegibilidade para uso de HU 500 mg, apresentado no PCDT de DF de 2018 para a faixa etária de 9 a 24 meses de idade). O *market share* do cenário atual para as

três populações são apresentados no Quadro 6Erro! Fonte de referência não encontrada..

Tabela 8. Quantidade de usuários em uso de cápsula de hidroxiureia 500 mg para o tratamento da doença falciforme por ano e faixa etária, entre 2017 e 2022, no Sistema Único de Saúde.

Faixa etária	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0 a 12 anos	12	13	11	12	10	11
1 ano	46	52	68	74	97	98

Fonte: Elaboração própria, considerando dados da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis).

Quadro 6. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF (População 1)					
Cuidado padrão	80%	80%	80%	80%	80%
Hidroxiureia	20%	20%	20%	20%	20%
Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF de genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab (População 2)					
Cuidado padrão	80%	80%	80%	80%	80%
Hidroxiureia	20%	20%	20%	20%	20%
Pacientes com 9 a 24 meses de idade, DF e sem sintomas ou complicações (População 3)					
Cuidado padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Hidroxiureia	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: Elaboração própria.

Para o cenário proposto, foi estimada uma taxa de difusão conservadora para a incorporação da hidroxiureia, chegando em cinco anos a atingir 100% dos pacientes da população 1, 2 e 3, conforme apresentado no Quadro 7Erro! Fonte de referência não encontrada.. Além disso, foi proposto um cenário alternativo, prevendo uma taxa de difusão agressiva, quando a hidroxiureia já teria uma taxa de difusão de 100% no primeiro ano, conforme demonstrado no Quadro 8Erro! Fonte de referência não encontrada..

Quadro 7. Cenário proposto para o caso base, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário proposto – caso base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF (População 1)					
Cuidado padrão	70%	55%	40%	20%	0%
Hidroxiureia	30%	45%	60%	80%	100%
Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF de genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab (População 2)					
Cuidado padrão	70%	55%	40%	20%	0%
Hidroxiureia	30%	45%	60%	80%	100%
Pacientes com 9 a 24 meses de idade, DF e sem sintomas ou complicações (População 3)					
Cuidado padrão	80%	60%	40%	20%	0%
Hidroxiureia	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: elaboração própria.

Quadro 8. Cenário proposto para o caso base, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário proposto – cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cuidado padrão	0%	0%	0%	0%	0%
Hidroxiureia	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (47).

Custos

O modelo foi elaborado apenas com custos médicos diretos. A composição do custo incluiu somente o valor do custo da hidroxiureia. Os custos incluídos no modelo estão dispostos de forma detalhada no **Quadro 9**Erro! Fonte de referência não encontrada..

Quadro 9. Custos utilizados no modelo.

Recurso	Custo unitário	Fonte
Custo tratamento - hidroxiureia		
Hidroxiureia 500 mg (cápsula)[a,b]	R$1,54	BPS
Dispensação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmaceutica	R$ 1,20	Sigtap - 06.04.48.001-6

Fonte: elaboração própria.
Legenda: [a] No SUS, a hidroxiureia está disponível como cápsula de 500 mg. A disponibilidade de solução (50 mg/mL) a partir da manipulação em farmácias, depende da existência de protocolos regionais. Não está previsto no PCDT vigente (10) a dispensação da solução de hidroxiureia, bem como não foi priorizada a avaliação de hidroxiureia apenas como solução. Assim, não é previsto custo para preparo da solução. [b] Dose diária de 20 mg/kg/dia e peso médio para a faixa etária usado no cálculo de 9,7 kg, ambos estabelecidos conforme estudo BABY HUG (32,33)

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- Atualmente, a hidroxiureia é recomendada para alguns pacientes com DF entre 9 e 24 meses, contudo, devido à dificuldade de estimar o tamanho dessa população que não atende os critérios de elegibilidade citados no PCDT de DF de 2018 (10), foram propostos três nichos de população: pacientes entre 9 e 24 meses diagnosticados com DF, independentemente de sintomas e complicações (População 1 - superestimada), pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, com genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab (População 2 – nicho da população que mais se beneficiaria com a incorporação da tecnologia) e pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, assintomáticos (População 3 – pacientes que atualmente não são contemplados nos critérios de elegibilidade abordados no PCDT de DF de 2018 (10).

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística univariada, para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos, contou com a variação do custo do tratamento com hidroxiureia. Além disso, para a População 2 e 3 foi incluído a prevalência do número de pacientes com os genótipos HbSS e HbSD e assintomáticos, respectivamente. A magnitude de variação de cada parâmetro foi de 25% conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AIO do MS.

10.2 Resultados

Conforme demonstrado na **Tabela 9**, observa-se que a incorporação da hidroxiureia no SUS gera um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de custo de R$ 27.229, R$ 17.018 e R$ 9.030 no primeiro ano,

chegando a um incremento de custo de aproximadamente R$ 97.596, R$ 60.998 e R$ 47.319 no quinto ano de análise, para a população 1, 2 e3 respectivamente.

Tabela 9. Resultado do Impacto orçamentário para a análise principal.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações (População 1)						
Cenário atual	R$ 1.594	R$ 1.612	R$ 1.631	R$ 1.651	R$ 1.670	R$ 8.158
Cenário proposto	R$ 28.822	R$ 43.537	R$ 58.596	R$ 78.909	R$ 99.266	R$ 309.131
Impacto orçamentário	**R$ 27.229**	**R$ 41.925**	**R$ 56.964**	**R$ 77.258**	**R$ 97.596**	**R$ 300.972**
Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, com genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab (População 2)						
Cenário atual	R$ 996	R$ 1.008	R$ 1.020	R$ 1.032	R$ 1.044	R$ 5.099
Cenário proposto	R$ 18.014	R$ 27.211	R$ 36.622	R$ 49.318	R$ 62.042	R$ 193.207
Impacto orçamentário	**R$ 17.018**	**R$ 26.203**	**R$ 35.603**	**R$ 48.286**	**R$ 60.998**	**R$ 188.108**
Pacientes com 9 a 24 meses de idade, DF e sem sintomas ou complicações (População 3)						
Cenário atual	----	----	----	----	----	----
Cenário proposto	R$ 9.030	R$ 18.273	R$ 27.733	R$ 37.414	R$ 47.319	R$ 139.769
Impacto orçamentário	**R$ 9.030**	**R$ 18.273**	**R$ 27.733**	**R$ 37.414**	**R$ 47.319**	**R$ 139.769**

Fonte: Elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística a variação do custo de aquisição da hidroxiureia continuou desencadeando um incremento de custo positivo para a análise **(APÊNDICE 8)**. Finalmente, considerando um cenário alternativo de *market share* agressivo, com difusão de 100% já no primeiro ano do uso da hidroxiureia, a incorporação desta tecnologia no SUS continua gerando um incremento de custo de R$ 476 mil, R$ 297 mil e R$ 231 mil acumulado em cinco anos da análise, para as populações 1, 2 e 3, respectivamente **(APÊNDICE 8).**

11 ACEITABILIDADE

Considerando que a hidroxiureia 500 mg já é utilizada como tratamento para alguns pacientes entre 9 meses e 24 meses que atendem aos critérios de inclusão abordados no PCDT de DF de 2018 (10), que os demais pacientes nessa faixa etária só iniciam o tratamento medicamentoso a partir dos 2 anos e que há discussões no âmbito clínico de que o uso precoce deste tratamento pode minimizar complicações a longo prazo, espera-se que a aceitabilidade entre profissionais de saúde, pacientes e cuidadores seja alta, além da demanda ter surgido no âmbito da reunião de escopo de atualização do PCDT de DF que contou com a presença de representantes destes atores.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A hidroxiureia 500 mg já é ofertada pelo SUS para pacientes com DF a partir dos 2 anos, ou entre 9 e 24 meses que atendem a alguns critérios estabelecidos no PCDT de DF de 2018 (10). Desta forma, a ampliação de uso para todos os pacientes com DF entre 9 e 24 meses não ocasionaria nenhuma restrição quanto a sua implementação e viabilidade técnica e operacional, visto que os centros que já possuem o tratamento estariam aptos a ofertá-los. Destaca-se, entretanto, que a hidroxiureia para esta população deve ser administrada na forma de solução, sendo que a manipulação e dispensação dessa forma farmacêutica não está prevista no PCDT vigente, cabendo a cada centro a operacionalização e criação de protocolos regionais.

13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para a prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme, em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos.

A busca foi realizada no dia 17 de outubro de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Anemia, Sickle Cell | Phase 3, 4

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Sickle cell anemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))

Foram considerados estudos clínicos intervencionais de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foi detectada uma tecnologia potencial para a prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme.

Quadro 10 - Medicamentos potenciais para prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme, em adultos, adolescentes e crianças com até de 2 anos.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação pleiteada
Osivelotor	Inibidor da polimerização da hemoglobina S	Oral	Fase 2/3[a]	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em outubro de 2023.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; a Recrutando

O osivelotor representa a próxima geração de inibidores da polimerização da hemoglobina S, que está em desenvolvimento para o tratamento da doença falciforme. Em outubro de 2022 foi iniciado o estudo fase 2/3 em indivíduos a partir de 6 meses de idade, com previsão de conclusão em abril de 2027 (1, 2).

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acesso em agosto de 2023. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.
2. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acesso em agosto de 2023. Disponível em: www.cortellis.com.

14 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em 10 de abril de 2023, foram realizadas buscas usando o termo “*hydroxyrea*” e “*hydroxycarbamide*” nas seguintes agências internacionais: CADTH (*Canada’s Druh and Health Technology Agency* – Canadá) (50), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra) (51), SMC (*Scottish Medicines Consortium* – Escócia) (52) e PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Australia) (53) e os achados estão dispostos no Quadro 11. Contudo, não foram encontradas recomendações relacionadas ao uso de hidroxiureia para pacientes com doença falciforme nessas agências.

Quadro 11. Avaliações elaboradas por Agências internacionais de ATS

Instituição	Quantidade de registros identificados	Data da recomendação	Parecer/Recomendação
CADTH (*Canada’s Drug and Health Technology Agency*)	17 registros, contudo, nenhum relacionado a doença falciforme	----	-----
NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)	3 registros, contudo, nenhum relacionado a doença falciforme	----	-----
PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) (54)	10 registros, contudo, nenhum relacionado a doença falciforme	----	-----
SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (55)	2 registros, contudo, nenhum relacionado a doença falciforme	----	-----

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas neste documento a partir do ensaio clínico randomizado BABY HUG e dos estudos observacionais de braço único, demonstraram que a hidroxiureia resulta em melhora nos desfechos de eficácia como nível de hemoglobina total e fetal e eventos relacionados a DF como dor e síndrome torácica aguda e taxa de transfusão. Ainda, a hidroxiureia foi considerada segura ao comparar com placebo, não havendo diferença significativa para desfechos como neutropenia, trombocitopenia, anemia grave e genotoxicidade. Ressalta-se ainda que o ensaio clínico randomizado incluído apresentou baixo risco de viés, contudo a confiança da evidência mensurada por GRADE, para os desfechos classificados como importantes foi de moderada.

A hidroxiureia 500 mg foi avaliada com relação a benefícios clínicos: CVO/dor evitada e ano de vida ajustado pela qualidade. A análise de custo-efetividade, demonstrou que a hidroxiureia pode ser custo-efetiva quando comparado com placebo/cuidado-padrão com RCEI de R$ 232,26 por episódio de dor evitado a depender do limiar de disposição a pagar e é custo-efetiva com RCEI de R$ 12.257,73 por QALY ganho, considerando limiar da Conitec de 2022. Destaca-se que o horizonte curto (15 meses) poderia ser uma limitação para a análise ao considerar a característica crônica da doença. Entretanto, resultados de eficácia para longo prazo não pareada sugerem manutenção da eficácia e segurança identificadas na análise randomizada do ECR BABY HUG. Dessa forma, é esperado que uma vez que fosse possível considerar a eficácia pareada de longo prazo do início de hidroxiureia antes dos 2 anos de idade vs. Início aos 2 anos de idade, o modelo identificaria RCEI mais ou igualmente custo-efetiva do que à identificada no modelo atual, não contrariando as conclusões atuais de que hidroxiureia é custo-efetiva para o SUS.

Para a análise de impacto orçamentário considerou-se o *market share* de 30% a 100% para a população 1 (pacientes com DF entre 9 e 24 meses, independentemente de sintomas e complicações) e 2 (pacientes com DF entre 9 e 24 meses de idade, com genótipo HbSS e HbSD) e de 20% a 100% para a população 3 (pacientes com DF entre 9 e 24 meses de idade, e sem sintomas ou complicações). Em termos orçamentários, projeta-se incremento entre R$ 27.229 no primeiro ano a R$ 97.596 no quinto ano para a população 1, de R$ 17.018 (ano 1) a R$ 60.998 (ano 5) para a população 2, e de R$ 9.030 (ano 1) a R$ 47.319 (ano 5) para a população 3.

16 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 13/07/2023 a 23/07/2023. 58 pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

O representante titular inicia seu depoimento dizendo estar falando de Brasília, DF, e que não possui nenhum vínculo com a indústria. O representante fala como cuidador de paciente, no caso, seu filho. Por isso, sua esposa (e mãe da criança) o acompanha e inicia o relato. Em seguida, é relatado que o paciente em questão tem um ano e quatro meses e recebeu o diagnóstico de anemia falciforme após a realização do teste do pezinho. Aos quatro meses de idade, teve a primeira crise, quando apresentou mãos inchadas (dactilite) e dor intensa. Naquele momento, foi atendido por um hematologista e recebeu medicamentos para diminuição da dor.

Logo após esse episódio, começou a ser acompanhado no Hospital da Criança, em Brasília. De início passou a fazer uso preventivo de Pen-Ve-Oral® (antibiótico) para evitar

a ocorrência de infecções. Porém, ainda no primeiro ano de vida, o paciente passou por uma crise de sequestro esplênico devido a uma infecção viral e, por isso, precisou ser hospitalizado e ficar em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em ventilação mecânica por sete dias.

Depois desse evento, o paciente passou a ser submetido a transfusões de sangue regulares, com intervalos inferiores a quinze dias. Ainda assim, com menos de trinta dias do começo das transfusões, ele teve um novo sequestro esplênico, quando foi novamente internado na UTI. Após essa segunda crise, os pais deram início aos trâmites junto à farmácia de alto custo do DF para que o paciente pudesse usar a hidroxiureia, pois ele já atendia aos critérios: ter tido crise de dactilite e ter o nível de hemoglobina basal sempre abaixo de 6 g/dL. Contudo, se depararam com algumas dificuldades burocráticas para obter acesso. Além disso, mesmo quando conseguiram acesso via farmácia de alto custo, o medicamento estava em falta. Com a demora para a obtenção da hidroxiureia, os pais decidiram comprar o medicamento. Nesse sentido, adquiriram por sua conta a hidroxiureia e buscaram uma farmácia de manipulação para conseguir fracionar o medicamento, de modo a obter a dose que seu filho poderia usar (atualmente ele faz uso de 250 mg, mas já chegou a usar apenas 150 mg). O paciente, então, começou a fazer uso da hidroxiureia com um ano e dezoito dias de vida.

O paciente já faz uso de hidroxiureia há quatro meses e, nesse período, ficou bastante evidente a melhora na sua qualidade de vida. Por exemplo, a criança não foi internada ou passou por serviço de pronto-atendimento desde então, mesmo apresentando sintomas gripais com certa frequência. Vale ressaltar que ele ainda é submetido a transfusões sanguíneas, mas agora o seu nível de hemoglobina basal permanece acima de 9 g/dL. Considerando esses fatores, a mãe destaca os resultados positivos do uso do medicamento e a ausência de efeitos negativos até então. De todo modo, a mãe pontua novamente que seu filho faz uso do medicamento há apenas quatro meses e que naquele dia foram feitos exames para avaliar as funções renal e hepática. Logo, esses resultados ainda não estavam disponíveis no momento do relato.

O pai encerra o relato reforçando os benefícios da tecnologia em avaliação para o seu filho no que diz respeito à interrupção das crises. Com isso, os pais também ficam mais tranquilos, já que não temem o surgimento de uma crise – e de todo o sofrimento causado pelas internações, tanto para os pais quanto para a criança – quando o filho apresenta sintomas gripais ou alguma infecção corriqueira. A mãe também coloca que a equipe do serviço que atende a criança já avalia o espaçamento e mesmo a suspensão das transfusões de sangue.

Por fim, ambos reforçam que continuam sem acesso ao medicamento na farmácia de alto custo e que o medicamento adquirido por eles provavelmente durará até dezembro de 2023; no entanto, outras famílias podem ter mais dificuldade para custear esse medicamento, pois os pacientes podem precisar de doses maiores.

A seguir, é questionado se o paciente teve algum evento adverso e a mãe reafirma que não observou nenhum evento nesse tempo de uso da hidroxiureia. O Comitê encaminhou o tema com parecer favorável para consulta pública.

O vídeo da 16ª Reunião Extraordinária pode ser acessado em: https://www.youtube.com/watch?v=Ff49COuG4II

17 RECOMENDAÇÃDO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 16ª Reunião extraordinária da Conitec, realizada no dia 01 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS de hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações.

18 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 59/2023 ficou aberta para contribuições entre os dias 26 de dezembro de 2023 e 15 de janeiro de 2024. Foram recebidas 11 contribuições pelo formulário para contribuições técnico-científicas e sete pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as

contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas).

18.1. Contribuições técnico-científicas

Das **onze** contribuições de cunho técnico-científico recebidas, todas concordaram totalmente com a recomendação inicial da Conitec, sendo assim favoráveis à incorporação do medicamento para esta população-alvo.

Perfil dos participantes

Em geral, todas as contribuições técnico-científicas foram de mulheres cisgênero, a maioria profissionais de saúde (n=8, 72,7%), originárias da região Sul do país (n=6; 54,5%) e com idade entre 40 e 59 anos (n=6; 54,5%). Os detalhes sobre as características dos participantes podem ser consultados nas **Tabela 10** e **Tabela 11.**

Tabela 10. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 59/2023, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto	%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2	18,2%
Profissional de saúde	8	72,7%
Empresa	1	9,0%

Fonte: elaboração própria

Tabela 11. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 59/2023 que preencheram o formulário técnico-científico

Característica	Número absoluto	%
Sexo		
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	11	100
Cor ou etnia		
Branco	8	72,7
Preto	3	27,3
Faixa etária		

Menor que 18 anos	1	9,1
25 a 39 anos	3	27,3
40 a 59 anos	6	54,5
60 ou mais	1	9,1
Regiões brasileiras		
Norte	2	18,2
Nordeste	2	18,2
Sul	6	54,5
Sudeste	1	9,1

Fonte: elaboração própria

Recomendação preliminar da Conitec

Para esta seção, todas as contribuições foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec, defendendo a incorporação da hidroxiureia 500 mg para pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações. Os participantes destacaram em suas contribuições a importância do uso precoce desta tecnologia na sobrevida do paciente com doença falciforme, além dos benefícios em termos de qualidade de vida. Ainda nesta pergunta, os contribuintes destacam que a hidroxiureia é considerada como um fármaco modificador da história natural da doença, principalmente ao considerar que esta população está desassistida pelo sistema público, e destacam a importância da adesão terapêutica. A seguir são exemplificados alguns comentários apresentados sobre este tópico.

> *"A incorporação da medicação para esse público é de grande importância para avançarmos no tratamento da doença falciforme no país e reduzirmos ainda mais a morbimortalidade da doença. Isso devido aos benefícios em termos de qualidade de vida que a medicação proporciona aos pacientes que estão usando-a. Sabendo que algumas intercorrências da doença podem ocorrer bem cedo, faz-se mister a introdução do medicamento com opção terapêutica de forma precoce."*

> *"A doença falciforme é de alta prevalência entre a população mais carente do Brasil, é uma doença debilitante e que frequentemente leva a morte das pessoas precocemente. A hidroxiureia é uma droga modificadora da história natural da doença e que melhora significativamente a qualidade de vida e expectativa de vida dos pacientes. Alguns estudos têm demostrado que o produto é seguro para ser utilizado em bebês a partir de 9 meses de vida, e o tratamento de início precoce traz mais qualidade de vida e melhora os desfechos clínicos."*

> *"Doença Falciforme é associada com significativo risco de morbidade e mortalidade precoce. Avanços com a triagem neonatal, profilaxia com penicilina, vacinações contra pneumococo e cuidado integral tem melhorado a sobrevida em crianças com doença falciforme. O uso de Hidroxiuréia (HU) tem se mostrado efetivo em reduzir frequência de crise vasoclusiva (VOC) Síndrome torácica*

aguda(STA), frequência de transfusões(TX) e morte em múltiplos estudos randomizados controlados inclusive em crianças lactentes como visto no estudo Baby-Hug ., NHLBI liberou novo guideline em 2014 onde recomenda HU para uso disseminado nas crianças acima de 09 meses, independente do grau de severidade da doença para reduzir complicações relacionadas a doença, após vários estudos publicados mostrando o impacto na prevenção das lesões orgânicas quando inicio precoce. Importante salientar que o inicio precoce do hidroxiuréia pode reduzir a carga de dor experimentada pela criança ao longo da vida. (Dampier C, Ely B et al 2014), Estudos em andamento no centro de referência de Cincinnati desde 2014 avalia o uso precoce de HU desde seis meses de vida e um dos aspectos já publicados mostra que crianças com doença falciforme tratadas com HU desde idade precoce tiveram performance cognitiva similar quando comparado com controles não afetados de mesma faixa etária. Recente meta-analise avaliando cognição em doença falciforme ao longo da vida, mostrou que crianças em idade escolar que não começaram precocemente HU tem redução significativa nos índices avaliados quanto a performance cognitiva. Quanto aos eventos adversos relacionados a uso da medicação são manejáveis uma vez que existe monitoramento laboratorial e são em geral de leve intensidade. Outro aspecto importante a ser mencionado é quanto a adesão ao tratamento, pois quanto maior a exposição ao medicamento maior é o aumento da Hb F ,o que protege dos efeitos deletérios da vasculopatia falciforme, hemólise e stress oxidativo."

Além disso, uma das contribuições destaca a importância da ampliação para esse público-alvo.

"Meu filho tem 1 ano e 9 meses e tem anemia falciforme (SS). Ele ainda não faz uso da Hidroxiureia porque não se enquadra nos requisitos de gravidade ou progressão da doença, para que possamos entrar com o pedido do medicamento da farmácia de alto custo. A Hidroxiureia é um medicamento caro e precisa pego em farmácias de alto custo pelo SUS. Todos os hematologistas com os quais o meu filho já passou por consulta explicam que a Hidroxiureia é extremamente benéfica para o controle da doença e preservação de órgãos, principalmente nessa fase dos bebês. Espero muito que meu filho possa fazer o uso do medicamento logo."

Adicionalmente a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - ABHH destacou que crianças com doença falciforme Sbeta+ graves também se comportam clinicamente como SBeta0, portanto consideram ser importante a inclusão de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+ grave) entre 9 e 24 meses de idade sem sintomas e complicações.

"Levantamos um ponto a ser considerado nessa incorporação. Além dos pacientes com doença falciforme SS, Sbeta0 e SD-Punjab, as crianças com doença falciforme Sbeta+ graves (aquelas com hemoglobina A abaixo de 10%, tais como os subtipos moleculares IVS-I-110 G>A, IVS-I-5 G>C e IVS-I-5 G>A presentes na população

brasileira) também se comportam clinicamente como SBeta0 (Oliveira EL et al. Clinical, laboratory, and molecular characteristics of a cohort of children with hemoglobinopathy S/beta-thalassemia. Hematol Transfus Cell Ther. 2023 Dec 19:S2531-1379(23)02598-1. doi: 10.1016/j.htct.2023.11.002, Viana MB et al. Severe clinical picture in a cohort of six Brazilian children with hemoglobin Sß-thalassemia IVS-I-5 G>A. Blood Cells Mol Dis. 2024 Jan, 104:102795. doi: 10.1016/j.bcmd.2023.102795, Belisário AR et al. Hb S/ß-Thalassemia in the REDS-III Brazil Sickle Cell Disease Cohort: Clinical, Laboratory and Molecular Characteristics. Hemoglobin. 2020 Jan, 44(1):1-9. doi: 10.1080/03630269.2020.1731530). Portanto, entendemos que o tratamento com Hidroxiureia deva ser para pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+ grave) entre 9 e 24 meses de idade sem sintomas e complicações, conforme recente literatura brasileira publicada e anexada a esta contribuição."

Apesar de não haver evidências referentes ao uso de HU para esta nova população proposta (crianças com DF Sbeta+ graves - aquelas com hemoglobina A abaixo de 10%, tais como os subtipos moleculares IVS-I-110 G>A, IVS-I-5 G>C e IVS-I-5 G>A), consideramos que a inclusão deste novo genótipo influencie principalmente no impacto orçamentário. Assim, com base nessa contribuição, foi refeito o cálculo do impacto orçamentário, estimando que aproximadamente 3,0% da população brasileira apresenta doença falciforme Sbeta+ graves (63). Assim, o número de pacientes elegíveis incluindo paciente com doença falciforme de genótipo SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+graves é apresentado a seguir.

Tabela 12. Estimativa do número de pacientes elegíveis entre 2024 e 2028, no SUS de acordo com os diferentes genótipos elegíveis

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ANO	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF de genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab (População 2)	275	278	282	285	288
Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF de genótipo SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+grave (População proposta)	288	292	295	299	302

Fonte: elaboração própria. **Legenda**: DF: Doença falciforme.

Conforme demonstrado na Tabela 13, observa-se que a incorporação da hidroxiureia no SUS incluindo somente os genótipos SS, Sbeta0 e SD Punjab geraria um incremento de R$ 17.018 a R$ 60.998 entre o ano 1 e o ano 5, respectivamente. Ao incluir pacientes com DP genótipo SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+graves o impacto seria entre R$ 17.835 a R$ 63.926, respectivamente, correspondendo a aproximadamente 4,8% de aumento do impacto previamente calculado.

Tabela 13. Resultado do Impacto orçamentário para a nova proposta

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, com genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab (População 2)						
Cenário atual	R$ 996	R$ 1.008	R$ 1.020	R$ 1.032	R$ 1.044	R$ 5.099
Cenário proposto	R$ 18.014	R$ 27.211	R$ 36.622	R$ 49.318	R$ 62.042	R$ 193.207
Impacto orçamentário	**R$ 17.018**	**R$ 26.203**	**R$ 35.603**	**R$ 48.286**	**R$ 60.998**	**R$ 188.108**
Pacientes com 9 a 24 meses de idade e DF de genótipo SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+graves (População proposta)						
Cenário atual	R$ 1.044	R$ 1.056	R$ 1.069	R$ 1.081	R$ 1.094	R$ 5.344
Cenário proposto	R$ 18.879	R$ 28.517	R$ 38.380	R$ 51.685	R$ 65.020	R$ 202.481
Impacto orçamentário	**R$ 17.835**	**R$ 27.461**	**R$ 37.312**	**R$ 50.604**	**R$ 63.926**	**R$ 197.137**

Fonte: Elaboração própria.

Evidências clínicas

Para esta pergunta, em geral as respostas enfatizaram que na literatura há evidências comprovando a eficácia e segurança da tecnologia avaliada, como demonstrado a seguir:

> *"O impacto positivo que o uso da hidroxiureia tem na morbidade, qualidade de vida e mortalidade do paciente com doença falciforme já foi vastamente demonstrado."*

> *"Crescentes indícios do fator neuroprotetor do HU começam a ser vistos, já que crianças lactentes e em idade pré-escolar que não iniciaram HU quando comparados a seus pares não afetados tem crescente deficiências cognitivas reforçando o início precoce universal do uso de HU nas crianças com doença falciforme objetivando prevenir mais do que melhorar complicações a curto e longo prazo. (Karkoska K et al 2022, Knight LMJ, King AA et al 2021, Heitzer AM, Longoria J et al 2021). Outro aspecto importante a ser mencionado é que o uso crônico do HU é seguro quanto a toxicidade desde que monitoramento seja feito regularmente com realização de exames laboratoriais. Ainda quanto a segurança importante mencionar que vários trabalhos mostraram a ausência de efeitos mutagênicos e carcinogênicos relacionados ao uso de HU a longo prazo (Ware R et Dertinger SD 2021, Torous DK, Avlasevich S, et al 2023)."*

Ainda, uma das contribuições reforçou que os achados teóricos estão alinhados com a prática clínica, como evidenciado a seguir:

> *"Evidências são visíveis no nosso cotidiano pois acompanhamos mais de 300 crianças sendo que muitas não podem fazer uso pela indisponibilidade da formulação de 100mg."*

E foram encaminhados dois anexos de publicações previamente mencionadas no relatório, além da citação de publicações do estudo BabyHug.

Avaliação econômica

Muitos participantes destacaram a importância do uso de HU para a redução das crises vasooclusivas, da necessidade transfusional e consequentemente as idas ao hospital, otimizando o processo de alocação de recursos em direção a uma maior eficiência no sistema público. Ainda, algumas contribuições enfatizaram o impacto da tecnologia na perspectiva do paciente/sociedade, como apresentado no comentário a seguir:

> *"Com todos estes dados discriminados temos o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças que começarão o uso precoce da HU não comprometido e assim seu desempenho escolar será adequado e a inserção social poderá ser realizada sem prejuízos cognitivos. A qualidade de vida será melhor do que outros pacientes que iniciaram uso tardio da HU, já que terão reduzidos eventos de CVO ou outras complicações agudas ou crônicas e impactará em menor grau de absenteísmo escolar. Seus pais terão menor ausência de dias de trabalho e isto terá impacto econômico."*

Impacto orçamentário

Sobre as contribuições relativas ao impacto orçamentário, os participantes destacaram que a incorporação da tecnologia impactaria na redução das idas aos serviços de saúde e das internações, como exemplificado a seguir:

> *"Com a garantia da qualidade de vida a esses pacientes haverá o impacto direto na redução de custos com intervenção em urgências, emergências e internações, bem como tratamento de maior complexidade devido as sequelas que a doença pode acarretar."*

> *"Os pacientes de falciforme tem mais gastos com saúde: medicação, suplementação, exames contínuos, deslocamentos para os centros de referência. Infelizmente, muitos pacientes de falciforme estão longe dos grandes centros e longe da assistência médica, o que deixa o gasto com os cuidados muito alto."*

Contribuição além dos aspectos citados

Os participantes da consulta pública pontuaram a importância de ampliar e facilitar o acesso dos pacientes a esse medicamento, comentando sobe a distribuição desta tecnologia, como exemplificado a seguir:

> *"Devemos buscar ampliar e facilitar o acesso dos pacientes a essa medicação de suma importância ao tratamento. A distribuição do medicamento pelos hemocentros é um ponto a ser considerado nessa direção."*

Além disso, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH considerou que a avaliação conduzida neste relatório foi adequada, porém destacou que os custos indiretos também podem ser impactados com a incorporação da tecnologia, como exemplificado a seguir.

> *"Entendemos como adequada a avaliação realizada, os parâmetros escolhidos e os comparativos. Ressalto que custos indiretos como dias de trabalho perdidos (pacientes ou cuidadores), transporte, alimentação e insumos não estão aqui contabilizados. A busca por tecnologias comprovadamente eficazes, com resultado positivo na qualidade de vida das pessoas afetadas e que levam a economia devem ser enquadradas como prioridade e buscadas continuamente."*

18.2. Contribuições de experiência ou opinião

Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 59/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise

No contexto da Consulta Pública nº 59/2023, aberta pela Conitec entre 26/12/2023 e 15/01/2024, foram recebidas sete contribuições de experiência e opinião, sendo uma de organização da sociedade civil e seis de pessoas físicas. Neste segmento, houve participação de profissionais de saúde (4) e familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (2). Entre os participantes da consulta pública, a maior parte declarou-se mulher cisgênero (4), parda (4), com idade entre 25 e 39 anos (4), residente na região Centro-Oeste (3).

Todos os respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada e à recomendação preliminar da Conitec. Nesse sentido, a melhora da qualidade de vida de pacientes e cuidadores, a prevenção de complicações, a redução de crises, a diminuição de internações, a segurança e a eficácia do medicamento foram destacadas pelos participantes como argumentos favoráveis à incorporação, no SUS, da

hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações (Quadro 12).

Quadro 12 - Argumentos favoráveis à incorporação da hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº59/2023.

Argumentos	Trechos ilustrativos
Melhora da qualidade de vida de pacientes e cuidadores	"Melhorando qualidade de vida deles e de seus cuidadores" (Profissional de saúde)
Prevenção de complicações	"Pode evitar as complicações da doença em longo prazo" (Familiar, amigo ou cuidador)
Redução de crises	"Medicação melhora as crises e internações dos portadores de doença falciforme. " (Familiar, amigo ou cuidador)
Diminuição de internações	
Segurança e eficácia do medicamento	"A eficácia e segurança do uso da hidroxiureia em paciente portadores de Doença Falciforme (DF), inclusive naqueles mais jovens a partir de 9 meses de vida." (Profissional de saúde) "É de fundamental importância que a hidroxiuréia seja incorporada no sus pra essa idade, pois, é um medicamento seguro, desde acompanhada pela equipe multiprofissional." (Profissional de saúde)

Fonte: CP Nº 59/2023, Conitec.

Seis participantes informaram ter tido experiência com a tecnologia avaliada como paciente (1), cuidador ou responsável (2) ou profissional de saúde (3). Nesse sentido, a melhora da qualidade de vida, a diminuição de hospitalizações, a redução de intercorrências e morbimortalidade foram reportadas pelos participantes como efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada (Quadro 13). Sobre os efeitos negativos, houve menção à dificuldade de acesso relacionada a questões burocráticas para fornecimento da hidroxiureia na rede pública e a aspectos concernentes à comodidade posológica, sobretudo, à dificuldade de uso e de administração em pacientes pediátricos, tendo em vista a apresentação do medicamento disponível no SUS (Quadro 13).

Quadro 13 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 59/2023 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos /dificuldades relativas à tecnologia avaliada.

Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos
Efeitos positivos e facilidades	Melhora da qualidade de vida	"Evidente melhora na qualidade de vida das crianças e adolescentes com doença falciforme." (Profissional de saúde) "Pacientes que usam tem uma qualidade vida melhorada com esse medicamento (Representante de organização da sociedade civil)
	Diminuição de hospitalizações	"Diminuição das internações hospitalares desde que iniciou o uso." (Cuidador ou responsável)
	Redução de intercorrências	"Diminuição das complicações e morbimortalidade relacionada à doença falciforme" (Paciente)
	Redução de morbimortalidade	
Efeitos negativos e dificuldades	Dificuldade de acesso	"Dificuldade com a burocracia já que me filho estava com 10 meses quando surgiu a necessidade de utilizar o medicamento." (Cuidador ou responsável)
	Dificuldade de uso e de administração	"Dificuldade do uso em crianças pequenas devido a Hidroxiureia ser em cápsula de 500 mg, disponível no momento." (Profissional de saúde)

		“A apresentação em cápsulas de 500 mg dificulta a administração para crianças pequenas.” (Profissional de saúde) “A única dificuldade percebida para essa população mais jovem é a presença de apenas uma apresentação da medicação em capsulas de 500mg, o que requer atenção as diluições (sic) e administração das doses diárias.” (Paciente)

Fonte: CP Nº 59/2023, Conitec.

Em relação a outras tecnologias para o tratamento da doença falciforme, a maioria dos participantes indicou ter experiência com transfusões de sangue e com medicamentos como ácido fólico e fenoximetilpenicilina potássica. Nesse sentido, o controle de intercorrências e a melhora dos sintomas foram mencionados como efeitos positivos e facilidades. Já a ocorrência de eventos adversos – especialmente o risco de sobrecarga de ferro – foi indicada pelos participantes como principal efeito negativo associado à transfusão de sangue.

Em síntese, nas contribuições de experiência e opinião, os participantes ressaltaram a melhora da qualidade de vida de pacientes e cuidadores, a prevenção de complicações, a redução de crises, a diminuição de internações, a segurança e a eficácia do medicamento como principais argumentos favoráveis à incorporação, no SUS, da hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações. Ademais, a melhora da qualidade de vida e a diminuição de hospitalizações foram reiteradas como efeitos positivos da tecnologia, aos quais se somaram a redução de intercorrências e de morbimortalidade por doença falciforme. Em relação à experiência com outras tecnologias para a condição de saúde, houve destaque para uso de medicamentos e de transfusões de sangue, sendo o controle de intercorrências e a melhora dos sintomas indicados como principais efeitos positivos e facilidades dessas tecnologias.

19 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após apreciação das contribuições recebidas na consulta pública, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126ª reunião ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da hidroxiureia para o tratamento de

pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0, Sbeta+ grave e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 870/2024.

20 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 2, DE 5 DE MARÇO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0, Sbeta+ grave e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.157137/2023-61.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0, Sbeta+ grave e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde -Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: https://www.gov.br/conitec/pt-br.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

21 REFERÊNCIAS

1. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle Cell Disease: A Review. JAMA [Internet]. 5 de julho de 2022;328(1):57–68. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2022.10233

2. Makani J, Ofori-Acquah SF, Nnodu O, Wonkam A, Ohene-Frempong K. Sickle Cell Disease: New Opportunities and Challenges in Africa. Al-Tonbary Y, El-Beshlawy A, Mansour A, Tricta F, Badr MA, organizadores. The Scientific World Journal [Internet]. 2013;2013:193252. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2013/193252

3. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease [Internet]. 24 de janeiro de 2019;14(1):263–92. Disponível em: https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838

4. Tebbi CK. Sickle Cell Disease, a Review. Hemato. 2022;3(2):341–66.

5. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2018;4(1):18010. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10

6. Salinas Cisneros G, Thein SL. Recent advances in the treatment of sickle cell disease. Front Physiol. 2020;11:435.

7. Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sickle cell disease: a review for the internist. Intern Emerg Med [Internet]. 2019;14(7):1051–64. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11739-019-02160-x

8. Figueiredo MS. The compound state: Hb S/beta-thalassemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37:150–2.

9. Miranda JF, Matalobos ARL. Prevalência da anemia falciforme em crianças no Brasil. Brazilian Journal of Health Review. 2021;4(6):26903–8.

10. MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme [Internet]. 2018. Disponível em: http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes,

11. MS. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%20conta,atingiu%2025%20mil%20pacientes%20cadastrados. 2022. Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme.

12. Egesa WI, Nakalema G, Waibi WM, Turyasiima M, Amuje E, Kiconco G, et al. Sickle Cell Disease in Children and Adolescents: A Review of the Historical, Clinical, and Public Health Perspective of Sub-Saharan Africa and Beyond. Mussa A, organizador. Int J Pediatr [Internet]. 2022;2022:3885979. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2022/3885979

13. MS. Relatório n° 57- Hidroxiureia para crianças com doença falciforme. 2018;

14. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. J Hematol Oncol [Internet]. 2022;15(1):20. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13045-022-01237-z

15. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32:203–8.

16. 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;71:195–205.

17. Nnodu OE, Sopekan A, Nnebe-Agumadu U, Ohiaeri C, Adeniran A, Shedul G, et al. Implementing newborn screening for sickle cell disease as part of immunisation programmes in Nigeria: a feasibility study. Lancet Haematol [Internet]. 1º de julho de 2020;7(7):e534–40. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30143-5

18. MS. http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Incorporados/Hidroxiureia-final.pdf. 2017. Relatório nº 57 - Hidroxiureia para crianças com doença falciforme.

19. ANVISA. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf. 2002. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes.

20. MA Bender, Katie Carlberg, Margaret P Adam, Ghayda M Mirzaa, Roberta A Pagon, Stephanie E Wallace, et al. Sickle Cell Disease. NBK1377. 2022;

21. Egesa WI, Nakalema G, Waibi WM, Turyasiima M, Amuje E, Kiconco G, et al. Sickle Cell Disease in Children and Adolescents: A Review of the Historical, Clinical, and Public Health Perspective of Sub-Saharan Africa and Beyond. Mussa A, organizador. Int J Pediatr [Internet]. 2022;2022:3885979. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2022/3885979

22. MASTERS SPECIALITY PHARMA LTDA. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. SIKLOS (hidroxiureia) Comprimidos revestidos 100 e 1000 mg.

23. Instituto Vital Brazil S/A. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. Hidroxiureia - cápsula dura 500 mg.

24. EMS S/A. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. Hidroxiureia EMS S/A cápsula dura 500 mg.

25. EMS S/A. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. TEPEV ® hidroxiureia EMS S/A cápsula dura 500 mg.

26. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. LEUX (hidroxiureia) - Cápsulas 500 mg.

27. LAQFA. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. Hidroxiureia - Cápsula dura - 500 mg.

28. NHLBI. https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf. 2014. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease - Expert Panel Report 2014 - National Heart, Lung, and Blood Institute.

29. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of Sickle Cell Disease: Summary of the 2014 Evidence-Based Report by

Expert Panel Members. JAMA [Internet]. 10 de setembro de 2014;312(10):1033–48. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2014.10517

30. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease. Br J Haematol [Internet]. 1º de maio de 2018;181(4):460–75. Disponível em: https://doi.org/10.1111/bjh.15235

31. Cançado RD, Lobo C, Angulo IL, Araújo PIC, Jesus JA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31:361–6.

32. 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 [Internet]. 2012;120(22):4304–10; quiz 4448. Disponível em: http://europepmc.org/abstract/MED/22915643

33. 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). The Lancet. 2011;377(9778):1663–72.

34. Sociedade brasileira de pediatria -gráficos de crescimento. https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/. SBP.

35. Unimed. https://www.unimed.coop.br/viver-bem/pais-e-filhos/estatura-por-idade#Tabela%20de%20peso%20e%20altura%20por%20idade%20para%20beb%C3%AAs. 2021. Tabela de peso e altura por idade para bebês.

36. WHO. https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age. Weight-for-age.

37. McGann PT, Flanagan JM, Howard TA, Dertinger SD, He J, Kulharya AS, et al. Genotoxicity associated with hydroxyurea exposure in infants with sickle cell anemia: Results from the BABY-HUG phase III clinical trial. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 1º de agosto de 2012;59(2):254–7. Disponível em: https://doi.org/10.1002/pbc.23365

38. Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR, Scott JP, Lane PA, Ware RE. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. J Pediatr [Internet]. 1º de dezembro de 2001;139(6):790–6. Disponível em: https://doi.org/10.1067/mpd.2001.119590

39. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. Blood [Internet]. 1º de outubro de 2005;106(7):2269–75. Disponível em: https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4973

40. Schuchard SB, Lissick JR, Nickel A, Watson D, Moquist KL, Blaylark RM, et al. Hydroxyurea use in young infants with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 1º de julho de 2019;66(7):e27650. Disponível em: https://doi.org/10.1002/pbc.27650

41. George A, Tran JN. Safety and efficacy of dose-escalation hydroxyurea therapy in very young children with sickle cell anemia: A retrospective cohort study. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 1º de setembro de 2020;67(9):e28461. Disponível em: https://doi.org/10.1002/pbc.28461

42. Schünemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH, et al. GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. J Clin Epidemiol [Internet]. 2022;150:225–42. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435622001883

43. MS. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014;2° edição.

44. Nascimento MI do, Przibilski ALF, Coelho CSG, Leite KF de A, Makenze M, Jesus SB de. Mortality attributed to sickle cell disease in children and adolescents in Brazil, 2000–2019. Rev Saude Publica. 2022;56.

45. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R, et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. JAMA Netw Open [Internet]. 15 de novembro de 2019;2(11):e1915374–e1915374. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.15374

46. MS. Relatório uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 2022;

47. MS. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf. 2012. Diretrizes metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil.

48. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.

49. Noronha SA, Sadreameli SC, Strouse JJ. Management of sickle cell disease in children. South Med J. 2016;109(9):495–502.

50. CADTH. https://www.cadth.ca/. Canada's Drug and Health Technology Agency.

51. NICE. https://www.nice.org.uk/. NAtional Insititute for Health and Care Excellence.

52. SMC. https://www.scottishmedicines.org.uk/. Scottish Medicines Consortium.

53. PBAC. https://www.pbs.gov.au/medicine/item/2700D. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Thyrotropin alfa.

54. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership [Internet]. [citado 25 de setembro de 2022]. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac

55. SMC | Scottish Medicines Consortium [Internet]. [citado 25 de setembro de 2022]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/

56. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

57. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 28 de agosto de 2019;366:l4898. Disponível em: http://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898.abstract

58. Sterne JAC, 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 [Internet]. 12 de outubro de 2016;355:i4919. Disponível em: http://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919.abstract

59. MS. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2014;

60. Cuello-Garcia CA, Santesso N, Morgan RL, Verbeek J, Thayer K, Ansari MT, et al. GRADE guidance 24 optimizing the integration of randomized and non-randomized studies of interventions in evidence syntheses and health guidelines. J Clin Epidemiol [Internet]. 1º de fevereiro de 2022;142:200–8. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.11.026

61. Contrato nº 157/2021 - Processo nº 25000.142242.2020.52. 2021;

62. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta743. 2021. Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease.

63. Belisário AR, Carneiro-Proietti AB, Sabino EC, Araújo A, Loureiro P, Máximo C, et al. Hb S/β-Thalassemia in the REDS-III Brazil Sickle Cell Disease Cohort: Clinical, Laboratory and Molecular Characteristics. Hemoglobin. 2020;44(1).

APÊNDICE 1 – Método da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab) entre 9 e 24 meses, independentemente de sintomas e complicações da doença.

Intervenção

A intervenção de interesse foi hidroxiureia. A apresentação disponível no SUS e alvo de avaliação para ampliação é a cápsula de 500 mg, que quando prescrita para crianças nesta faixa etária deve ser administrada na forma de solução. Entretanto, não foi considerada restrição para apresentação. Atualmente, a tecnologia é disponibilizada no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de doença falciforme em pacientes que atendem os seguintes critérios de inclusão(10):

1) Eletroforese de hemoglobina compatível com o diagnóstico de DF: Hb SS, SC, SD ou SBetaTal, conforme o item de diagnóstico;
2) Idade igual ou maior que 2 anos (ou a partir de 9 meses conforme item Casos especiais);
    a. Casos especiais: Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a terapia de crianças menores de 2 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-se em consideração o risco de morbimortalidade da DF. Nesses casos, pode-se prescrever a partir de 9 meses de idade, utilizando os mesmos critérios de inclusão acrescidos de pelo menos um dos seguintes fatores abaixo:
        i. Dactilite (no primeiro ano de vida);
        ii. Concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo); ou
        iii. Contagem de leucócitos maior que 20.000/mm^3 (média de 3 valores fora de evento agudo).
3) Possibilidade de comparecer às reavaliações periódicas;
4) Beta-HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva; e
5) Ter apresentado pelo menos uma das complicações abaixo nos últimos 12 meses:
    a. Três ou mais episódios de crises vasoclusivas com necessidade de atendimento médico;

b. Dois episódios de síndrome torácica aguda (definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 37,5ºC ou superior, taquipneia, sibilos pulmonares ou tosse);
c. Um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente;
d. Necrose isquêmica óssea;
e. Insuficiência renal;
f. Proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g;
g. Anemia grave e persistente (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses);
h. Desidrogenase láctica (DHL) elevada duas vezes acima do limite superior nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do limite superior no adulto;
i. Alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 cm/s;
j. Retinopatia proliferativa; ou
k. Quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s).

Comparador

Foram incluídos estudos cujo comparador fosse cuidado-padrão ou placebo. Para exemplificação, o cuidado-padrão poderia ser composto por tratamento adjuvante como ácido fólico, analgésicos e anti-inflamatórios

Desfechos

Por se tratar de uma doença negligenciada e com literatura escassa, não foi realizada restrição para desfecho, sendo considerados todos os estudos que reportassem eficácia, efetividade e segurança. Além disso, considerando o motivo da restrição populacional atualmente vigente, não foi feita restrição para desfechos de segurança.

- Eficácia:
  - Críticos: função esplênica e renal, crises vasoclusivas, episódios de dor, episódios agudos de síndrome torácica, hospitalizações
  - Importante: necessidade de transfusões, níveis de hemoglobina total e fetal, .
- Segurança: eventos adversos graves - toxicidade hematológica e genotoxicidade.

Tipos de estudos

Foram elegíveis revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos, com ou sem grupo comparador. Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico, para número de participantes por grupo ou tempo de acompanhamento. Contudo, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito às perguntas de pesquisa e acrônimo PICOS (descritos em detalhes no tópico **Evidências clínicas**), enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis, MAIC e ITC*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;
- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificados em outras revisões sistemáticas.

Fontes de informações e estratégia de busca

Termos de busca e bases de dados

Visando a responder à pergunta PICO estrutura acima, o pesquisador responsável por este PTC realizou a busca considerando a estratégia de busca apresentada no quadro a seguir. A busca foi realizada no dia 27 de março de 2023 nas bases de dados PubMed Central e Medline (via PubMed) e Embase.

Quadro 1. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de itens recuperados
PubMed	#1: ((((((((((((((((((((((((((anemia, sickle cell[MeSH Terms]) OR (anemia, sickle cell)) OR (Sickle cell disease)) OR (Sickle-cell disease)) OR (Sickle hemoglobin C disease)) OR (HbSC)) OR (Sickle β0-thalassemia)) OR (HbSβ0-thalassemia)) OR OR (Anemias, Sickle Cell)) OR (Sickle Cell Anemias)) OR (Hemoglobin S Disease)) OR (Disease, Hemoglobin S)) OR (Hemoglobin S Diseases)) OR (Sickle Cell Anemia)) OR (Sickle Cell Disorders)) OR (Cell Disorder, Sickle)) OR (Cell Disorders, Sickle)) OR (Sickle Cell Disorder)) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S)) OR (HbS Disease)) OR (Sickle Cell Disease)) OR (Cell Disease, Sickle)) OR (Cell Diseases, Sickle)) OR (Sickle Cell Diseases)) #2: "hydroxyurea"[MeSH Terms] OR "hydroxyurea"[All Fields] OR "hydroxycarbamide"[All Fields] #3: #1 AND #2	2.286
EMBASE	'sickle cell anemia'/syn AND hydroxyurea:ab,ti AND [embase]/lim	1.783
Total		4.069

Seleção dos estudos e extração dos dados

As etapas de triagem (leitura de título e resumo), elegibilidade (leitura por texto completo) e a extração dos dados foram conduzidas por um único revisor, sendo consultado um segundo revisor em caso de dúvidas por meio de reuniões de consenso. Para a remoção das duplicatas das bases de dados utilizou-se o software Endnote® e o web aplicativo Rayyan®. Além disso, a triagem e a elegibilidade também foram conduzidas no web aplicativo Rayyan®. Já a extração dos dados dos estudos e de seus respectivos materiais suplementares contemplados na revisão sistemática foi conduzida no software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

- Características dos estudos, intervenções e características basais dos participantes: autor, ano, título, país, acrônimo do estudo, desenho do estudo, objetivo do estudo, critério de inclusão, características gerais da população, número de participantes por intervenção, idade média, sexo, genótipo, alternativas comparadas, posologia e tempo de seguimento.
- Desfechos e resultados:
    - *Eficácia*: níveis de hemoglobina total e fetal, eventos relacionados à DF (crises vasoclusivas/episódios de dor, e episódios agudos de síndrome torácica), necessidade de transfusões e hospitalizações.
    - *Segurança*: toxicidade hematológica e genotoxicidade.

Na extração dos dados dos desfechos, coletou-se o tamanho amostral, as pontuações médias e os desvios-padrão para desfechos contínuos e número de participantes com evento e total para desfechos dicotômicos. Quando essas informações não eram disponibilizadas, os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.*

Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos

Esta etapa foi conduzida por um único avaliador, sendo definido a ferramenta de acordo com o delineamento do estudo. Revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2, ensaios clínicos randomizados por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0* e estudos observacionais comparativos por meio da ferramenta ROBINS-I da colaboração Cochrane.

Já estudos observacionais de braço único foram considerados como de alto risco de viés, por não apresentarem grupos comparadores no estudo e por não haver uma ferramenta validada e recomendada pela colaboração Cochrane ou pelas Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés destes.

Síntese dos dados

A síntese dos dados foi narrativa. Desta forma, as características dos estudos e dos participantes foram apresentadas de forma descritiva apresentando a frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil [IIQ], incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados.

Além disso, os resultados narrativos foram apresentados por desfecho. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados, considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores de efeito.

Havendo a possibilidade de análises quantitativas, seriam conduzidas meta-análises diretas com o auxílio do software Review Manager. Neste caso, as meta-análises seriam construídas por modelos randômicos, tanto para dados contínuos quanto binários. Os dados contínuos seriam sumarizados por mensuração pós-intervenção por diferença de médias padronizada (DMP) ou diferença de médias (DM), dependendo das métricas utilizadas, enquanto os dados binários seriam sumarizados como risco relativo – RR.

Avaliação da qualidade da evidência

Para a avaliação geral da qualidade ou confiança da evidência foi utilizado o sistema GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), o qual atribui níveis de evidência e classifica a força da recomendação para questões em saúde. Os desfechos avaliados foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os seguintes critérios: limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação. Ainda, considerando que ECR com baixo risco de viés são uma fonte de evidência mais confiável para estimar os efeitos relativos das intervenções comparado a estudo observacionais não comparativos, optou-se por conduzir esta avaliação da qualidade da evidência somente com os estudos intervencionais, assim critérios de elevação da qualidade da evidência e aplicáveis para estudos observacionais não foram considerados.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

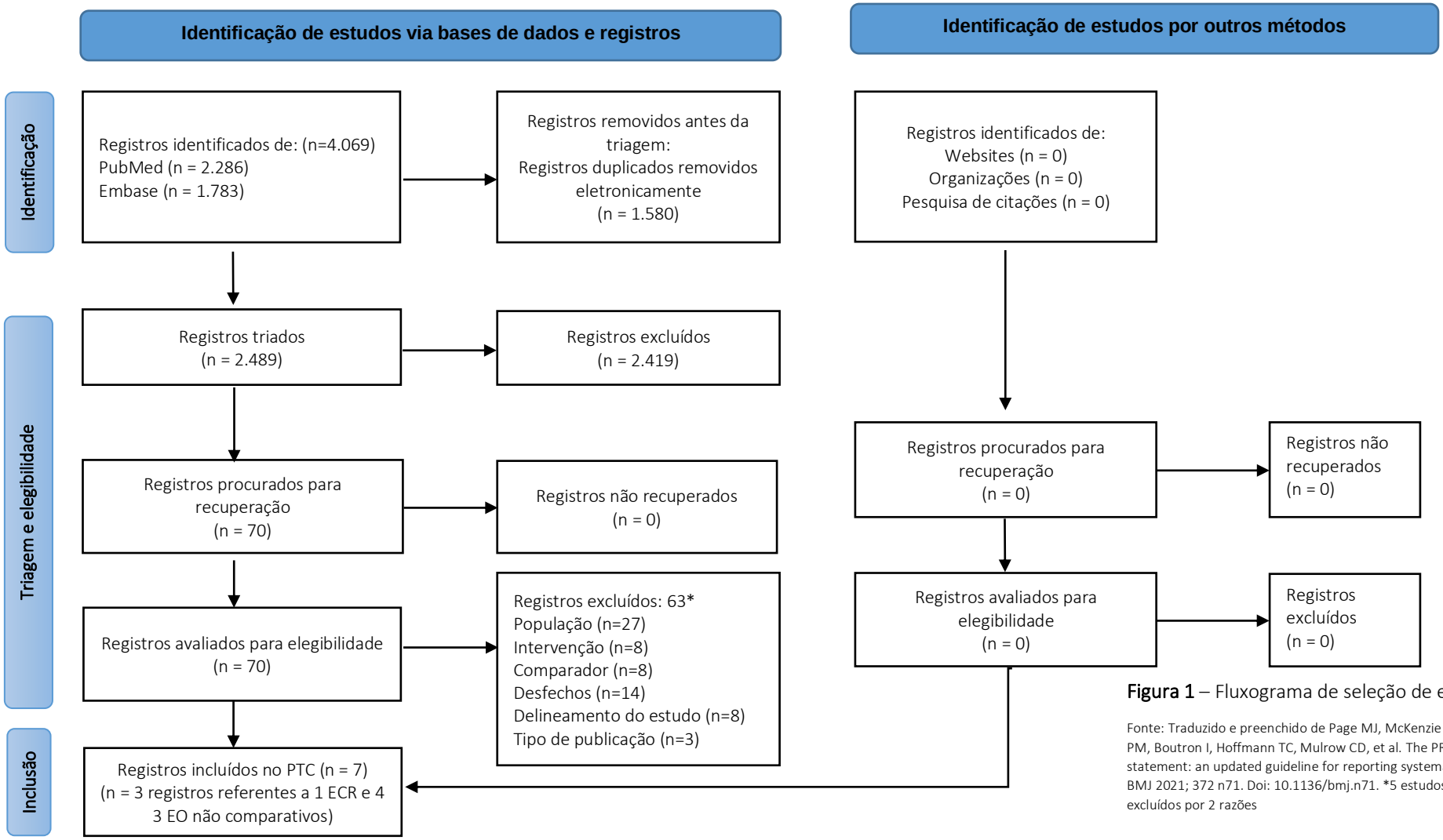

Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372 n71. Doi: 10.1136/bmj.n71. *5 estudos foram excluídos por 2 razões

APÊNDICE 3 –Justificativa para exclusão dos estudos

N	Primeiro autor e ano	Título	Motivo de exclusão
1	Abdullahi et al., 2022	Hydroxyurea for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia in Nigeria (SPRING): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial	Intervenção
2	Abdullahi et al., 2020	Primary prevention of stroke in children with sickle cell anemia in sub-Saharan Africa: rationale and design of phase III randomized clinical trial	Intervenção
3	Ali et al., 2020	Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials	Intervenção
4	Alkhalifah et al., 2022	The impact of Hydroxyurea on the rates of Vasoâ€“occlusive crises in patients with sickle cell disease in Saudi Arabia: a singleâ€“center study	População
5	Alvarez et al, 2013	Pain and other non-neurological adverse events in children with sickle cell anemia and previous stroke who received hydroxyurea and phlebotomy or chronic transfusions and chelation: Results from the SWiTCH clinical trial	População
6	Alvarez et al, 2012	Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: Results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia.	Desfecho
7	Cherry et al., 2012	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation	Tipo de publicação
8	Conran et al., 2022	Safe use of hydroxycarbamide in sickle cell disease patients hospitalized for painful vaso-occlusive episodes during the randomized, open-label HELPS study	População
9	Darshana et al., 2021	Hydroxyurea and blood transfusion therapy for Sickle cell disease in South Asia: inconsistent treatment of a neglected disease	População
10	Davies et al, 2001	Hydroxyurea for sickle cell disease	População

11	de Araujo et al., 2015	Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease	População
12	Elenga et al., 2022	A call to start hydroxyurea by 6Â months of age and before the advent of sickle cell disease complications	Desenho de estudo
13	Ferster et al., 1996	Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: A pediatric clinical trial	População
14	George et al., 2020	Novel dose escalation to predict treatment with hydroxyurea (NDEPTH): A randomized controlled trial of a dose-prediction equation to determine maximum tolerated dose of hydroxyurea in pediatric sickle cell disease	Intervenção
15	Gyamfi et al., 2021	Evidence-based interventions implemented in low-and middle-income countries for sickle cell disease management: A systematic review of randomized controlled trials	População Intervenção
16	Hafiz et al, 2022	Blood Transfusion Vs. Hydroxyurea for Stroke Prevention in Children With Sickle Cell Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis	População
17	Hankins et al, 2015	Prevention of conversion to abnormal transcranial Doppler with hydroxyurea in sickle cell anemia: A Phase III international randomized clinical trial	População
18	Hasson et al., 2019	The role of hydroxyurea to prevent silent stroke in sickle cell disease: Systematic review and meta-analysis	Comparador
19	Helton et al., 2014	Magnetic resonance imaging/angiography and transcranial Doppler velocities in sickle cell anemia: Results from the SWiTCH trial	População
20	Inusa et al., 2019	Geographic differences in phenotype and treatment of children with sickle cell anemia from the multinational dove study	Intervenção
21	Kalpatthi et al., 2013	Comparison of hematologic measurements between local and central laboratories: Data from the BABY HUG trial	Desfecho
22	Kinney et al., 1999	Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial	Comparador

23	Klein et al., 2022	Underweight children over 5 years with sickle cell anemia are at risk for early mortality in a low-resource setting	Desfecho População
24	Jain et al, 2012	Low fixed-dose hydroxyurea in severely affected Indian children with sickle cell disease	População
25	LÃª et al., 2015	Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment	População
26	Lebensburger et al, 2012	Influence of severity of anemia on clinical findings in infants with sickle cell anemia: analyses from the BABY HUG study.	Desfecho
27	McGann et al., 2011	Hydroxyurea for sickle cell anemia: What have we learned and what questions still remain?	Desenho de estudo
28	Miller et al., 2010	Urine concentrating ability in infants with sickle cell disease: Baseline data from the phase III trial of hydroxyurea (BABY HUG)	Desfecho
29	Mulaku et al, 2013	Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries	População
30	Núñes et al, 2020	Hydroxyurea can be used in children with sickle cell disease and cerebral vasculopathy for the prevention of chronic complications? A meta-analysis	População
31	Nwenyi et al., 2014	Differences in quality of life between pediatric sickle cell patients who used hydroxyurea and those who did not	Desenho de estudo
32	Ofakunrin et al., 2021	Effectiveness and safety of hydroxyurea in the treatment of sickle cell anaemia children in Jos, North Central Nigeria	Comparador
33	Opoka et al., 2020	Hydroxyurea to lower transcranial Doppler velocities and prevent primary stroke: The Uganda NOHARM sickle cell anemia cohort	Comparador
34	Opoka et al., 2017	Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM): a trial for children with sickle cell anemia	População
35	Pankey et al, 2022	A systematic review on hydroxyurea therapy for sickle cell disease in India	População

36	Quarmyne et al., 2017	Hydroxyurea effectiveness in children and adolescents with sickle cell anemia: A large retrospective, population-based cohort	Comparador
37	Rana et al, 2014	Hydroxyurea and growth in young children with sickle cell disease.	Desfecho
38	Rankine-Mullings et al., 2022	Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease	População
39	Segal et al., 2008	Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease	Tipo de publicação
40	Shih et al., 2020	A Systematic Review of Medication Adherence Interventions in Pediatric Sickle Cell Disease	Desfecho
41	Sins et al., 2017	Pharmacotherapeutical strategies in the prevention of acute, vaso-occlusive pain in sickle cell disease: a systematic review	Intervenção
42	Smith et al., 2019	Improving Uptake of Hydroxyurea in Patients with Sickle Cell Disease: A Retrospective Study of a Clinic-based Change in Consenting Practices	Desfecho População
43	Soren et al., 2022	Impact of hydroxyurea on hospital stay & analgesic utilization in sickle cell anaemia with vaso-occlusive crises	População
44	Sridevi et al., 2022	Sickle cell disease treatment and management in India: a systematic review of interventional studies	Desfecho
45	Strouse et al., 2008	Hydroxyurea for sickle cell disease: A systematic review for efficacy and toxicity in children	Comparador
46	Takahashi et al., 2011	Hydroxycarbamide use in young children with sickle-cell anaemia	Desenho de estudo Tipo de publicação
47	Tang et al., 2023	Trends in blood transfusion, hydroxyurea use, and iron overload among children with sickle cell disease enrolled in Medicaid, 2004â€“2019	Desenho de estudo
48	Thom et al., 2020	Crizanlizumab and comparators for adults with sickle cell disease: A systematic review and network meta-analysis	População

49	Thornburg et al., 2010	Adherence to study medication and visits: Data from the BABY HUG trial	Desfecho
50	Tonin et al, 2023	Efficacy and safety of pharmacological interventions for managing sickle cell disease complications in children and adolescents: Systematic review with network meta-analysis	População
51	Vicari et al., 2005	Effects of hydroxyurea in a population of Brazilian patients with sickle cell anemia	Comparador
52	Vick et al., 2021	Hydroxyurea Adherence Strategies for Persons with Sickle Cell Disease: A Systematic Review	Desfecho
53	Walsh et al., 2014	Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: A systematic review	Intervenção Desfecho
54	Wang et al., 2011	The effects of hydroxycarbamide and magnesium on haemoglobin SC disease: results of the multi-centre CHAMPS trial	Comparador
55	Wang et al., 2002	Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study	Desenho de estudo
56	Ware et al., 2010	Renal Function in Infants with Sickle Cell Anemia: Baseline Data from the BABY HUG Trial	Desfecho
57	Ware et al., 2011	Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTCH): A phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload	Desenho de estudo
58	Ware et al., 1995	Hydroxyurea: An alternative to transfusion therapy for stroke in sickle cell anemia	Desenho de estudo
59	Ware et al., 2012	Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH)	População
60	Ware et al., 2016	Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia - TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial	População
61	Wynn et al., 2010	Recruitment of infants with sickle cell anemia to a Phase III trial: Data from the BABY HUG study	Desfecho
62	Yang et al., 2022	Health-Related Quality of Life and Adherence to Hydroxyurea and Other Disease-Modifying Therapies among Individuals with Sickle Cell Disease: A Systematic Review	População

63	Yasara et al, 2022	A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of oral hydroxyurea for transfusion-dependent β-thalassaemia	População

APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

Ensaios clínicos randomizados

O BABY HUG foi um ensaio clínico randomizado (ECR). No quadro a seguir**Erro! Fonte de referência não encontrada.** são apresentadas as características gerais deste estudo. Neste ECR, multicêntrico, duplo-cego, foram elegíveis 193 pacientes com doença falciforme com os seguintes genótipos, independentemente da gravidade clínica: homozigotos da hemoglobina S (HbSS) e b0-talassemia falciforme (HbSb0). Todos receberam tratamento padrão adequado à idade para DF, incluindo profilaxia com penicilina e imunização pneumocócica. Estes foram randomizados na proporção 1:1 para receber hidroxiureia (20 mg/kg/dia, sem aumento subsequente de dose) ou placebo e acompanhados por 24 meses.

Tabela 1 - Caracterização do ensaio clínico randomizado incluído

Estudo	Desenho do estudo (NCT)	Características gerais da população	País	Alternativas comparadas	Características da população incluída	Financiamento
Wang et al, 2011 (33) [a] Thornburg et al, 2012 (32) McGann et al, 2012 (37)	BABY HUG NCT00006400 ECR, duplo-cego, controlado por placebo conduzido entre outubro de 2003 a setembro de 2009	Crianças com DF HbSS ou Sβ(0)talassemia – confirmado por eletroforese e com idade entre 9 e 18 meses	14 centros dos EUA	- Hidroxiureia líquida, 20 mg/kg/dia (n=96); - Placebo (n=97)	**Idade**: 13,6±2,7 meses vs 13,5±2,8 meses **Sexo masculino**: 46% vs 41% **Genótipo** -HbSS: 94 (98%) vs 93 (96%) - HbSβ0 talassemia: 2 (2%) vs 4 (4%)	U. S. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)

Fonte: Elaboração própria.
Legenda: DF: Doença Falciforme; n: número de participantes; a – Publicação principal.

Na publicação de **Wang e colaboradores (2011**) foi reportado o efeito da hidroxiureia na disfunção orgânica, nas complicações clínicas, nos achados laboratoriais e efeitos tóxicos. Já na publicação de **Thornburg e colaboradores (2012**) foram relatados os eventos clínicos relacionados à doença falciforme e outros eventos adversos do estudo BABY HUG. Enquanto **McGann e colaboradores (2012**) apresentaram os resultados obtidos

para um desfecho secundário do estudo BABY HUG: genotoxicidade. Para isto, foram realizados três ensaios laboratoriais: número de quebras cromossômicas e de cromátides, recombinação VDJ e formação de reticulócitos micronucleados.

Estudos observacionais

Ainda, foram elegíveis nesta revisão sistemática quatro publicações referentes a três estudos observacionais (EO) de braço único.

O **estudo HUSOFT**, descrito nas publicações de **Wang e colaboradores (2001)** e **Hankins e colaboradores (2005)**, avaliou a eficácia e segurança da hidroxiureia após 2 anos e 6 anos, respectivamente, em 28 lactentes com DF com idade média de 15 meses.

Já o estudo retrospectivo conduzido por **Schuchard e colaboradores** avaliou o impacto do uso da hidroxiureia em eventos clínicos, laboratoriais e toxicidade entre três faixas etárias diferentes (0 a 1 ano, 1 a 2 anos e 2 a 5 anos) e **George e Tran (2020)** avaliaram a segurança e a eficácia da dose máxima de hidroxiureia em pacientes com menos de 2 anos de idade. Maiores detalhes dos estudos são apresentados na Tabela a seguir.

Tabela 1. Caracterização dos estudos observacionais incluídos.

Estudo	Desenho do estudo (NCT)	Características gerais da população	País	Tempo de acompanhamento	Alternativas	Características da população incluída	Financiamento
Wang et al, 2001 (38)	EO prospectivo de braço único (Estudo HUSOFT)	Crianças com doença falciforme HbSS ou Sβ(0) com idade entre 6 e 24 meses, independente da gravidade da doença	4 centros pediátricos nos EUA	24 meses	Hidroxiureia líquida, 20 mg/kg/dia (n=28)	**Idade**: 15 (6-28) meses **Sexo masculino**: 57% **Genótipo DF:** -HbSS: 27 - HbSβ0 talassemia: 1	NR
Hankins et al, 2005 (39)				Mais 48 meses, completando 6 anos de tratamento	Iniciaram com HU, 20 mg/kg/dia e na etapa de extensão a dose foi para 30 mg/kg/dia (n=21)	**Idade**: 3,4 (2,6-4,4) anos **Sexo masculino**: 57% **Genótipo DF:** -HbSS: 27 - HbSβ0 talassemia: 1	
Schuchard et al, 2019 (40)	EO retrospectivo de braço único	Pacientes com diagnóstico de DF HbSS ou talassemia HbSβ0 que começaram a HU com <5 anos de idade e que tiveram >2 avaliações laboratoriais, uma aos seis meses e outra aos 12/ 18/ 24 meses	1 centro dos EUA	24 meses	Hidroxiureia <u>Coorte 1:</u> de 0 a 1 ano (n=35) – dose média de 13,3±3,4 mg/kg <u>Coorte 2:</u> de 1 a 2 anos (n=13) - dose média de 18,0±5,7 mg/kg <u>Coorte 3:</u> de 2 a 5 anos (n=17) – dose média de 19,4±6,3 mg/kg	**Idade**: 6,6 (5-10) vs 20,2 (16-23) vs 37,4 (25-46) meses **Sexo masculino**: 57% vs 62% vs 65% **Genótipo DF:** -HbSS: 32(91%) vs 9(69%) vs 17(100%) - HbSβ0 talassemia: 3(9%) vs 4(31%) vs 0(0%)	NR
George e Tran, 2020 (41)	EO retrospectivo de braço único	Crianças com HbSS ou HbSβ0 iniciadas em terapia com HU antes dos 2 anos de idade entre 2011 e 2018	1 centro dos EUA	~24 meses	Hidroxiureia (dose média: 22,0±4,8 mg/kg/dia)	**Idade**: 14,3±4,4 meses	NR

Fonte: Elaboração própria

Legenda: DF: Doença Falciforme; EO, estudo observacional; EUA, Estados Unidos da América; Hb, hemoglobina. HU, hidroxiureia; N: número de participantes, NR, não reportado

APÊNDICE 5 –Avaliação do risco de viés do(s) estudo(s) incluído(s)

A ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane foi utilizada[1] para a avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática. Foram realizadas avaliações para os seguintes desfechos: função esplênica e taxa de filtração glomerular (crítico), eventos e complicações relacionados à doença falciforme – episódios de dor e síndrome toráxica aguda (crítico), hospitalizações (crítico), transfusões (importante), (níveis de hemoglobina total, níveis de hemoglobina fetal (importante), e toxicidade hematológica (anemia, neutropenia e trombocitopenia), totalizando 9 avaliações.

O ECR BABY HUG foi considerado de baixo risco de viés para a maioria dos domínios. Somente para os desfechos episódio de dor e síndrome torácica aguda o domínio 4 (mensuração de desfechos) foi classificado como "algumas preocupações" por serem resultados subjetivos de difícil mensuração e/ou sem métodos de medição divulgados no estudo. Mais detalhes sobre o risco de viés de cada estudo podem ser observados na figura abaixo.

Figura 1 – Avaliação do risco de viés (RoB 2).

Fonte: Elaboração própria

[1] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 28 de agosto de 2019;366:l4898. Disponível em: http://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898.abstract

APÊNDICE 6 –Resultados detalhados dos desfechos avaliados

Resultados de Eficácia

Desfechos críticos

Função esplênica e taxa de filtração glomerular

Como desfechos primários do estudo BABYHUG avaliaram-se a função esplênica e taxa de filtração glomerular.

A avaliação da função esplênica foi conduzida por cintilografia com enxofre coloidal – tecnécio^{99m} (captação). Os resultados foram categorizados de forma qualitativa em captação normal, diminuída (mas presente) ou ausente.

Em comparação entre os resultados das cintilografias no início e ao final do estudo para cada grupo, observou-se piora da função esplênica em ambos os braços do estudo (piora em média de 27% para o grupo que recebeu hidroxiureia e de 38% para o grupo que recebeu placebo). Em comparação entre as proporções, não se identificou diferença estatística entre resultados de cada braço (Diferença entre proporções médias -11% (IC 95% -26 a 5); p=0,21).

A taxa de filtração glomerular foi avaliada pelo clearance do tecnécio-99m-ácido dietilenotriaminopentacético ([99mTc] Tc-DTPA) e pela dosagem dos níveis de creatinina sérica, urianálise e osmolalidade da urina.

Seguindo a mesma tendência do efeito no funcionamento do baço, a intervenção com hidroxiureia não foi diferente de placebo quando se compararam as médias das variações da TFG para ambos os braços do estudo. A diferença (%) entre os valores de TFG de entrada e saída foi de 18% no grupo que recebeu hidroxiureia e de 17% no grupo placebo (Diferença nas proporções 2% (IC -16 a +20); p=0,84). Não se observaram diferenças estatísticas entre os grupos quando se avaliaram outras medidas de função renal, exceto pelos exames de osmolalidade e gravidade específica da urina, estes com resultados favoráveis ao grupo que recebeu hidroxiureia em relação ao grupo placebo.

Episódios de dor e síndrome torácica aguda

Dentre os eventos relacionados à doença falciforme que foram mensurados nos estudos destaca-se os episódios de dor e síndrome torácica aguda. Em geral a hidroxiureia demonstrou ser superior ao placebo para estes desfechos no estudo BABY HUG. Os estudos de braço único também demonstraram a melhora nestes desfechos com o uso da hidroxiureia. Maiores detalhes são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 1. Resultados para desfechos relativos à eventos relacionados à doença falciforme em participantes com doença falciforme entre 9 meses e 24 meses. Referências do documento principal.

Estudo	Anos de seguimento	Grupo Intervenção – hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito (IC 95%), p
		N eventos	N pacientes	N total	N eventos	N pacientes	N total	
Episódios de dor								
BABY HUG – Wang et al, 2011 (33)	2	177	62	96	375	75	97	HR 0,59 [IC 95% 0,42-0,83], **p=0,002**
BABY HUG – Thornburg et al, 2012 (32)	2	61	30	52	128	31	49	HR 1,3 [IC 95% 0,8-2,1], p=0,35
HUSOFT – Wang et al, 2001 (38)	2	8	2	28	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	6	36	---	21	---	---	---	----
Schuchard et al, 2019 (40)**	2 (C1)	9	---	35	---	---	---	----
	2 (C2)	15	---	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	29	---	102	---	---	---	----
Síndrome torácica aguda								
BABY HUG – Wang et al, 2011 (33)	2	8	7	96	27	18	97	HR 0,36 [IC 95% 0,15-0,87], **p=0,02**
BABY HUG – Thornburg et al, 2012 (32)	2	3	3	52	10	7	49	HR 2,5 [IC 95% 0,7-9,7], p=0,17
HUSOFT – Wang et al, 2001 (38)	2	7	3	28	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	6	36	---	21	---	---	---	----
Schuchard et al, 2019 (40)**	2 (C1)	3	---	35	---	---	---	----
	2 (C2)	0	---	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	13	---	102	---	---	---	----

Nota: *Pacientes assintomáticos; **C1: coorte 1 de 0 a 1 ano; C2: coorte 2 de 1 a 2 anos; HR, *Hazard ratio;* IC, intervalo de confiança; Em azul: resultados estatisticamente significativos.

Hospitalizações

Sessenta e nove indivíduos no grupo hidroxiureia tiveram um total de 232 hospitalizações (123 hospitalizações por 100 pacientes-ano) em comparação com 84 indivíduos no grupo placebo com 324 hospitalizações (175 por 100 pacientes-ano) (HR 0,73 [IC 95% 0,53-1,00], p=0,05). Também não houve diferença entre os grupos na taxa de hospitalização prolongada (>7 dias) (2,7 por 100 pacientes-ano vs 4,3 por 100 pacientes-ano, p=0,40, respectivamente).

Ao considerar as causas de hospitalização, a hidroxiureia foi associada a menos internações devido a febre (181 vs 240, p=0,01), dor (73 vs 128, p<0,001) e síndrome torácica aguda (8 vs 27, p= 0,02). Não houve diferença no tempo de internação entre os 2 grupos para dor (4,0 dias vs 3,6 dias), dactilite (3,9 dias vs 3,4 dias) e síndrome torácica aguda (5,5 dias vs 4,7 dias).

Considerando os estudos de braço único, Schuchard e colaboradores relataram taxas de 1,33 eventos/paciente/ano nos pacientes de 0 a 1 anos e 2,08 eventos/paciente/ano nos pacientes de 1 a 2 anos. George e Tran relataram que 60,8% dos pacientes foram admitidos a nível hospitalar. Na tabela a seguir estão apresentados os principais resultados obtidos para este desfecho, tanto no ECR quanto nos estudos de braço único incluídos.

Tabela 2. Resultados para hospitalização em participantes com doença falciforme entre 9 meses e 24 meses. Referências do documento principal.

Estudo	Anos de seguimento	Grupo Intervenção – hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito (IC 95%), p
		N eventos	N pacientes	N total	N eventos	N pacientes	N total	
Hospitalização								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	232	69	96	324	84	97	HR 0,73 [IC 95% 0,53-1,00], p=0,05
BABY HUG – Thornburg et al, 2012 (32)*	2	80	31	52	149	43	49	
Schuchard et al, 2019 (40)**	2 (C1)	80	---	35	---	---	---	----
	2 (C2)	53	---	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	61	---	102	---	---	---	----

Nota: *Pacientes assintomáticos; **C1: coorte 1 de 0 a 1 ano; C2: coorte 2 de 1 a 2 anos; HR, *Hazard ratio;* IC, intervalo de confiança; em azul: resultados estatisticamente significativos.

Desfechos importantes

Necessidade de transfusões

No estudo BABY HUG, tanto no estudo com todos os pacientes com DF entre 9 meses e 2anos quanto na análise de sugrupo (pacientes assintomáticos), a hidroxiureia resultou em menor número de transfusão do que o grupo placebo. Além disso, sete dos 20 pacientes transfundidos (35%) no grupo hidroxiureia e 17 (52%) dos 33 pacientes no grupo placebo receberam 2 ou mais transfusões (p=0,06). As causas mais comuns de transfusão foram sequestro esplênico/esplenomegalia (18 em cada grupo) e síndrome torácica aguda (2 no grupo hidroxiureia e 12 no grupo placebo). s estudos de George e Tran, Schuchard e colaboradores também relataram este desfecho, e são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 3. Resultados para taxa de transfusão em participantes com doença falciforme entre 9 meses e 24 meses. Referências do documento principal.

Estudo	Anos de seguimento	Grupo Intervenção – hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito (IC 95%), p
		N eventos	N pacientes	N total	N eventos	N pacientes		
Transfusão								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	35	20	96	63	33	97	HR 0,55 [IC 95% 0,32-0,96], p=0,03
BABY HUG – Thornburg et al, 2012 (32)*	2	11	6	52	27	14	49	HR 2,7 [IC 95% 1,0-6,9], p=0,04
Schuchard et al, 2019 (40)**	2 (C1)	12	---	35	---	---	---	----
	2 (C2)	17	---	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	40	---	102	---	---	---	----

Nota: *Pacientes assintomáticos; **C1: coorte 1 de 0 a 1 ano; C2: coorte 2 de 1 a 2 anos; HR, *Hazard ratio;* IC, intervalo de confiança; em azul: resultados estatisticamente significativos.

Níveis de hemoglobina total e fetal

Ao comparar com o valor basal, os níveis de hemoglobina total e fetal foram estatisticamente melhores com HU do que com o placebo no estudo BABY HUG. A melhora destes desfechos com HU também foi relatada nos estudos de braço único incluídos, conforme apresentado na tabela a seguir

Tabela 4. Resultados para desfechos relativos à hemoglobina total e hemoglobina fetal em participantes com doença falciforme, entre 9 meses e 24 meses

Estudo	Tanos	Grupo Intervenção –hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito [IC 95%], p
		Conc. basal	Conc. final	N*	Conc. basal	Conc. final	N	
Concentração de hemoglobina total (g/dL)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	8,9	9,1	79	9,2	8,6	79	Diferença: 0,9 [IC 95% 0,5-1,3 g/dL], p<0,001
HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	2	8,5±1,4	8,8±1,2	28/21	---	---	---	----
HUSOFT Hankins et al, 2005 (39)	3		9,1±1,3	28/19	---	---	---	----
	4		9,1±1,4	28/17	---	---	---	----
	5		8,5±1,6	28/13	---	---	---	----
	6		9,0±1,6	28/11	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	8,3±1,2	8,8±1,3	102/97	---	---	---	----
Nível de hemoglobina fetal (%)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	25,6	22,4	80	27,1	17,1	78	Diferença: 6,7 [IC 95% 4,8-8,7], p<0,001
HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	2	21,8±7,8	20,3±4,9	28/21	---	---	---	----
HUSOFT Hankins et al, 2005 (39)	3		22,7±6,4	28/19	---	---	---	----
	4		23,7±7,4	28/17	---	---	---	----
	5		22,8±9,4	28/13	---	---	---	----
	6		23,3±7,8	28/11	---	---	---	----

Schuchard et al, 2019 (40)*	2 (C 1)	31,5[11,6-49,7]	29,9 [9,2-50,8]	35	---	---	---	----
	2 (C 2)	19,7[8,5-29,1]	20,4[9,0-32,8]	13	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	21,9±6,4	21,4±8,2	102/97	---	---	---	----

Nota: Conc., concentração; *n basal/n final; IC, intervalo de confiança; *C1: coorte 1 de 0 a 1 ano; C2: coorte 2 de 1 a 2 anos; T, tempo; Em azul: resultados estatisticamente significativos.

Resultados de segurança

Os resultados foram reportados de acordo com os desfechos avaliados, a saber: eventos adversos graves - toxicidade hematológica e genotoxicidade.

Toxicidade hematológica

No ECR BABY HUG, não houve diferença significativa entre hidroxiureia e placebo para os desfechos de neutropenia (<500/mm^3), trombocitopenia (<80x10^3 mm^3) e anemia severa (hemoglobina <7 g/dL + contagem de reticulócitos absolutos <80×10^3/mm^3). Ainda, o estudo de HUSOFT e o estudo de George e Tran relataram estes desfechos, e são detalhados na tabela a seguir.

Tabela 5. Resultados para toxicidade hematológica em participantes com doença falciforme entre 9 meses e 24 meses

Estudo	T anos	Grupo Intervenção – hidroxiureia			Grupo Controle - placebo			Medida de efeito (IC 95%), p
		N eventos	N pacientes	N total	N eventos	N pacientes	N total	
Neutropenia (< 500 µL³)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	5	5	96	2	2	97	HR 2,5 [IC 95% 0,5-12,9], p=0,26
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	6	0	0	21	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	---	10	102	---	---	---	----
Neutropenia (500-1250 µL³)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	107	45	96	34	18	97	HR 3,0 [IC 95% 1,7-5,1], **p<0,0001**)
HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	**2**	57	17	21	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	3	21	10	21	---	---	---	----
	4	21	9	21	---	---	---	----
George e Tran, 2020(41)	2	---	40	102	---	---	---	----
Trombocitopenia (<80x10³ µL³)								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	2	12	11	96	8	7	97	HR 1,6 [IC 95% 0,6-4,1], p=0,32

HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	2	1	1	21	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	3	0	0	21	---	---	---	----
	4	0	0	21	---	---	---	---
	5	2	---	21	---	---	---	---
	6	1	---	21	---	---	---	---
George e Tran, 2020(41)	2	---	19	97	---	---	---	----
Anemia severa								
BABY HUG - Wang et al, 2011 (33)	**2**	1	1	96	2	2	97	HR 0,47 [IC 95% 0,04-5,21], p=0,53
HUSOFT Wang et al, 2001 (38)	2	7	7	21	---	---	---	----
HUSOFT – Hankins et al, 2005 (39)	3	3	3	21	---	---	---	----
	4	4	1	21	49	49	49	49

Nota: HR, *Hazard ratio;* IC, intervalo de confiança

Genotoxicidade

No estudo de McGann et al (37), o número de quebras de cromossomos (de 0,1±0,4 para 0,5± 1,4 vs de 0,1±0,4 para 0,4±2,5, p=0,6990), o número de quebras de cromátides (de 0,9±1,5 para 0,6± 1,1 vs de 0,7±1,0 para 0,8±3,4, p=0,1333, p=0,6029), a porcentagem CD71 +/ Reticulócitos micronucleados (de 0,2±0,2 para 0,3±0,2 vs 0,2±0,1 para 0,3±0,2, p=0,4267) e os eventos VDJ por micrograma de DNA (de 0,8± 0,5 para 0,7± 0,5 vs de 0,8±0,6 para 0,7±0,4, p=0,8235) não diferiram entre o grupo de hidroxiureia e placebo, respectivamente. Desta forma, observa-se que o tratamento com hidroxiureia não foi associado a nenhum aumento significativo na genotoxicidade em comparação com o tratamento com placebo.

APÊNDICE 7 - Custos das análises econômicas

Tabela 1. Custos utilizados no modelo para o estado sem dor

Recurso	Custo unitário	Quantidade	Custo total mensal	Fonte
Custos relacionados ao tratamento com hidroxiureia (R$ 17,93)				
Hidroxiureia 500 mg (cápsula)*	R$1,54	5.432 mg/mês	R$ 16,73	BPS(61)
Dispensação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmaceutica	R$ 1,20	1 (mensal)	R$ 1,20	Sigtap - 06.04.48.001-6
Custos monitorização - antes do início do tratamento com hidroxiureia (R$ 84,60)				
Visita médica	R$ 10,00	1	R$ 10,00	Sigtap - 03.01.01.007-2
Hemograma completo	R$ 4,11	1	R$ 4,11	Sigtap - 02.02.02.038-0
Dosagem de hemoglobina	R$ 1,53	1	R$ 1,53	Sigtap - 02.02.02.030-4
Eletroforese de hemoglobina	R$ 5,41	1	R$ 5,41	Sigtap - 02.02.02.035-5
Dosagem de hemoglobina fetal	R$ 2,73	1	R$ 2,73	Sigtap - 02.02.02.032-0
Sorologias para hepatite B	R$ 18,55	1	R$ 18,55	Sigtap - 02.02.03.097-0
Sorologias par hepatite C	R$ 18,55	1	R$ 18,55	Sigtap - 02.02.03.067-9
Sorologias para HIV	R$ 10,00	1	R$ 10,00	Sigtap - 02.02.03.030-0
Dosagem transaminase glutamico-piruvica (TGP)	R$ 2,01	1	R$ 2,01	Sigtap - 02.02.01.065-1
Dosagem transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	R$ 2,01	1	R$ 2,01	Sigtap - 02.02.01.064-3
Dosagem ácido úrico	R$ 1,85	1	R$ 1,85	Sigtap - 02.02.01.012-0
Dosagem de gonadotrofina corionica humana (HCG, BETA HCG)	R$ 7,85	1	R$ 7,85	Sigtap - 02.02.06.021-7
Custo monitorização – durante o tratamento (R$ 16,18)				
Visita médica	R$ 10,00	A cada 12 semanas	R$ 3,33	Sigtap - 03.01.01.007-2
Hemograma completo	R$ 4,11	A cada 4 semanas	R$ 4,11	Sigtap - 02.02.02.038-0
Eletroforese de hemoglobina	R$ 5,41	A cada 4 semanas	R$ 5,41	Sigtap - 02.02.02.035-5
Dosagem sérica transaminase glutamico-piruvica (TGP)	R$ 2,01	A cada 12 semanas	R$ 0,67	Sigtap - 02.02.01.065-1
Dosagem sérica transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	R$ 2,01	A cada 12 semanas	R$ 0,67	Sigtap - 02.02.01.064-3
Dosagem sérica de gama-glutamil-transferase (GAMA GT)	R$ 3,51	A cada 12 semanas	R$ 1,17	Sigtap - 02.02.01.046-5
Creatinina	R$ 3,51	A cada 12 semanas	R$ 1,17	Sigtap - 02.02.05.002-5
Dosagem de gonadotrofina corionica humana (HCG, BETA HCG)	R$ 7,85	A cada 12 semanas	R$2,62	Sigtap - 02.02.06.021-7
Dosagem de hemoglobina fetal (HbF)	R$ 2,73	A cada 24 semanas	R$ 0,46	Sigtap - 02.02.02.032-0
Contagem de reticulócitos	R$ 2,73	A cada 24 semanas	R$ 0,46	Sigtap - 02.02.02.003-7
Custo paciente com dor				
Visita médica – Grupo intervenção (HU)	R$ 10,00	0,1**	R$ 14.19	Sigtap - 03.01.01.007-2
Visita médica – Grupo controle	R$ 10,00	0,2**	R$ 20.93	Sigtap - 03.01.01.007-2
Custo hospitalização				
Internação por doença falciforme - Grupo intervenção (HU)	R$117,03	0,2***	R$ 929,43	DATASUS SIH - CID D57-2022
Internação por doença falciforme - Grupo controle	R$117,03	0,2***	R$ 1.257,21	DATASUS SIH - CID D57-2022

Fonte: elaboração própria.

Legenda: BPS=Banco de Preços em Saúde; SIGTAP=Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; * Dose diária de 20 mg/kg/dia e peso médio para a faixa etária usado no cálculo de 9,7 kg, ambos estabelecidos conforme estudo BABY HUG (32,33); ** A quantidade de consultas necessárias variou de acordo com o número de eventos de dor relatados no estudo BABY HUG (32,33) para cada grupo de pacientes. Ainda, considerou-se que pacientes com até 3 crises de dor farão apenas uma consulta ao ano, enquanto pacientes com mais de 3 crises ao ano terão três consultas ao ano (conforme dossiê de crizanlizumabe do NICE (62)) e; *** A quantidade foi estabelecida com base no número de hospitalizações relatados no estudo BABY HUG (32,33) para cada grupo de pacientes e conforme o número médio de diárias por grupo (ambos os dados foram apresentados na Tabela 3Erro! Fonte de referência não encontrada.).

APÊNDICE 8 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

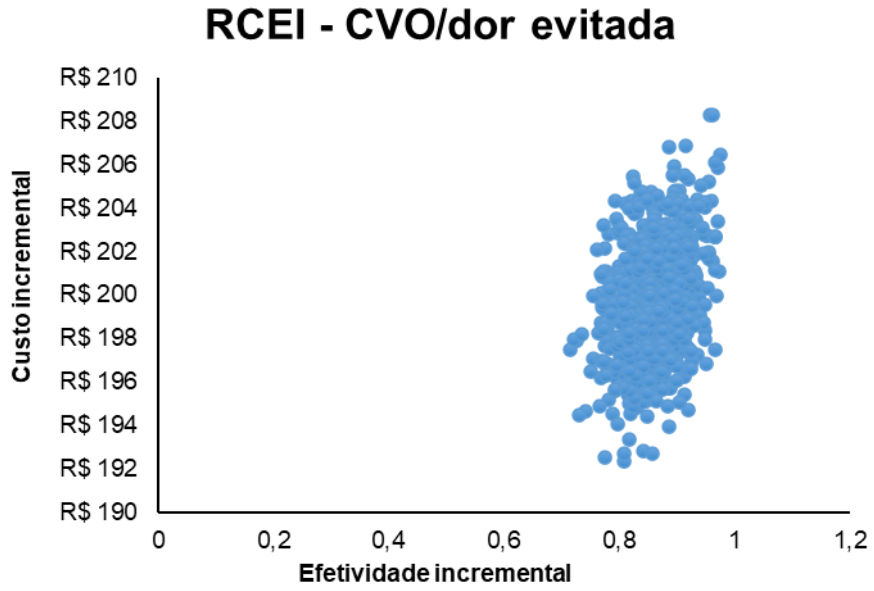

Figura 1. Gráfico de dispersão (desfecho: CVO evitada/dor evitada). Fonte: Elaboração própria.

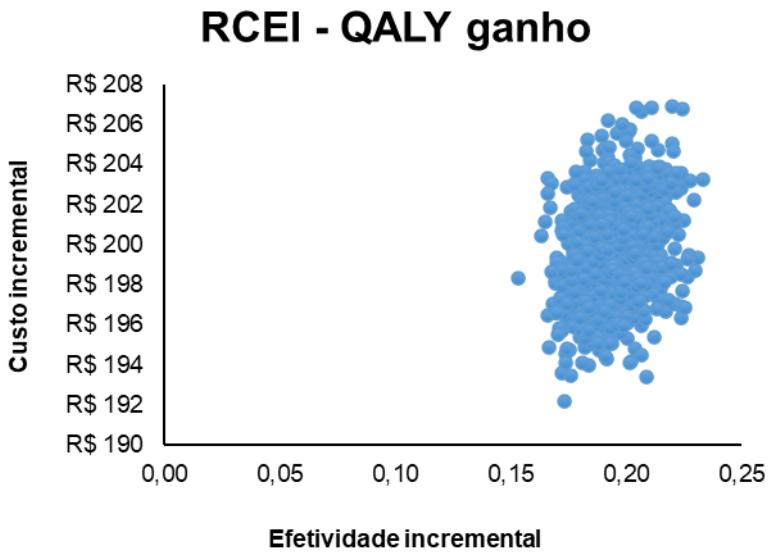

Figura 2 - Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY). Fonte: Elaboração própria.

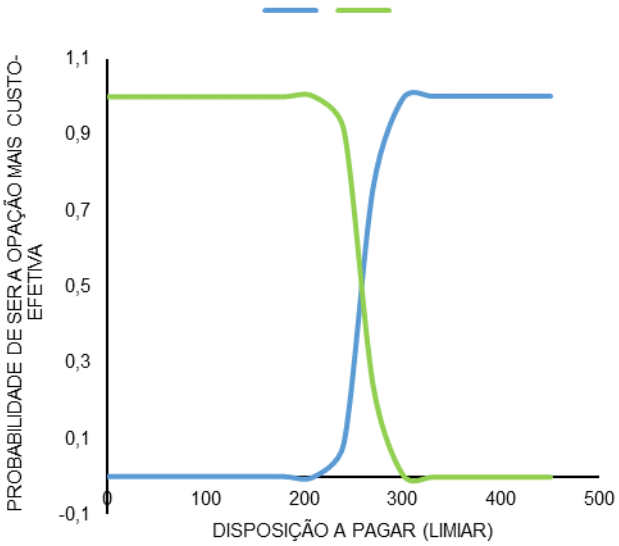

Figura 3 - Curva de aceitabilidade (desfecho: CVO evitada/dor evitada). **Fonte:** Elaboração propria.

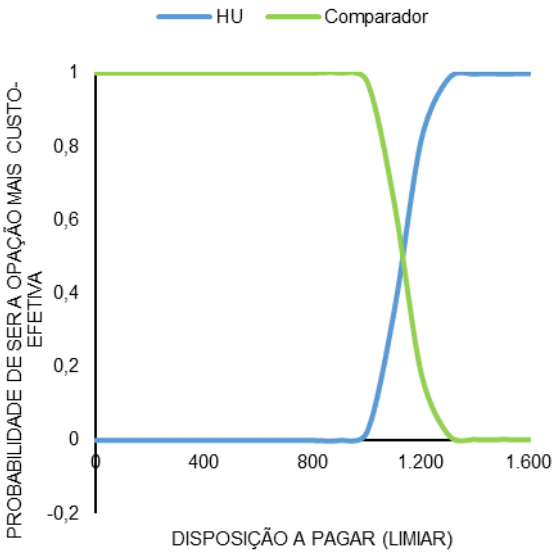

Figura 4 - Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).
Fonte: Elaboração propria.

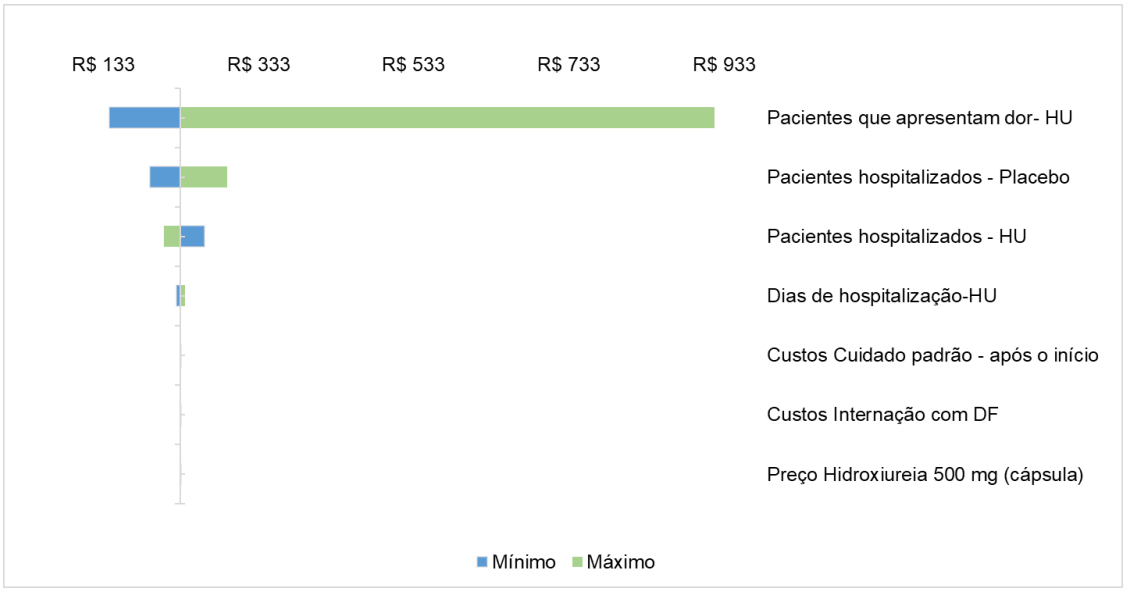

Figura 5 - Diagrama de tornado (desfecho: CVO evitada/dor evitada). **Fonte:** Elaboração propria.

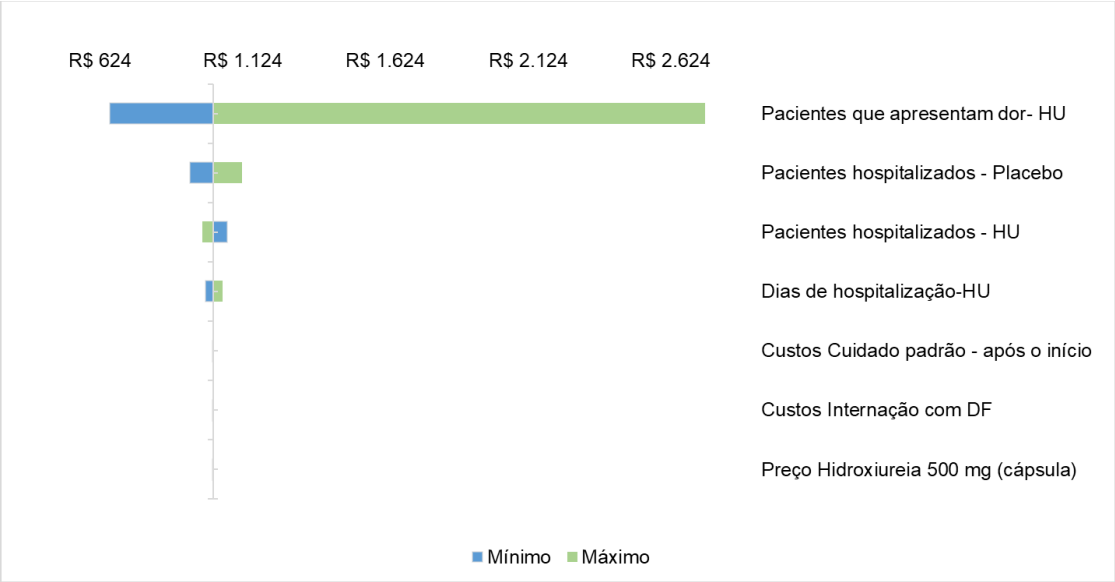

Figura 6 - Diagrama de tornado desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).
Fonte: Elaboração propria.

APÊNDICE 9 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário

Tabela 1 - Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a população 1.

	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Valor Mínimo	R$ 223.925,23
Valor Máximo	R$ 362.495,40

Fonte: elaboração própria.

Tabela 2 - Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a população 2.

	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos	
	Valor Mínimo	Valor Máximo
Aquisição da hidroxiureia de 500 mg	R$ 139.953,27	R$ 226.559,63
Prevalência dos genótipos SS, Sbeta0 e SD Punjab	R$ 137.808,85	R$ 228.704,05

Fonte: elaboração própria.

Tabela 3 - Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a população 3.

	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos	
	Valor Mínimo	Valor Máximo
Aquisição da hidroxiureia de 500 mg	R$ 106.741,56	R$ 172.795,74
Porcentagem de pacientes assintomáticos	R$ 105.555,71	R$ 175.926,19

Fonte: elaboração própria.

Tabela 4 - Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de sintomas e complicações (População 1)						
Cenário atual	R$ 1.594	R$ 1.612	R$ 1.631	R$ 1.651	R$ 1.670	R$ 8.158
Cenário proposto	R$ 94.717	R$ 95.835	R$ 96.965	R$ 98.109	R$ 99.266	R$ 484.893
Impacto orçamentário	**R$ 93.124**	**R$ 94.222**	**R$ 95.334**	**R$ 96.458**	**R$ 97.596**	**R$ 476.735**
Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, com genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab (População 2)						
Cenário atual	R$ 996	R$ 1.008	R$ 1.020	R$ 1.032	R$ 1.044	R$ 5.099
Cenário proposto	R$ 59.198	R$ 59.897	R$ 60.603	R$ 61.318	R$ 62.042	R$ 303.058
Impacto orçamentário	**R$ 58.202**	**R$ 58.889**	**R$ 59.584**	**R$ 60.287**	**R$ 60.998**	**R$ 297.959**
Pacientes com 9 a 24 meses de idade, DF e sem sintomas ou complicações (População 3)						
Cenário atual	----	----	----	----	----	----
Cenário proposto	R$ 45.150	R$ 45.683	R$ 46.222	R$ 46.767	R$ 47.319	R$ 231.141
Impacto orçamentário	**R$ 45.150**	**R$ 45.683**	**R$ 46.222**	**R$ 46.767**	**R$ 47.319**	**R$ 231.141**

Fonte: Elaboração própria.