

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

HIDROXIUREIA 100 e 1000 mg
para o tratamento de pacientes com doença falciforme com
pelo menos 9 meses de idade

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 do Ministério da Saúde.

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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patricia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

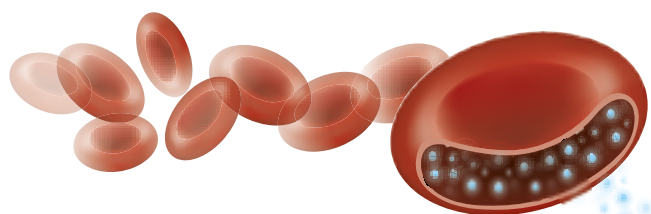
HIDROXIUREIA 100 e 1000 mg

para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade

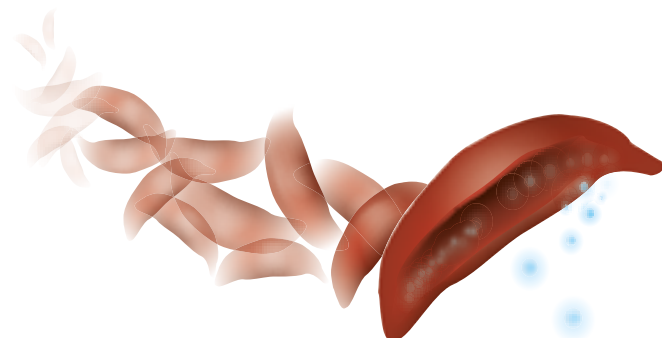
O que é a anemia falciforme?

A Doença Falciforme (DF) pode ser definida como um grupo de doenças hereditárias relacionadas a alterações na hemoglobina, proteína que, entre outras coisas, é responsável por levar oxigênio às células do corpo e também dá a coloração vermelha ao sangue. A hemoglobina A é um dos principais tipos de hemoglobina, correspondendo a cerca de 90% de toda a hemoglobina de um organismo humano adulto.

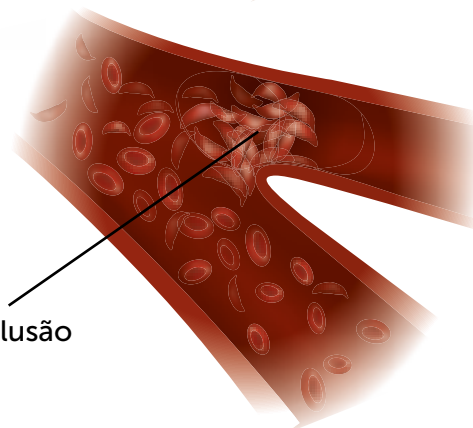
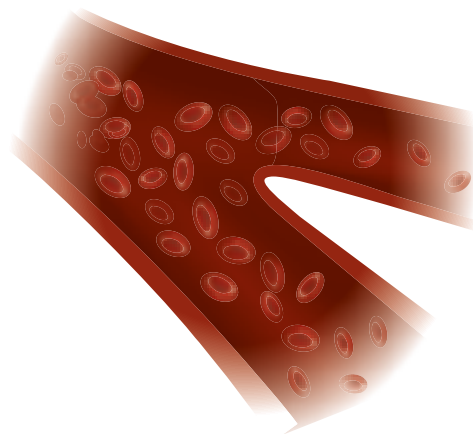
A DF é causada justamente por mutações genéticas que afetam a subunidade da hemoglobina A (Hb), de forma que, desse processo, é formada uma hemoglobina anormal: a hemoglobina S (HbS). A HbS leva à formação de células do sangue (hemácias) em formato de foice. Essas hemácias em forma de foice são rígidas e têm seu funcionamento prejudicado, estando, assim, no centro das manifestações clínicas agudas e crônicas da DF. Isso porque estão relacionadas à vasclusão, que é resultado de processos inflamatórios dos vasos sanguíneos que levam ao recrutamento de células de defesa às suas paredes internas, obstruindo-os.



hemoglobina normal



hemoglobina anormal



vasclusão

As vasoclusões ocasionam a maior parte dos sinais e sintomas da DF, tais como as crises de dor, síndrome torácica aguda – situação que ocorre quando a vasclusão atinge os pulmões, o que pode causar febre, respiração acelerada, tosse e forte dor no peito – e sequestro esplênico (retenção de hemácias no baço). Outras manifestações observadas são icterícia (coloração amarelada de pele, olhos e mucosa ligada ao mau funcionamento do fígado), dactilite (inflamação que gera inchaço nos dedos das mãos e dos pés); assim como morte do tecido ósseo por falta de fluxo sanguíneo, priapismo (ereção dolorosa e prolongada do pênis), feridas nas pernas, complicações renais e oculares, e até o acidente vascular cerebral.

Essas manifestações podem diminuir a qualidade e a expectativa de vida do paciente. Por isso, é fundamental o diagnóstico precoce da doença, que possibilita melhor acompanhar e iniciar o tratamento o mais antecipadamente possível.

Estima-se que, no Brasil, 4% da população brasileira têm traço falciforme, ou seja, receberam a mutação genética por parte de um dos pais e, por isso, não desenvolveram a doença. No entanto, podem transmiti-lo a seus filhos. Entre 2014 e 2020, verificou-se a existência 3,78 casos para cada 10 mil nascidos vivos. Sendo assim, entre 60 mil e 100 mil brasileiros possuem DF. Além disso, de acordo com o Sistema de Informações de Mortalidade do SUS nesse mesmo período (2014-2020), ocorreu mais de uma morte por dia em decorrência da doença no Brasil.

Como os pacientes com anemia falciforme são tratados no SUS?

A detecção de hemoglobinopatias foi estabelecida pela Portaria nº 822 do Ministério da Saúde, em 2001, no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal, por meio do teste do pezinho, por meio do qual é coletado sangue do recém-nascido para verificar a presença de diversas doenças, entre elas, a DF.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme (PCDT-DF) em sua versão vigente recomenda 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. São também necessários cuidados abrangentes ao longo da vida, a fim de diminuir a ocorrência de manifestações clínicas e aumentar a expectativa e a qualidade de vida do paciente.

A hidroxiureia atualmente é ofertada pelo SUS na forma de cápsula de 500 mg, que era a única apresentação disponível para comercialização no país até 2022. No entanto, para administrar doses inferiores a essa quantidade, é necessário diluir o conteúdo da cápsula em água, o que pode acarretar desperdício, erros de administração do medicamento e dificuldade de manipulação por parte dos usuários e cuidadores. De todo modo, o medicamento já é comercializado no país na apresentação de comprimidos revestidos de 100 e 1000 mg, o que pode facilitar o uso do medicamento nas quantidades necessárias de acordo com o peso do paciente.

Medicamento analisado: hidroxiureia

Foram submetidas duas demandas para a incorporação da hidroxiureia na forma de comprimidos de 100 e 1000 mg, a saber: a) uma demanda interna da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS), no contexto de atualização do PCDT-DF, com o objetivo de avaliar apenas o impacto orçamentário de uma possível incorporação da hidroxiureia nas concentrações de 100 e 1000 mg para o tratamento de indivíduos com pelo menos 9 meses de idade; b) uma demanda externa da Masters Speciality Pharma Ltda., que consiste na análise das evidências científicas e econômicas relacionadas à possível incorporação da hidroxiureia como comprimido de 100 e 1000 mg ao SUS para o tratamento de pessoas com doença falciforme a partir de 2 anos de idade.

A hidroxiureia atua no aumento da concentração de hemoglobina fetal (HbF), reduzindo a formação da hemoglobina anormal (HbS) e dificultando que as hemácias ganhem o formato de foice. Além disso, ela controla a destruição precoce de hemácias, diminui a produção de células de defesa e de coagulação, bem como a aderência das hemácias às paredes internas dos vasos sanguíneos. Todos esses fatores contribuem para minimizar o processo inflamatório e, conseqüentemente, a ocorrência de vasoclusões.

Quando se comparou os comprimidos de 1000 mg (divisíveis em quatro partes de 250 mg) às cápsulas de 500 mg em termos de sua absorção, metabolismo e excreção pelo corpo humano em adultos, não foram observadas diferenças significativas.

Os comprimidos de hidroxiureia de 100 e 1000 mg também foram comparados ao placebo (substância sem efeito terapêutico para a condição de saúde em questão). Nesse sentido, o uso de hidroxiureia em comprimido reduziu a frequência não só de eventos adversos relacionados à anemia falciforme, mas também de hospitalizações e crises de vasoclusão.

A comparação entre o uso de dose fixa com o de uso escalonável (isto é, com cálculo da dose conforme a necessidade específica do paciente) permitiu verificar que o uso escalonável contribuiu para a obtenção de maiores índices de hemoglobina fetal. Isso sugere que, com o escalonamento, houve melhor controle da doença sem repercussões significativas em termos de segurança do tratamento.

Além disso, o uso da hidroxiureia em comprimidos levou ao aumento dos níveis de hemoglobina, do tamanho das hemácias e à redução do número de células de defesa, as quais podem estar relacionadas à ocorrência de manifestações clínicas da DF. De acordo com os resultados obtidos, houve diminuição na quantidade média de crises vasoclusivas, de síndromes torácicas agudas e de hospitalizações a partir do uso de comprimidos, o que indica potencial benefício clínico do medicamento nesse formato específico.

Para a demanda interna, considerou-se que o medicamento já está disponível no SUS como apresentação de cápsula 500 mg, em termos de eficácia clínica, possui semelhança com as concentrações de 100 e de 1000 mg, portanto, não se realizou avaliação econômica. Já na demanda externa, sob a perspectiva econômica, foi comparada a forma em comprimido com a em cápsulas. Verificou-se que o uso de comprimidos corresponde ao acréscimo de R\$ 6.500,00 por ano de vida com qualidade e de R\$ 3.300,00 por crise evitada. Os dois valores são inferiores ao que foi estabelecido pela Conitec em relação ao custo do tratamento para a obtenção de um ano de vida com qualidade.

Com relação ao possível impacto da incorporação para os cofres públicos, na demanda interna, estima-se que, em cinco anos, os custos sejam de aproximadamente R\$ 395 milhões para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade e de R\$ 43 milhões para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos. Na demanda externa, viu-se que o valor pode chegar a, aproximadamente, R\$ 8 milhões no primeiro ano após a incorporação e a R\$ 20 milhões no quinto ano. Com isso, haveria um impacto orçamentário de cerca de R\$ 71 milhões ao longo de cinco anos.

Em síntese, tem-se que a incorporação de uso a hidroxiureia 100 mg e 1000 mg pode desencadear um impacto positivo em comparação com hidroxiureia 500 mg e com a hidroxiureia 500 mg associada ao cuidado padrão.

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 (uma complicação aguda grave com diminuição da concentração de hemoglobina, aumento na produção e maturação das hemácias e a aumento da dimensão do

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 vídeo da 16ª Reunião Extraordinária pode ser acessado [aqui](#)

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação ao SUS de comprimido de hidroxiureia de 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir de 9 meses de idade com o condicionante de até 25 kg de peso corporal; e a não incorporação da apresentação de 1000 mg de hidroxiureia. Esse tema foi discutido durante a 16ª Reunião Extraordinária da Comissão, realizada no dia 1º de novembro de 2023. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que os benefícios potenciais da forma de 1000 mg não eram suficientes para justificar o seu custo.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 61, durante 20 dias, no período de 26/12/2023 a 15/01/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 53 contribuições, sendo 41 técnico-científicas e 12 sobre experiência ou opinião. Todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à recomendação preliminar da Conitec. Entre os argumentos favoráveis à incorporação da hidroxiureia, no SUS, destacaram-se os benefícios clínicos da tecnologia, especialmente em termos de ganhos em sobrevida global, qualidade de vida dos pacientes, a ampliação do tratamento para a condição de saúde, a importância da disponibilidade de diferentes apresentações da tecnologia para o seu manejo posológico e para a adesão terapêutica, sobretudo, de pacientes pediátricos.

Nas contribuições técnico-científicas recebidas, não foram identificados elementos que justificassem novas análises de síntese clínica, avaliação econômica ou impacto orçamentário. Nas contribuições de experiência e opinião, a melhora da qualidade de vida, a comodidade posológica, o aumento dos níveis de hemoglobina, bem como a redução de internações hospitalares, de crises e de transfusões sanguíneas foram apontados como os efeitos positivos da tecnologia avaliada.

Sobre os efeitos negativos, houve alusão à dificuldade de acesso ao medicamento nas apresentações avaliadas e à ocorrência de eventos adversos, a exemplo de intolerância gástrica e de mielotoxicidade. A respeito de experiência com outras tecnologias para o tratamento de pacientes com anemia falciforme, os participantes citaram transfusões sanguíneas e medicamentos, mencionando melhora da qualidade de vida como efeito positivo e os eventos adversos e a dificuldade de prevenir crises como principais efeitos negativos. Diante do exposto, os resultados da consulta pública não alteraram o entendimento do comitê e a recomendação inicial da Conitec foi mantida.

Recomendação final da Conitec

A 126ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 1º e 2 de fevereiro de 2024. No dia 1º de fevereiro de 2024, o Comitê de Produtos e Procedimentos recomendou a incorporação da hidroxiureia 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e a não incorporação da hidroxiureia 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade. Manteve-se o entendimento do Comitê de que os prováveis benefícios auferidos pela utilização da forma de 1.000 mg não justificariam seus custos.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação da hidroxiureia 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e pela não incorporação da hidroxiureia 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).