



Brasília, DF | Novembro de 2024

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

### Deferiprona

para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme

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, Inovação e Complexo 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo,  
Campus Diadema (NATS Unifesp-D/NUD)

Andréa da Silva Dourado

Elene Paltrinieri Nardi

Felipe Mendes Delpino

Ísis Nalin Fernandes Nonato

Karen Kariny Gomes

Nadya Lie Fattori

Tiago V. Pereira

Daniela Oliveira de Melo

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Aline do Nascimento - 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

Adriana Prates

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

#### **Revisão**

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - 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 nº 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, Inovação e Complexo 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 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) 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 DGITS 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.

Tipo de Estudo	Descrição
<b>Revisão Sistemática com ou sem meta-análise</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Parecer Técnico-científico</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)</b>	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
<b>Análise de Impacto Orçamentário</b>	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

Versão preliminar

## TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Principais características dos quelantes de ferro para tratamento da sobrecarga de ferro .....	14
<b>Tabela 2</b> Impacto das terapias quelates de ferro na taxa de filtração glomerular e nível de creatinina publicados por Bhandari, et al. 2023 (47) .....	31
<b>Tabela 3.</b> Características do modelo de análise de custo-efetividade da deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme .....	38
<b>Tabela 4.</b> Custo médio anual da deferiprona, desferroxamina e deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro .	42
<b>Tabela 5.</b> Custo de pacientes no estado “sem terapia quelante” .....	42
<b>Tabela 6.</b> Resultados da análise de custo-utilidade da comparação da deferiprona com a desferroxamina e com o deferasirox .....	44
<b>Tabela 7.</b> Quantidade de usuários em uso de medicamento do CEAF para o tratamento da doença falciforme por ano, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde. ....	48
<b>Tabela 8.</b> Quantidade de usuários que utilizaram medicamentos do CEAF para o tratamento da doença falciforme por ano e que também utilizaram medicamentos do CEAF para sobrecarga de ferro, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde.....	48
<b>Tabela 9.</b> Média do custo anual com base nos preços de compra pública e peso da população por faixa etária e por sexo disponibilizado no IBGE.....	49
<b>Tabela 10.</b> Proporção de utilização de diferentes dosagens de acordo com a gravidade dos pacientes .....	50
<b>Tabela 11</b> Proporção de utilização dos quelantes de ferro e difusão da deferiprona entre 2025 e 2029 .....	50
<b>Tabela 12</b> Impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – demanda aferida .....	51
<b>Tabela 13.</b> Impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – método epidemiológico.....	52

## FIGURAS

<b>Figura 1</b> Meta-análise do desfecho ferritina sérica na comparação deferiprona vs desferroxamina em 52 semanas .....	26
<b>Figura 2.</b> Meta-análise dos eventos adversos gerais na comparação deferiprona vs desferroxamina .....	28
<b>Figura 3.</b> Meta-análise de descontinuação total na comparação deferiprona vs desferroxamina .....	30
<b>Figura 4.</b> Representação gráfica do modelo de Markov (vida toda) .....	40
<b>Figura 5.</b> Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre deferiprona e desferroxamina .....	44
<b>Figura 6.</b> Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre deferiprona e o deferasirox .....	45
<b>Figura 7.</b> Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para comparação entre deferiprona e desferroxamina .....	46
<b>Figura 8.</b> Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para comparação entre deferiprona e deferasirox..	46
<b>Figura 9.</b> Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – demanda aferida .....	52
<b>Figura 10.</b> Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – método epidemiológico .....	53

## SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO .....	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE .....	9
3	RESUMO EXECUTIVO .....	10
4	INTRODUÇÃO .....	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	12
4.2	Tratamento recomendado .....	13
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	14
5.1	Características gerais .....	14
5.2	Preço disponível para a tecnologia .....	16
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	17
6.1	Caracterização dos estudos incluídos .....	18
6.2	Avaliação da qualidade metodológica .....	22
6.3	Efeitos desejáveis da tecnologia .....	25
6.4	Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	28
6.5	Certeza geral das evidências .....	32
6.6	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	37
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	38
7.1	Avaliação econômica .....	38
7.2	Análise de impacto orçamentário .....	46
8	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS .....	53
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	54
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	55
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	57
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	58
13.	REFERÊNCIAS .....	59



## 1 APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação das evidências da deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Este Relatório de Recomendação foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da deferiprona para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 9

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** deferiprona comprimido de 500 mg.

**Indicação:** ampliação do uso para pacientes com doença falciforme que apresentam sobrecarga de ferro.

**Demandante:** Secretaria de Ciências, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

**Introdução:** A doença falciforme (DF) é caracterizada por um conjunto de hemoglobinopatias hereditárias causadas por mutações no gene da cadeia  $\beta$ -globina da hemoglobina. As principais complicações da doença incluem dor, doença cerebrovascular, retinopatia, doença pulmonar crônica e doença renal crônica. Como forma de prevenir ou minimizar os impactos das complicações associadas à doença falciforme, alguns pacientes são submetidos a transfusões sanguíneas. Entre os riscos mais comuns em pacientes submetidos transfusão sanguínea, está a sobrecarga de ferro transfusional. Esses pacientes devem ser monitorados em relação aos efeitos tardios da sobrecarga de ferro e, quando indicado, receber tratamento específico com medicamentos quelantes de ferro. No Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da sobrecarga de ferro, a deferiprona é indicada apenas para pacientes com talassemia maior e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização. Assim, a deferiprona não está indicada para aqueles pacientes que apresentam doença falciforme.

**Pergunta:** Qual a eficácia, a segurança e a custo-efetividade da deferiprona no tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme quando comparada à desferroxamina e ao deferasirox?

**Evidências clínicas:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais comparativos que avaliassem a eficácia, a segurança e a qualidade de vida da deferiprona em comparação as terapias quelantes atualmente disponíveis no SUS para pacientes com sobrecarga de ferro devido à doença falciforme (desferroxamina e deferasirox). Foram incluídos pacientes acima de 10 anos de idade, como indicado em bula e considerados, também, estudos que avaliassem a desferroxamina *versus* o deferasirox. Oito publicações foram selecionadas, referentes a 5 estudos: dois ECRS comparando a deferiprona com a desferroxamina, dois ECRS comparando o deferasirox com a desferroxamina e um estudo observacional. Na comparação direta entre a deferiprona e a desferroxamina, não foi encontrada diferença estatística nos desfechos de concentração de ferro no fígado (diferença nas médias ajustadas 0,40; IC 95%: -0,76 a 1,57) e na redução nos níveis de ferritina sérica (diferença nas médias ajustadas 129,05  $\mu\text{g/L}$  (IC95% -622 a 880)). Em relação aos desfechos de segurança, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois medicamentos para os desfechos de eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuações por todas as causas. Como não havia estudos que comparassem diretamente a deferiprona com o deferasirox, foi realizada meta-análise em rede. Embora esse tipo de análise forneça a interpretação em relação à probabilidade de ser superior ou inferior, podemos inferir que não houve diferenças importantes na comparação entre a deferiprona e o deferasirox nos desfechos de concentração de ferro no fígado e níveis de ferritina sérica. Também, não foram observadas diferenças entre os dois medicamentos nos eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuação por todas as causas.

**Avaliação econômica:** Foi realizada análise de custo-utilidade sob perspectiva do Sistema Único de Saúde, utilizando modelo de Markov com horizonte temporal considerando a expectativa de vida de pacientes com doença falciforme. A análise propôs a comparação da deferiprona e de alternativas farmacológicas disponíveis no SUS (desferroxamina e deferasirox) para o tratamento de indivíduos com sobrecarga de ferro na doença falciforme. A comparação com a desferroxamina apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.929.582,79 por anos de vida ganho ajustado por qualidade (AVAQ), devido a uma pequena perda de efetividade incremental e a uma redução importante no custo incremental no caso base. Na comparação com o deferasirox, a deferiprona esteve associada a uma pequena redução de efetividade e aumento de custos, com RCEI de - R\$ 1.201.840,17 por AVAQ. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstram que, na comparação entre deferiprona e desferroxamina, 36% dos casos a tecnologia se mostrou dominante (menor custo e maior efetividade), refletindo uma comparação sem importantes diferenças entre a efetividade e o custo substancialmente inferior da tecnologia em relação ao seu comparador. Por outro lado, em sua comparação com o deferasirox, a deferiprona foi dominada em mais da metade (65%) das simulações,

também demonstrando a aproximação de uma efetividade entre as tecnologias e um custo substancialmente superior da deferiprona.

**Análise de impacto orçamentário:** Foram construídos dois cenários, um baseado em dados do SABELS SUS (demanda aferida) e outro baseado em dados da literatura (método epidemiológico). O método de demanda aferida apresentou menor número de pacientes elegíveis em cinco anos, sendo que em 2025, estima-se um total de 2.330 pacientes com doença falciforme e sobrecarga de ferro. Considerando a difusão da deferiprona entre 5% e 25%, foi obtido um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 47 milhões em cinco anos pelo método de demanda aferida. No método epidemiológico, foi obtido um impacto de aproximadamente R\$ 84 milhões.

**Recomendações de agências internacionais de ATS:** A deferiprona possui recomendação de uso desde janeiro de 2023 para pacientes em tratamento de sobrecarga transfusional de ferro devido à doença falciforme ou outras anemias no *Canada's Drug Agency* – Canadá. A avaliação da utilização de deferiprona, desferroxamina e deferasirox para o tratamento da sobrecarga crônica de ferro foi interrompida pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) devido à falta de informações recebidas. O PBS (*The Pharmaceutical Benefits Scheme*) da Austrália é informado que estão disponíveis as apresentações em comprimido de 500mg e 1g, além da versão líquida de 100mg/ml. Não foram encontradas recomendações de uso para a deferiprona na *Scottish Medicines Consortium* (SMC).

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico para quelação de ferro em pacientes portadores de doença falciforme.

**Considerações finais:** Embora tenha sido elaborada uma revisão sistemática com estratégia de busca e critérios de elegibilidade abrangentes e bem definidos, as evidências disponíveis sobre o uso da deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme são escassas e provêm de ECRs com preocupações metodológicas e baixa certeza da evidência. A análise de custo-efetividade demonstrou que em comparação com a desferroxamina e com o deferasirox, a deferiprona é dominante em parte das simulações na comparação com a desferroxamina e dominada em mais da metade das simulações quando comparada ao deferasirox. O cenário de demanda aferida indicou um impacto orçamentário de R\$ 47 milhões em cinco anos, enquanto pelo método epidemiológico foi obtido um impacto orçamentário de R\$ 84 milhões em cinco anos.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 27/2024 esteve aberta de 16/05/2024 a 26/05/2024 e 12 pessoas se inscreveram. O participante relatou sua experiência com três medicamentos: desferroxamina, deferasirox e deferiprona, concluindo que considera a deferiprona superior por conta da administração cômoda e da ausência de eventos adversos.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião Ordinária do Conitec, realizada no dia 08 de novembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública (CP) com recomendação preliminar favorável à incorporação da deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme. Para a recomendação, considerou-se a deferiprona como uma alternativa terapêutica para pacientes intolerantes ao deferasirox, pacientes com comprometimento renal e aqueles que necessitam de terapia combinada.

## 4 INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença falciforme (DF) é caracterizada por um conjunto de hemoglobinopatias hereditárias causadas por mutações no gene da cadeia  $\beta$ -globina da hemoglobina. Diante dessa condição, ocorrem alterações nas propriedades físico-químicas da hemoglobina, resultando num processo chamado de falcização, onde os eritrócitos tendem a assumir uma anatomia em forma de foice, diminuindo a capacidade de transporte do oxigênio para os tecidos (1-3). As formas mais graves incluem a HbSS homozigótica, também conhecida como anemia falciforme, e a HbS/ $\beta^0$  talassemia. Outras formas conhecidas, as quais incluem condições heterozigóticas, são a hemoglobina C (HbS/C) e a  $\beta$ -talassemia (HbS/ $\beta^0$  talassemia ou HbS/ $\beta^+$  talassemia) (1-4). As principais complicações da doença falciforme incluem dor aguda e crônica, doença cerebrovascular, retinopatia, doença pulmonar crônica e doença renal crônica (3).

Como forma de prevenir ou minimizar os impactos das complicações associadas à doença falciforme, os pacientes não raramente são submetidos a transfusões sanguíneas. A indicação clínica para a terapia de transfusão varia de acordo com as complicações apresentadas pelos pacientes e pode ser intermitente, em cenários onde há manifestações de complicações agudas, ou crônica, quando é necessária para prevenir complicações mais recorrentes e evitar a progressão da DF (5-7).

Apesar de trazer benefícios, sobretudo na capacidade de melhorar o transporte de oxigênio, de prevenir a ocorrência de AVC e de síndrome torácica aguda, a terapia de transfusão sanguínea não é isenta de efeitos adversos (8-10). Entre os riscos mais comuns em pacientes submetidos ao procedimento, está a sobrecarga de ferro transfusional, também chamada de hemossiderose secundária, prevalente em indivíduos com DF que recebem transfusão crônica (6-10). O ferro proveniente do sangue transfundido contorna as vias normais de regulação do micronutriente, de forma que sua acumulação nos tecidos se torne patológica (11). Conseqüentemente, repetidas transfusões elevam os níveis de ferro, o qual não é removido por mecanismos fisiológicos e acumula-se inicialmente no fígado e, mais tarde, no coração e nos órgãos endócrinos, levando a complicações hepáticas, cardiomiopatias e endocrinopatias, embora as duas últimas sejam menos comuns em pacientes com DF (1-3, 12-15).

Globalmente, a DF afeta aproximadamente 250 milhões de pessoas, com uma estimativa de 90% dos casos ocorrendo em países de baixa e média renda (16). A maior prevalência é encontrada na África subsaariana, Índia, Oriente Médio e região do Mediterrâneo (17-19). Aproximadamente 300.000 bebês nascem globalmente com doença falciforme.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.12

Estima-se um nascimento anual de 400.000 bebês com o diagnóstico até 2050, com a maioria desses nascimentos ocorrendo na África subsaariana (20-22). Nos Estados Unidos, França e Reino Unido, é relatado que mais de 94% das pessoas nascidas com doença falciforme sobrevivem até a idade adulta (16).

No Brasil, o Ministério da Saúde relata a incidência do traço falciforme em 1:35 nascidos vivos e estima que, anualmente, nasçam 3.000 crianças com doença falciforme e outras 200.000 com traços da doença (23).

Considerando apenas os óbitos pela doença falciforme, a taxa de mortalidade no Brasil foi estimada em 0,25 por 100 mil habitantes e a idade média de óbitos foi de 32 anos (24). Durante a infância (1 a 9 anos), indivíduos com a doença possuíam um risco 30 vezes maior de vir a óbito em comparação com indivíduos sem a doença. Entre os 20 e 39 anos, o risco de morte foi 13 vezes maior em indivíduos com o agravo. Em pacientes com idade superior a 70 anos, o risco de morte foi semelhante entre os indivíduos com a doença falciforme e sem a doença (24).

## 4.2 Tratamento recomendado

A sobrecarga de ferro transfusional é uma das complicações a longo prazo e de origem não imunológica que se desenvolve em pacientes com DF. A prevenção tem-se dado, predominantemente, pela sugestão na escolha de transfusões na modalidade por troca, de forma automatizada, também chamadas de eritrocitaférese (25-30). Embora essa modalidade de transfusão ofereça o benefício de diminuir o risco de sobrecarga de ferro, sua utilização requer equipamento e equipe especializados, além de exigir acesso venoso permanente, o que consequentemente aumenta os custos do procedimento e pode proporcionar desconfortos aos pacientes (25-27, 31-34). Apesar do caráter preventivo, a eritrocitaférese ainda não constitui a primeira escolha na linha de tratamento da sobrecarga de ferro transfusional, principalmente devido à falta de ensaios clínicos conduzidos para avaliar sua efetividade em termos de prevenção e tratamento. À vista disso, a terapia com quelantes de ferro é indicada no tratamento para pacientes com diagnóstico de sobrecarga de ferro documentada (35, 36), devendo ser feita de forma individualizada, de acordo com as características de cada paciente.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Sobrecarga de Ferro vigente, publicado em 2018, prevê os quelantes de ferro disponíveis no mercado: desferroxamina (frasco-ampola de 500 mg), deferiprona (comprimidos de 500 mg) e deferasirox (comprimidos de 125, 250 e 500 mg).

Os pacientes incluídos no PCDT são aqueles que apresentam anemia crônica não ferropriva que requeiram transfusões sanguíneas regulares (mais de seis transfusões/ano) e apresentem ao menos uma das condições: ferritina

sérica acima de 1.000 ng/mL; biópsia hepática com concentração de ferro acima de 3,2 mg Fe/g de peso de fígado seco; ou ressonância magnética por T2 com sobrecarga cardíaca ou hepática de ferro. O deferasirox é indicado para pacientes com sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização. A deferiprona é indicada apenas para pacientes com talassemia maior e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização. Assim, a deferiprona não está indicada para aqueles pacientes que apresentam doença falciforme, justificando a submissão do medicamento para avaliação. Na **tabela 1**, são descritas as principais características dos quelantes de ferro: deferiprona, desferroxamina e deferasirox.

**Tabela 1.** Principais características dos quelantes de ferro para tratamento da sobrecarga de ferro

Propriedade	Deferiprona	Desferroxamina	Deferasirox
Via de administração	Oral	Subcutânea ou intravenosa	Oral
Via de excreção do ferro	Urinária	Urinária e fecal	Fecal
Meia vida de eliminação	2 a 3 horas	6 horas	8 a 16 horas
Dose usual	75 mg/kg/dia	25–40 mg/kg/dia	10–40 mg/kg/dia
Efeitos adversos comuns	Dor abdominal, vômitos, neutropenia, agranulocitose, anemia falciforme com crise, dores de cabeça, dor orofaríngea, náusea, gastrite, artralgia, dor nas extremidades, pirexia, aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina sanguínea e diminuição da contagem de plaquetas	Reações no local de injeção, dores de cabeça, surdez, zumbido, distúrbios respiratórios, náuseas, urticária, pirexia, retardo no crescimento, artralgia, mialgia e alterações ósseas	Dores de cabeça, surdez, diarreia, constipação, vômito, náusea, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, aumento de transaminases, erupção cutânea ( <i>rash</i> ), prurido, aumento de creatinina sérica e proteinúria

Fonte: autoria própria. Adaptado de: J.L. Kwiatkowski, A.R. Cohen, 2004; Hoffbrand *et al.*, 2012 (35, 36).

## 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Características gerais

A deferiprona é um quelante oral indicado, inicialmente, para o tratamento da sobrecarga transfusional de ferro decorrente das síndromes talassêmicas e foi recentemente aprovado como tratamento da sobrecarga de ferro em

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.14

pacientes adultos e pediátricos com doença falciforme e outras anemias (37). Seu mecanismo se deve a ação do quelante bidentado que se liga ao ferro na proporção de 3:1 molar, na qual elimina o complexo ferro-deferiprona pela urina (38).

Este medicamento possui aprovação para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) (39, 40). O Ferriprox® teve seu registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2002 (38), para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia major para os quais a terapia de quelação com a desferroxamina não é recomendada. Em 2021, foi aprovada a indicação de tratamento de sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme ou outras anemias. O medicamento é destinado para administração por via oral, indicado para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia major, doença falciforme ou outras anemias (38). Até o momento a única indústria detentora de registro da deferiprona em território nacional é a Chiesi Farmacêutica LTDA. A descrição da tecnologia está no **quadro 1**.

**Quadro 1** Descrição com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Deferiprona
<b>Nomes comerciais</b>	Ferriprox®
<b>Apresentação</b>	Comprimido revestido 500mg
<b>Fabricantes</b>	Chiesi Farmacêutica LTDA
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Uso adulto e pediátrico a partir de 10 anos – tratamento de sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme ou outras anemias e em monoterapia ou combinação com outros quelantes para o tratamento de sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia major
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme acima de 10 anos
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Deve ser feito por via oral. A quantidade a ser tomada depende do peso do paciente, receitando-se tomar em três doses: a primeira pela manhã, a segunda ao almoço e a terceira à noite. Não é necessário tomar a medicação com alimento. <b>Uso em adultos e crianças a partir de 10 anos:</b> a dose diária recomendada é de 75mg/kg peso corpóreo, por via oral, sendo administrado 25mg/kg a cada 8 horas (3 vezes ao dia). Uma dose superior a 100mg/kg/dia não é recomendado devido ao risco potencial do aumento das reações adversas. Se faz necessário o monitoramento das concentrações de ferro a cada dois a três meses para avaliação de ajuste de dose. <b>Crianças de 0 a 10 anos:</b> existem poucos dados disponíveis para o uso de deferiprona para idades entre 6 a 10 anos. Para idades inferiores a 6 anos não existem estudos, caso necessário o uso, realizá-lo com cautela.
<b>Contraindicações</b>	O medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou qualquer um dos excipientes; histórico de neutropenia e/ou agranulocitose; grávidas e lactantes. Como não se conhece o mecanismo da neutropenia induzida por deferiprona, não deve ser tomado concomitantemente com medicamentos que se saiba estar associado com neutropenia ou que possa causar agranulocitose (ex.:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 15

	interferona, cloranfenicol, clozapina, aminopirina, fenilbutazona, hidroxiureia e associação trimetoprima/sulfametoxazol).
Cuidados e precauções	As informações disponíveis para o uso de deferiprona são limitadas para as idades de 10 a 6 anos e não existem estudos para idades inferiores a 6 anos, caso necessário o uso, realiza-lo com muita cautela. <b>Neutropenia/Agranulocitose:</b> o uso deste medicamento pode causar neutropenia, chegando inclusive a estados de agranulocitose, portanto aconselha-se a realização de exames laboratoriais semanais para monitoramento. Em caso de neutropenia/agranulocitose deve-se interromper imediatamente o uso de deferiprona e todos os medicamentos com potencial para causar neutropenia/agranulocitose. <b>Pacientes HIV positivos ou imunodeprimidos:</b> a deferiprona pode causar redução nas células de defesa do sangue, portanto o uso em pacientes com esses quadros deve ser feito somente se os benefícios potenciais superarem os riscos. <b>Carcinogenicidade/mutagenicidade:</b> devido aos resultados de genotoxicidade, o potencial carcinogênico da deferiprona não pode ser desconsiderado. <b>Concentração de Zn<sup>+2</sup> plasmático:</b> é recomendado o monitoramento e em caso de deficiência, sua suplementação é aconselhável. <b>Insuficiência renal ou hepática:</b> não existem dados disponíveis, entretanto devido ao seu mecanismo de metabolização/excreção, pode haver um risco aumentado de complicações em pacientes com função hepática/renal comprometidas. <b>Descoloração da urina:</b> a urina pode apresentar uma cor castanha avermelhada, devido à eliminação do complexo ferro-deferiprona. <b>Doenças neurológicas:</b> alterações neurológicas foram observadas em crianças tratadas, o uso deve ser interrompido se forem observados distúrbios neurológicos. <b>Uso combinado com outros quelantes de ferro:</b> o uso da terapia combinada deve ser considerado caso a caso, a resposta a terapia deve ser avaliada e monitorada constantemente. Dados limitados estão disponíveis sobre o uso combinado de deferiprona e deferasirox, deve-se ter cuidado ao considerar essa combinação devido ao potencial de causar agranulocitose. <b>Uso na gravidez e lactação:</b> mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez, devido às propriedades clastogênicas e teratogênicas do medicamento. Não deve ser utilizado pelas lactantes, pois não se sabe se a deferiprona é excretada no leite humano.
Eventos adversos	As principais reações adversas observadas são: dor abdominal, vômitos, neutropenia, agranulocitose, anemia falciforme com crise, dor de cabeça, dor orofaríngea, náusea, gastrite, artralgia, dor nas extremidades, piroxia, aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina sanguínea e diminuição da contagem de plaquetas.
Patente	-

Fonte: bula do medicamento (38).

## 5.2 Preço disponível para a tecnologia

O **quadro 2** descreve os preços tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.16



## Quadro 2 Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%*	Preço praticado em compras públicas**
Deferiprona 500mg comprimido revestido – Frasco plástico opaco com 100 comprimidos	R\$ 1.404,39	R\$1.005,00***

Fonte: \*Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - acesso em 06/06/2024 (41). \*\*Banco de Preços em Saúde – acesso em 07/06/2024 (42). \*\*\*Considerado valor unitário da compra pública (R\$10,05) para um frasco de 100 comprimidos.

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para guiar o desenvolvimento desse relatório no âmbito do SUS, foi utilizada a seguinte pergunta estruturada no **Quadro 3**. Pode ser apresentada como: “Qual a eficácia, a efetividade e a segurança da deferiprona no tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme quando comparada à desferroxamina e ao deferasirox?”

### Quadro 3 Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos])

População	Pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos, de ambos os sexos, com doença falciforme e sobrecarga de ferro.
Intervenção (tecnologia)	Deferiprona
Comparador	Desferroxamina e deferasirox.
Desfechos (outcomes)	<b>Primários:</b> (i) Mortalidade; (ii) Redução do dano no fígado (fibrose hepática) (iii) Redução do dano no coração (insuficiência cardíaca); (iv) Eventos adversos graves; <b>Secundários:</b> (i) Redução da sobrecarga de ferro (concentração de ferro no fígado e no coração e níveis de ferritina sérica); (ii) Qualidade de vida; (iii) Eventos adversos (gerais e descontinuação por eventos adverso).
Delineamento de estudo	Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais comparativos.

Fonte: autoria própria.

**Os critérios de inclusão foram:** (a) Tipos de participante: Pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos, de ambos os sexos, com doença falciforme e sobrecarga de ferro; (b) Intervenção: deferiprona; (c) Comparador: desferroxamina e deferasirox; (d) Tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos; (e) Desfechos: Mortalidade, insuficiência cardíaca, fibrose hepática, redução da sobrecarga de ferro (concentração de ferro no fígado e no coração e níveis de ferritina sérica), segurança (efeitos adversos ao tratamento) e qualidade de vida. **Os critérios de exclusão, foram:** (a) estudos que utilizaram doses não aprovadas em bula de acordo com a faixa etária dos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 17

pacientes incluídos; **(b)** estudos que incluíssem mais de 20% de pacientes com outras condições que não a doença falciforme e não fosse possível analisá-los de forma distinta; **(c)** estudos observacionais sem comparadores; e **(d)** Publicações que não estivessem em português, inglês ou espanhol.

Para a condução de uma comparação indireta, foram considerados, também, estudos que avaliassem o deferasirox *versus* desferroxamina.

Foi realizada uma revisão sistemática sobre o tratamento da sobrecarga na doença falciforme com a deferiprona, o deferasirox e a desferroxamina. Com base na pergunta PICO definida, foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE e LILACS (via BVS). A busca foi conduzida em 10 de julho de 2024, sem restrições para comparadores, desfechos e tipos de estudo. O **quadro 3 do anexo 1** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para este PTC e o número de publicações encontradas em cada uma das bases.

Foram identificados 713 registros e após o processo de elegibilidade foram incluídas 8 publicações referentes a 5 estudos, sendo eles: 1 ensaio clínico de não inferioridade, 1 ensaio clínico randomizado, 2 ensaios clínicos randomizados de fase II e 4 resumos de congresso. No anexo 1, estão os resultados do processo de elegibilidade (**Anexo 1 – figura 12**) e as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão (**Anexo 1 – quadro 4**).

## 6.1 Caracterização dos estudos incluídos

Após a busca abrangente na literatura científica, foram incluídos, ao todo, 8 publicações referentes a 5 estudos, sendo dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam a deferiprona *versus* a desferroxamina, dois ECRs que compararam o deferasirox *versus* a desferroxamina e um estudo observacional que incluiu as três intervenções. Não foram encontrados nenhum ECR que comparasse a deferiprona *versus* o deferasirox. Duas das publicações eram resumos dos estudos de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (43) e Vichinsky *et al.*, (2013) (44). No **Quadro 4** são apresentadas as principais características dos estudos incluídos.

Apenas o estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (43) incluiu pacientes com DF separados por grau de severidade da sobrecarga de ferro, sendo a menos severa aquela cujos pacientes apresentassem absorção de ferro transfusional  $\leq 0,3$  mg/kg/dia, LIC menor que 15 mg Fe/g de peso de fígado seco, ressonância magnética cardíaca (T2\*)  $> 20$  ms e nível de ferritina sérica  $< 2500$   $\mu$ g/L. Os pacientes que não se enquadraram nesses critérios foram considerados como tendo sobrecarga de ferro mais severa. Os outros ECRs (n=3) não incluíram pacientes por gravidade da DF ou da sobrecarga de

ferro (44-46). O estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (43) incluiu pacientes com DF (82,9%) e outras anemias (17,1%), porém a análise dos dados para os desfechos de eficácia foi feita e apresentada para a subpopulação com DF.

Dentre os ECRs incluídos na revisão (n=4), três incluíram crianças, adolescentes e adultos, numa faixa de 2 a 59 anos (43, 44, 46) e um deles incluiu adolescentes (a partir de 13 anos) e adultos (45). Em relação ao tempo de seguimento dos pacientes, um estudo acompanhou os pacientes por até 24 semanas (44), dois estudos por até 52 semanas (43, 46), um estudo por até 168 semanas (47) e um por até 260 semanas (45).

Não foram encontrados estudos que avaliassem a redução do dano no fígado, como fibrose hepática, ou no coração, como insuficiência cardíaca. Os desfechos estiveram relacionados à avaliação dos preditores dos danos: concentração de ferro no fígado, concentração do ferro no coração e níveis da ferritina sérica. Ainda, apenas o estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (43) avaliou o desfecho de qualidade de vida dos pacientes.

Devido à ausência de estudos que comparassem a deferiprona com o deferassirox, foi realizada meta-análise em rede para se obter as comparações indiretas entre esses medicamentos para os desfechos: concentração de ferro no fígado, níveis da ferritina sérica e desfechos de segurança. Para todos os outros desfechos, não foi possível realizar comparação indireta, uma vez que os estudos que compararam o deferassirox com a desferroxamina não os avaliaram.

Na comparação entre a deferiprona e a desferroxamina, optou-se por relatar os resultados dos estudos *head-to-head*, publicados por Calvaruso *et al.*, 2014 (45) e Kwiatkowski, *et al.* 2022 (43), uma vez que havia poucos estudos com um número pequeno de pacientes e por ter sido observados problemas de transitividade da rede na comparação indireta. Os seguintes desfechos foram avaliados na comparação direta: concentração de ferro no fígado, concentração de ferro no coração, níveis séricos da ferritina e qualidade de vida.

O estudo publicado por Bhandari *et al.*, (2023) (47), trata-se de um resumo de congresso sobre um estudo de coorte com dados de mundo real que comparou os três quelantes de ferro disponíveis no mercado brasileiro (deferiprona, deferassirox e desferroxamina) para desfechos de segurança de função renal.

Os detalhes das metodologias aplicadas para cada análise estão descritos no **anexo 1**, assim como todos os resultados da comparação indireta.

**Quadro 4.** Principais características dos estudos incluídos

Autor, ano	Desenho	Critérios de inclusão	População	Tempo de seguimento	Deferiprona		Desferroxamina		Desfechos avaliados
					N randomizado, idade, sexo	Dose, período	N randomizado, idade, sexo	Dose, período	
<b>Calvaruso, 2014 (45)</b>	Ensaio clínico randomizado	Níveis de ferritina sérica entre 800 e 3000 µg/L e idade maior que 13 anos	Pacientes com doença falciforme	260 semanas	30 pacientes, a partir de 13 anos, (média: 36,4 anos; desvio padrão: 13,92) ambos os sexos	25 mg/kg, três vezes ao dia	30 pacientes, a partir de 13 anos, (média: 35,83 anos; desvio padrão: 11,56), ambos os sexos	50 mg/kg, uma vez ao dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudança nos níveis de ferritina sérica,</li> <li>- Eventos adversos gerais,</li> <li>- Descontinuação por eventos adversos</li> </ul>
<b>Kwiatkowski, 2022 (43)</b>	Ensaio clínico de não inferioridade	Sexo masculino e feminino com 2 anos ou mais; Diagnóstico de DF ou anemia dependente de transfusão; LIC basal superior a 7 mg Fe/g de peso de fígado seco; Pacientes que tivessem recebido pelo menos 20 transfusões de sangue, incluindo pelo menos uma por ano nos 2 anos anteriores, e com uma necessidade esperada de transfusões de sangue para continuar durante o estudo	Pacientes com doença falciforme e outras anemias	52 semanas	152 pacientes, idade entre 3 e 59 anos (média: 16,9 anos; desvio padrão: 10,2), de ambos os sexos	25 ou 33 mg/kg, três vezes ao dia	76 pacientes, idade 4 e 40 anos (média: 16,9 anos; desvio padrão: 8,5), de ambos os sexos	20 ou 40 mg/kg (crianças) e 40 ou 50 mg/kg (adultos), uma vez ao dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudança na concentração de ferro hepático,</li> <li>- Mudança nos níveis de ferritina sérica,</li> <li>- Mudança na concentração de ferro cardíaco,</li> <li>- Qualidade de vida,</li> <li>- Eventos adversos gerais, graves e descontinuação por eventos adversos</li> </ul>
Autor, ano	Desenho	Critérios de inclusão	População	Tempo de seguimento	Deferasirox	Desferroxamina	Desfechos avaliados		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 20

Autor, ano	Desenho	Critérios de inclusão	População	Tempo de seguimento	Medicamentos avaliados	Desfechos avaliados
Vichinsky, 2007 (46)	Ensaio clínico de fase II	Diagnóstico de DF, 2 anos ou mais e sobrecarga de ferro transfusional	Pacientes com doença falciforme	52 semanas	Deferiprona: 67 pacientes Desferroxamina: 225 pacientes, Deferasirox: 1237 pacientes	- Taxa de filtração glomerular (TFGe) - Níveis de creatinina sérica - desenvolveram insuficiência renal (TFGe <60 mL/min/1,73m2)
Vichinsky, 2013 (44)	Ensaio clínico de fase II	Diagnóstico de DF, 2 anos ou mais, níveis de ferritina sérica >1000 µg/L, peso corporal >10 kg e sobrecarga de ferro transfusional, definida por: recebimento de >120 mL/kg de concentrado de hemácias ou equivalente, LIC >7 mg Fe/g de peso de fígado seco	Pacientes com doença falciforme	24 semanas	Deferiprona: 67 pacientes Desferroxamina: 225 pacientes, Deferasirox: 1237 pacientes	- Mudança nos níveis de ferritina sérica - Eventos adversos graves
Vichinsky, 2007 (46)	Ensaio clínico de fase II	Diagnóstico de DF, 2 anos ou mais e sobrecarga de ferro transfusional	Pacientes com doença falciforme	52 semanas	Deferiprona: 67 pacientes Desferroxamina: 225 pacientes, Deferasirox: 1237 pacientes	- Mudança na concentração de ferro hepático, - Eventos adversos graves, - Eventos adversos gerais, - Descontinuação por eventos adversos
Vichinsky, 2013 (44)	Ensaio clínico de fase II	Diagnóstico de DF, 2 anos ou mais, níveis de ferritina sérica >1000 µg/L, peso corporal >10 kg e sobrecarga de ferro transfusional, definida por: recebimento de >120 mL/kg de concentrado de hemácias ou equivalente, LIC >7 mg Fe/g de peso de fígado seco	Pacientes com doença falciforme	24 semanas	Deferiprona: 67 pacientes Desferroxamina: 225 pacientes, Deferasirox: 1237 pacientes	- Mudança na concentração de ferro hepático, - Eventos adversos graves, - Eventos adversos gerais, - Descontinuação por eventos adversos
Bhandari, 2023 (47)	Estudo observacional retrospectivo	NI	Pacientes com doença falciforme (n=1510) e outras anemias (n=17)	104 semanas	Deferiprona: 67 pacientes Desferroxamina: 225 pacientes, Deferasirox: 1237 pacientes	- Taxa de filtração glomerular (TFGe) - Níveis de creatinina sérica - desenvolveram insuficiência renal (TFGe <60 mL/min/1,73m2)

NI: não informado. NA: não se aplica.

Fonte: autoria própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.21

## 6.2 Avaliação da qualidade metodológica

Para os ECRs incluídos, foi realizada avaliação do risco de viés utilizando o instrumento validado da Cochrane (Rob 2.0) (48). O estudo observacional foi avaliado (49) e apresentou preocupações quanto a seleção da coorte de pacientes, presença do desfecho de interesse no início do seguimento, controle para fatores de confusão, e perda de seguimento dos pacientes. Foi um estudo de coorte que acompanhou pacientes com DF e outras anemias, comparando os três quelantes de ferro disponíveis no mercado brasileiro (deferiprona, desferroxamina e deferasirox) para desfechos de segurança.

A avaliação da qualidade metodológica foi feita por dois revisores independentes e as discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores. Nos **quadros 5**, estão os resultados das avaliações para os dois estudos que avaliaram a deferiprona versus a desferroxamina e, no **quadro 6**, os dois estudos que avaliaram a deferiprona versus o deferasirox. Considerando todos os desfechos avaliados nos estudos, os ECRs apresentaram alguns problemas relativos ao processo de randomização, alocação de sigilo, ausência de cegamento, ausência de protocolo ou alterações no protocolo e dados faltantes do desfecho, o que contribuiu para o aumento do risco de viés.

O estudo observacional retrospectivo publicado por Bhandari, et al. 2023 (47) trata-se de um resumo de congresso. O texto completo não foi identificado, impossibilitando a aplicação das ferramentas para a avaliação do risco de viés.

No **anexo 1 (Quadros 7 e 8)**, estão mais detalhes da avaliação do risco de viés de cada estudo.

**Quadro 5** Avaliação da qualidade metodológica em estudos randomizados que comparam a deferiprona e a desferroxamina

	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
Deferiprona vs. Desferroxamina						
Mudança nos níveis de ferritina sérica (até 52 semanas)						
Kwiatkowski, 2022 (43)	Alto Risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Alto risco
Calvaruso, 2014 (45)	Baixo Risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.22

Mudança na concentração de ferro hepático (até 52 semanas)						
Kwiatkowski, 2022 (43)	Alto Risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Alto risco
Mudança na concentração de ferro cardíaco (até 52 semanas)						
Kwiatkowski, 2022 (43)	Alto Risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Alto risco
Eventos adversos gerais (até 52 semanas)						
Kwiatkowski, 2022 (43)	Alto Risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto risco
Eventos adversos gerais (até 260 semanas)						
Calvaruso, 2014 (45)	Baixo Risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Eventos adversos graves (até 52 semanas)						
Kwiatkowski, 2022 (43)	Alto Risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto risco
Descontinuação por eventos adversos						
Kwiatkowski, 2022 (43)	Alto Risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Alto risco
Descontinuação por todas as causas						
Calvaruso, 2014 (45)	Baixo Risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Qualidade de vida						
Kwiatkowski, 2022 (43)	Alto Risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Alto risco
Mortalidade						
Calvaruso, 2014 (45)	Baixo Risco	Algumas preocupações	Alto Risco	Baixo Risco	Algumas preocupações	Alto risco

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.23

**Quadro 6** Avaliação da qualidade metodológica em estudos randomizados que comparam o deferasirox e a desferroxamina

	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
<b>Deferasirox vs. Desferroxamina</b>						
Mudança nos níveis de ferritina sérica (até 52 semanas)						
Vichinsky, 2007 (46)	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Mudança nos níveis de ferritina sérica (até 24 semanas)						
Vichinsky, 2013 (44)	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Mudança na concentração de ferro hepático (até 52 semanas)						
Vichinsky, 2007 (46)	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Eventos adversos gerais (até 24 semanas)						
Vichinsky, 2013 (44)	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Eventos adversos graves (até 52 semanas)						
Vichinsky, 2007 (46)	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Eventos adversos graves (até 24 semanas)						
Vichinsky, 2013 (44)	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Descontinuação por eventos adversos						
Vichinsky, 2013 (44)	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Descontinuação por todas as causas						
Vichinsky, 2007 (46)	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.24



## 6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

### Concentração de ferro no fígado

#### - Deferiprona *versus* desferroxamina:

Foi encontrado apenas um estudo que avaliou o efeito da deferiprona, em comparação à desferroxamina, na concentração de ferro no fígado. No estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (43), o grupo deferiprona apresentou uma redução na concentração de ferro no fígado (LIC) de 2,60 mg Fe/g de peso de fígado seco comparado a uma redução de 3,35 mg Fe/g de peso de fígado seco no grupo tratado com desferroxamina na semana 52. Apesar de ter sido observada uma ligeira vantagem no grupo tratado com desferroxamina, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos: diferença média 0,74 mg Fe/g de peso de fígado seco (IC95% -0,46 a 1,95), demonstrando a não inferioridade da deferiprona em relação à desferroxamina.

#### - Comparação indireta (deferiprona *versus* deferasirox):

Na comparação indireta, foram incluídos um estudo que avaliou a deferiprona *versus* a desferroxamina e um estudo que avaliou o deferasirox *versus* a desferroxamina. Na comparação indireta da deferiprona *versus* a desferroxamina, a diferença média sumária encontrada foi de 0,96 de Fe/g (ICr 95%: -2,10 a 4,05). O deferasirox teve probabilidade de superioridade de 73% em comparação a deferiprona. Apesar disso, probabilidades a posteriori abaixo de 99% foram consideradas como não fornecendo evidência robusta de superioridade. Todas as comparações realizadas e o rank entre os três medicamentos estão descritos no **anexo 1**.

### Concentração de ferro no coração

#### - Comparação direta (deferiprona *versus* desferroxamina):

No estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (43), o ferro cardíaco foi avaliado por ressonância magnética cardíaca T2\* em 52 semanas em relação aos dados basais. O T2\* é uma medida de relaxamento transversal nas imagens por RM. Quando o ferro se acumula nos tecidos, ele influencia o comportamento do campo magnético local e acelera o processo de relaxamento. Esse tempo de relaxamento é medido em milissegundos (ms) e serve como um indicador indireto da quantidade de ferro presente no tecido cardíaco, sendo que T2\* mais curtos se relacionam a um elevado conteúdo de

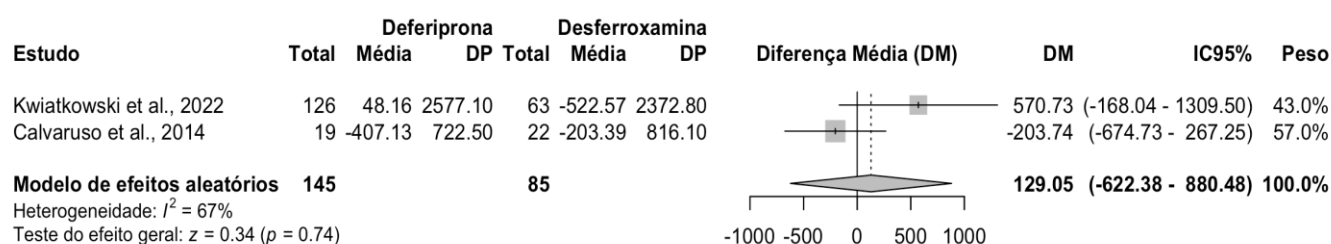
ferro (50). A alteração média na ressonância magnética cardíaca T2\* transformada em logaritmo (ms) do grupo deferiprona foi de -0,003 ms (IC95% -0,038 a 0,032) ms e do grupo desferroxamina foi de 0,013 ms (IC95% -0,060 a 0,034), com diferença média de -0,017 (IC 95% -0,069 a 0,036). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, demonstrando a não inferioridade da deferiprona em relação ao comparador. Importante destacar que alguns *guidelines*, como o da *American Society of Hematology*, falam que valores abaixo de 20 ms são considerados anormais e a média dos valores médios do grupo da deferiprona era de 32,99 ms e da desferroxamina era de 33,35 ms (51).

Não foram identificados estudos que avaliassem o efeito do deferasirox na concentração de ferro no coração, impossibilitando a comparação indireta com a deferiprona.

## Redução nos níveis de ferritina sérica

### - Deferiprona versus desferroxamina:

Foi realizada uma meta-análise da redução da concentração da ferritina sérica em relação ao valor basal em um ano de tratamento. Foram incluídos dois estudos (43, 45), totalizando 145 pacientes no grupo que recebeu a deferiprona e 85 que recebeu a desferroxamina. A diferença média da comparação entre os dois grupos foi de 129,05 µg/L (IC95% -622,38 a 880,48). Na análise, houve evidência de heterogeneidade estatística:  $I^2 = 67\%$ , com a média de um dos estudos favorecendo a deferiprona (maior redução da ferritina sérica) e o outro estudo favorecendo a desferroxamina (**Figura 1**).



**Figura 1** Meta-análise do desfecho ferritina sérica na comparação deferiprona vs desferroxamina em 52 semanas

DM: diferença média; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

A redução da ferritina sérica após o primeiro ano foi avaliada apenas pelo estudo do Calvaruso *et al.*, (2014) (45). No segundo ano, a diferença da média entre a redução da ferritina sérica do grupo da deferiprona e do grupo desferroxamina foi de 262,65 (IC95% -272,94 a 798,24), no terceiro ano de -261,68 (IC95% -771,08 a 247,72), no quarto

ano de -354,14 (IC95% -859,84 a 151,56) e no quinto ano de -352,95 (IC95% -997,76 a 291,85). Em nenhuma das avaliações, houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

#### - Comparação indireta (deferiprona *versus* deferasirox):

Na comparação indireta, foram incluídos dois estudos que avaliaram a deferiprona *versus* a desferroxamina e dois estudos que avaliaram o deferasirox *versus* a desferroxamina na redução dos níveis de ferritina sérica. Na comparação deferiprona *versus* o deferasirox, a diferença média sumária encontrada foi de -436,25 µg/L (ICr: -957,21 a 83,50). A deferiprona teve probabilidade de superioridade de 95% em comparação ao deferasirox. Apesar disso, probabilidades a posteriori abaixo de 99% foram consideradas como não fornecendo evidência robusta de superioridade. Todas as comparações realizadas e o rank entre os três medicamentos estão descritos no **anexo 1**.

### Qualidade de vida

#### - Deferiprona *versus* desferroxamina:

O único estudo que avaliou a qualidade de vida foi o Kwiatkowski *et al.*, (2022) (43), utilizando dois instrumentos, o 36-item Short Form (SF-36) e Child Health Questionnaire–Parent Form 50 (CHQ-PF50) para adultos e pais/responsáveis, respectivamente. Os autores relataram que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tratado com deferiprona e com desferroxamina em nenhuma das comparações para a população ITT ou a subpopulação com doença falciforme na avaliação em um ano. No entanto, os dados de *baseline* não são relatados pelos autores, não sendo possível a avaliação da melhora da qualidade de vida ao longo do estudo. Além disso, os resultados em um ano não são relatados especificamente para a população com doença falciforme.

Não foram identificados estudos que avaliassem o efeito do deferasirox na qualidade de vida de pacientes com doença falciforme, impossibilitando a comparação indireta com a deferiprona.

### Sobrevida em cinco anos

No estudo de Calvaruso *et al.* (2014) (45), foi avaliada a mortalidade em cinco anos daqueles pacientes recebendo deferiprona *versus* desferroxamina. A análise de intenção de tratar não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos deferiprona e desferroxamina ( $p = 0,38$ ), com aproximação do hazard ratio de 0,49 (IC95% 0,10 a 2,42).

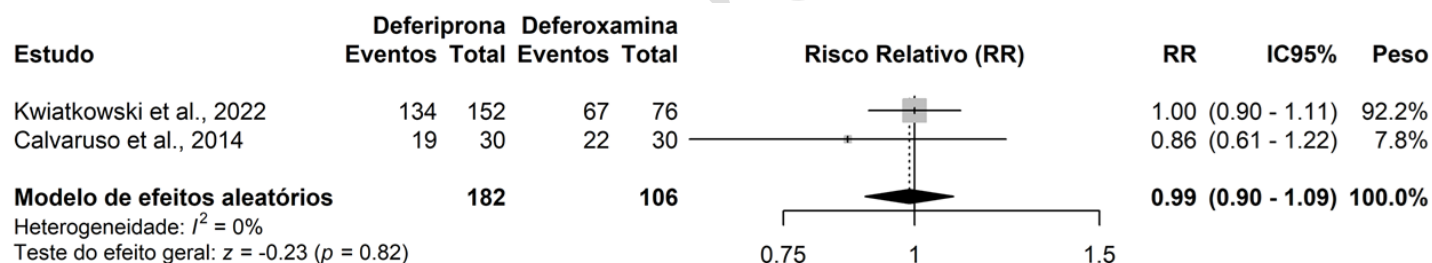
Não foram identificados estudos que avaliassem o efeito do deferassirox na mortalidade de pacientes com doença falciforme, impossibilitando a comparação indireta com a deferiprona.

## 6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Eventos adversos gerais

#### - Deferiprona versus desferroxamina:

A meta-análise de eventos adversos gerais incluiu 288 pacientes, sendo 182 no grupo tratado com deferiprona e 106 no grupo tratado com desferroxamina. O estudo do Calvaruso *et al.*, (2014) (45) apresentou o maior tempo de seguimento, com 260 semanas, enquanto no outro estudo o tempo foi de 52 semanas. Após o tratamento, a análise mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de eventos adversos gerais entre os tratamentos (Risco Relativo - RR 0,99; IC95% 0,90 a 1,09;  $p = 0,82$ ), com uma heterogeneidade de 0% entre os estudos (Figura 2).



**Figura 2.** Meta-análise dos eventos adversos gerais na comparação deferiprona vs desferroxamina

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

#### - Comparação indireta (deferiprona versus deferassirox):

No total, 84,1% dos pacientes que receberam a deferiprona apresentaram algum evento adverso (2 estudos), assim como 87,0% no grupo tratado com desferroxamina (3 estudos) e 81,5% no grupo tratado com deferassirox (1 estudo).

Na comparação indireta da deferiprona *versus* o deferassirox, o risco relativo de apresentar eventos adversos foi de 1,21 (ICr 95%: 0,96 a 1,30;  $\text{Pr}(\text{RR}<1.0) = 6,9\%$ ). Isso quer dizer que o deferassirox foi associado a uma probabilidade de

superioridade quando comparado à deferiprona de 93,1%. Apesar disso, probabilidades a posteriori abaixo de 99% foram consideradas como não fornecendo evidência robusta de superioridade. Todas as comparações realizadas e o rank entre os três medicamentos estão descritos no **anexo 1**.

## Eventos adversos graves

### - Comparação direta (deferiprona versus desferroxamina):

Somente o estudo do Kwiatkowski *et al.*, (2022) (43) avaliou o desfecho de eventos adversos graves. No grupo deferiprona, houve 40 eventos (26,3%), enquanto no grupo desferroxamina foram observados 14 eventos (18,4%), ao longo das 52 semanas de acompanhamento com RR de 1,43 (IC95% 0,83 a 2,46). Os eventos adversos graves mais frequente foi a crise falciforme (n=16; 10,5% dos pacientes recebendo a deferiprona versus n=4; 5,3%, pacientes recebendo a deferoxamina), seguida por pirexia (n=5; 3,3% versus n=3; 3,9%, respectivamente), neutropenia (n=4; 2,6% versus n=1; 1,3%), dor abdominal (n=3; 2,0% versus n=1; 1,3%) e síndrome torácica aguda (n=3; 2,0% versus n=0; 0,0%).

### - Comparação indireta (deferiprona versus deferasirox):

No total, ocorreram 26,3% de eventos adversos graves no grupo tratado com deferiprona (1 estudo), 22,6% no grupo tratado com desferroxamina (3 estudos) e 23,2% no grupo tratado com deferasirox (2 estudos).

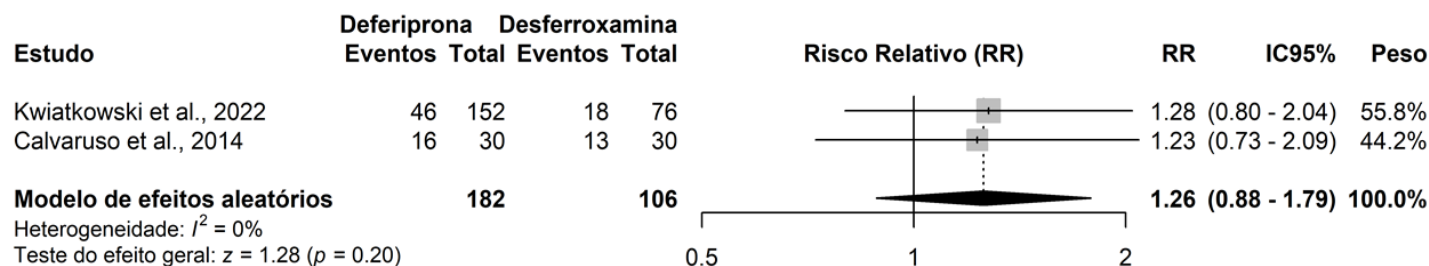
Na comparação indireta da deferiprona versus o deferasirox, o risco relativo de apresentar evento adverso grave foi de 1,41 (ICr 95%: 0,76 a 2,76; Pr(RR<1.0) = 14,1%). Isso quer dizer que o deferasirox foi associado a uma probabilidade de superioridade quando comparado à deferiprona de 85,9%. Apesar disso, probabilidades a posteriori abaixo de 99% foram consideradas como não fornecendo evidência robusta de superioridade. Todas as comparações realizadas e o rank entre os três medicamentos estão descritos no **anexo 1**.

## Descontinuação por todas as causas

### - Comparação direta (deferiprona versus desferroxamina):

Foi realizada meta-análise, com um total de 288 pacientes, sendo 182 no grupo deferiprona e 106 no grupo desferroxamina, utilizando os dados de descontinuação até 52 semanas de dois estudos. Os resultados mostraram que,

embora tenha sido observado um maior risco de descontinuar o tratamento para o grupo que recebeu a deferiprona, não houve diferença estatisticamente significativa na descontinuação total entre os tratamentos (RR 1,26; IC95% 0,88 a 1,79;  $p = 0,20$ ). Não foi observada evidência de heterogeneidade entre os estudos (**Figura 3**).



**Figura 3.** Meta-análise de descontinuação total na comparação deferiprona vs desferroxamina

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

#### - Comparação indireta (deferiprona versus deferasirox):

No total, ocorreram 34,1% de eventos de descontinuação total no grupo tratado com deferiprona ( $n = 2$  estudos), 22,5% no grupo tratado com desferroxamina ( $n = 3$  estudos) e 11,4% no grupo tratado com deferasirox ( $n = 1$  estudo).

Na comparação indireta da deferiprona versus o deferasirox, o risco relativo foi de 1,22 (ICr 95%: 0,46 a 2,94;  $Pr(RR < 1.0) = 33,9\%$ ). Isso quer dizer que o deferasirox foi associado a uma probabilidade de superioridade quando comparado à deferiprona de 66,1%. Apesar disso, probabilidades a posteriori abaixo de 99% foram consideradas como não fornecendo evidência robusta de superioridade. Todas as comparações realizadas e o rank entre os três medicamentos estão descritos no **anexo 1**.

#### Descontinuação por eventos adversos

##### - Comparação direta (deferiprona versus desferroxamina):

O estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (43) avaliou a descontinuação por eventos adversos em 52 semanas. Os resultados mostraram que 7 (4,6%) pacientes descontinuaram por eventos adversos de um total de 152 participantes que receberam a deferiprona e 3 (3,9%) pacientes descontinuaram de um total de 76 que receberam a desferroxamina, resultado em um RR de 0,91 (IC95% 0,13 a 1,69) e, portanto, sem diferença significativa entre os grupos.

### - Comparação indireta (deferiprona versus deferasirox):

No total, ocorreram 4,6% de descontinuação por eventos adversos no grupo tratado com deferiprona (n = 1 estudo), 3,0% no grupo tratado com desferroxamina (n = 2 estudos) e 0% no grupo tratado com deferasirox (n = 1 estudo). Como não ocorreu nenhum evento no grupo tratado com deferasirox, não foi possível realizar meta-análise em rede.

### Insuficiência renal

Bhandari, et al. 2023 (47) publicou um estudo observacional retrospectivo que avaliou alterações na função renal, especificamente na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e nos níveis de creatinina sérica em pacientes com doença falciforme (n= 1.510) ou outras anemias (n=17) que receberam quelantes de ferro nos Estados Unidos. Mais pacientes receberam inicialmente deferasirox (n = 1237) do que deferoxamina (n = 223) e deferiprona (n = 67).

Comparado ao período inicial, os autores relataram menor redução dos valores de TFGe após 24 meses para pacientes receberem deferiprona do que para pacientes recebendo deferasirox ou deferoxamina. No entanto, não é possível concluir que a deferiprona tem um impacto menos prejudicial na função renal, uma vez que os pacientes que foram prescritos com esse medicamento apresentavam pior função renal no período inicial antes do início da terapia (**Tabela 2**). Quanto aos valores da creatinina sérica, o menor aumento foi observado no grupo que primeiro recebeu o deferasirox. Embora tenha sido observado aumento estatisticamente significativo na creatinina sérica ao longo de 24 meses apenas entre os pacientes que primeiro receberam deferasirox ou deferoxamina e não entre aqueles que receberam deferiprona, não há a descrição dos valores iniciais de creatinina para nenhum dos grupos. Além disso, esses resultados podem ter sido influenciados pelo menor número de pacientes recebendo a deferiprona. Por fim, as proporções de pacientes que desenvolveram insuficiência renal (TFGe <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) durante os 24 meses de acompanhamento foram 13,9 % (deferasirox), 11,9% (deferiprona) e 9,2% (desferoxamina).

**Tabela 2** Impacto das terapias quelates de ferro na taxa de filtração glomerular e nível de creatinina publicados por Bhandari, et al. 2023 (47)

Parâmetro	Deferasirox (n=1237)	Desferroxamina (n=225)	Deferiprona (n=67)
<b>Baseline:</b> Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (SD)	123,6 (41,8)	117,2 (49,9)	101,5 (57,0)
<b>Mudança em 24 meses em comparação ao baseline</b>			
<b>TFGe, mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (SD)</b> - média dos mínimos quadrados (SE); p valor	- 7,4 (1,19); <0,001	-9,7 (3,07); 0,002	-1,0 (5,81); 0,860
<b>Nível de creatinina, mg/dL</b> - média dos mínimos quadrados (SE); p valor	0,15 (0,05); <0,004	0,47 (0,14); <0,001	0,36 (0,26); 0,161

## 6.5 Certeza geral das evidências

Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (52) foram incluídos os resultados dos desfechos de interesse. As avaliações para os estudos com comparações diretas estão apresentadas no **quadro 7** separados por desfecho. No **quadro 8**, estão as avaliações adaptadas para as comparações indiretas. Na comparação direta da deferiprona versus a desferroxamina, a certeza da evidência variou entre muito baixa ou baixa para os desfechos de diminuição dos níveis de ferritina sérica e eventos adversos gerais. Isso foi observado para os desfechos isolados de mudança na concentração de ferro hepático, mudança na concentração de ferro cardíaco, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e qualidade de vida. Na comparação indireta entre os três medicamentos, a certeza da evidência, também, variou entre muito baixa e baixa para todos os desfechos avaliados.

Versão preliminar



**Quadro 7** Avaliação da qualidade da evidência comparando a deferiprona e a desferroxamina

Deferiprona vs. Desferroxamina											
Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Deferiprona	Desferroxamina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Mudança nos níveis de ferritina sérica</b>											
2 Kwiatkowski, 2022 (43) Calvaruso, 2014 (45)	ECR	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	nenhum	145	85	-	DM <b>129,05 mais alto</b> (622,38 menor para 880,48 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Mudança na concentração de ferro hepático</b>											
1 Kwiatkowski, 2022 (43)	ECR	grave <sup>a</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	126	63	-	MMQ <b>0,74 mg Fe/g</b> de peso de fígado seco (-0.46 menor para 1.95 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.33

## Deferiprona vs. Desferroxamina

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Deferiprona	Desferroxamina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Mudança na concentração de ferro cardíaco</b>											
1 Kwiatkowski, 2022 (43)	ECR	grave <sup>a</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	133	69	-	MMQ - 0,017 ms (-0,069 menor para 0,036 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Eventos adversos gerais</b>											
2 Kwiatkowski, 2022 (43) Calvaruso, 2014 (45)	ECR	muito grave <sup>e</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	153/182 (84.1%)	89/106 (84.0%)	RR 0.99 (0.90 para 1.09)	8 menos por 1.000 (de 84 menos para 76 mais)	⊕○○○ Muito baixa

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>34</sup>

Deferiprona vs. Desferroxamina

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Deferiprona	Desferroxamina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Eventos adversos graves</b>											
1 Kwiatkowski, 2022 (43)	ECR	muito grave <sup>e</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	40/152 (26.3%)	14/76 (18.4%)	<b>RR 1.39</b> (0.89 para 2.39)	<b>72 mais por 1.000</b> (de 20 menos para 256 mais)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>											
1 Kwiatkowski, 2022 (43)	ECR	muito grave <sup>e</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	7/152 (4.6%)	3/76 (3.9%)	<b>RR 1.17</b> (0.31 para 4.39)	<b>7 mais por 1.000</b> (de 27 menos para 134 mais)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Sobrevida (em cinco anos)</b>											
ECR	muito grave <sup>e</sup>	não foi avaliado	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	nenhum	30 participantes	30 participantes	-	<b>HR 0.49</b> (0.10 para 2.42) [sobrevida]	⊕○○○ Muito baixa

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>35</sup>

## Deferiprona vs. Desferroxamina

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Deferiprona	Desferroxamina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Qualidade de vida</b>											
1 Kwiatkowski, 2022 (43)	ECR	muito grave <sup>e</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	No estudo avaliado, observou-se, na escala SF-36, uma diferença média de qualidade de vida de 1.8 para o sumário físico e 2.7 para o sumário mental no grupo intervenção (deferiprona) e de 0.2 para o sumário físico e 3.8 para o sumário mental no grupo comparador (desferroxamina). Já na escala CHQ-PF50, observou-se uma diferença média de 1.8 para o sumário físico e 1.5 para o sumário mental no grupo intervenção e uma diferença média de -1.2 para o sumário físico e 1.2 para o sumário mental no grupo comparador. O decréscimo de ambas escalas reflete em uma melhor qualidade de vida.				⊕○○○ Muito baixa

**a)** Embora tenha o risco de viés dos estudos, esse é um desfecho laboratorial. **b)** Foi identificada heterogeneidade estatística na meta-análise conduzida, com os estudos reportando resultados com direções diferentes na comparação entre os dois medicamentos. **c)** Evidência indireta quanto à idade dos pacientes incluídos: Kwiatkowski (2022) (43): 5,3% entre ≥2 e <6 anos e 57% entre ≥6 e <18 anos, não sendo possível estimar o número de pacientes com menos de 10 anos. **d)** O tamanho da amostra é pequeno e o intervalo de confiança é amplo, cruzando o efeito nulo. **e)** Os estudos apresentaram problemas em domínios importantes para avaliação do desfecho. **f)** Foi avaliado apenas um estudo com número de participantes relativamente baixo e sem a comparação com os dados basais dos pacientes. **g)** Intervalo de confiança amplo. **ECR:** Ensaio clínico randomizado; **IC:** Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **DM:** Diferença média; **MMQ:** Média dos Mínimos Quadrados.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>36</sup>

**Quadro 8** Avaliação da qualidade da evidência comparando a deferiprona e o deferasirox, adaptado da ferramenta GRADE, para a meta-análise em rede Bayesiana

Intervenção	Comparador	Nº de ECRs com comparações diretas	Estimativa de efeito (ICr95%)	Certeza geral da evidência
<b>Concentração de ferro no fígado (LIC)</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	Mediana de diferença 0,96 mg Fe/g de peso de fígado seco (-4,05 a 2,10)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>
<b>Redução nos níveis de ferritina sérica</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	Mediana de diferença -436,25 µg/L (ICr: -957,21 a 83,50)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>
<b>Eventos adversos gerais</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	RR 1,21 (ICr 95%: 0,96 a 1,30)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b</sup>
<b>Eventos adversos graves</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	RR 1,41 (ICr 95%: 0,76 a 2,76)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>
<b>Descontinuação por todas as causas</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	RR 1,22 (ICr 95%: 0,46 a 2,94)	⊕○○○ Muito Baixa <sup>b</sup>

RR: Risco Relativo; ICr: Intervalo de Credibilidade.

<sup>a</sup>Evidência penalizada por inconsistência; <sup>b</sup>Evidência penalizada por imprecisão, pois a estimativa sugere conclusões diferentes em cada extremidade dos intervalos de credibilidade de 95%, com intervalos amplos;

Fonte: elaboração própria.

## 6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram identificados apenas dois ECRs que avaliaram a deferiprona frente às outras opções terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento da sobrecarga de ferro de pacientes com doença falciforme, sendo que ambos foram comparados à desferroxamina e nenhum ao deferasirox.

Na comparação entre a deferiprona e a desferroxamina, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois tratamentos na avaliação da concentração de ferro no fígado, concentração do ferro no coração e níveis da ferritina sérica em um ano. As certezas das evidências variaram entre baixa e muito baixa, principalmente, por

haver poucos estudos, estes apresentarem risco de vieses importantes e por terem incluídos pacientes com idade inferior a 10 anos.

Na comparação indireta entre a deferiprona e o deferasirox, também, não foram encontradas diferenças importantes nos desfechos de concentração de ferro no fígado e redução dos níveis de ferritina sérica em um ano. Podem ter ocorrido problemas de transitividade da rede, uma vez que os estudos não utilizaram os mesmos critérios de inclusão de pacientes quanto à gravidade da sobrecarga de ferro, por haver diferenças entre a raça e a média de idade dos participantes.

Em nenhum dos desfechos de segurança, foram observadas diferenças importantes entre as três tecnologias.

## 7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O suporte transfusional possui um papel importante no controle de quadro clínico de pacientes com doença falciforme (51, 53, 54). Transfusões crônicas e regulares, no entanto, podem levar a um quadro de sobrecarga de ferro, cuja extensão e gravidade é afetada tanto pela condição primária como pela intensidade e duração das transfusões (12, 55). O ferro em excesso passa a se depositar, principalmente, em órgãos e tecidos com alto nível de receptores de transferrina, como fígado e coração – onde são observadas as complicações devido à insuficiência cardíaca e cirrose, respectivamente (55). Atualmente, os quelantes de ferro são a modalidade de tratamento considerada como mais adequada para o controle da sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme, com o propósito de aumentar a excreção do ferro acumulado e diminuir o dano tecidual mediado por radicais livres (55).

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Sobrecarga de Ferro vigente, publicado em 2018, prevê os quelantes de ferro disponíveis no mercado: desferroxamina (frasco-ampola de 500 mg), deferiprona (comprimidos de 500 mg) e deferasirox (comprimidos de 125, 250 e 500 mg). Apesar de disponível comercialmente no Brasil desde 2002 para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia, em agosto de 2021 a deferiprona teve sua indicação de uso ampliada, passando a incluir pacientes com doença falciforme e outras anemias (38). Justifica-se, assim, a realização de uma avaliação econômica, sob a perspectiva do SUS, que aborde os quelantes de ferro disponíveis no Brasil para o tratamento da sobrecarga de ferro secundária à doença falciforme, como apresentado na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Características do modelo de análise de custo-efetividade da deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme

<b>Objetivos</b>	Avaliar se a deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro secundária a doença falciforme, em comparação a alternativas farmacológicas disponíveis no SUS, é custo-efetivo em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Intervenção</b>	Deferiprona: comprimido revestido de 500 mg

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>38</sup>

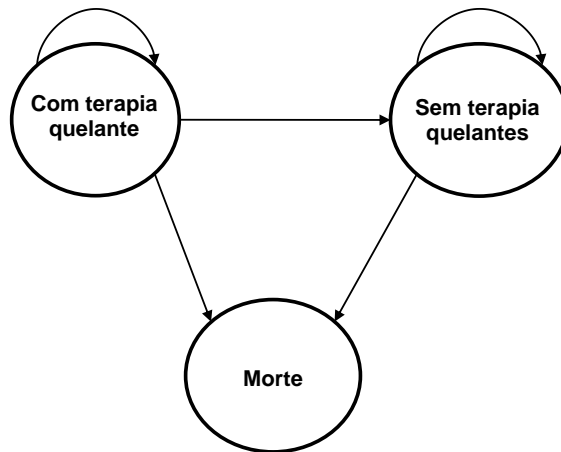
<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos, de ambos os sexos, com doença falciforme e sobrecarga de ferro
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	Desferroxamina: frasco-ampola de 500 mg Deferasirox: comprimidos de 125, 250 e 500 mg
<b>Horizonte temporal</b>	Vida toda ( <i>lifetime</i> )
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade ( <i>quality-adjusted life years, QALYs</i> )
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Análise</b>	Custo-efetividade
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo de Markov
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: elaboração própria.

A terapia com quelantes de ferro é recomendada para o tratamento de pacientes com sobrecarga de ferro secundária a doença falciforme (12, 54, 55). Seguindo as indicações de uso da bula, no presente modelo foram considerados pacientes com idade igual ou superior a 10 anos diagnosticados com sobrecarga de ferro e doença falciforme (38). As características da coorte foram baseadas em estudos que avaliaram pacientes brasileiros com doença falciforme (24, 56).

### Estrutura do modelo

Com base em uma avaliação econômica publicada em 2023 pelo Canada's Drug Agency (CDA-AMC) (57), que avaliou a deferiprona para pacientes com sobrecarga de ferro transfusional secundária a doença falciforme, e considerando os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise realizada neste relatório, o modelo assumiu equivalência terapêutica entre os três quelantes de ferros considerados na avaliação. Com o objetivo de capturar desfechos em longo prazo considerando a expectativa de vida dos pacientes, a análise adotou um modelo de Markov de vida toda (*lifetime*) de ciclo anual com três estados de saúde mutuamente exclusivos, sendo eles: com terapia quelante, sem terapia quelante e morte. Foram realizadas duas análises sendo a primeira referente à comparação da deferiprona e da desferroxamina e, a segunda, comparando a deferiprona e o deferasirox. O modelo não prevê transição do estado “sem terapia quelante” para o “com terapia quelante”, assim como apresentado na **Figura 4**.



**Figura 4.** Representação gráfica do modelo de Markov (vida toda)

Fonte: elaboração própria.

### Intervenção e comparador

Nesta análise, foi avaliada a deferiprona na apresentação de comprimido revestido de 500 mg (medicamento já previsto no componente especializado da assistência farmacêutica, no grupo de financiamento 1B) (58, 59). A posologia utilizada foi de 75 mg/kg/dia ou 100 mg/kg/dia por via oral – assim como indicado em bula para população com idade igual ou superior a 10 anos (38). Como comparadores foram considerados outros dois quelantes de ferro recomendados para o tratamento da sobrecarga de ferro (54, 55), disponíveis no mercado brasileiro e já disponibilizados pelo SUS – deferassirox comprimido para suspensão de 500 mg (componente especializado, grupo de financiamento 1A) (58, 60) e desferroxamina pó liofilizado para solução injetável 500 mg (componente especializado, grupo de financiamento 1B) (58, 61). Para todos os medicamentos, as posologias foram consideradas assim como indicado em bula. Para o deferassirox (comprimido para suspensão de 500mg) a bula prevê doses iniciais que variam entre 10 mg/kg/dia, 20 mg/kg/dia, 30 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia (60). De acordo com a bula, a dose diária média da desferroxamina situa-se entre 20 e 60 mg/kg de acordo com níveis séricos de ferritina.

### Descontinuação

A partir do primeiro ano e nos anos subsequentes ao longo do horizonte temporal foi utilizada probabilidade de descontinuação do tratamento quelante para indicar a transição do estado “com terapia quelante” para “sem terapia quelante”. A probabilidade de descontinuação em um ano foi calculada com base na descontinuação observada nos estudos incluídos de acordo com a meta-análise indireta descrita. Na comparação da deferiprona *versus* a desferroxamina, foi utilizado um RR de 1,29 (ICr 95%: 0,82 a 2,13). Na comparação da deferiprona *versus* o deferassirox, foi utilizado um RR de 1,25 (ICr: 0,45 a 3,24).

### Utilidade

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.40



Com o intuito de refletir a realidade brasileira, para construção da análise de custo-utilidade, foram utilizados dados referentes a uma coorte brasileira de pacientes com doença falciforme de um centro localizado em Alagoas. A qualidade de vida no estudo de Vilela et al (2012) (62) foi relatada utilizando o instrumento SF-36. O dado para pacientes adultos foi convertido para dados de utilidade, utilizando o modelo publicado por Ara e Brazier (2008) (63). Foram aplicadas desutilidades para ambos estados de saúde. Para o estado “com terapia quelante” foram aplicadas penalizações referentes aos eventos adversos relacionados ao tratamento com taxa de incidência  $\geq 5\%$  (baseado nos estudos incluídos na revisão sistemática) e graduados por especialista como grave com limitação acentuada na atividade ou risco de vida/incapacitante, exigindo intervenção médica (64, 65). Para o estado “sem terapia quelante” foram aplicados decréscimos devido à falta de controle do quadro clínico do paciente com sobrecarga de ferro secundária a doença falciforme, associado a complicações cardíacas (insuficiência cardíaca congestiva) e complicações hepáticas (cirrose hepática). Os dados de incidência de complicações foram aproximados para sobrecarga de ferro hepática e cardíaca conforme descrito por Cançado *et al.* (2018) (66) e os dados de desutilidade foram extraídos do estudo Sullivan *et al.* (2006) (67).

## Mortalidade

No modelo foi utilizada a taxa de mortalidade para pacientes brasileiros com doença falciforme segundo descrito por Cançado *et al.* (2023) (24). Assumiu-se probabilidades de transição tempo-dependente com o objetivo de mimetizar o envelhecimento dos pacientes. Foi considerada, ainda, a expectativa de vida de 53,3 anos da população brasileira com doença falciforme (38).

## Estimativa de recursos e custos

Para o custeio dos medicamentos avaliados nesta análise, foram consideradas posologias recomendadas em bula. No caso da deferiprona (comprimido revestido de 500 mg), para a qual se recomenda uma dose diária de 75 mg/kg a 100mg/kg de peso dividido em três doses (38), foi utilizado número de comprimidos sugeridos em bula de acordo com o peso corporal do paciente. Não houve arredondamento de meio comprimido devido a possibilidade de quebra em caso de meia dose (38).

Para o deferasirox (comprimido para suspensão de 500 mg), como a bula prevê doses iniciais que variam entre 10 mg/kg/dia, 20 mg/kg/dia, 30 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia (60), optou-se por utilizar a apresentação de 500 mg uma vez que esta apresenta menor proporção de dose por comprimido. As doses (em mg/kg) foram arredondadas para o número mais próximo de comprimidos inteiros (60). Em relação à desferroxamina (pó liofilizado para solução injetável 500 mg) utilizou-se uma abordagem semelhante. De acordo com a bula, a dose diária média situa-se entre 20 e 60 mg/kg de acordo com níveis séricos de ferritina. Para ambos os medicamentos, a proporção de pacientes que utilizaria cada uma das doses foi determinada com base na opinião de especialistas e considerando a realidade brasileira.

Para todas as tecnologias que dependiam do peso do paciente para cálculo do custo foram utilizadas estatísticas descritivas de peso dos usuários do SUS obtidas por meio da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)

para pacientes maiores de 10 anos, que utilizaram medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) para o tratamento da doença falciforme e da sobrecarga de ferro entre os anos de 2017 e 2023. As informações sobre preços dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS) (42) – média ponderada dos últimos 18 meses.

O custo anual de tratamento foi estimado considerando o preço unitário da tecnologia e a quantidade do medicamento utilizada. Na **Tabela 4** são apresentados o peso médio do paciente, custo unitário e custo anual médio.

**Tabela 4.** Custo médio anual da deferiprona, desferroxamina e deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro

Tecnologia	Peso médio (kg) <sup>a</sup>	Custo unitário <sup>b</sup>	Custo anual médio
<b>Deferasirox</b>	55	R\$ 7,91	R\$ 10.365,26
<b>Desferroxamina</b>	55	R\$ 37,85	R\$ 62.136,07
<b>Deferiprona</b>	55	R\$ 10,43	R\$ 33.789,03

<sup>a</sup>Peso de pacientes maiores de 10 anos, que utilizaram medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) para o tratamento da doença falciforme e da sobrecarga de ferro entre os anos de 2017 e 2023. <sup>b</sup>BPS: média ponderada dos últimos 18 meses. Acesso em 30/08/2024.

Fonte: elaboração própria.

Mesmo que os quelantes de ferro sejam recomendados para o controle do quadro clínico do paciente com sobrecarga de ferro, foi considerado improvável que um paciente que descontinue sua terapia quelante, fique desprovido de assistência em saúde. Assim, com o intuito de refletir a prática clínica, para o custeio de pacientes que descontinuaram o tratamento quelante e entraram no estado “sem terapia quelante” considerou-se a utilização de medicamentos e procedimentos para controle de quadro clínico. A identificação de procedimentos, bem como a verificação da quantidade utilizada por ano foi realizada com base na opinião de especialistas. Devido ao acometimento cardíaco e hepático, o custeio para pacientes que não estavam em terapia quelante incluiu o manejo de cirrose hepática e insuficiência cardíaca. O custo de controle da cirrose hepática foi extraído do estudo *Morais et al. (2015) (68)* associado ao CID 74.6 (cirrose hepática não especificada) para pacientes com cirrose sem histórico de hepatite C, enquanto para o custo associado ao controle da insuficiência cardíaca foi observada a média de custo mensal de diferentes classificações funcionais, conforme descrito por *Ghisleni et al. (2023) (69)* – nesse caso, a moeda foi convertida para reais de acordo com a cotação para 02/09/2024 do Banco Central do Brasil (70). Ambos os estudos são brasileiros. O custo do paciente “sem terapia quelante” é apresentado na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Custo de pacientes no estado “sem terapia quelante”

Tecnologia	Utilização média por ano	Proporção de utilização	Custo unitário	Custo anual médio	Fonte
<b>Flebotomia</b>	13	50,00%	R\$ 4,69	R\$ 30,49	SIGTAP. Procedimento 03.06.02.004-1 (71)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.42

Eritrocitaférese	11	50,00%	R\$ 180,00	R\$ 990,00	SIGTAP. Procedimento 03.06.02.001-7 (72)
Transfusão de troca	13,5	30,00%	R\$ 17,78	R\$ 72,01	SIGTAP. Procedimento 03.06.02.013-0 (73)
Manejo de cirrose hepática	NA	76,4%	NA	R\$ 4.773,00	Custo: Morais, 2015 (68). Proporção de utilização: Cançado (2018) (66)
Manejo de insuficiência cardíaca	NA	19,2%	NA	R\$ 4.418,42	Custo: Ghisleni, 2023 (69). Proporção de utilização: Cançado (2018) (66)
<b>TOTAL</b>	-	-	-	<b>R\$ 6.713,83</b>	-

NA: não se aplica

### Taxa de desconto e correções

Foram preconizadas correções do tipo trapezoide e utilizadas taxas de desconto de 5%, tanto para a efetividade, quanto para os custos, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (69).

### Pressupostos

- Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 16 anos (adultos), o que é consistente com a idade média dos pacientes incluídos nos estudos identificados por revisão sistemática;
- Ao descontinuar a terapia quelante, o paciente não entrará em uma segunda linha de tratamento uma vez que há outros medicamentos disponíveis no SUS após falha da terapia quelante.

### Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística com o objetivo de avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros. Na análise de sensibilidade determinística um único parâmetro por vez foi variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. A análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida por meio de simulação de Monte Carlo de segunda ordem, onde variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas em um total de 1000 simulações. Os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade são apresentados no **Anexo 2**.

### Resultados

Considerando um horizonte temporal de vida toda (*lifetime*) e as potenciais taxas de descontinuação entre as terapias comparadas, a comparação da deferiprona com a desferroxamina para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme foi associada a uma efetividade incremental de - 0,06155 e redução nos custos no tratamento do paciente (custo incremental = - R\$118.771,40). Assim, a razão de custo-utilidade incremental (RCEI) foi de R\$ 1.929.582,79 por ano de vida ganho ajustado por qualidade (AVAQ), em função do estreito aumento da efetividade e alto valor de redução de custo. A comparação da deferiprona com o deferasirox indicou uma RCEI de - R\$ 1.201.840,17 por AVAQ, resultado de uma efetividade incremental de -0,0532 e custo incremental de R\$ 64.032,79. Os resultados são

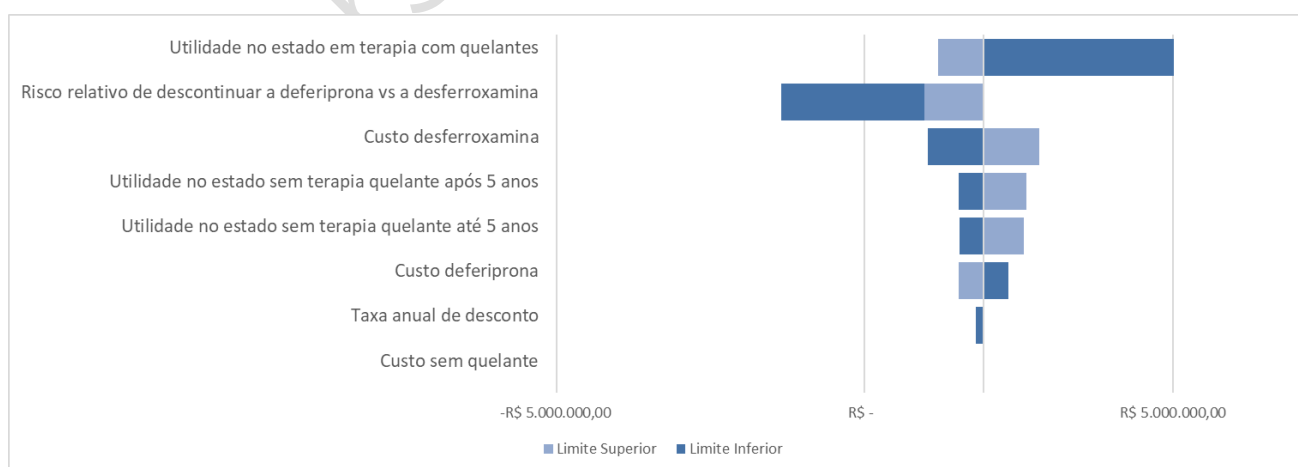
apresentados na **Tabela 6**. Os resultados dos casos bases das duas análises estão dentro do esperado: uma diferença de efetividade entre a deferiprona e os dois comparadores muito baixa e um custo incremental inferior quando comparado à desferroxamina e um custo incremental superior quando comparado ao deferasirox.

**Tabela 6.** Resultados da análise de custo-utilidade da comparação da deferiprona com a desferroxamina e com o deferasirox

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
<b>Deferiprona</b>	R\$ 162.091,94	5,8915			
<b>Desferroxamina</b>	R\$ 280.863,34	5,95301	- 0,06155	-R\$ 118.771,40	R\$ 1.929.582,79
<b>Deferasirox</b>	R\$ 98.059,16	5,945	- 0,0533	R\$ 64.032,79	-R\$ 1.201.840,17

Foram construídos cenários alternativos considerando que não há diferença entre as efetividades dos medicamentos ou entre as suas descontinuações ao longo dos anos. Neles, os pacientes transicionavam apenas para o estado de saúde “morte” e apenas os dados de custos dos tratamentos com os quelantes de ferro impactavam o modelo. Na comparação da deferiprona *versus* a desferroxamina, o custo incremental obtido foi de -R\$ 361.084,43 e, na comparação da deferiprona *versus* o deferasirox, o custo incremental foi de 298.371,70, refletindo as diferenças de custos de tratamentos entre os três quelantes.

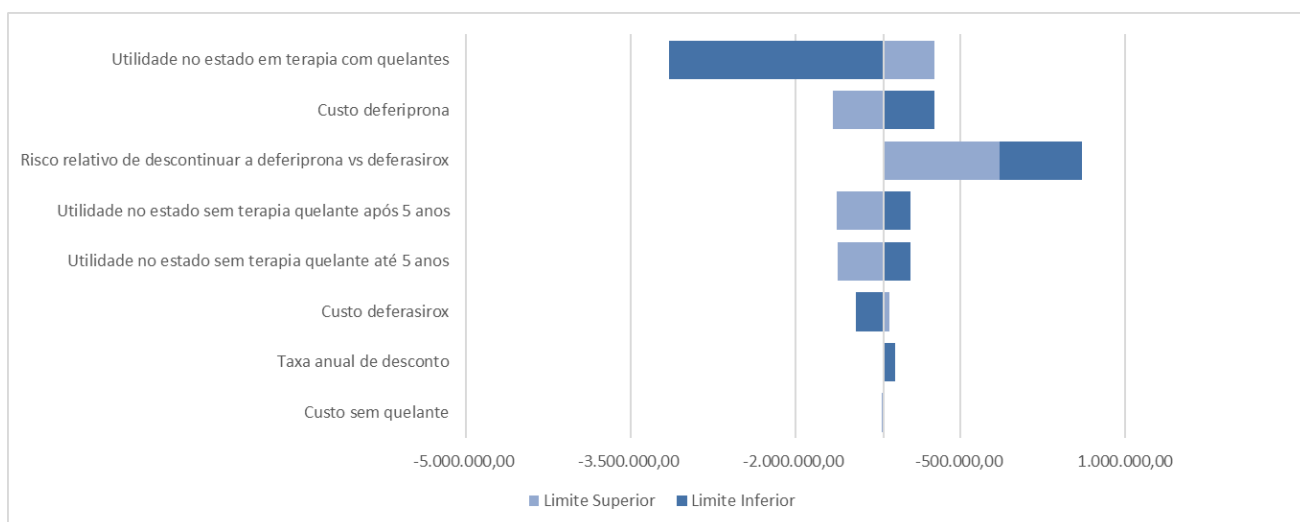
Na comparação entre a deferiprona e desferroxamina, os parâmetros que mais impactaram o resultado a análise de custo-utilidade segundo a análise de sensibilidade determinística foram a utilidade com quelante e o RR de descontinuação dos medicamentos, como apresentado na **Figura 5**, enquanto na comparação com deferasirox foram a utilidade com quelante, o custo de tratamento com a deferiprona e o RR de descontinuação dos medicamentos, como apresentado na **Figura 6**.



**Figura 5.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre deferiprona e desferroxamina

Fonte: elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.44

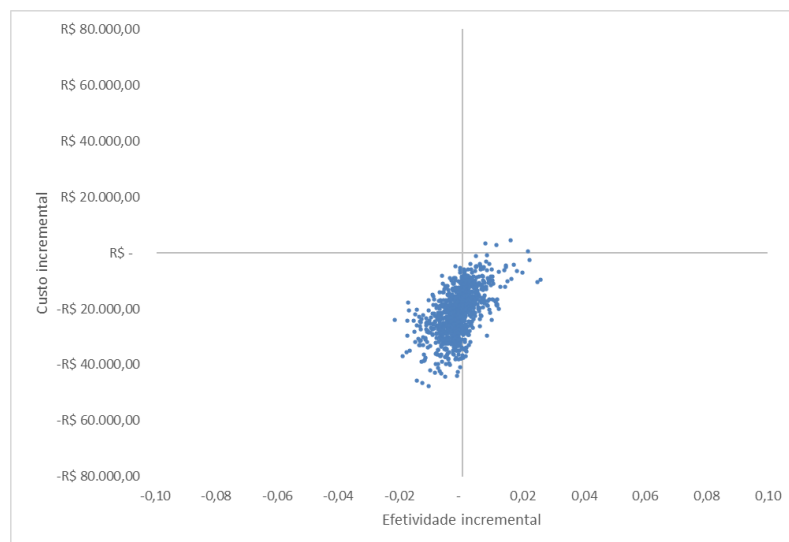


**Figura 6.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre deferiprona e o deferasirox

Fonte: elaboração própria.

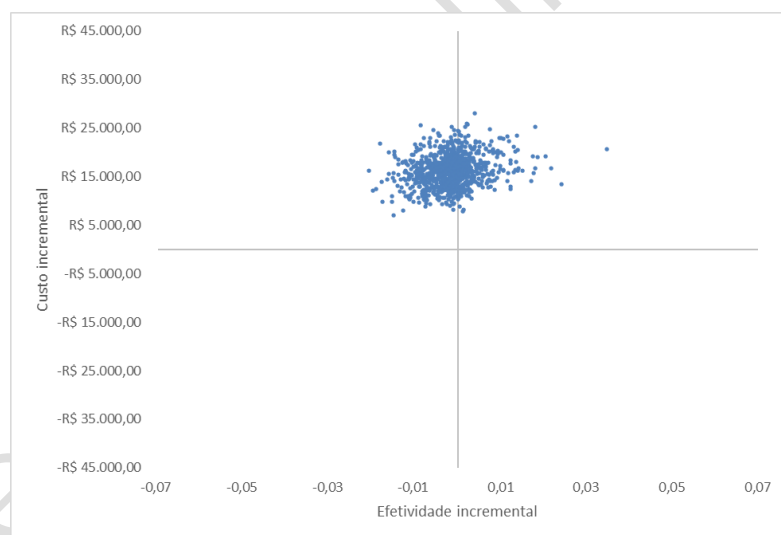
Na análise de sensibilidade probabilística, a comparação entre deferiprona e desferroxamina indicou maior parte das simulações se situaram no quadrante de maior efetividade incremental e menor custo incremental, caracterizado como dominante (36%), enquanto 63% das simulações apontaram efetividade incremental e menor custo incremental (**Figura 7**). Esses resultados estão dentro do esperado, uma vez que não há grande incremento de efetividade e o custo anual da deferiprona é 1,8 vezes inferior ao da desferroxamina.

Por outro lado, na comparação com o deferasirox, a deferiprona foi dominada em 65% das simulações (menor efetividade incremental e maior custo incremental) e em 35% das simulações apresentou custo incremental superior e efetividade incremental superior (**Figura 8**). É importante destacar que os dados de efetividade provêm de uma comparação indireta com certeza de evidência muito baixa, dificultando a discussão dos resultados. Os dados de custo incremental foram influenciados pelo custo de tratamento superior em mais de três vezes da deferiprona em comparação com o deferasirox.



**Figura 7.** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para comparação entre deferiprona e desferroxamina

Fonte: elaboração própria.



**Figura 8.** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para comparação entre deferiprona e deferasirox

Fonte: elaboração própria.

## 7.2 Análise de impacto orçamentário

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.46

Para a ampliação do uso da deferiprona para pacientes com doença falciforme que apresentem sobrecarga de ferro, foi avaliado o impacto orçamentário da sua incorporação no SUS para pacientes com sobrecarga de ferro (**Quadro 9**).

**Quadro 9** Características da análise de impacto orçamentário para avaliação da deferiprona na doença falciforme

<b>Objetivos</b>	Avaliar o impacto orçamentário da ampliação de uso da deferiprona na doença falciforme
<b>Intervenção</b>	Deferiprona – 500 mg
<b>População-alvo</b>	Pacientes com idade igual ou superior a 10 anos que apresentem doença falciforme e sobrecarga de ferro
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	desferroxamina e o deferasirox
<b>Metodologia</b>	Demanda aferida e método epidemiológico
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Análise</b>	Impacto orçamentário
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística e construção de cenários

Fonte: elaboração própria.

Foram construídos dois cenários, um utilizando demanda aferida, a partir de dados disponibilizados no DATASUS, e outro pelo método epidemiológico.

### Estimativa da população brasileira com doença falciforme – demanda aferida

Este estudo utilizou 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 2023. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em julho de 2024. Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada do medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) era doença falciforme, conforme código D57. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada. As análises realizadas incluíram a quantidade distinta de usuários com doença falciforme totais e maiores de 10 anos (**Tabela 7**). Também foi avaliada a quantidade de usuários com doença falciforme e sobrecarga de ferro, analisando os usuários que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e medicamentos do CEAF para sobrecarga de ferro (**Tabela 8**).

**Tabela 7.** Quantidade de usuários em uso de medicamento do CEAF para o tratamento da doença falciforme por ano, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde.

ANO	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Quantidade de usuários totais</b>	12.376	13.356	13.633	14.257	15.565	16.752	18.049
<b>Usuários maiores que 10 anos</b>	9.787	10.582	10.800	11.346	12.433	13.278	14.174

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)

**Tabela 8.** Quantidade de usuários que utilizaram medicamentos do CEAF para o tratamento da doença falciforme por ano e que também utilizaram medicamentos do CEAF para sobrecarga de ferro, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde

ANO	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Quantidade de usuários totais</b>	2.070	2.204	2.248	2.312	2.438	2.425	2.406
<b>Usuários maiores que 10 anos</b>	1.713	1.841	1.904	1.971	2.114	2.109	2.136

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis).

Para estimar o número de pacientes entre 2025 e 2029, foi realizada regressão linear no programa RStudio a partir dos dados de pacientes com doença falciforme e sobrecarga de ferro, obtendo: Número de pacientes =  $-1,43 + 7,19 \times \text{ano}$ .

A partir dos dados obtidos pelo SABELIS, estima-se que haverá 2.330 pacientes com doença falciforme e sobrecarga de ferro em 2025, 2.402 em 2026, 2.473 em 2027, 2.545 em 2028 e 2.617 em 2029.

### Estimativa da população brasileira com doença falciforme – método epidemiológico

A população elegível foi definida pelo método epidemiológico partindo-se da estimativa da população nacional, fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (74), em um horizonte temporal de 5 anos (2025-2029). Mensurou-se a população brasileira com doença falciforme aplicando a prevalência de 29,02 casos por 100.000 habitantes obtido pela análise de mundo real do estudo de Cançado *et al.* (2023) (24). Estima-se que haverá, no Brasil, 55.137 pessoas com doença falciforme em 2025, 55.557 em 2026, 55.962 em 2027, 56.373 em 2028 e 56.769 em 2029.

A partir da estimativa da população brasileira com doença falciforme, foi calculada a proporção de pacientes que faziam a terapia transfusional de forma crônica. Segundo o estudo de Carneiro-Proietti *et al.* (2018) (75), no qual foram coletados de seis hemocentros brasileiros, a proporção de pacientes sob essa terapia era de 10,6% para aqueles com idade abaixo de 18 anos e de 9,2% para adultos ( $\geq 18$  anos). A estimativa da população brasileira com doença falciforme que fazem terapia transfusional de forma crônica foi de 5.168 em 2025, 5.206 em 2026, 5.243 em 2027, 5.281 em 2028 e 5.318 em 2029. De acordo com o estudo de Kelly *et al.* (2020) (76), 60,1% das crianças/adolescentes e 74,1% de adultos que fazem terapia transfusional de forma crônica apresentavam sobrecarga de ferro e, portanto, elegíveis ao tratamento com quelante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.48



Foi estimado que 3.728 pacientes com doença falciforme elegíveis para o tratamento com quelantes de ferro em 2025, 3.757 em 2026, 3.785 em 2027, 3.813 em 2028 e 3.840 em 2029, correspondendo a uma proporção de 6,8% do total de pacientes com doença falciforme. Esses resultados estão condizentes com a proporção de pacientes fazendo uso de quelantes: 6,1% (crianças e adolescentes) e 7,2% (adultos), publicado por Kelly *et al.* (2020) (76).

### Recursos e custos associados

Para os cenários propostos, os custos de tratamento das tecnologias deferiprona, desferroxamina e deferasirox foram baseados nos preços praticados em compras públicas disponibilizados no Banco de Preços em Saúde (42). Considerou-se as compras centralizadas dos medicamentos realizadas em 2024 ou o preço foi reajustado com base no índice da CMED (41) do mesmo ano (**Anexo 3 – tabela 4**).

Para o método de demanda aferida, os custos anuais dos tratamentos foram calculados com base nos dados disponíveis no Sabeis. Para calcular a média e o desvio padrão de peso, altura e idade, foram filtrados dados de indivíduos com mais de 10 anos de idade, com alturas entre 120 cm e 200 cm e pesos entre 30 kg e 110 kg, eliminando possíveis erros de registro fora desses intervalos. A média da idade obtida foi de 30 anos (Desvio padrão [DP]=13) e de peso foi de 55 kg (DP=14)

Para o método epidemiológico, os custos anuais dos tratamentos foram calculados a partir do peso da população por faixa etária e por sexo disponibilizado no IBGE (74). As três tecnologias avaliadas permitem a administração de diferentes dosagens conforme a gravidade que se encontra a sobrecarga de ferro. Na **tabela 9**, são apresentadas as médias dos custos de tratamentos anuais para os três medicamentos.

**Tabela 9.** Média do custo anual com base nos preços de compra pública e peso da população por faixa etária e por sexo disponibilizado no IBGE

Medicamentos	Média do custo anual
Deferiprona - 75mg/kg/dia	R\$ 30.455,60
Deferiprona - 100 mg/kg/dia	R\$ 44.097,17
Deferasirox - 10mg/kg/dia	R\$ 6.737,24
Deferasirox - 20 mg/kg/dia	R\$ 5.680,62
Deferasirox - 30 mg/kg/dia	R\$ 8.318,05
Deferasirox - 40 mg/kg/dia	R\$ 11.293,61
Desferroxamina - 20 mg/kg/dia	R\$ 31.983,84
Desferroxamina - 30 mg/kg/dia	R\$ 47.975,76
Desferroxamina - 40 mg/kg/dia	R\$ 63.967,68

Fonte: elaboração própria.

A proporção de utilização de cada dosagem foi definida por meio de consulta com especialista no dia 28/08/2024 (Tabela 10).

**Tabela 10.** Proporção de utilização de diferentes dosagens de acordo com a gravidade dos pacientes

Medicamento	Dose	Proporção de utilização de diferentes dosagens
Deferasirox	10mg/kg/dia	0
	20mg/kg/dia	30%
	30mg/kg/dia	30%
	40mg/kg/dia	40%
Desferroxamina	10mg/kg/dia	0
	20mg/kg/dia	20%
	30mg/kg/dia	50%
	40mg/kg/dia	30%
Deferiprona	75mg/kg/dia	70%
	100mg/kg/dia	30%

Fonte: elaboração própria.

### Proporção de utilização dos medicamentos e difusão da tecnologia

Pelo estudo publicado por Carneiro-Proietti *et al.* (2018) (75), 95% dos pacientes com doença falciforme em uso de quelante usavam deferasirox, 4% a desferroxamina e 1% a deferiprona. O estudo foi conduzido em um contexto do SUS e, portanto, a deferiprona não estava incorporada para esses pacientes. A desferroxamina é um medicamento injetável e, pelo acesso restrito às bombas de difusão, consideramos que a proporção de pacientes utilizando o medicamento é fixa ao longo dos cinco anos. Em um estudo italiano em pacientes com  $\beta$ -talassemia, a proporção de utilização entre os medicamentos orais era de 26% de deferiprona e 74% de deferasirox. Considerando a proporção fixa da desferroxamina e a difusão da tecnologia ao longo dos anos gradual até atingir a proporção de 26% em relação ao deferasirox, sugere-se a seguinte difusão (Tabela 11).

**Tabela 11** Proporção de utilização dos quelantes de ferro e difusão da deferiprona entre 2025 e 2029

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Desferroxamina	4%	4%	4%	4%	4%
Deferasirox	91%	86%	81%	76%	71%

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.50

Deferiprona

5%

10%

15%

20%

25%

## Análise de sensibilidade e resumo dos parâmetros

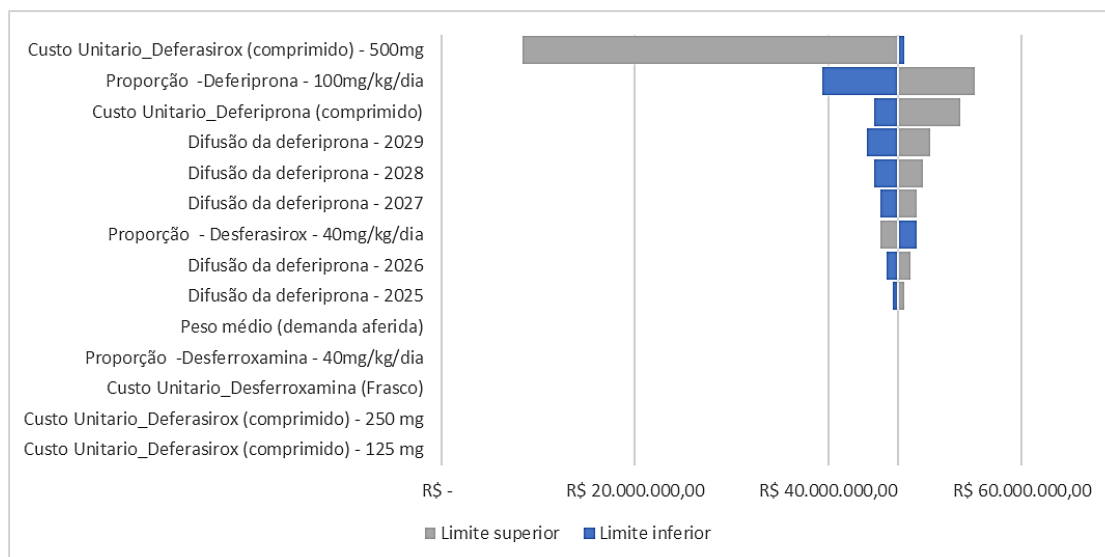
Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas. No **anexo 3 (tabela 9)** estão descritos os parâmetros utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade.

## Resultados da análise de impacto orçamentário

Considerando a difusão da tecnologia, foi estimado um impacto de R\$ 47.250.709,73 em cinco anos pelo método de demanda aferida (**Tabela 13**). Na análise de sensibilidade, os valores variaram de R\$8.375.163,21 a R\$55.164.744,04 (**figura 9**). O parâmetro que mais impactou o modelo foi o preço do deferasirox. Isso porque o limite máximo utilizado foi baseado na média ponderada dos preços praticados em todas as compras públicas nos últimos 18 meses, os quais eram muito superiores àqueles praticados apenas no Distrito Federal. Outros parâmetros que impactaram foram relacionados à deferiprona – a proporção de utilização da dose de 100 mg/kg/dia e o preço da tecnologia. Os parâmetros relacionados à desferroxamina não impactaram o modelo, pois não foi alterada a proporção de utilização do medicamento entre o cenário atual e o proposto.

**Tabela 12** Impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – demanda aferida

Cenário atual					
	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Deferiprona</b>	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-
<b>Deferasirox</b>	R\$16.881.364,46	R\$17.403.020,36	R\$17.917.431,04	R\$18.439.086,94	R\$18.960.742,83
<b>Desferoxamina</b>	R\$4.396.317,59	R\$4.532.169,46	R\$4.666.134,51	R\$4.801.986,38	R\$4.937.838,26
Cenário Proposto					
	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Deferiprona</b>	R\$3.792.007,72	R\$7.818.371,28	R\$12.074.208,28	R\$16.567.656,05	R\$21.261.386,94
<b>Deferasirox</b>	R\$16.002.126,73	R\$15.590.205,74	R\$15.117.832,44	R\$14.597.610,49	R\$14.030.949,70
<b>Desferoxamina</b>	R\$4.396.317,59	R\$4.532.169,46	R\$4.666.134,51	R\$4.801.986,38	R\$4.937.838,26
Impacto orçamentário					
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$2.912.769,99	R\$6.005.556,66	R\$9.274.609,68	R\$12.726.179,61	R\$16.331.593,80



**Figura 9.** Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – demanda aferida

Fonte: elaboração própria.

Para o método epidemiológico, considerando a difusão da tecnologia, foi estimado um impacto de R\$ 83.605.529,78 em cinco anos pelo método epidemiológico (**Tabela 13**). Na análise de sensibilidade, os valores variaram de R\$ 6.951.443,16 a 97.779.662,09. Os parâmetros que mais impactaram o modelo foram os mesmos que impactaram o modelo baseado em demanda aferida (**Figura 10**).

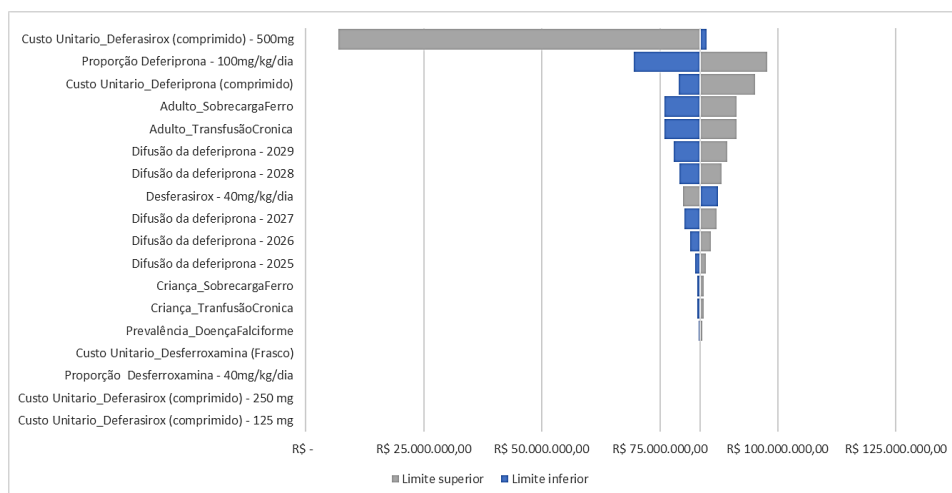
**Tabela 13.** Impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – método epidemiológico

	Cenário atual				
	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Deferiprona</b>	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
<b>Deferasirox</b>	R\$35.272.180,15	R\$35.560.672,98	R\$35.839.467,26	R\$36.113.702,94	R\$36.378.575,60
<b>Desferroxamina</b>	R\$ 8.328.665,95	R\$ 8.395.964,80	R\$ 8.460.887,10	R\$ 8.525.035,86	R\$ 8.587.171,64
	Cenário Proposto				
	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Deferiprona</b>	R\$ 7.300.515,17	R\$14.719.111,18	R\$22.249.023,31	R\$29.888.844,31	R\$37.571.399,81
<b>Deferasirox</b>	R\$33.435.087,44	R\$31.856.436,21	R\$30.239.550,50	R\$28.590.014,83	R\$26.920.145,95
<b>Desferroxamina</b>	R\$ 8.328.665,95	R\$ 8.395.964,80	R\$ 8.460.887,10	R\$ 8.525.035,86	R\$ 8.587.171,64

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.52

## Impacto orçamentário

<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 5.463.422,45	R\$11.014.874,42	R\$16.649.106,55	R\$22.365.156,20	R\$28.112.970,16
<b>Impacto em 5 anos</b>	<b>R\$83.605.529,78</b>				



**Figura 10.** Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – método epidemiológico

Fonte: elaboração própria.

Os resultados obtidos na análise de impacto orçamentário estão dentro do esperado, uma vez que a proporção de desferroxamina, o comparador com o maior custo de tratamento, não foi alterada na comparação. A difusão foi feita em relação ao medicamento oral deferasirox, que apresenta custo de tratamento mais de 4 vezes menor que o da deferiprona.

## 8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

No Brasil, a deferiprona está disponível na apresentação de comprimido revestido de 500 mg para administração oral e seu uso é indicado para pacientes com talassemia major, doença falciforme ou outras anemias (38). Desde 2018, este medicamento tem uso aprovado com disponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de sobrecarga de ferro (77).

Com o termo “deferiprone”, foi conduzido uma busca nas agências de ATS, como CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido), PBS (Austrália) e SMC (Escócia), e os resultados foram compilados abaixo:

### Canada’s Drug Agency – Canadá

A deferiprona possui recomendação de uso desde janeiro de 2023 para pacientes em tratamento de sobrecarga transfusional de ferro devido à doença falciforme ou outras anemias. O CDA salienta que o uso de deferiprona foi igualmente eficaz em comparação com desferroxamina e deferasirox para reduzir a concentração de ferro no fígado de pacientes com sobrecarga transfusional, além de ser uma alternativa oral que pode ser utilizada em casos de insuficiência renal (78).

## NICE – National Institute for Health and Care Excellence – Reino Unido

A avaliação da utilização de deferiprona, desferroxamina e deferasirox para o tratamento da sobrecarga crônica de ferro foi interrompida pelo NICE devido à falta de informações recebidas, tendo como descontinuada essa recomendação com última atualização em janeiro de 2023 (79).

No PBS (The Pharmaceutical Benefits Scheme) da Austrália é informado que estão disponíveis as apresentações em comprimido de 500mg e 1g, além da versão líquida de 100mg/mL (80). E não foram encontradas recomendações de uso para a deferiprona na Scottish Medicines Consortium (SMC) (81).

## 9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de Ensaios Clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento. A busca foi realizada em 14 de Maio de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) **ANVISA Ensaios Clínicos:** D57 - transtornos falciformes (82).
- (2) **ClinicalTrials.gov:** (Iron overload) OR (Sickle cell anemia) | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019 (83).
- (3) **Cortellis:** Current Development Status (Indication (Iron overload or Sickle cell anemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) (84).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.54

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro, vigente da portaria conjunta nº 7, de 23 de fevereiro de 2018 e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme, vigente da portaria conjunta nº 5, de 19 de fevereiro de 2018. Bem como tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação (quando houver e para a população que está em avaliação).

Assim, no horizonte considerado na análise, não foram identificadas tecnologias novas ou emergentes para compor o esquema terapêutico para queilação de ferro em pacientes portadores de doença falciforme

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram identificados apenas dois ECRs que avaliaram a deferiprona frente às outras opções terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento da sobrecarga de ferro de pacientes com doença falciforme, sendo que ambos foram comparados à desferroxamina e nenhum ao deferasirox. Os desfechos de eficácia estiveram relacionados à avaliação da concentração de ferro no fígado, concentração do ferro no coração e níveis da ferritina sérica.

A triagem para sobrecarga de ferro por ressonância magnética para avaliar o conteúdo de ferro no fígado é recomendada que seja feita a cada 1 ou 2 anos em pacientes com doença falciforme que recebem terapia de transfusão crônica (51). Para a avaliação da concentração de ferro no fígado, foi encontrado apenas um estudo que comparou a deferiprona com a desferroxamina, sendo que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (Diferença média: 0,74 mg Fe/g de peso de fígado seco; IC95% -0,46 a 1,95), demonstrando a não inferioridade da intervenção em relação ao comparador.

Embora apresente algumas limitações, a ferritina sérica é o teste mais frequentemente utilizado para estimar a sobrecarga de ferro na doença falciforme. Nos estudos *head-to-head*, não foram observadas diferenças significantes entre pacientes que receberam deferiprona e os que receberam desferroxamina com diferença média de 129,05 µg/L (IC95% - 622,38 a 880,48) na avaliação em um ano. Em um dos estudos (45), pode-se observar que a redução dos níveis de ferritina ao longo de cinco se mantém no grupo tratados com deferiprona. Apesar disso, houve muitas perdas ao longo do estudo e poucos pacientes foram avaliados ao final do seguimento.

A deposição de ferro no coração é considerada relativamente rara na doença falciforme, mas pode ser útil quando um paciente apresentar níveis elevados de ferritina sérica ou altas concentrações de ferro hepático (LIC) por um longo período. Apenas um estudo avaliou a concentração de ferro cardíaco em um ano, sem encontrar diferenças importantes entre a deferiprona e a desferroxamina. Em relação aos desfechos de segurança, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois medicamentos para os desfechos de eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuações por todas as causas.

Como não havia estudos que comparassem diretamente a deferiprona com o deferasirox, foi realizada meta-análise em rede, considerando estudos que avaliassem as três tecnologias (deferiprona, desferroxamina e deferasirox).

Embora esse tipo de análise forneça a interpretação em relação à probabilidade de ser superior ou inferior, podemos inferir que a evidência disponível indica que não há diferença clinicamente convincente na comparação entre a deferiprona e o deferasirox nos desfechos de concentração de ferro no fígado e níveis de ferritina sérica. Também, não foram observadas diferenças clinicamente convincentes entre os dois medicamentos nos eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuação por todas as causas. Importante ressaltar que essa análise apresentou grandes limitações, uma vez que foi baseada em poucos estudos, com um número pequeno de pacientes, risco de vieses importantes e com possíveis problemas de transitividade da rede, uma vez que os estudos não utilizaram os mesmos critérios de inclusão de pacientes quanto à gravidade da sobrecarga de ferro e por haver diferenças entre a raça e a média de idade entre os participantes.

Tanto na comparação direta, quanto na indireta, as certezas das evidências foram classificadas como baixa ou muito baixa, principalmente pelo alto risco de viés de alguns estudos, pelo baixo número de participantes e por ter sido incluído um estudo com pacientes abaixo de 10 anos. Além disso, nas comparações indiretas, a evidência é imprecisa na maioria das estimativas de efeito, com intervalos de credibilidade amplos que podem incluir um limite de benefício ou falta de benefício clínico.

Foi encontrado apenas um estudo observacional retrospectivo que avaliou alterações na função renal, publicado como resumo de congresso. Não foi possível inferir qual dos três medicamentos (deferiprona, deferasirox ou desferroxamina) têm um impacto menos prejudicial na função renal, medido pela TFGe e pelo nível de creatinina sérica, uma vez que não há informações suficientes na publicação para que seja feita a avaliação da qualidade metodológica do estudo, o número de pacientes utilizando deferiprona era muito inferior ao dos outros medicamentos e esses pacientes tinha uma função renal pior no baseline. Apesar disso, em um *guideline* sobre o monitoramento e o tratamento da sobrecarga de ferro, é recomendado que a desferroxamina e/ou deferiprona em baixas doses podem ser usadas em pacientes com doença renal crônica (DRC) antes da diálise. Uma vez iniciada a diálise, o guideline indica que qualquer um dos três quelantes pode ser usado em baixas doses com monitoramento rigoroso da toxicidade (55).

Quanto à avaliação econômica, a razão de custo-utilidade incremental da incorporação da deferiprona variou na comparação com desferroxamina e com deferasirox. Na comparação com a desferroxamina, foi observada pequena perda de efetividade e redução dos custos no tratamento no caso base, com RCEI de R\$ 1.929.582,79 por AVAQ, enquanto a comparação com o deferasirox demonstrou uma pequena perda de efetividade incremental e aumento de custos associado ao tratamento com deferiprona, com uma RCEI de - R\$ 1.201.840,17 por AVAQ. Ressalta-se que os altos valores da RCEI se devem à estreita alteração de efetividade, enquanto são observadas alterações substanciais em relação ao custo do tratamento (para mais ou para menos) – fenômeno esperado em função da diferença entre o custo das intervenções avaliadas. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstram que, na comparação entre deferiprona e desferroxamina que, 36% dos casos a tecnologia se mostrou dominante (menor custo e maior efetividade), refletindo uma comparação sem importantes diferenças entre a efetividade e o custo substancialmente inferior da

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.56



tecnologia em relação ao seu comparador. Por outro lado, em sua comparação com o deferasirox, a deferiprona foi dominada em mais da metade (65%) das simulações, também demonstrando a aproximação de uma efetividade entre as tecnologias e um custo substancialmente superior da deferiprona. Destaca-se que foram considerados dados da literatura validados com especialista e considerando a realidade nacional. Além disso, foi priorizada a utilização de um estudo único, considerando a mesma amostra de pacientes, para extração de dados de desutilidade com o intuito de garantir reduções proporcionais de utilidade entre as complicações. Apesar disso, a análise teve limitações como ter sido baseada em poucos ensaios clínicos randomizados, com alto risco de viés e em uma frágil comparação indireta de dados de descontinuação. Além disso, como a qualidade de vida não foi avaliada nos ensaios clínicos, o dado utilizado para a estimativa da utilidade foi baseado em um estudo para a população de Alagoas, o que pode não representar a realidade de todo o país.

Na análise de impacto orçamentário, foi considerada apenas a difusão da deferiprona em relação ao deferiprox, o qual também é um medicamento de administração oral. Portanto, embora a desferroxamina tenha sido considerada na análise, ela não afeta os resultados. O número de pacientes estimados na análise baseada em dados do SABSIS SUS (demanda aferida) é relativo inferior àquele obtido quando empregada a metodologia epidemiológica. Consideramos que os dados obtidos pela demanda aferida se aproximam mais do comportamento do mercado nos próximos anos. Nela, foram estimados 2.330 pacientes com doença falciforme e sobrecarga de ferro em 2025 e, portanto, elegíveis para o tratamento da deferiprona em 2025. Considerando uma difusão entre 5% e 25% do medicamento, foi obtido um impacto de R\$ 47.250.709,73 em cinco anos. Esse valor reflete o custo anual de tratamento da deferiprona mais de quatro vezes superior ao do deferiprox. Importante lembrar que os cálculos dos custos de tratamentos foram baseados em preços de compra pública.

Por fim, a deferiprona já está disponível no SUS para o tratamento de pacientes com talassemia maior e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização. Além disso, assim como o deferasirox, a deferiprona é uma opção de tratamento oral para pacientes que apresentam sobrecarga de ferro e foi associada à eficácia e à segurança semelhantes a dos dois comparadores. Apesar disso, a deferiprona possui custo de tratamento superior ao do deferasirox.

## **11 PERSPECTIVA DO PACIENTE**

A Chamada Pública nº 27/2024 ficou aberta de 16 a 26 de maio de 2024 e recebeu 12 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada para todos os inscritos.

O representante titular, de 45 anos, falou sobre sua experiência com os medicamentos desferroxamina, deferasirox e deferiprona. Embora tenha afirmado em seu relato que considera os três eficazes, elencou algumas dificuldades relacionadas ao uso da desferroxamina e do deferasirox.

Em relação à desferroxamina, afirmou que a administração ocorre por infusão, demora 6 a 10 horas e necessita ser feita em hemocentro ou ambulatório. Com isso, a posologia se torna inconveniente tanto para o paciente quanto para o centro de saúde, que perde espaço para tratar casos mais graves e/ou emergenciais. Explicou que, tempos atrás, existia uma “bombinha” que permitia que a infusão fosse feita em casa, durante a noite, no período do sono, mas que esse recurso não está mais disponível. Quanto ao deferasirox, mencionou que provocou muitos eventos adversos, tais como náusea, constipação, erupções cutâneas e dor de cabeça. Sobre a deferiprona, que vem usando há cerca de um ano, considerou a posologia cômoda, mesmo quando há necessidade de ingerir muitos comprimidos, e a ausência de eventos adversos. Completou seu relato ponderando que cada organismo é diferente e que o médico é quem deve decidir qual o melhor medicamento para cada pessoa, após exames e análise das características individuais do paciente.

O vídeo da 135ª Reunião Ordinária pode ser acessado aqui: [https://youtu.be/RCun6UEp\\_N4?t=1344](https://youtu.be/RCun6UEp_N4?t=1344)

## 12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião Ordinária do Conitec, realizada no dia 08 de novembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública (CP) com recomendação preliminar favorável à incorporação da deferiprona para o tratamento a sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme.

Para fundamentar a recomendação, foram consideradas as dificuldades de acesso ao medicamento injetável desferroxamina, bem como a vantagem econômica da deferiprona em relação a esse comparador. Em relação ao deferasirox, destacou-se que, embora esse medicamento apresente vantagem posológica por ser administrado por via oral e apenas uma vez ao dia, alguns pacientes relatam intolerância gástrica ao seu uso. Assim, a deferiprona configura-se como uma alternativa terapêutica oral para pacientes intolerantes ao deferasirox. Adicionalmente, ainda que não existem evidências robustas sobre a redução de danos renais, os especialistas indicaram que a deferiprona pode ser uma opção direcionada à população com comprometimento renal e àqueles que necessitam de terapia combinada de quelantes de ferro. Por fim, em relação à avaliação econômica, foi destacada a relevância de se considerar a distribuição dos dados simulados na análise probabilística para embasar a recomendação e não apenas os resultados da RCEI do caso base.

## 13. REFERÊNCIAS

1. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-23.
2. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):20.
3. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
4. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-73.
5. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle Cell Disease: A Review. *JAMA*. 2022;328(1):57-68.
6. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfus Med Rev*. 2007;21(2):118-33.
7. Smith-Whitley K, Thompson AA. Indications and complications of transfusions in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):358-64.
8. Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood transfusion for sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(1):15-21.
9. Darshana T, Rees D, Premawardhena A. Hydroxyurea and blood transfusion therapy for Sickle cell disease in South Asia: inconsistent treatment of a neglected disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):148.
10. Chou ST, Fasano RM. Management of Patients with Sickle Cell Disease Using Transfusion Therapy: Guidelines and Complications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(3):591-608.
11. 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*. 2014;312(10):1033-48.
12. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:447-56.
13. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol*. 2006;135(4):574-82.
14. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev*. 2008;22 Suppl 2(Suppl 2):S14-21.
15. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassaemia and sickle cell disease. *Blood*. 2004;103(5):1934-6.
16. Inusa BP, Atoyebi W, Andemariam B, Hourani JN, Omert L. Global burden of transfusion in sickle cell disease. *Transfus Apher Sci*. 2023;62(5):103764.
17. Williams TN, Thein SL. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2018;19:113-47.
18. Gyamfi J, Ojo T, Epou S, Diawara A, Dike L, Adenikinju D, et al. Evidence-based interventions implemented in low- and middle-income countries for sickle cell disease management: A systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246700.

19. Wastnedge E, Waters D, Patel S, Morrison K, Goh MY, Adeloye D, et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(2):021103.
20. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.
21. Therrell BL, Jr., Lloyd-Puryear MA, Ohene-Frempong K, Ware RE, Padilla CD, Ambrose EE, et al. Empowering newborn screening programs in African countries through establishment of an international collaborative effort. *J Community Genet*. 2020;11(3):253-68.
22. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med*. 2013;10(7):e1001484.
23. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme : condutas básicas para tratamento. 1st ed. Brasília: Editora MS; 2012. 66 p. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/editora>.
24. Cancado RD, Costa FF, Lobo C, Migliavaca CB, Falavigna M, Souza Filho HCR, et al. Estimated mortality rates of individuals with sickle cell disease in Brazil: real-world evidence. *Blood Adv*. 2023;7(15):3783-92.
25. Han H, Hensch L, Tubman VN. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):696-703.
26. Hillyer, C. D., Silberstein, L. E., Ness, P. M., Anderson, K. C., & Roback, J. D. (2006). *Blood Banking and Transfusion Medicine: Basic Principles and Practice: Second Edition*. Elsevier.
27. Danielson CF. The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. *Ther Apher*. 2002;6(1):24-31.
28. Adams DM, Schultz WH, Ware RE, Kinney TR. Erythrocytapheresis can reduce iron overload and prevent the need for chelation therapy in chronically transfused pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18(1):46-50.
29. Fasano RM, Leong T, Kaushal M, Sagiv E, Luban NL, Meier ER. Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in chronically transfused sickle cell anemia patients. *Transfusion*. 2016;56(7):1707-15.
30. Kaushal M, Byrnes C, Khademian Z, Duncan N, Luban NL, Miller JL, et al. Examination of Reticulocytosis among Chronically Transfused Children with Sickle Cell Anemia. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153244.
31. Cabibbo S, Fidone C, Garozzo G, Antolino A, Manenti GO, Bennardello F, et al. Chronic red blood cell exchange to prevent clinical complications in sickle cell disease. *Transfus Apher Sci*. 2005;32(3):315-21.
32. Kim HC, Dugan NP, Silber JH, Martin MB, Schwartz E, Ohene-Frempong K, et al. Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Blood*. 1994;83(4):1136-42.
33. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.
34. Duclos C, Merlin E, Paillard C, Thuret I, Demeocq F, Michel G, et al. Long-term red blood cell exchange in children with sickle cell disease: manual or automatic? *Transfus Apher Sci*. 2013;48(2):219-22.
35. Kwiatkowski JL, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18(6):1355-77, ix.
36. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012;120(18):3657-69.
37. Soulieres D, Mercier-Ross J, Fradette C, Rozova A, Tsang YC, Tricta F. The pharmacokinetic and safety profile of single-dose deferiprone in subjects with sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2022;101(3):533-9.
38. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. FERRIPROX® - Deferiprone [Bula]. Acesso em: 10 de setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FERRIPROX>.
39. FDA. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals Deferiprone [Internet]. 2024. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>.
40. EMA. European Medicines Agency. Ferriprox (deferiprone) [Internet]. 2024. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ferriprox-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ferriprox-epar-medicine-overview_en.pdf).
41. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Listas de preços de medicamentos. Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
42. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.60

43. Kwiatkowski JL, Hamdy M, El-Beshlawy A, Ebeid FSE, Badr M, Alshehri A, et al. Deferiprone vs deferoxamine for transfusional iron overload in SCD and other anemias: a randomized, open-label noninferiority study. *Blood Adv*. 2022;6(4):1243-54.
44. Vichinsky E, Torres M, Minniti CP, Barrette S, Habr D, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1068-73.
45. Calvaruso G, Vitrano A, Di Maggio R, Ballas S, Steinberg MH, Rigano P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: results from a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53(4):265-71.
46. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;136(3):501-8.
47. Sunil Bhandari SB, Emmeline Igboekwe EI, Noemi Toiber Temin NTT, Khashayar Azimpour KA, Jonathan Alsop JA, Caroline Fradette CF, et al. Real-World Changes In Kidney Function For Patients With Sickle Cell Disease Or Other Anaemias Receiving Iron Chelation Therapy In The Us. *HemaSphere* [Internet]. 2023;7:43–4. DOI: 10.1097/01.HS9.0000928468.25892.5c. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L641463561&from=export>
48. Cochrane Collaboration. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool - Cochrane Methods [Internet]. Cochrane Collaboration. 2021. Available from: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>.
49. Wells G., Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Quality Assessment Scale Case-Control Studies*. Available from: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
50. Assis RA, Kay FU, Rosemberg LA, Parma AH, Nomura CH, Loggetto SR, et al. Iron overload in Brazilian thalassemic patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2011;9(2):165-72.
51. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020;4(2):327-55.
52. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
53. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017;176(2):192-209.
54. Jang JH, Lee JH, Yoon SS, Jo DY, Kim HJ, Chung J, et al. Korean guideline for iron chelation therapy in transfusion-induced iron overload. *J Korean Med Sci*. 2013;28(11):1563-72.
55. Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, Kaya B, Moon JC, Velangi M, et al. Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. *Br J Haematol*. 2022;196(2):336-50.
56. Blatyta PF, Kelly S, Goncalves TT, Carneiro-Proietti AB, Salomon T, Miranda C, et al. Characterization of HIV risks in a Brazilian sickle cell disease population. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1606.
57. CADTH. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Review. Deferiprone (Ferriprox). April 2023; Volume 3; Issue 4; 2023. Available from: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0741-Ferriprox\\_combined.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0741-Ferriprox_combined.pdf).
58. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022. Brasília; 2022. 181 p. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2022.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf).
59. MS. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. Procedimento 0604020040 - Deferiprona 500 mg (por comprimido). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/horus/modulo-especializado/arquivos/2020/relat-rio-de-procedimentos-do-ceaf-na-tabela-sigtap-setembro2020.pdf>.
60. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Exjade®- Deferasirox [Bula]. Acesso em: 10 de setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?nomeProduto=EXJADE>.
61. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Desferal®- Mesilato de desferroxamina [Bula]. Acesso em: 10 de setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?nomeProduto=DESFERAL>.
62. Vilela RQ, Cavalcante JC, Cavalcante BF, Araujo DL, Lobo Mde M, Nunes FA. Quality of life of individuals with sickle cell disease followed at referral centers in Alagoas, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):442-6.

63. Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health*. 2008;11(7):1131-43.
64. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, et al. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health*. 2016;19(6):704-19.
65. Ara R, Wailoo A. Using health state utility values in models exploring the cost-effectiveness of health technologies. *Value Health*. 2012;15(6):971-4.
66. Cancado R, Watman NP, Lobo C, Chona Z, Manzur F, Traina F, et al. Assessment of liver and cardiac iron overload using MRI in patients with chronic anemias in Latin American countries: results from ASIMILA study. *Hematology*. 2018;23(9):676-82.
67. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410-20.
68. Morais A, Magno LA, Gomide GPM. Impacto da hepatite C sobre o consumo de recursos e custos de pacientes com cirrose hepática no SUS. *Jornal Brasileiro de Economia em Saúde [Internet]*. 2015;7(2):116–21. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/upload/S/2175-2095/2015/v7n2/a4975.pdf>.
69. Ghisleni EC, Astolfi VR, Zimmermann L, Lira CNL, Faria do Nascimento E, Etges APBDS, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Danzmann LC, Polanczyk CA, Biolo A. Value-based health care in heart failure: Quality of life and cost analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023 Oct 29;78:100294. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100294. PMID: PMC10630105.
70. BC. Banco Central do Brasil. Conversor de Moedas [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/conversao>.
71. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Procedimento 03.06.02.004-1 - Sangria terapêutica [Internet]. 2024. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0306020041/08/2024>.
72. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Procedimento 03.06.02.001-7. Aferese terapêutica [Internet]. 2024. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0306020017/08/2024>.
73. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Procedimento 03.06.02.013-0. Transfusão de substituição/troca (exsanguíneotransfusão) [Internet]. 2024. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0306020130/08/2024>.
74. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população 2020 - Brasil. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
75. Carneiro-Proietti ABF, Kelly S, Miranda Teixeira C, Sabino EC, Alencar CS, Capuani L, et al. Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-centre sickle cell disease cohort in Brazil. *Br J Haematol*. 2018;182(6):895-908.
76. Kelly S, Belisario AR, Werneck Rodrigues DO, Carneiro-Proietti ABF, Gonzalez TT, Loureiro P, et al. Blood utilization and characteristics of patients treated with chronic transfusion therapy in a large cohort of Brazilian patients with sickle cell disease. *Transfusion*. 2020;60(8):1713-22.
77. MS. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Sobrecarga de Ferro. Portaria SAS/MS n 7, 23 fevereiro 2018. Brasília - DF; 2018.
78. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Deferiprone [Internet]. January 19, 2023. Available from: <https://www.cadth.ca/deferiprone-0>.
79. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Deferiprone [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/search?q=deferiprone>.
80. PBS. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Deferiprone [Internet]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=deferiprone&base=atc1code:v,drugtype:hs,prescribergroup:m,&search-type=medicines>.
81. SMC. Scottish Medicines Consortium. Deferiprone.
82. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Ferumoxitol. Acessado em: 15 de maio de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.62

83. ClinicalTrials.gov [Internet]. Romosozumab Versus Denosumab for Osteoporosis in Long-term Glucocorticoid Users. Acessado em: 15 de maio de 2024. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=osteoporosis%20AND%20Glucocorticoid&studyComp=2019-01-01 &aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr](https://clinicaltrials.gov/search?cond=osteoporosis%20AND%20Glucocorticoid&studyComp=2019-01-01&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr).

84. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em: 15 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

## ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

**Parecer Técnico Científico**  
**Deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme**

Outubro de 2024

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências da deferiprona para o tratamento de sobrecarga de ferro na doença falciforme, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da deferiprona para a indicação proposta, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO):** qual a eficácia e a segurança da deferiprona no tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos com doença falciforme, quando comparada à desferroxamina e ao deferasirox?

**Título/pergunta:** deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme.

**População-alvo:** pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos, de ambos os sexos, com doença falciforme e sobrecarga de ferro.

**Tecnologia:** deferiprona comprimido de 500mg.

**Comparador:** desferroxamina (fraco-ampola de 500 mg) e deferasirox (comprimidos de 125, 250 e 500 mg), disponíveis no Sistema Único de Saúde.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** foram encontradas 713 referências nas bases MEDLINE (via Pubmed), EMBASE e LILACS (via BVS), em busca realizada em 10 de julho de 2024. A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores independentes em duas etapas: avaliação de título e resumo, utilizando a ferramenta Rayyan QCRI® e leitura do texto integral. As discordâncias foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores. Para a elegibilidade por texto completo foram selecionadas 8 publicações referentes a 5 estudos. Por fim, foram incluídos 1 ensaio clínico de não inferioridade, 1 ensaio clínico randomizado, 2 ensaios clínicos randomizados de fase II e 4 resumos de congresso.

**Síntese das evidências:** Oito publicações foram selecionadas, referentes a 5 estudos: dois ECRS comparando a deferiprona com a desferroxamina, dois ECRS comparando o deferasirox com a desferroxamina e um estudo observacional. Na comparação direta entre a deferiprona e a desferroxamina, não foi encontrada diferença estatística nos desfechos de concentração de ferro no fígado (diferença nas médias ajustadas 0,40; IC 95%: -0,76 a 1,57) e na redução nos níveis de ferritina sérica (diferença nas médias ajustadas 129,05 µg/L (IC95% -622 a 880). Em relação aos desfechos de segurança, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois medicamentos para os desfechos de eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuações por todas as causas. Como não havia estudos que comparassem diretamente a deferiprona com o deferasirox, foi realizada meta-análise em rede. Embora esse tipo de análise forneça a interpretação em relação à probabilidade de ser superior ou inferior, podemos inferir que não houve diferenças importantes na comparação entre a deferiprona e o deferasirox nos desfechos de concentração de ferro no fígado e níveis de ferritina sérica. Também, não foram observadas diferenças entre os dois medicamentos nos eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuação por todas as causas.

## Qualidade do conjunto de evidências (GRADE):

### Deferiprona *versus* desferroxamina (comparação direta)

Mudança nos níveis de ferritina sérica	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Mudança na concentração de ferro hepático	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
Mudança na concentração de ferro cardíaco	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	( ) Muito baixa
Eventos adversos gerais	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Qualidade de vida	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Sobrevida	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

### Deferiprona *versus* deferasirox (comparação direta)

Mudança nos níveis de ferritina sérica	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Mudança na concentração de ferro hepático	( ) Alta	( ) Moderada	(X) Baixa	(X) Muito baixa
Eventos adversos gerais	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Descontinuação por todas as causas	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade do medicamento deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A sobrecarga de ferro é a principal complicação da transfusão sanguínea recorrente em pacientes com doença falciforme, levando ao acúmulo de ferro nos órgãos endócrinos e nos tecidos hepático e cardíaco (1-3). As terapias de quelação de ferro têm sido recomendadas para promover a excreção do excesso de ferro no organismo, diminuindo os riscos de complicações secundárias resultantes dessa condição (1, 4, 5). Atualmente, existem três medicamentos quelantes de ferro disponíveis no SUS para o tratamento da sobrecarga de ferro: a desferroxamina administrada por via subcutânea, a deferiprona e o deferasirox, ambos administrados via oral (6-9). Apesar dos benefícios do uso da desferroxamina na doença falciforme, existem limitações devido às dificuldades de adesão relacionadas ao esquema de administração (10-13). Os medicamentos administrados via oral são indicados nos casos em que os pacientes apresentam contraindicação, intolerância ou qualquer outra condição que impossibilite o uso da desferroxamina, e, ainda, podem aumentar a adesão ao tratamento, contribuindo para a redução da morbidade e dos custos e aumento da qualidade de vida (4, 10, 14). Pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da sobrecarga de ferro, a deferiprona tem indicação de uso para pacientes com talassemia maior ou quando estes apresentarem quaisquer contraindicações, intolerâncias ou dificuldades em relação ao uso da desferroxamina. O medicamento ainda não está disponibilizado para aqueles pacientes com doença falciforme. Dessa maneira, foi avaliada a eficácia e a segurança da deferiprona para o tratamento de pacientes com sobrecarga de ferro devido à doença falciforme.

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

### 5.1 Pergunta de pesquisa

Para nortear o desenvolvimento do PTC no âmbito do SUS, foi utilizada a seguinte pergunta estruturada no **Quadro 1**. Resumidamente, pode ser apresentada como: “Qual a eficácia e a segurança da deferiprona no tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme quando comparada à desferroxamina e ao deferasirox?”.

**Quadro 1.** Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos])

<b>População</b>	Pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos, de ambos os sexos, com doença falciforme e sobrecarga de ferro.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Deferiprona
<b>Comparador</b>	Desferroxamina e deferasirox.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<b>Primários:</b> (i) Mortalidade; (ii) Redução do dano no fígado (fibrose hepática) (iii) Redução do dano no coração (insuficiência cardíaca); (iv) Eventos adversos graves; <b>Secundários:</b> (i) Redução da sobrecarga de ferro (concentração de ferro no fígado e no coração e níveis de ferritina sérica); (ii) Qualidade de vida; (iii) Eventos adversos (gerais e descontinuação por eventos adverso).
<b>Delineamento de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais comparativos.

Fonte: autoria própria.

### População

#### Definição

A doença falciforme (DF) é caracterizada por um conjunto de hemoglobinopatias hereditárias causadas por mutações no gene da cadeia  $\beta$ -globina da hemoglobina. Diante dessa condição, ocorrem alterações nas propriedades físico-químicas da hemoglobina, resultando num processo chamado de falcização, onde os eritrócitos tendem a assumir uma anatomia em forma de foice, diminuindo a capacidade de transporte do oxigênio para os tecidos<sup>2,16,17</sup>. As formas mais graves incluem a HbSS homozigótica, também conhecida como anemia falciforme, e a HbS/ $\beta^0$  talassemia. Outras formas conhecidas, as quais incluem condições heterozigóticas, são a hemoglobina C (HbS/C) e a  $\beta$ -talassemia (HbS/ $\beta^0$  talassemia ou HbS/ $\beta^+$  talassemia) (2, 15, 16). As principais formas da doença falciforme, com as respectivas gravidades e características estão dispostas na **tabela 1**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.68

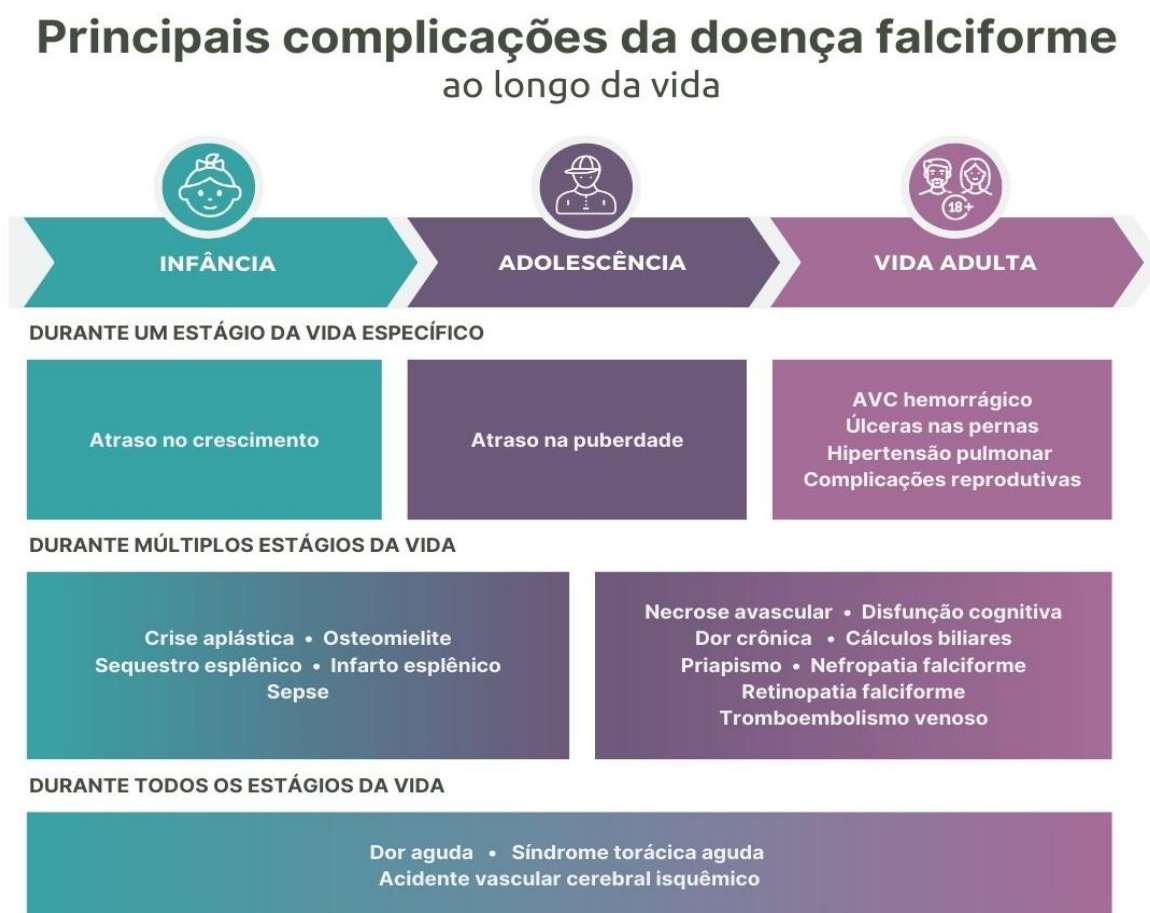
**Tabela 14.** Diferenças entre as características clínicas e prevalências de acordo com os tipos da doença falciforme

Tipo	Características
<b>Doença falciforme severa</b>	
<b>HbS/S - anemia falciforme</b> ( $\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}$ )	Essa é a forma mais comum da doença falciforme
<b>HbS/<math>\beta^0</math> talassemia</b>	Forma mais prevalente na Índia e na região oriental do Mediterrâneo
<b>HbS severo/<math>\beta^+</math> talassemia</b>	Forma mais prevalente na Índia e na região oriental do Mediterrâneo
<b>HbS/OArab</b> ( $\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 121\text{Glu}>\text{Lys}$ )	Forma relativamente rara. Relatada no norte da África, no Oriente Médio e no sudeste da Europa (região dos balcãs)
<b>HbS/D Punjab</b> ( $\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 121\text{Glu}>\text{Gln}$ )	Predominante na região norte da Índia, mas pode ocorrer no mundo todo
<b>HbS/C Harlem</b> ( $\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta, \beta 73\text{Asp}>\text{Asn}$ )	Possui mutação dupla no gene da $\beta$ -globina e se assemelha ao HbSC, mas é clinicamente grave. Sua ocorrência é rara
<b>HbC/S Antilles</b> ( $\beta 6\text{Glu}>\text{Lys}/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}, \beta 23\text{Val}-\text{Ile}$ )	Resulta da mutação dupla no gene da $\beta$ -globina quando co-herdada com HbC
<b>HbS/Quebec-CHORI</b> ( $\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 87\text{Thr}>\text{Ile}$ )	Há apenas dois casos descritos. Assemelha-se ao traço falciforme
<b>Doença falciforme moderada</b>	
<b>HbS/C</b> ( $\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 6\text{Glu}>\text{Lys}$ )	Representa de 25 a 30% dos casos de doença falciforme em populações afrodescendentes
<b>HbS moderado/<math>\beta^+</math> talassemia</b>	A maioria dos casos ocorre na região do Mediterrâneo Oriental; De 6 a 15% dos pacientes tem HbA1c presente
<b>HbA/S Oman</b> ( $\beta A/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}, \beta 121\text{Glu}>\text{Lys}$ )	Ocorrência rara; É forma dominante da doença falciforme causada pela mutação dupla no gene da $\beta$ -globina
<b>Doença falciforme leve</b>	
<b>HbS leve/<math>\beta^{++}</math> talassemia</b>	Ocorre em sua maioria nas populações afrodescendentes; De 16 a 30% dos pacientes tem HbA presente
<b>HbS/E</b> ( $\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 26\text{Glu}>\text{Lys}$ )	Predomina no sudeste da Ásia e, portanto, é incomum, embora a frequência esteja aumentando com a migração populacional
<b>HbA/Jamaica Plain</b> ( $\beta A/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}, \beta 68\text{Leu}/\text{Phe}$ )	Também possui mutação dupla o gene da $\beta$ -globina; Apenas um caso descrito em literatura
<b>Doença falciforme muito leve</b>	
<b>HbS/HPFH</b>	Grupo de distúrbios causados por grandes deleções do complexo genético da $\beta$ -globina
<b>HbS ou outras variantes Hb</b>	A HbS é co-herdada com outras variantes de Hb; Os sintomas se manifestam apenas em hipóxia extrema

Fonte: adaptado de Rees, Williams e Gladwin, 2010 (16).

A taxa e a extensão da polimerização da HbS constituem os principais determinantes da gravidade da doença falciforme (16). A co-herança de fatores genéticos que modulam a HbS, a concentração de hemoglobina fetal (HbF) e a  $\alpha$ -talassemia exemplificam esses modificadores da gravidade. Ainda assim, outras variantes genéticas podem afetar alguns sub-genótipos específicos, como no caso da HbSC, de genótipo heterozigoto, onde os indivíduos tendem a ter mais complicações como infarto esplênico e episódio de dor aguda comparados a indivíduos que tem um genótipo homozigoto (17-19). Entre os fatores não genéticos, o tabagismo e as infecções bacterianas apresentam-se como fatores de risco para fenótipos mais graves da doença, embora as evidências ainda sejam incertas (16, 17).

As principais complicações da doença falciforme incluem dor aguda e crônica, doença cerebrovascular, retinopatia, doença pulmonar crônica e doença renal crônica (15). Na **figura 1** estão descritas as principais complicações e as respectivas fases da vida onde são mais recorrentes.



**Figura 1.** Complicações na doença falciforme

**Fonte:** adaptado de Kavanagh, Fasipe e Wun, 2022 (19); Brandow e Liem, 2022 (15).

Como forma de prevenir ou minimizar os impactos das complicações associadas à doença falciforme, os pacientes não raramente são submetidos a transfusões sanguíneas (20). Os eritrócitos provenientes da transfusão contêm a hemoglobina na sua forma normal (HbA), fazendo com que seja reduzida a porcentagem de eritrócitos circulantes que contêm a hemoglobina S (HbS) (21, 22). A indicação clínica para a terapia de transfusão varia de acordo com as complicações apresentadas pelos pacientes e pode ser intermitente, em cenários onde há manifestações de complicações agudas, ou crônica, quando é necessária para prevenir complicações mais recorrentes e evitar a progressão da DF (21, 22). A **tabela 2** detalha os tipos e modalidades de transfusão e as respectivas indicações clínicas.

**Tabela 15.** Principais indicações clínicas para transfusões de células vermelhas

Tipo de transfusão	Modalidade	Forma do procedimento	Indicação clínica
<b>Crônica</b>	Infusão simples	-	Prevenção de AVC primário em crianças Prevenção de AVC secundário em crianças Gravidez com complicações Falência renal crônica Episódios de dor frequentes
<b>Crônica</b>	Por troca	Manual ou automatizada	Gravidez com complicações Prevenção de AVC secundário em crianças
<b>Intermitente</b>	Infusão simples	-	Anemia aguda sintomática Crise aplástica Sequestro esplênico ou hepático agudos Síndrome torácica aguda Falência <i>aguda de múltiplos órgãos</i> <i>Infecção grave acompanhada de anemia sintomática</i> <i>Antes de cirurgia que requer anestesia geral</i>
<b>Intermitente</b>	Por troca	Manual ou automatizada	AVC agudo Síndrome torácica aguda <i>Antes de cirurgia que requer anestesia geral</i> <i>Falência aguda de múltiplos órgãos</i>

**Fonte:** adaptado de Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, Roback JD, 2007; Sickle Cell Society, 2018; Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, Kaya B, Moon JC, Velangi M, et al., 2022; Loggetto SR, Veríssimo MPA, Darrigo-Junior LG, Simões R, Bernardo WM, Braga JAP, 2022; Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al., 2019; Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al., 2020; U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2014 (3, 17, 23-27).

Apesar de trazer benefícios, sobretudo na capacidade de melhorar o transporte de oxigênio, de prevenir a ocorrência de AVC e de síndrome torácica aguda, a terapia de transfusão sanguínea não é isenta de efeitos adversos (28-30). Entre os riscos mais comuns em pacientes submetidos ao procedimento, está a sobrecarga de ferro transfusional, também chamada de hemossiderose secundária, prevalente em indivíduos com DF que recebem transfusão crônica (20, 21, 28, 30). O processo de substituição de eritrócitos falciformes por eritrócitos normais diminui a hemólise intravascular, reduzindo a depuração de ferro pelo fígado, de forma que menos hemoglobina esteja livre para captação renal e perda urinária (5, 31). A hemólise intravascular é o mecanismo pelo qual maior parte das hemácias são destruídas na DF e

promovem excreções maiores de ferro urinário e biliar, nas formas de Hb (hemoglobina), hemossiderina ou heme (5, 31-34). O ferro proveniente do sangue transfundido contorna as vias normais de regulação do micronutriente, de forma que sua acumulação nos tecidos se torne patológica (31). Conseqüentemente, repetidas transfusões elevam os níveis de ferro, o qual não é removido por mecanismos fisiológicos e acumula-se inicialmente no fígado e, mais tarde, no coração e nos órgãos endócrinos, levando a complicações hepáticas, cardiomiopatias e endocrinopatias, embora as duas últimas sejam menos comuns em pacientes com DF (1, 2, 16, 31, 35-37).

Dessa maneira, pacientes com DF submetidos a transfusões crônicas devem ser cuidadosamente monitorados em relação aos efeitos tardios da sobrecarga de ferro e, quando indicado, receber tratamento específico com medicamentos quelantes de ferro (28, 31, 38).

### Aspectos epidemiológicos

Globalmente, a DF afeta aproximadamente 250 milhões de pessoas, com uma estimativa de 90% dos casos ocorrendo em países de baixa e média renda (39). A maior prevalência é encontrada na África subsaariana, Índia, Oriente Médio e região do Mediterrâneo (40-42). Aproximadamente 300.000 bebês nascem globalmente com doença falciforme, já existindo uma projeção que estima o nascimento anual de 400.000 bebês com o diagnóstico até 2050, com a maioria desses nascimentos ocorrendo na África subsaariana (43-45). Nos Estados Unidos, França e Reino Unido, é relatado que mais de 94% das pessoas nascidas com doença falciforme sobrevivem até a idade adulta (39).

No Brasil, o MS relata a incidência do traço falciforme em 1:35 nascidos vivos e estima que, anualmente, nasçam 3.000 crianças com doença falciforme e outras 200.000 com traços da doença (46).

Segundo o estudo de Silva-Pinto *et al.* (2022) (47), a partir da opinião de especialistas, definiu-se uma prevalência de 24 casos por 100.000 habitantes no Brasil. No estudo de Cançado *et al.* (2023) (48), foi realizada uma análise de mundo real, onde estimou-se uma prevalência de 60.017 indivíduos vivendo com a doença falciforme no Brasil, correspondendo a 29,02 casos por 100.000 habitantes. Além disso, também foi estimado uma incidência de 1.362 novos casos por ano, no período de 2015 a 2019. Neste último artigo (9), determinou-se a taxa de mortalidade considerando apenas os óbitos pela doença falciforme, correspondendo a 0,25 por 100 mil habitantes. Foi observado que durante a infância (1 a 9 anos), indivíduos com a doença possuíam um risco 30 vezes maior de vir a óbito em comparação com indivíduos sem a doença. Entre os 20 e 39 anos, o risco de morte foi 13 vezes maior em indivíduos com o agravo. Em pacientes com idade superior a 70 anos, o risco de morte foi semelhante entre os indivíduos com a doença falciforme e sem a doença. A idade média de óbitos foi de 32 anos (48).

Em um estudo realizado com dados de seis hemocentros no Brasil (49) (três em Minas Gerais, um no Rio de Janeiro, um em Recife e um em São Paulo), uma amostra de 4.956 participantes foi selecionada de forma randômica. Nele (49), foi relatado que 10,6% das crianças e 9,2% dos adultos com doença falciforme faziam transfusão de hemácias

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.72



aproximadamente mensal para prevenir complicações graves da doença falciforme, sendo que quase todos os pacientes apresentavam sobrecarga de ferro. Refletindo os dados da terapia transfusional de forma crônica, 6,1% crianças e 7,2% adultos faziam o uso de quelantes de ferro. Na anemia falciforme, essa proporção era maior, com 8,5% crianças, 9,1% adultos fazendo o uso de quelantes. A maioria dos pacientes quelados (94,0%) foram tratados com Desferasirox® (49).

No estudo de Kelly *et al.* (2020) (50) avaliou-se uma coorte com 2.794 pacientes diagnosticados com doença falciforme em seis hemocentros brasileiros (três em Minas Gerais, um no Rio de Janeiro, um em Recife e um em São Paulo), foi observado na população tratada com terapia transfusional de forma crônica (definida como níveis de ferritina superior a 1000 ng/dL e histórico de 20 ou mais transfusões) que a consequência mais comum era a sobrecarga de ferro. Dos 285 pacientes tratados com terapia transfusional de forma crônica, 170 (10,6%) eram crianças e 115 (9,2%) adultos, sendo que 123 pacientes (43,1%) tinham entre 10 e 20 anos, 61 (21,4%) eram menores de 10 anos, 64 (22,5%) tinham 20 a 30 anos e apenas 37 (12,9%) eram maiores 30 anos. No geral, 10,7% das mulheres e 9,7% dos homens foram tratados com a terapia transfusional crônica; a proporção de mulheres e homens na população pediátrica em uso desse procedimento foi semelhante (11,0% de mulheres e 10,7% homens), enquanto a proporção de mulheres em comparação a homens na população adulta foi de 10,3% vs. 8,0% ( $p = 0,2$ ), respectivamente. Das 170 crianças tratadas com terapia transfusional crônica, 101 (60,1%) apresentaram a sobrecarga de ferro, enquanto para os 115 pacientes adultos tratados, 111 (74,1%) apresentaram essa característica (50). Sabe-se que transfusões frequentes de hemácias levam a sobrecarga de ferro, o que pode prejudicar significativamente órgãos vitais, como coração, fígado e glândulas endócrinas (51).

Considerando apenas os óbitos pela doença falciforme, a taxa de mortalidade no Brasil foi estimada em 0,25 por 100 mil habitantes e a idade média de óbitos foi de 32 anos (48). Durante a infância (1 a 9 anos), indivíduos com a doença possuíam um risco 30 vezes maior de vir a óbito em comparação com indivíduos sem a doença. Entre os 20 e 39 anos, o risco de morte foi 13 vezes maior em indivíduos com o agravo. Em pacientes com idade superior a 70 anos, o risco de morte foi semelhante entre os indivíduos com a doença falciforme e sem a doença (48).

### Aspectos diagnósticos

O diagnóstico da doença falciforme, assim como de outras hemoglobinopatias é feito através da detecção da HbS em relação à HbA e à HbF (18, 19). Os métodos mais comuns são a cromatografia líquida de alta eficiência ou a focagem isoelétrica, ambas realizáveis com amostras de sangue seco obtidas através de punções no calcanhar (18, 19, 52). Outros métodos laboratoriais como eletroforese de hemoglobina, cromatografia líquida de alta eficiência e focagem isoelétrica são utilizados para diagnóstico ou confirmação de diagnóstico (2, 43). No Brasil e em alguns outros países, são realizadas triagens neonatais, para a identificação precoce da DF (43, 52-55). O MS, por meio do **Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) – “Teste do Pezinho”**, preconiza que a coleta de material biológico, em hospitais e maternidades onde tenha ocorrido o parto, seja feita após o 2º dia de vida do recém-nascido. Em outras situações a coleta deverá ser feita nos primeiros 30 dias de vida do bebê, preferencialmente na 1ª semana (52).

Em pacientes com doença falciforme submetidos a regimes de transfusões crônicas, sobretudo na modalidade de infusão simples, é necessário que seja feito o monitoramento para avaliar o risco de sobrecarga de ferro (3, 22, 24, 27, 56). Não há um consenso sobre quais parâmetros possuem maior eficácia para predizer a sobrecarga de ferro, entretanto, a mensuração dos níveis de ferritina sérica tem correlação não linear com a carga de ferro e tem sido utilizada como um biomarcador para avaliar tendências de risco para complicações a longo prazo. Além disso, a ferritina sérica é uma forma conveniente, menos custosa, mais facilmente disponível e deve ser avaliada quando o paciente não apresentar quaisquer complicações agudas que levem a estados inflamatórios (3, 24, 27, 31, 56-60). Alguns estudos e diretrizes usam, como ponto de corte, níveis de ferritina sérica maiores ou iguais a 1000 ng/mL (1000 µg/l) para um indicativo de diagnóstico de sobrecarga de ferro (3, 24, 61-66). Dessa forma, recomenda-se que pacientes que recebem transfusão crônica e que possuem níveis de ferritina maiores que 1000 ng/mL (1000 µg/l) sejam submetidos a triagem por ressonância magnética para avaliar a concentração de ferro hepática (3, 22, 24, 27, 56, 67). A confirmação diagnóstica se dá pela realização de métodos não invasivos e validados para avaliar a carga de ferro em órgãos específicos (57, 68, 69). Atualmente, para quantificar a carga de ferro hepática, indica-se as técnicas de ressonância magnética R2, R2\* e T2\*, enquanto para a avaliação de carga de ferro cardíaca, recomenda-se a técnica de T2\*, a depender das condições clínicas de cada paciente (3, 24, 27, 56). Alguns estudos em pacientes com talassemia sugerem que valores normais de ferro hepático são de até 1.8 mg Fe/g de peso de fígado seco e níveis até 7 mg Fe/g de peso de fígado seco são observados em pacientes que apresentam efeitos adversos, baseados em observações previamente feitas em pacientes com hemocromatose hereditária (70-74). Valores acima de 7 mg Fe/g de peso de fígado seco são associados com risco maior de complicações como fibrose hepática (27, 72, 74-77). Concentrações acima de 15 mg Fe/g de peso de fígado seco são demonstradas em pacientes com piora no prognóstico, que apresentam progressão da fibrose, funções hepáticas anormais, complicações cardíacas e morte precoce (27, 56, 68, 70, 71, 78-83). Tais valores dialogam com resultados observados em estudos em pacientes com DF (68, 80, 84-89).

### Aspectos prognósticos

A sobrecarga de ferro transfusional é uma das complicações a longo prazo e de origem não imunológica que se desenvolve em pacientes com DF. A prevenção tem-se dado, predominantemente, pela sugestão na escolha de transfusões na modalidade por troca, de forma automatizada, também chamadas de eritrocitaférese (3, 22, 23, 26, 27, 56, 90-97). Embora essa modalidade de transfusão ofereça o benefício de diminuir o risco de sobrecarga de ferro, sua utilização requer equipamento e equipe especializados, além de exigir acesso venoso permanente, o que consequentemente aumenta os custos do procedimento e pode proporcionar desconfortos aos pacientes (3, 22, 27, 56, 97, 98). Apesar do caráter preventivo, a eritrocitaférese ainda não constitui a primeira escolha na linha de tratamento da sobrecarga de ferro transfusional, principalmente devido à falta de ensaios clínicos conduzidos para avaliar sua efetividade em termos de prevenção e tratamento (3, 99, 100). À vista disso, a terapia com quelantes de ferro é indicada no

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.74

tratamento para pacientes com diagnóstico de sobrecarga de ferro documentada, devendo ser feita de forma individualizada, de acordo com as características de cada paciente (22, 24, 27, 56, 101). Atualmente, existem três opções terapêuticas utilizadas na terapia de quelação de ferro: a deferiprona, a desferroxamina e o deferasirox. A **tabela 3** mostra as principais características dos três medicamentos.

**Tabela 16.** Principais características dos quelantes de ferro para tratamento da sobrecarga de ferro

Propriedade	Deferiprona	Desferroxamina	Deferasirox
Via de administração	Oral	Subcutânea ou intravenosa	Oral
Via de excreção do ferro	Urinária	Urinária e fecal	Fecal
Meia vida de eliminação	2 a 3 horas	6 horas	8 a 16 horas
Dose usual	75 mg/kg/dia	25–40 mg/kg/dia	10–40 mg/kg/dia
Efeitos adversos comuns	Dor abdominal, vômitos, neutropenia, agranulocitose, anemia falciforme com crise, dores de cabeça, dor orofaríngea, náusea, gastrite, artralgia,	Reações no local de injeção, dores de cabeça, surdez, zumbido, distúrbios respiratórios, náuseas,	Dores de cabeça, surdez, diarreia, constipação, vômito, náusea, dor abdominal, distensão abdominal,
Efeitos adversos comuns	Dor nas extremidades, pirexia, aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina sanguínea e diminuição da contagem de plaquetas	Urticária, pirexia, retardo no crescimento, artralgia, mialgia e alterações ósseas	Dispepsia, aumento de transaminases, erupção cutânea (rash), prurido, aumento de creatinina sérica e proteinúria

Fonte: autoria própria. Adaptado de: J.L. Kwiatkowski, A.R. Cohen, 2004; Hoffbrand *et al.*, 2014 (101, 102).

Estudos observacionais sugerem que o tratamento da sobrecarga de ferro com medicamentos quelantes pode diminuir significativamente a morbidade e mortalidade relacionadas à essa complicação (103, 104). Outros estudos demonstram que alguns dos medicamentos têm potencial eficácia na melhora da concentração de ferro hepática, dos níveis de ferritina sérica e na manutenção de valores normais de ressonância magnética cardíaca (105, 106).

Apesar disso, muitos dados de desfechos clínicos e de eficácia são provenientes de estudos observacionais e de ensaios clínicos com limitações metodológicas e amostras de pacientes com DF e outras hemoglobinopatias, dificultando a avaliação direta de benefícios a pacientes com doença falciforme. Ainda assim, a terapia com quelantes de ferro pode ser uma ferramenta útil na gestão da sobrecarga de ferro, podendo melhorar substancialmente o prognóstico dos pacientes (105, 107-110).

## Intervenção

A deferiprona é um quelante de ferro oral indicado, inicialmente, para o tratamento da sobrecarga transfusional de ferro decorrente das síndromes talassêmicas e foi recentemente aprovado como tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes adultos e pediátricos com doença falciforme e outras anemias (111). Seu mecanismo se deve a ação do quelante bidentado que se liga ao ferro na proporção de 3:1 molar, na qual elimina o complexo ferro-deferiprona pela urina.

## Aspectos regulatórios

Este medicamento possui aprovação para uso pela *Food and Drug Administration (FDA)* e *European Medicines Agency (EMA)* (112, 113). O Ferriprox® teve seu registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2002 (7) para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia major para os quais a terapia de quelação com a desferroxamina não é recomendada. Em 2021, foi aprovada a indicação de tratamento de sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme ou outras anemias. O medicamento é destinado para administração por via oral, indicado para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia major, doença falciforme ou outras anemias. Até o momento a única indústria detentora de registro da deferiprona em território nacional é a Chiesi Farmacêutica LTDA.

## Preço disponível para a tecnologia

O **Quadro 02** descreve os preços tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

**Quadro 02.** Preços disponíveis para a tecnologia na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e em compras públicas.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% <sup>1</sup>	Preço praticado em compras públicas <sup>2</sup>
Deferiprona 500mg comprimido revestido – Frasco plástico opaco com 100 comprimidos	R\$1.404,39	R\$1.005,00

Fonte: \*Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - acesso em 06/06/2024 (114). \*\*Banco de Preços em Saúde – acesso em 07/06/2024 (115). \*\*\*Considerado valor unitário da compra pública (R\$10,05) para um frasco de 100 comprimidos.

## Disponibilidade no SUS (PCDT)

A deferiprona em comprimidos de 500 mg está incluída na RENAME, revista no componente especializado da assistência farmacêutica, no grupo de financiamento 1B, em consonância com a indicação do PCDT de sobrecarga de ferro (9, 14).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.76

## Disponibilidade na Saúde Suplementar

A deferiprona em comprimidos de 500 mg não está incluída na Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

## Comparadores

Foram considerados como comparadores medicamentos recomendados para o tratamento da sobrecarga de ferro secundária à doença falciforme, conforme descrito no PCDT de Sobrecarga de Ferro: desferroxamina em frasco-ampola de 500 mg e deferasirox em comprimidos de 125, 250 e 500 mg (14).

## Desfechos

Foi realizada consulta à Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials (COMET), no dia 18 de junho de 2024, no entanto a plataforma não retornou nenhum resultado de estudos que avaliaram desfechos para pacientes com sobrecarga de ferro devido à doença falciforme. Dessa maneira, a definição dos desfechos foi realizada de acordo com o observado nas diretrizes internacionais para pacientes com DF e após discussão com especialistas e metodologistas.

Os desfechos primários foram relacionados a: (i) mortalidade; (ii) redução do dano ao órgão final devido à deposição de ferro, como evidência histológica de fibrose hepática e marcadores substitutos patológicos de dano ao órgão final e insuficiência cardíaca e; (iii) eventos adversos graves. Os desfechos secundários foram relacionados a: (i) preditores de danos aos órgãos finais, incluindo técnicas de imagem (técnicas baseadas em ressonância magnética), níveis de ferro em biópsias de fígado e outros tecidos (mg/g de peso seco do fígado), avaliação de ferro tecidual por SQUID (dispositivo supercondutor de interferência quântica) (mg/g de peso úmido do fígado) e exames de sangue (níveis de ferritina sérica); (ii) melhora na qualidade de vida e; (iii) desfechos de segurança, como eventos adversos gerais, descontinuação por eventos adverso e insuficiência renal.

A triagem para sobrecarga de ferro por ressonância magnética para avaliar o conteúdo de ferro no fígado é recomendada que seja feita a cada 1 a 2 anos em pacientes com doença falciforme que recebem terapia de transfusão crônica (3). Embora apresente algumas limitações na doença falciforme, a ferritina sérica é o teste mais frequentemente utilizado para estimar a sobrecarga de ferro. Além disso, A deposição de ferro no coração é considerada relativamente rara na doença falciforme, mas pode ser útil quando um paciente apresentar níveis elevados de ferritina sérica ou concentrações de ferro hepático (LIC) por um longo período.

## Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis para esta síntese ensaios clínicos randomizados (ECRs), devido ao maior rigor metodológico que estabelecem para comparações diretas entre as intervenções e os comparadores. Entretanto, visto que

esperava-se encontrar poucos ECRs, estudos observacionais comparativos foram considerados como forma de obter mais dados para as análises.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.78

## 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática sobre o tratamento da sobrecarga na doença falciforme com a deferiprona.

### 6.1 Termos de busca e base de dados

Com base na pergunta PICO definida, foi realizada uma busca nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE e LILACS (via BVS). A busca foi conduzida em 24 de abril de 2024, sem restrições para comparadores, desfechos e tipos de estudo. O **Quadro 3** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para este PTC e o número de publicações encontradas em cada uma das bases.

**Quadro 3.** Estratégia de busca de acordo com cada base de dados.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via PubMed)	<p>((((((((((((((("Deferiprone"[Mesh]) OR (1,2-Dimethyl-3-hydroxy-4-pyridinone)) OR (1,2 Dimethyl 3 hydroxy 4 pyridinone)) OR (HDMPP)) OR (1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one)) OR (1,2 Dimethyl 3 hydroxypyrid 4 one)) OR (3-Hydroxy-1,2-dimethyl-4-pyridinone)) OR (3 Hydroxy 1,2 dimethyl 4 pyridinone)) OR (DMOHPO)) OR (1,2-Dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one)) OR (1,2 Dimethyl 3 hydroxypyridin 4 one)) OR (Ferriprox)) OR (((((((((((((((("Deferoxamine"[Mesh]) OR (Deferrioxamine B)) OR (Desferrioxamine)) OR (Desferroxamine)) OR (Deferoxamine B)) OR (Desferrioxamine B)) OR (Deferoximine)) OR (Desferrioximine)) OR (Desferrioxamine B Mesylate)) OR (Mesylate, Desferrioxamine B)) OR (Deferoxamine Mesylate)) OR (Mesylate, Deferoxamine)) OR (Deferoxamine Methanesulfonate)) OR (Methanesulfonate, Deferoxamine)) OR (Deferoxamine Mesilate)) OR (Mesilate, Deferoxamine)) OR (Desferal))) OR (((((((((((((((("Deferasirox"[Mesh]) OR (4-(3,5-Bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid)) OR (ICL670A)) OR (ICL 670)) OR (ICL-670)) OR (ICL670)) OR (Exjade)) OR (ICL 670A)) OR (ICL-670A))) AND (((((((((((((((("Anemia, Sickle Cell"[Mesh]) OR (Anemias, Sickle Cell)) OR (Sickle Cell Anemias)) OR (Hemoglobin S Disease)) OR (Disease, Hemoglobin S)) OR (Hemoglobin S Diseases)) OR (Sickle Cell Disease)) OR (Cell Disease, Sickle)) OR (Cell Diseases, Sickle)) OR (Sickle Cell Diseases)) 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 Anemia))</p>	259
EMBASE (via Elsevier)	<p>#1 'deferiprone'/exp OR '1, 2 dimethyl 3 hydroxy 4 pyridone' OR '1, 2 dimethyl 3 hydroxypyrid 4 one' OR '1, 2 dimethyl 3 hydroxypyridin 4 one' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethyl 1, 4 dihydro 4 pyridinone' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethyl 1, 4 dihydropyridin 4 one' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethyl 4 pyridinone' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethyl 4 pyridone' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethylpyrid 4 one' OR 'apo 066' OR 'apo 66' OR 'apo066' OR 'apo66' OR 'cgp 37391' OR 'cgp37391' OR 'cp 020' OR 'cp 20' OR 'cp020' OR 'cp20' OR 'crmd 001' OR 'crmd001' OR 'deferidone' OR 'deferrum' OR 'deferum' OR 'ferriprox' OR 'kelf er' OR 'l 1' OR 'upkanz' OR 'deferiprone'</p> <p>#2 'deferoxamine'/exp OR 'ba 29837' OR 'ba29837' OR 'deferoxamine b' OR 'deferriferrioxamine b' OR 'deferrioxamine' OR 'deferrioxamine b' OR 'desferoxamine' OR 'desferrioxamine' OR 'desferrioxamine b' OR 'nsc 527604' OR 'deferoxamine'</p>	449

	<p>#3 'deferasirox'/exp OR '4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid' OR '4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1h 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid' OR 'cgp 72670' OR 'cgp72670' OR 'desirox' OR 'dst 0509' OR 'dst0509' OR 'exjade' OR 'icl 670' OR 'icl 670a' OR 'icl670' OR 'icl670a' OR 'jadenu' OR 'jadenu sprinkle' OR 'deferasirox'</p> <p>#4 'sickle cell anemia'/exp OR 'anaemia, sickle cell' OR 'anemia, sickle cell' OR 'drepanocytomia' OR 'drepanocytic anaemia' OR 'drepanocytic anemia' OR 'drepanocytosis' OR 'haemoglobin ss' OR 'haemoglobin ss disease' OR 'hb ss disease' OR 'hemoglobin ss' OR 'hemoglobin ss disease' OR 'homozygous hb s disease' OR 'homozygous sickle cell anaemia' OR 'homozygous sickle cell anemia' OR 'homozygous sickle cell disease' OR 'meniscocytosis' OR 'sickle anaemia' OR 'sickle anemia' OR 'sickle cell anaemia' OR 'sickle cell disease' OR 'sickle cell disorder' OR 'ss disease (sickle cell)' OR 'sickle cell anemia'</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#6 #4 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
<p>LILACS (via BVS)</p>	<p>((((mh: Deferiprona) OR (Deferiprone) OR ("1,2-Dimetil-3-Hidroxi-4-Piridinona") OR ("1,2-Dimetil-3-Hidroxipiri-4-dona") OR ("1,2-Dimetil-3-Hidroxipiridi-4-nona") OR ("3-Hidroxi-1,2-Dimetil-4-Piridinona") OR (DMOHPO) OR (HDMPP) OR (Ferriprox) OR mh: D03.383.725.791.298\$) OR ((mh: Desferroxamina) OR (Deferoxamina) OR (Deferoxamine) OR (Desferrioxamina) OR mh: D02.092.570.394.265\$ OR mh: D02.241.511.372.265\$) OR ((mh: Deferasirox) OR ("ICL 670A") OR ("ICL-670A") OR ("ICL670A") OR ("ICL 670") OR ("ICL-670") OR (Exjade) OR mh: D02.241.223.100.250 OR mh: D02.455.426.559.389.127.266\$ OR mh: D03.383.129.799.363\$)) AND (mh: "Anemia Falciforme" OR ("Anemia de Células Falciformes") OR ("Anemia, Sickle Cell") OR ("Doença Falciforme") OR ("Doença da Hemoglobina S") OR ("Doença de Células Falciformes") OR ("Doenças Falciformes") OR ("Doenças de Células Falciformes") OR mh: C15.378.050.141.150.150\$ OR mh: C15.378.420.155\$ OR mh: C16.320.070.150\$ OR mh: C16.320.365.155\$)</p>	<p>5</p>
<p>Total</p>		<p>713</p>

## Seleção de estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira consistiu na avaliação de título e resumo de cada registro, utilizando a plataforma Rayyan QCRI® (116), enquanto, na segunda, realizou-se a leitura de texto completo. As divergências durante o processo foram discutidas até consenso entre os pesquisadores ou, se necessário, resolvidas com a participação de um terceiro. Para a execução de uma comparação indireta, foram considerados, também, estudos que avaliassem o deferasirox versus desferroxamina. Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

## Critérios de inclusão

- (a) Tipos de participante:** Pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos, de ambos os sexos, com doença falciforme e sobrecarga de ferro;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.80



**(b) Intervenção:** deferiprona;

**(c) Comparador:** Desferroxamina e deferasirox;

**(d) Tipos de estudos:** ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos;

**(e) Desfechos:** Mortalidade, insuficiência cardíaca, fibrose hepática, educação da sobrecarga de ferro (concentração de ferro no fígado e no coração e níveis de ferritina sérica), segurança (efeitos adversos ao tratamento) e qualidade de vida.

#### **Critérios de exclusão:**

Foram preestabelecidos os seguintes critérios de exclusão para esta síntese:

**(a)** estudos que utilizaram doses não aprovadas em bula de acordo com a faixa etária dos pacientes incluídos;

**(b)** estudos que incluíssem mais de 20% de pacientes com outras condições que não a doença falciforme e não fosse possível analisá-los de forma distinta;

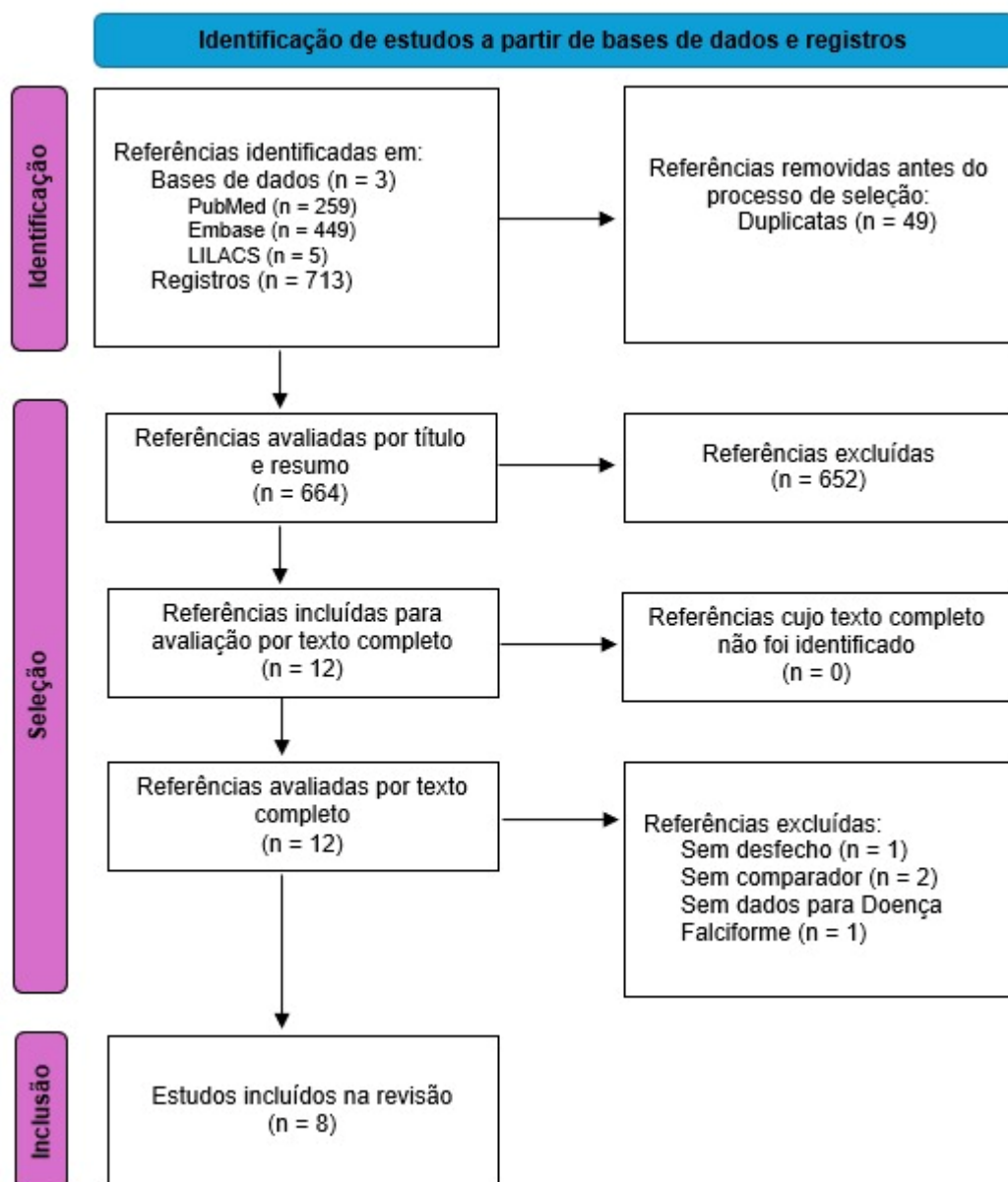
**(c)** estudos observacionais sem comparadores;

**(d)** Publicações que não estivessem em português, inglês ou espanhol.

#### **Seleção dos estudos**

Através das estratégias de buscas definidas (**Quadro 3**), foram identificados 713 registros. Após o processo de elegibilidade por título e resumo, 12 referências foram selecionadas para a avaliação por texto completo. Após a leitura completa dos textos, foram incluídas nesta avaliação 8 publicações referentes a 5 estudos, sendo eles: 1 ensaio clínico de não inferioridade, 1 ensaio clínico randomizado, 2 ensaios clínicos randomizados de fase II e 4 resumos de congresso.

A **Figura 2** resume os resultados do processo de elegibilidade e no **Quadro 4** estão disponíveis as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.



**Figura 2.** Fluxograma da busca e seleção dos estudos incluídos neste Parecer Técnico-Científico (PTC).

Fonte: autoria própria.

**Quadro 4.** Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

Delineamento do estudo
Elalfy M, Hamdy M, El-Beshlawy A, Ebeid F, Badr M, Kanter J, et al. Safety and efficacy of deferiprone vs deferoxamine for transfusion-dependent Anemias. <i>Pediatr Blood Cancer</i> [Internet]. 2021;68:S25. Available from: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02273094/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02273094/full</a>
Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, Gardner R, Hassell K, Heeney MM, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade®) in transfused patients with sickle cell disease treated for up to 5 years. <i>Blood</i> [Internet]. 2010;116(21). Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70774482&amp;from=export U2 - L70774482">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70774482&amp;from=export U2 - L70774482</a>
Não relata nenhum desfecho de interesse
Vichinsky E, Pakbaz Z, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Coates T, et al. Patient-reported outcomes of deferasirox (Exjade, ICL670) versus deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. Substudy of a randomized open-label phase II trial. [Internet]. Vol. 119, <i>Acta haematologica</i> . Switzerland; 2008. p. 133–41. Available from: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18408362/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18408362/</a>
População-alvo
Huang WF, Hsiao FY, Chou HC, Tsai YW, Yen HC, Ke WM. Severe renal, hepatic and gastrointestinal events associated with deferasirox in patients with transfusion-dependent anemia. <i>Value Heal</i> [Internet]. 2011;14(3):A59. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70490755&amp;from=export U2 - L70490755">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70490755&amp;from=export U2 - L70490755</a>

### Caracterização dos estudos incluídos

Após a busca abrangente na literatura científica, foram incluídos, ao todo, 8 publicações referentes a 5 estudos, sendo dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam a deferiprona *versus* a desferroxamina, dois ECRs que compararam o deferasirox *versus* a desferroxamina e um estudo observacional que incluiu as três intervenções (**Quadro 5**). Os quatro ECRs incluídos eram *open-label*. Não foram encontrados nenhum ECR que comparasse a deferiprona *versus* o deferasirox. Duas das publicações eram resumos dos estudos de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (117) e de Vichinsky *et al.*, (2013) (62). Dois revisores independentes checaram os dados dos resumos e encontraram os mesmos dados contidos nos referidos estudos com texto completo.

Apenas o estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (117) incluiu pacientes com DF separados por grau de severidade da sobrecarga de ferro, sendo menos a menos severa aquela cujos pacientes apresentassem absorção transfusional de ferro menor ou igual a 0,3 mg/kg por dia, LIC menor que 15 mg Fe/g de peso de fígado seco, ressonância magnética cardíaca (T2\*) >20 ms e nível de ferritina sérica <2500 µg/L. Os pacientes que não se enquadraram nesses critérios foram considerados como tendo sobrecarga de ferro mais severa. Os outros ECRs (n=3) não incluíram pacientes por gravidade da DF ou da sobrecarga de ferro. O estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (117) incluiu pacientes com DF (82,9%) e outras anemias (17,1%), porém a análise dos dados para os desfechos de eficácia foi feita e apresentada para a subpopulação com DF.

Dentre os ECRs incluídos na revisão (n=4), três (62, 63, 117) incluíram crianças, adolescentes e adultos, numa faixa de 2 a 59 anos e um deles (118) incluiu adolescentes e adultos (a partir de 13 anos). Em relação ao tempo de seguimento

dos pacientes, um estudo (62) acompanhou os pacientes por até 24 semanas, dois (63, 117) por até 52 semanas, um (119) por até 168 semanas e um (118) por até 260 semanas.

Não foram encontrados estudos que avaliassem a redução do dano no fígado, como fibrose hepática, ou no coração, como insuficiência cardíaca. Os desfechos estiveram relacionados à avaliação dos preditores dos danos: concentração de ferro no fígado, concentração do ferro no coração e níveis da ferritina sérica. Ainda, apenas o estudo de Kwiatkowski *et al.*, 2022 (117) avaliou o desfecho de qualidade de vida dos pacientes.

Devido à ausência de estudos que comparassem diretamente a deferiprona com o deferasirox, foi realizada meta-análise em rede para se obter as comparações indiretas entre esses medicamentos para os desfechos: concentração de ferro no fígado, níveis da ferritina sérica e desfechos de segurança. Para todos os outros desfechos, não foi possível realizar comparação indireta, uma vez que os estudos que compararam o deferasirox com a desferroxamina não os avaliaram.

A publicação incluída de Bhandari *et al.*, (2023) (119), trata-se de um resumo de um estudo de coorte com dados de mundo real que comparou os três quelantes de ferro disponíveis no mercado (deferiprona, desferroxamina e deferasirox) para o desfecho de segurança sobre função renal. Apenas o estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (117) avaliou o desfecho de qualidade de vida dos pacientes.

No **Quadro 5** são apresentadas as principais características dos estudos incluídos e no **Quadro 6** estão apresentados os desfechos de interesse avaliados nos estudos incluídos.

**Quadro 5.** Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Desenho	Critérios de inclusão	População	Tempo de seguimento	Deferiprona		Desferroxamina		Desfechos avaliados
					N randomizado, idade, sexo	Dose, período	N randomizado, idade, sexo	Dose, período	
<b>Calvaruso, 2014 (118)</b>	Ensaio clínico randomizado	Níveis de ferritina sérica entre 800 e 3000 µg/L e idade maior que 13 anos	Pacientes com doença falciforme	260 semanas	30 pacientes, a partir de 13 anos, (média: 36,4 anos; desvio padrão: 13,92) ambos os sexos	25 mg/kg, três vezes ao dia	30 pacientes, a partir de 13 anos, (média: 35,83 anos; desvio padrão: 11,56), ambos os sexos	50 mg/kg, uma vez ao dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudança nos níveis de ferritina sérica,</li> <li>- Eventos adversos gerais,</li> <li>- Descontinuação por eventos adversos</li> </ul>
<b>Kwiatkowski, 2022 (117)</b>	Ensaio clínico de não inferioridade	Sexo masculino e feminino com 2 anos ou mais; Diagnóstico de DF ou anemia dependente de transfusão; LIC basal superior a 7 mg Fe/g de peso de fígado seco; Pacientes que tivessem recebido pelo menos 20 transfusões de	Pacientes com doença falciforme e outras anemias	52 semanas	152 pacientes, idade entre 3 e 59 anos (média: 16,9 anos; desvio padrão: 10,2), de ambos os sexos	25 ou 33 mg/kg, três vezes ao dia	76 pacientes, idade 4 e 40 anos (média: 16,9 anos; desvio padrão: 8,5), de ambos os sexos	20 ou 40 mg/kg (crianças) e 40 ou 50 mg/kg (adultos), uma vez ao dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudança na concentração de ferro hepático,</li> <li>- Mudança nos níveis de ferritina sérica,</li> <li>- Mudança na concentração de ferro cardíaco,</li> <li>- Qualidade de vida,</li> <li>- Eventos adversos gerais, graves e descontinuação por eventos adversos</li> </ul>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.<sup>85</sup>

Autor, ano	Desenho	Critérios de inclusão	População	Tempo de seguimento	Deferasirox		Desferroxamina		Desfechos avaliados
					N randomizado, idade, sexo	Dose, período	N randomizado, idade, sexo	Dose, período	
Vichinsky, 2007 (63)	Ensaio clínico de fase II	Diagnóstico de DF, 2 anos ou mais e sobrecarga de ferro transfusional	Pacientes com doença falciforme	52 semanas	132 pacientes, de 3 a 54 anos (média: 16,26 anos; desvio padrão: 9,26), ambos os sexos	De 10 a 30 mg/kg, de acordo com o LIC na linha de base, uma vez ao dia	63 pacientes, de 3 a 51 anos (média: 17,67 anos; desvio padrão: 10,29), ambos os sexos	De 20 a 60 mg/kg, de acordo com o LIC na linha de base, de 5 a 7 dias por semana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudança nos níveis de ferritina sérica</li> <li>- Eventos adversos graves</li> </ul>
Vichinsky, 2013 (62)	Ensaio clínico de fase II	Diagnóstico de DF, 2 anos ou mais, níveis de ferritina sérica >1000 µg/L, peso corporal >10 kg e sobrecarga de ferro transfusional, definida por:	Pacientes com doença falciforme	24 semanas	135 pacientes, de 2 a 57 anos (média: 16,4 anos; desvio padrão: 10,3), ambos os sexos	20 mg/kg/por dia	68 pacientes, de 4 a 50 anos (média: 16,2 anos; desvio padrão: 10,2), ambos os sexos	175 mg/kg semanal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudança na concentração de ferro hepático,</li> <li>- Eventos adversos graves,</li> <li>- Eventos adversos gerais,</li> <li>- Descontinuação por eventos adversos</li> </ul>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.86

Autor, ano	Desenho	Critérios de inclusão	População	Tempo de seguimento	Medicamentos avaliados	Desfechos avaliados
<b>Bhandari, 2023 (119)</b>	Estudo observacional retrospectivo	NI	Pacientes com doença falciforme (n=1510) e outras anemias (n=17)	104 semanas	Deferiprona: 67 pacientes Desferroxamina: 225 pacientes, Deferasirox: 1237 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de filtração glomerular (TFGe)</li> <li>- Níveis de creatinina sérica</li> <li>- Desenvolveram insuficiência renal (TFGe &lt;60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</li> </ul>

NI: não informado. NA: não se aplica.

**Quadro 6.** Desfechos de interesse avaliados nos estudos incluídos.

Autor, ano	Desfechos					
	Eficácia	Qualidade de vida (ferramenta)		Eventos adversos gerais	Eventos adversos graves	Descontinuação por eventos adversos
		Investigador*	Paciente*			
Calvaruso, 2014 (118)	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim
Kwiatkowski, 2022 (117)	Sim	Sim	Sim (SF-36 e CHQ-PF50)	Sim	Sim	Sim
Bhandari, 2023 (119)	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
Vichinsky, 2007 (63)	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
Vichinsky, 2013 (62)	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim

Fonte: autoria própria.

### Extração e análise de dados


A extração de dados foi realizada de forma independente por dois revisores utilizando uma planilha no Excel®. Os dados coletados incluíram informações bibliográficas dos estudos, fontes de financiamento, tipo de estudo, características dos pacientes, intervenções e comparadores, além dos resultados dos desfechos. A hierarquização utilizada para a seleção dos desfechos também foi aplicada ao processo de extração dos dados relacionados a esses resultados.

Para viabilizar a análise, os dados dos desfechos foram ajustados ou imputados conforme necessário. Nos casos em que os estudos apresentavam médias com erro padrão ou médias com intervalos de confiança, esses dados foram convertidos para média e desvio-padrão (DP), seguindo as diretrizes da Cochrane. Os desfechos dicotômicos (como eventos adversos gerais, eventos adversos graves, descontinuação geral e por eventos adversos) foram expressos em termos de risco relativo (RR), enquanto os desfechos contínuos foram resumidos por meio da diferença média (DM), com intervalos de confiança de 95% (IC95%). As estimativas de efeito nas meta-análises foram calculadas utilizando o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian-Laird.

A metodologia da meta-análise em rede bayesiana foi conduzida utilizando os pacotes rjags, gemtc, gemtcPlus e ferramentas adicionais para visualização e diagnóstico no R. Inicialmente, os dados foram carregados e a codificação das intervenções incluiu desferroxamina (referência), deferiprona e deferasirox. A rede de tratamento foi construída e visualizada com o pacote gemtc, com a análise baseada em um modelo de efeitos fixos e distribuição normal, e o link identidade foi utilizado para conectar as intervenções. Após definir uma seed para reprodutibilidade, o modelo foi rodado

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.88





com 500 mil iterações de Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC), incluindo um período de aquecimento de 50 mil iterações. Os resultados foram analisados em termos de diferenças médias, com ranqueamento das intervenções, gerando distribuições de densidade para cada tratamento.

Para a meta-análise em rede dos desfechos categóricos, os dados incluíam o número de respondedores e o tamanho da amostra para cada tratamento (desferroxamina, deferiprona e deferasirox), com a desferroxamina como tratamento de referência. A rede de tratamentos foi construída e analisada com um modelo binomial, utilizando o link log para calcular o RR. O modelo de efeitos fixos foi aplicado, com 500 mil iterações do MCMC após um período de burn-in de 50 mil iterações. Os resultados foram interpretados em termos de RR, com ranqueamento das intervenções baseado nas probabilidades de superioridade dos tratamentos. As análises incluíram diagnósticos de convergência, distribuição das amostras e cálculo de intervalos de confiança para as diferenças de tratamento, indicando as probabilidades de cada intervenção ser superior. Probabilidades a posterior acima de 99% foram consideradas como fornecendo evidência robusta de superioridade.

As análises foram realizadas utilizando o software R, versão 4.3.2.

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para os ECRs incluídos, foi realizada avaliação do risco de viés utilizando o instrumento validado da Cochrane (Rob 2.0) (120). O estudo observacional foi avaliado 52 e apresentou preocupações quanto a seleção da coorte de pacientes, presença do desfecho de interesse no início do seguimento, controle para fatores de confusão, e perda de seguimento dos pacientes. Foi um estudo de coorte que acompanhou pacientes com DF e outras anemias, comparando os três quelantes de ferro disponíveis no mercado brasileiro (deferiprona, desferroxamina e deferasirox) para desfechos de segurança.

A avaliação da qualidade metodológica foi feita por dois revisores independentes e as discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores. Nos **Quadro 7** e **8**, estão os resultados das avaliações para os 5 estudos incluídos para os desfechos de eficácia, segurança e qualidade de vida. Considerando todos os desfechos avaliados nos estudos, os ECRs apresentaram alguns problemas relativos ao processo de randomização, alocação de sigilo, ausência de cegamento, ausência de protocolo e dados faltantes do desfecho, o que contribuiu para o aumento do risco de viés.

O estudo observacional retrospectivo publicado por Bhandari, et al. 2023 (119) trata-se de um resumo de congresso. O texto completo não foi identificado, impossibilitando a aplicação das ferramentas para a avaliação do risco de viés.

**Quadro 7.** Avaliação da qualidade metodológica em estudos randomizados que comparam a deferiprona e a desferroxamina.

Domínio						Avaliação Geral
Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho		
<b>Deferiprona vs. Desferroxamina</b>						
<b>Mudança nos níveis de ferritina sérica (até 52 semanas)</b>						
Kwiatkowski, 2022 (117)	<b>Alto Risco</b> A sequência de alocação foi aleatória, numa proporção de 2:1, entretanto, os pesquisadores não especificaram como a sequência foi gerada e se houve sigilo na alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Baixo risco</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos. Entretanto, foi realizada análise por intenção de tratar para lidar com possíveis perdas	<b>Baixo risco</b> A medida de desfecho não diferiu entre os grupos em avaliação o método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Houve algumas mudanças no protocolo após a publicação do texto completo, entretanto os resultados numéricos avaliados não foram reportados por meio de múltiplas medidas do desfecho	<b>Alto risco</b>
Calvaruso, 2014 (118)	<b>Baixo Risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização realizada por computador, por permutação em blocos de 10 e foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> A perda de participantes para esse desfecho foi balanceada entre os grupos, porém os pesquisadores não relataram terem conduzido análise por intenção de tratar para lidar com os dados faltantes	<b>Baixo risco</b> Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado e os avaliadores do desfecho foram cegados	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Mudança na concentração de ferro hepático (até 52 semanas)</b>						

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.91

<b>Kwiatkowski, 2022 (117)</b>	<b>Alto Risco</b> A sequência de alocação foi aleatória, numa proporção de 2:1, entretanto, os pesquisadores não especificaram como a sequência foi gerada e se houve sigilo na alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos. Não foram relatados métodos de análise para corrigir o risco de viés por falta de dados e não foi feita análise de sensibilidade para mostrar que os resultados pouco se alterariam diante da perda de dados de desfecho	<b>Baixo risco</b> Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Houve algumas mudanças no protocolo após a publicação do texto completo, entretanto os resultados numéricos avaliados não foram reportados por meio de múltiplas medidas do desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Mudança na concentração de ferro cardíaco (até 52 semanas)</b>						
<b>Kwiatkowski, 2022 (117)</b>	<b>Alto Risco</b> A sequência de alocação foi aleatória, numa proporção de 2:1, entretanto, os pesquisadores não especificaram como a sequência foi gerada e se houve sigilo na alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> A perda de participantes não foi balanceada entre os grupos. Não foram relatados métodos de análise para corrigir o risco de viés por falta de dados e não foi feita análise de sensibilidade pra mostrar que os resultados pouco se alterariam diante da perda de dados de desfecho	<b>Baixo risco</b> Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Houve algumas mudanças no protocolo após a publicação do texto completo, entretanto os resultados numéricos avaliados não foram reportados por meio de múltiplas medidas do desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Eventos adversos gerais (até 52 semanas)</b>						
<b>Kwiatkowski, 2022 (117)</b>	<b>Alto Risco</b> A sequência de alocação foi aleatória, numa proporção de 2:1, entretanto, os pesquisadores não especificaram como a sequência foi gerada e se houve sigilo na alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> Foi relatado um total de 134 eventos adversos gerais, mas não se sabe qual a proporção de pacientes com DF, visto que esse total é para pacientes com DF e outras anemias	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente ou cuidador que estavam cientes da intervenção recebida, o que poderia impactar na mensuração desse desfecho	<b>Algumas preocupações</b> Houve algumas mudanças no protocolo após a publicação do texto completo, entretanto os resultados numéricos avaliados não foram reportados por meio de múltiplas medidas do desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Eventos adversos gerais (até 260 semanas)</b>						
<b>Calvaruso, 2014 (118)</b>	<b>Baixo Risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização realizada por computador, por permutação em blocos de 10 e foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Baixo risco</b> Os pesquisadores relataram que não houve perda de seguimento, então acredita-se que estão disponíveis dados desse desfecho para todos os participantes	<b>Baixo risco</b> Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado e os avaliadores do desfecho foram cegados	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Eventos adversos graves (até 52 semanas)</b>						

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.92

Kwiatkowski, 2022 (117)	<b>Alto Risco</b> A sequência de alocação foi aleatória, numa proporção de 2:1, entretanto, os pesquisadores não especificaram como a sequência foi gerada e se houve sigilo na alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> Foi relatado um total de 134 eventos adversos gerais, mas não se sabe qual a proporção de pacientes com DF, visto que esse total é para pacientes com DF e outras anemias	<b>Algumas preocupações</b> Foi utilizado o relato de sintomas pelo paciente ou cuidador que estavam cientes da intervenção recebida, o que poderia impactar na mensuração desse desfecho	<b>Algumas preocupações</b> Houve algumas mudanças no protocolo após a publicação do texto completo, entretanto os resultados numéricos avaliados não foram reportados por meio de múltiplas medidas do desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>						
Kwiatkowski, 2022 (117)	<b>Alto Risco</b> A sequência de alocação foi aleatória, numa proporção de 2:1, entretanto, os pesquisadores não especificaram como a sequência foi gerada e se houve sigilo na alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> Foram relatadas descontinuações por eventos adversos para os dois grupos de tratamento, mas não se sabe qual a proporção de pacientes com DF, visto que esse total é somado para pacientes com DF e outras anemias	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Houve algumas mudanças no protocolo após a publicação do texto completo, entretanto os resultados numéricos avaliados não foram reportados por meio de múltiplas medidas do desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Descontinuação por todas as causas</b>						
Calvaruso, 2014 (118)	<b>Baixo Risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização realizada por computador, por permutação em blocos de 10 e foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Baixo risco</b> Foram relatadas descontinuações, porém não especificadas se foram por eventos adversos para os dois grupos de tratamento. A perda de pacientes foi balanceada entre os grupos.	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Qualidade de vida</b>						

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.93

<b>Kwiatkowski, 2022 (117)</b>	<b>Alto Risco</b> A sequência de alocação foi aleatória, numa proporção de 2:1, entretanto, os pesquisadores não especificaram como a sequência foi gerada e se houve sigilo na alocação	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> Apenas uma pequena proporção de pacientes responderam aos questionários. Os investigadores não relataram a aplicação de algum método para lidar com as perdas de dados para esse desfecho	<b>Baixo risco</b> Foi utilizada escala validada. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Houve algumas mudanças no protocolo após a publicação do texto completo, entretanto os resultados numéricos avaliados não foram reportados por meio de múltiplas medidas do desfecho	<b>Alto risco</b>
<b>Sobrevida (em 5 anos)</b>						
<b>Calvaruso, 2014 (118)</b>	<b>Baixo Risco</b> Método de geração da sequência de randomização foi por randomização realizada por computador, por permutação em blocos de 10 e foi julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Alto Risco</b> Embora os autores tenham descrito que não houve perda de seguimento, menos da metade dos pacientes no grupo deferiprona foram avaliados no final de cinco anos, o que pode ter influenciado o resultado final.	<b>Baixo Risco</b> O método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo nem o plano de análises estatísticas, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Alto risco</b>

**Quadro 8.** Avaliação da qualidade metodológica em estudos randomizados que comparam o deferasirox e a desferroxamina.

	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
<b>Deferasirox vs. Desferroxamina</b>						
<b>Mudança nos níveis de ferritina sérica (até 52 semanas)</b>						
<b>Vichinsky, 2007 (63)</b>	<b>Baixo risco</b> A alocação foi randomizada numa proporção de 2:1, de forma estratificada por grupos de idade, realizada por sistema telefônico automatizado e foi julgada como adequada	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> Não foi possível avaliar a perda de dados para esse desfecho pois os investigadores relataram apenas o resultado das medida para os dois grupos, sem especificar o número de participantes que tiveram dados disponíveis	<b>Baixo risco</b> Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.94

Domínio						Avaliação Geral
Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho		
<b>Mudança nos níveis de ferritina sérica (até 24 semanas)</b>						
Vichinsky, 2013 (62)	<b>Algumas preocupações</b> Método de geração da sequência de randomização não foi informado. Os pesquisadores não especificaram como a sequência da alocação foi gerada e se houve sigilo na alocação. Apesar disso, as características basais dos participantes estavam similares entre os grupos	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> As análises foram feitas por protocolo, considerando apenas os participantes que receberam o tratamento designado. Não foram feitas análises para avaliar se as perdas foram significativas nem qualquer outro método para corrigir o possível viés em relação a perda de dados do desfecho	<b>Baixo risco</b> Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Mudança na concentração de ferro hepático (até 52 semanas)</b>						
Vichinsky, 2007 (63)	<b>Baixo risco</b> A alocação foi randomizada numa proporção de 2:1, de forma estratificada por grupos de idade, realizada por sistema telefônico automatizado e foi julgada como adequada	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> As análises foram feitas por protocolo, considerando apenas os participantes que receberam o tratamento designado. Não foram feitas análises para avaliar se as perdas foram significativas nem qualquer outro método para corrigir o possível viés em relação a perda de dados do desfecho	<b>Baixo risco</b> Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Eventos adversos gerais (até 24 semanas)</b>						

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.95

	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
Vichinsky, 2013 (62)	<b>Algumas preocupações</b> Método de geração da sequência de randomização não foi informado. Os pesquisadores não especificaram como a sequência da alocação foi gerada e se houve sigilo na alocação. Apesar disso, as características basais dos participantes estavam similares entre os grupos	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Baixo risco</b> É possível que o risco de viés seja baixo pois o número de eventos observados nos grupos é muito maior do que o número de participantes com dados de resultados faltantes	<b>Baixo risco</b> Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Eventos adversos graves (até 52 semanas)</b>						
Vichinsky, 2007 (63)	<b>Baixo risco</b> A alocação foi randomizada numa proporção de 2:1, de forma estratificada por grupos de idade, realizada por sistema telefônico automatizado e foi julgada como adequada	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> As análises foram feitas por protocolo, considerando apenas os participantes que receberam o tratamento designado. Não foram feitas análises para avaliar se as perdas foram significativas nem qualquer outro método para corrigir o possível viés em relação a perda de dados do desfecho	<b>Algumas preocupações</b> Alguns dos desfechos de segurança são relatos de diferentes tipos de dor e náuseas. Outros, são desfechos difíceis de serem influenciados pelo conhecimento da intervenção, como diarreia, febre, vômito e infecções	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Eventos adversos graves (até 24 semanas)</b>						

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.96



	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
Vichinsky, 2013 (62)	<b>Algumas preocupações</b> Método de geração da sequência de randomização não foi informado. Os pesquisadores não especificaram como a sequência da alocação foi gerada e se houve sigilo na alocação. Apesar disso, as características basais dos participantes estavam similares entre os grupos	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> As análises foram feitas por protocolo, considerando apenas os participantes que receberam o tratamento designado. Não foram feitas análises para avaliar se as perdas foram significativas nem qualquer outro método para corrigir o possível viés em relação a perda de dados do desfecho	<b>Baixo risco</b> Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>						
Vichinsky, 2013 (62)	<b>Algumas preocupações</b> Método de geração da sequência de randomização não foi informado. Os pesquisadores não especificaram como a sequência da alocação foi gerada e se houve sigilo na alocação. Apesar disso, as características basais dos participantes estavam similares entre os grupos	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> Nesse estudo, foi relatado apenas uma descontinuação por evento adverso no grupo DFO. As demais descontinuações foram por outros motivos. As perdas foram balanceadas entre os grupos, porém as análises foram feitas por protocolo	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>
<b>Descontinuação por todas as causas</b>						
Vichinsky, 2007 (63)	<b>Baixo risco</b> A alocação foi randomizada numa proporção de 2:1, de forma estratificada por grupos de idade, realizada por sistema telefônico automatizado e foi julgada como adequada	<b>Algumas preocupações</b> O estudo é open-label. Não houve cegamento dos pesquisadores, dos pacientes, dos responsáveis dos pacientes e do corpo clínico	<b>Algumas preocupações</b> As análises foram feitas por protocolo, considerando apenas os participantes que receberam o tratamento designado. Não foram feitas análises para avaliar se as perdas foram significativas nem qualquer outro método para corrigir o possível viés em relação a perda de dados do desfecho	<b>Baixo risco</b> O estudo avaliou o número de pacientes randomizados que descontinuaram o tratamento em relação ao número total de pacientes no grupo. Método de mensuração do desfecho foi apropriado e julgado como adequado	<b>Algumas preocupações</b> Não foi localizado o protocolo do estudo, impossibilitando a avaliação do relato seletivo de desfecho	<b>Algumas preocupações</b>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.97

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

### Comparação direta (Meta-análise *pairwise*)

Síntese dos resultados de eficácia e segurança dos estudos que comparam deferiprona vs desferroxamina.

### Concentração de ferro no fígado

No estudo de Kwiatkowski *et al.*, 2022 (117), o grupo deferiprona apresentou uma redução na concentração de ferro no fígado (LIC) de 2,60 mg Fe/g de peso de fígado seco comparado a uma redução de 3,35 mg Fe/g de peso de fígado seco no grupo tratado com desferroxamina na semana 52. Apesar de ter sido observada uma ligeira vantagem no grupo tratado com desferroxamina, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (diferença nas médias ajustadas 0,74 (IC95% -0,46 a 1,95), demonstrando a não inferioridade da deferiprona em relação à desferroxamina.

### Concentração de ferro no coração

No estudo de Kwiatkowski *et al.*, (2022) (117), o ferro cardíaco foi avaliado por ressonância magnética cardíaca T2\* em 52 semanas em relação aos dados basais. O T2\* é uma medida de relaxamento transversal nas imagens por RM. Quando o ferro se acumula nos tecidos, ele influencia o comportamento do campo magnético local e acelera o processo de relaxamento. Esse tempo de relaxamento é medido em milissegundos (ms) e serve como um indicador indireto da quantidade de ferro presente no tecido cardíaco, sendo que T2\* mais curtos se relacionam a um elevado conteúdo de ferro (121). A alteração média na ressonância magnética cardíaca T2\* transformada em logaritmo (ms) do grupo deferiprona foi de -0,003 (IC95% -0,038 a 0,032) ms e do grupo desferroxamina foi de 0,013 ms (IC95% -0,060 a 0,034), com diferença média de -0,017 (IC 95% -0,069 a 0,036). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, demonstrando a não inferioridade da deferiprona em relação ao comparador.

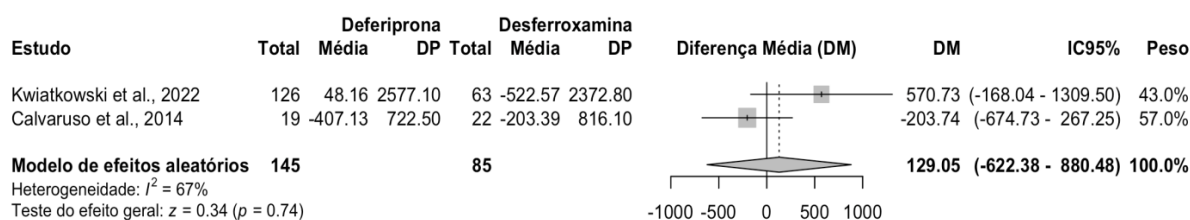
### Redução nos níveis de ferritina sérica

Dois estudos avaliaram a deferiprona em comparação à desferroxamina na redução nos níveis de ferritina sérica. No estudo de Kwiatkowski *et al.*, 2022 (117), observou-se um aumento na ferritina sérica de 48,16 µg/L no grupo deferiprona, comparado a uma redução de 522,57 µg/L no grupo tratado com desferroxamina na avaliação em 52 semanas. Embora a desferroxamina tenha apresentado uma redução absoluta maior nos níveis de ferritina, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (diferença nas médias (DM): 570,72; IC95% -107,44 a 1248,89), demonstrando a não inferioridade da deferiprona em relação à desferroxamina. No estudo de Calvaruso *et al.*,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.98

2014 (118), na semana 52, foi observado uma redução nos níveis de ferritina no grupo tratado com deferiprona de 407,13 µg/L, enquanto no grupo que recebeu desferroxamina a redução foi de 203,39 µg/L.

Foi realizada uma meta-análise combinando os estudos de Kwiatkowski *et al.*, 2022 (117) e Calvaruso *et al.*, 2014 (118), totalizando 230 pacientes, sendo 145 no grupo tratado com deferiprona e 85 no grupo tratado com desferroxamina. Ambos os estudos apresentaram um tempo de seguimento de 52 semanas. A diferença média da comparação entre os dois grupos foi de 129,05 µg/L (IC95%-622,38 a 880,48). Na análise, houve evidência de heterogeneidade estatística:  $I^2 = 67\%$ , com a média de um dos estudos favorecendo a deferiprona (maior redução da ferritina sérica) e o outro estudo favorecendo a desferroxamina (**Figura 3**).



**Figura 3.** Meta-análise do desfecho ferritina sérica na comparação deferiprona vs desferroxamina

DM: diferença média; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

A redução da ferritina sérica após o primeiro ano foi avaliada apenas pelo estudo do Calvaruso *et al.*, 2014 (118). No segundo ano, a diferença da média entre a redução da ferritina sérica do grupo da deferiprona e do grupo desferroxamina foi de 262,65 (IC95% -272,94 a 798,24), no terceiro ano de -261,68 (IC95% -771,08 a 247,72), no quarto ano de -354,14 (IC95% -859,84 a 151,56) e no quinto ano de -352,95 (IC95% -997,76 a 291,85). Em nenhuma das avaliações houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Níveis de ferritina sérica de pacientes tratados com deferiprona *versus* tratados com desferroxamina em cinco anos.

Anos	Deferiprona			Desferroxamina			Diferença entre médias (deferiprona vs desferroxamina)
	N	Níveis de Ferritina (DP)	Redução do baseline (DP)	N	Níveis de Ferritina (DP)	Redução do baseline (DP)	
baseline	29	1440,13 (712,8)	-	29	1726,03 (694,01)	-	-
1	19	1033 (737,41)	-407,13 (725,42)	22	1522,64 (954,98)	-203,39 (854,91)	-203,74 (IC95% -687,50 a 280,02)
2	15	1076,8 (897,51)	-363,33 (820,89)	19	1100,05 (798,61)	-625,98 (751,79)	262,65 (IC95% -272,94 a 798,24)
3	10	580,1 (581,56)	-860,03 (657,08)	16	1127,68 (516,42)	-598,35 (624,45)	-261,68 (IC95% -771,08 a 247,72)
4	9	438,22 (320,81)	-1001,91 (618,33)	15	1078,26 (356,31)	-647,77 (601,10)	-354,14

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.99

							(IC95% -859,84 a 151,56)
5	7	695 (597,74)	-745,13 (662,80)	14	1333,85 (871,74)	-392,18 (797,86)	-352,95 (IC95% -997,75 a 291,85)

Fonte: elaboração própria a partir dos dados de Calvaruso et al., 2014 (118).

## Qualidade de vida

O único estudo que avaliou a qualidade de vida foi o Kwiatkowski *et al.*, 2022 (117), utilizando dois instrumentos, o 36-item Short Form (SF-36) e Child Health Questionnaire–Parent Form 50 (CHQ-PF50) para adultos e pais/responsáveis, respectivamente. Os autores relataram que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tratado com deferiprona e com desferroxamina em nenhuma das comparações para a população ITT ou a subpopulação com doença falciforme na avaliação em um ano. No entanto, os dados de *baseline* não são relatados pelos autores, não sendo possível a avaliação da melhora da qualidade de vida ao longo do estudo. Além disso, os resultados em um ano não são relatados especificamente para a população com doença falciforme.

## Sobrevida em cinco anos

No estudo de Calvaruso et al., 2014 (118), foi avaliada a mortalidade em cinco anos daqueles pacientes recebendo deferiprona versus desferroxamina. A análise de intenção de tratar não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos deferiprona e desferroxamina ( $p = 0,38$ ), com aproximação do hazard ratio de 0,49 (IC95% 0,10 a 2,42).

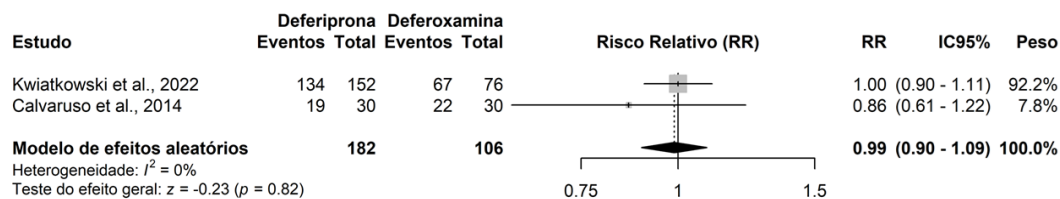
## Eventos adversos gerais

No estudo de Kwiatkowski *et al.*, 2022 (117), observaram-se 134 eventos adversos gerais (88,2%) no grupo deferiprona, comparado a 67 eventos (88,2%) no grupo tratado com desferroxamina. Embora ambos os grupos tenham apresentado uma alta incidência de eventos adversos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. No estudo de Calvaruso *et al.*, 2014 (118), observaram-se 19 eventos adversos gerais (63,3%) no grupo deferiprona, comparado a 22 eventos adversos graves (73,3%) no grupo tratado com desferroxamina. Embora o grupo desferroxamina tenha apresentado uma maior incidência de eventos adversos graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

Foi realizada meta-análise dos resultados de eventos adversos gerais dos dois estudos, os quais incluíram um total de 288 pacientes, sendo 182 no grupo tratado com deferiprona e 106 no grupo tratado com desferroxamina. O estudo do Calvaruso *et al.*, 2014 (118) apresentou o maior tempo de seguimento, com 260 semanas, enquanto no outro estudo o tempo foi de 52 semanas. Após o tratamento, a análise mostrou que não houve diferença estatisticamente

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.100

significativa na ocorrência de eventos adversos gerais entre os tratamentos (RR 0,99; IC95% 0,90 a 1,09;  $p = 0,82$ ), com uma heterogeneidade de 0% entre os estudos (**Figura 4**).



**Figura 4.** Meta-análise dos eventos adversos gerais na comparação deferiprona vs desferroxamina

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

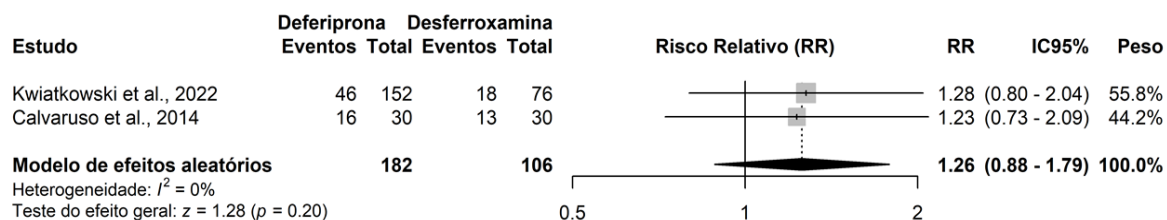
### Eventos adversos graves

Somente o estudo do Kwiatkowski *et al.*, 2022 (117) avaliou o desfecho de eventos adversos graves. No grupo deferiprona, houve 40 eventos (26,3%), enquanto no grupo desferroxamina foram 14 eventos (18,4%), ao longo das 52 semanas de acompanhamento com Risco Relativo (RR): 1,43 e Intervalo de Confiança de 95% (IC95%): (0,832; 2,462). Os eventos adversos graves mais frequente foi a crise falciforme ( $n=16$ ; 10,5% dos pacientes recebendo a deferiprona *versus*  $n=4$ ; 5,3%, pacientes recebendo a deferoxamina), seguida por pirexia ( $n=5$ ; 3,3% *versus*  $n=3$ ; 3,9%, respectivamente), neutropenia ( $n=4$ ; 2,6% *versus*  $n=1$ ; 1,3%), dor abdominal ( $n=3$ ; 2,0% *versus*  $n=1$ ; 1,3%) e síndrome torácica aguda ( $n=3$ ; 2,0% *versus*  $n=0$ ; 0,0%).

### Descontinuação por todas as causas

Dois estudos compararam a descontinuação por todas as causas entre os tratamentos da deferiprona e da desferroxamina. No estudo de Kwiatkowski *et al.*, 2022 (117), com duração de 52 semanas, observaram-se 46 descontinuações (30,2%) no grupo deferiprona, comparado a 18 eventos (23,7%) no grupo tratado com desferroxamina. Já no estudo de Calvaruso *et al.*, 2014 (118), que durou 260 semanas, observaram-se 16 descontinuações (53,3%) no grupo deferiprona, comparado a 13 descontinuações (43,3%) no grupo tratado com desferroxamina.

Foi realizada meta-análise, com um total de 288 pacientes, sendo 182 no grupo deferiprona e 106 no grupo desferroxamina. Os resultados mostraram que, após o tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa na descontinuação total entre os tratamentos (RR 1,26; IC95% 0,88 a 1,79;  $p = 0,20$ ), com uma heterogeneidade de 0% entre os estudos (**Figura 5**).



**Figura 5.** Meta-análise de descontinuação total na comparação deferiprona vs desferroxamina.

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria

## Descontinuação por eventos adversos

O estudo de Kwiatkowski *et al.*, 2022 (117) avaliou a descontinuação por eventos adversos em 52 semanas. Os resultados mostraram que 7 (4,6%) pacientes descontinuaram por eventos adversos de um total de 152 participantes que receberam a deferiprona e 3 (3,9%) pacientes descontinuaram de um total de 76 que receberam a desferroxamina, resultado em um RR de 0,91 (IC95% 0,13 a 1,69) e, portanto, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

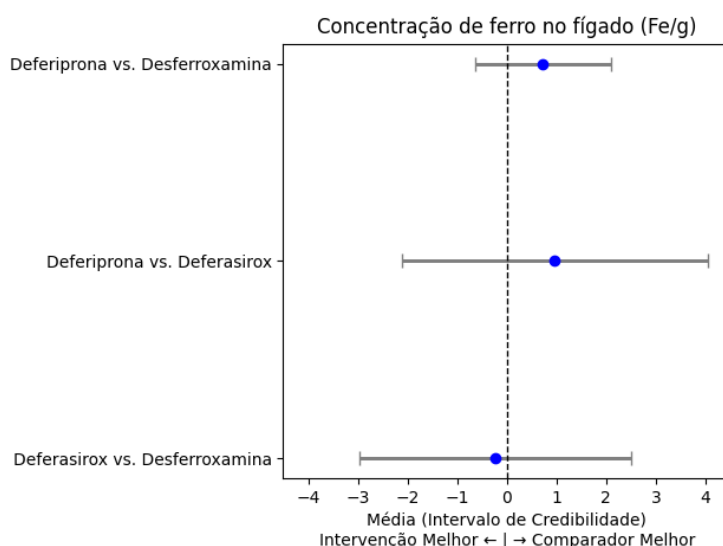
## Comparação indireta

### Concentração de ferro no fígado

Na avaliação da concentração de ferro no fígado (*liver iron concentration – LIC*), o único estudo que comparou o deferassirox *versus* a desferroxamina foi o de Vichinsky *et al.*, 2007 (63). Ao longo de 52 semanas, a administração de deferassirox resultou em uma redução estatisticamente significativa da LIC, ajustada para a categoria de transfusão, de -3,0 (DP=6,2) mg Fe/g dw ( $p < 0,001$ ). Isso foi semelhante à redução observada no grupo desferroxamina, ajustada para a categoria de transfusão, de -2,8 (DP=0,022).

A meta-análise em rede Bayesiana avaliou a eficácia de três tratamentos (desferroxamina, deferiprona e deferassirox) na redução da LIC, expressa em mg Fe/g de peso de fígado seco. Na comparação da deferiprona *versus* a desferroxamina, a diferença da mediana foi de 0,73 mg de Fe/g (Intervalo de credibilidade - ICr 95%: -0,63 a 2,11). A desferroxamina foi associada a uma probabilidade de superioridade de 85,3% em comparação com a deferiprona. Na comparação deferiprona *versus* o deferassirox, a diferença média encontrada foi de 0,96 de Fe/g (ICr 95%: -2,10 a 4,05). O deferassirox teve probabilidade de superioridade de 73% em comparação a deferiprona. Na comparação deferassirox *versus* a desferroxamina, a diferença média foi de -0,23 mg de Fe/g (ICr 95%: -2,97 a 2,51). O deferassirox teve uma probabilidade de superioridade de 56,4% em comparação à desferroxamina (**Figura 6**). Apesar disso, é importante lembrar que uma probabilidade inferior a 99% não pode ser considerada uma diferença relevante entre os tratamentos.

**Figura 6.** Meta-análise em rede para o desfecho de concentração de ferro no fígado



**Legenda:** A **Figura 6** mostra uma meta-análise em rede comparando três tratamentos (Deferiprona vs. Desferroxamina, Deferasirox vs. Deferiprona e Deferasirox vs. Desferroxamina) quanto à concentração de ferro no fígado (Fe/g). O eixo X exibe a diferença média de efeito, com a linha vertical tracejada no ponto 0 indicando ausência de diferença entre os tratamentos. Os discos azuis representam as médias das estimativas de efeito, e as barras horizontais mostram os intervalos de credibilidade de 95%. Comparações à esquerda do ponto 0 indicam que o tratamento à esquerda é mais eficaz, e vice-versa.

A análise de probabilidade de ranqueamento, apresentada na **Tabela 2**, sugere que a deferasirox tem maior probabilidade de ser o melhor tratamento, com 55,4%. Já a desferroxamina apresentou 36,8% de probabilidade de ser o melhor tratamento, seguida pela deferiprona com 7,8%.

**Tabela 2.** Ranking dos tratamentos - concentração de ferro no fígado

Intervenção	Probabilidade de ser			Ranking de mediana (ICr 95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	
Deferiprona	7,8	25,5	66,7	3 (2 a 3)
Desferroxamina	36,8	55,0	8,2	2 (1 a 3)
Deferasirox	55,4	19,5	25,1	1 (1 a 2)

ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%

### Redução nos níveis de ferritina sérica

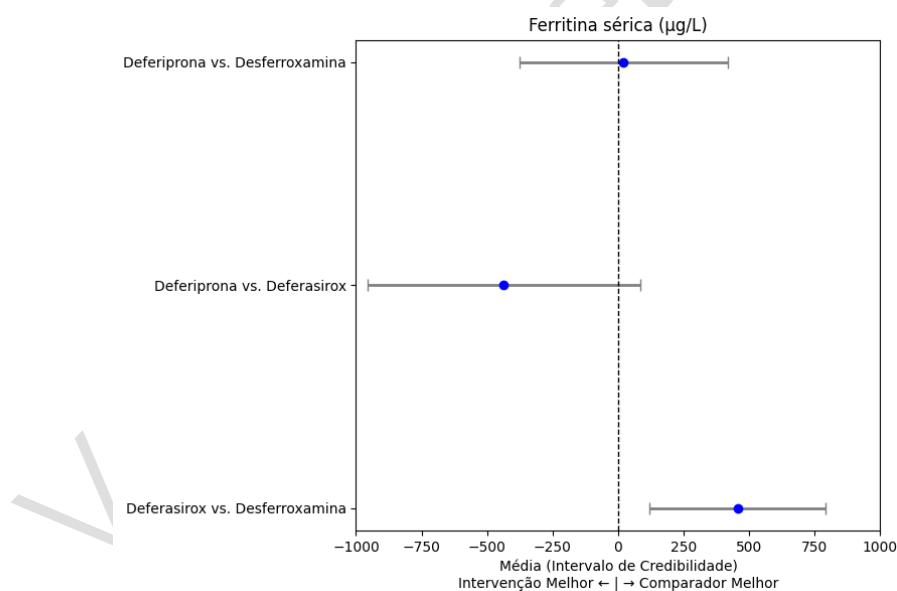
Para o desfecho redução da ferritina sérica, dois estudos compararam a deferiprona versus a desferroxamina e dois estudos compararam o deferasirox versus a desferroxamina. Entre aqueles que compararam o deferasirox versus a desferroxamina, o primeiro estudo, publicado por Vichinsky *et al.*, em 2013 (62), teve uma duração de 24 semanas e

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.103

incluiu 203 participantes. Os resultados mostraram que a redução média no grupo que recebeu desferroxamina foi de 782,44  $\mu\text{g/L}$ , enquanto no grupo que recebeu deferasirox houve um aumento de 103,6  $\mu\text{g/L}$ . Já no segundo estudo, publicado por Vichinsky *et al.* em 2007 (63), foram incluídos 195 participantes ao longo de 52 semanas. O grupo que recebeu desferroxamina teve uma redução de 558  $\mu\text{g/L}$ , enquanto no grupo que foi tratado com deferasirox a redução foi de 183  $\mu\text{g/L}$ .

A meta-análise em rede Bayesiana avaliou o impacto de três tratamentos (desferroxamina, deferiprona e deferasirox) sobre os níveis séricos de ferritina (**Figura 7**). Na comparação da deferiprona *versus* a desferroxamina, a diferença média foi de 20  $\mu\text{g/L}$  (ICr 95%: -377,37 a 418,62). A desferroxamina foi associada a uma probabilidade de superioridade de 53,9%, em comparação com a deferiprona. Na comparação deferiprona *versus* o deferasirox, a diferença média encontrada foi de -436,25  $\mu\text{g/L}$  (ICr: -957,21 a 83,50). A deferiprona teve probabilidade de superioridade de 95% em comparação ao deferasirox. Na comparação deferasirox *versus* a desferroxamina, a diferença média foi de 456,9  $\mu\text{g/L}$  (ICr95%: 119,24 a 792,85). A desferroxamina teve uma probabilidade de superioridade de 99,7% em comparação ao deferasirox. Apesar disso, é importante lembrar que uma probabilidade inferior a 99% não pode ser considerada uma diferença relevante entre os tratamentos.

**Figura 7.** Meta-análise em rede para o desfecho de ferritina sérica



**Legenda:** A **Figura 7** mostra uma meta-análise em rede comparando três tratamentos (Deferiprona vs. Desferroxamina, Deferasirox vs. Deferiprona e Deferasirox vs. Desferroxamina) quanto à concentração de ferritina sérica ( $\mu\text{g/L}$ ). O eixo X exibe a diferença média de efeito, com a linha vertical tracejada no ponto 0 indicando ausência de diferença entre os tratamentos. Os discos azuis representam as médias das estimativas de efeito, e as barras horizontais mostram os intervalos de credibilidade de 95%. Comparações à esquerda do ponto 0 indicam que o tratamento à esquerda é mais eficaz, e vice-versa.



A desferroxamina apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento, com 53,8%, seguida pela deferiprona com 45,9%, e em último o deferasirox com 0,2% (Tabela 3).

**Tabela 3.** Ranking dos tratamentos – ferritina sérica

Intervenção	Probabilidade de ser			Ranking de mediana (ICr 95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	
Deferiprona	45,9	49,2	4,9	2 (1 a 3)
Desferroxamina	53,8	46,0	0,2	1 (1 a 2)
Deferasirox	0,2	4,8	95,0	3 (2 a 3)

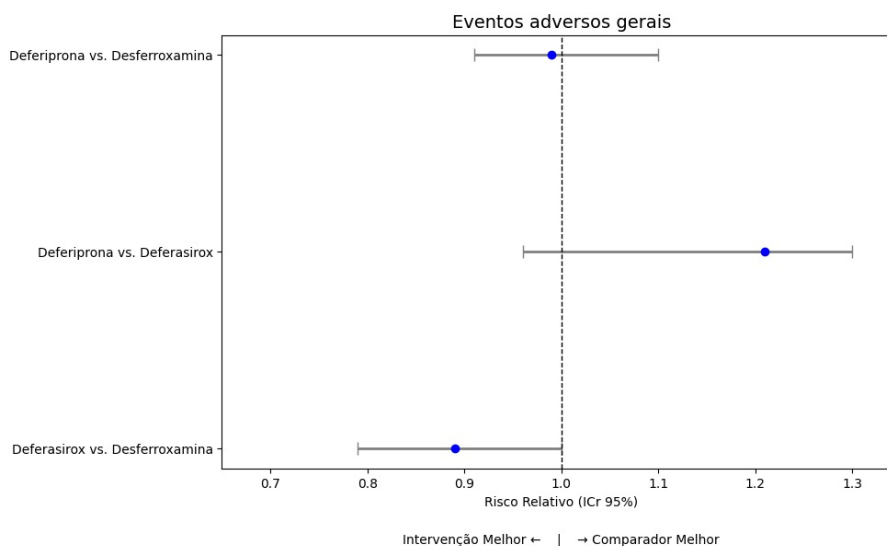
ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%

### Eventos adversos gerais

No total, 84,1% dos pacientes que receberam a deferiprona apresentaram algum evento adverso (2 estudos), assim como 87,0% no grupo tratado com desferroxamina (3 estudos) e 81,5% no grupo tratado com deferasirox (1 estudo).

Na meta-análise em rede, foram avaliados os efeitos da desferroxamina, deferiprona e deferasirox sobre a ocorrência de eventos adversos gerais (Figura 8). Na comparação da deferiprona *versus* a desferroxamina, o risco relativo foi de 0,99 (ICr 95%: 0,91 a 1,10; Pr(RR<1.0) = 54%). A deferiprona foi associada a uma probabilidade de superioridade quando comparada a desferroxamina de 54%. Na comparação deferiprona *versus* o deferasirox, o risco relativo foi de 1,21 (ICr 95%: 0,96 a 1,30; Pr(RR<1.0) = 6,9%). Isso quer dizer que o deferasirox foi associado a uma probabilidade de apresentar um menor risco de eventos adversos quando comparado à deferiprona de 93,1%. Na comparação deferasirox *versus* a desferroxamina, o risco relativo foi de 0,89 (ICr: 0,79-1,00; Pr(RR<1.0) = 97,4%). O deferasirox foi associado a uma probabilidade de apresentar um menor risco de eventos adversos quando comparado à desferroxamina de 97,4%. Apesar disso, é importante lembrar que uma probabilidade inferior a 99% não pode ser considerada uma diferença relevante entre os tratamentos.

**Figura 8.** Meta-análise em rede para o desfecho de eventos adversos gerais



**Legenda:** A **Figura 8** apresenta um gráfico de meta-análise em rede que compara três tratamentos (Deferiprona vs. Desferroxamina, Deferasirox vs. Desferroxamina, e Deferasirox vs. Deferiprona) em relação ao risco relativo de eventos adversos gerais. O eixo X exibe o risco relativo, com a linha vertical tracejada no ponto 1 representando o efeito nulo, ou seja, ausência de diferença entre os tratamentos. Os discos azuis indicam as medianas das estimativas de risco relativo, enquanto as barras horizontais representam os intervalos de credibilidade de 95%, que expressam a incerteza associada a cada estimativa. Valores à esquerda do ponto 1 indicam que o tratamento à esquerda da comparação tem menor risco de eventos adversos, e vice-versa.

O deferasirox apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento (apresentar menor risco de eventos adversos), com 92,3%, seguida pela deferiprona com 6,6%, e em último a desferroxamina com 1,1% (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Ranking dos tratamentos – eventos adversos

Intervenção	Probabilidade de ser			Ranking de mediana (ICr 95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	
Deferiprona	6,6	49,9	43,5	2 (1 a 3)
Desferroxamina	1,1	44,3	54,5	3 (2 a 3)
Deferasirox	92,3	5,8	1,9	1 (1 a 2)

ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%

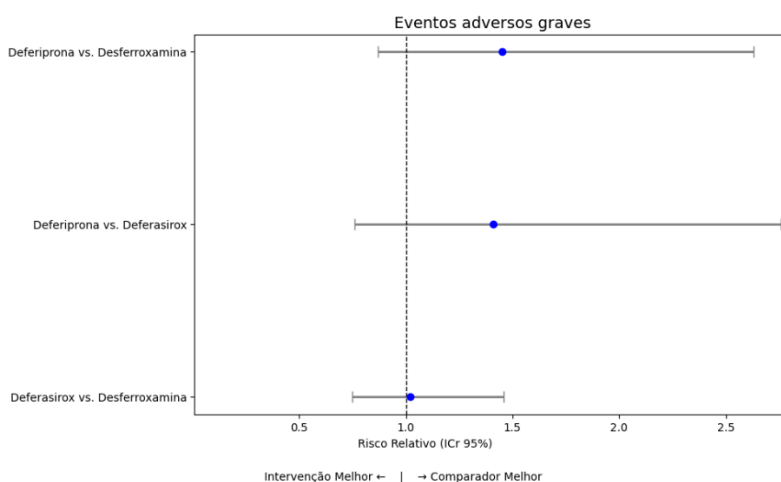
### Eventos adversos graves

No total, ocorreram 26,3% de eventos adversos graves no grupo tratado com deferiprona (1 estudo), 22,6% no grupo tratado com desferroxamina (3 estudos) e 23,2% no grupo tratado com deferasirox (2 estudos).

Na meta-análise, foram avaliados os efeitos da desferroxamina, deferiprona e deferasirox sobre a ocorrência de eventos adversos graves (**Figura 9**). Na comparação da deferiprona *versus* a desferroxamina, o risco relativo foi de 1,45

(ICr 95%: 0,87 a 2,63; Pr(RR<1.0) = 8,3%). Isso quer dizer que a desferroxamina foi associada a uma probabilidade de superioridade quando comparado à deferiprona de 91,7%. Na comparação deferiprona versus o deferasirox, o risco relativo foi de 1,41 (ICr 95%: 0,76 a 2,76; Pr(RR<1.0) = 14,1%), sendo que o deferasirox foi associado a uma probabilidade de superioridade quando comparado à deferiprona de 85,9%. Na comparação deferasirox versus a desferroxamina, o risco relativo foi de 1,02 (ICr: 0,75-1,46; Pr(RR<1.0) = 43,2%), sendo que a desferroxamina foi associada a uma probabilidade de superioridade quando comparado ao deferasirox de 56,8%. Apesar disso, é importante lembrar que uma probabilidade inferior a 99% não pode ser considerada uma diferença relevante entre os tratamentos.

**Figura 9.** Meta-análise em rede para o desfecho de eventos adversos graves



**Legenda:** A **Figura 9** apresenta um gráfico de meta-análise em rede que compara três tratamentos (Deferiprona vs. Desferroxamina, Deferasirox vs. Desferroxamina, e Deferasirox vs. Deferiprona) em relação ao risco relativo de eventos adversos graves. O eixo X exibe o risco relativo, com a linha vertical tracejada no ponto 1 representando o efeito nulo, ou seja, ausência de diferença entre os tratamentos. Os discos azuis indicam as medianas das estimativas de risco relativo, enquanto as barras horizontais representam os intervalos de credibilidade de 95%, que expressam a incerteza associada a cada estimativa. Valores à esquerda do ponto 1 indicam que o tratamento à esquerda da comparação tem menor risco de eventos adversos graves, e vice-versa.

A desferroxamina apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento (apresentar menor risco de eventos adversos graves), com 52,0% (Tabela 4), seguida pelo deferasirox com 41,5%, e em último a deferiprona com 6,4% (Tabela 5).

**Tabela 5.** Ranking dos tratamentos – eventos adversos graves

Intervenção	Probabilidade de ser			Ranking de mediana (ICr 95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	
Deferiprona	6,4	9,7	83,8	3 (2 a 3)
Desferroxamina	52,0	44,4	3,6	1 (1 a 2)
Deferasirox	41,5	45,9	12,6	2 (1 a 3)

ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%

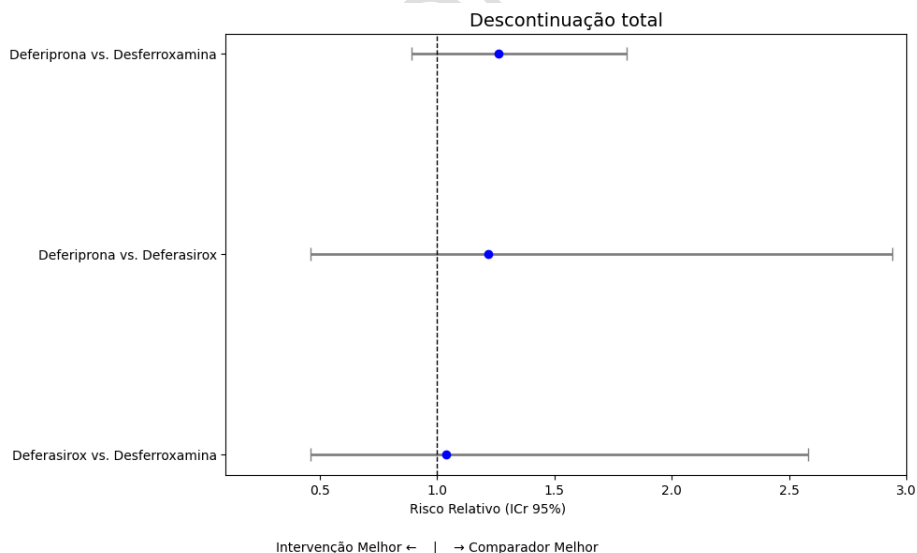
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.107

## Descontinuação por todas as causas

No total, ocorreram 34,1% de eventos de descontinuação total no grupo tratado com deferiprona (n = 2 estudos), 22,5% no grupo tratado com desferroxamina (n = 3 estudos) e 11,4% no grupo tratado com deferasirox (n = 1 estudos). Um dos estudos que comparou a deferiprona com o deferasirox, avaliou a descontinuação em cinco anos, todos os demais avaliaram em um ano.

Na meta-análise, foram avaliados os efeitos da desferroxamina, deferiprona e deferasirox sobre a ocorrência de descontinuação total (**Figura 10**). Na comparação da deferiprona versus a desferroxamina, o risco relativo de descontinuação foi de 1,26 (ICr 95%: 0,89 a 1,81; Pr(RR<1.0) = 9,5%), sendo que a desferroxamina foi associada a uma probabilidade de superioridade quando comparado à deferiprona de 90,5%. Na comparação deferiprona *versus* deferasirox, o risco relativo foi de 1,22 (ICr 95%: 0,46 a 2,94; Pr(RR<1.0) = 33,9%), sendo que o deferasirox foi associado a uma probabilidade de superioridade quando comparado à deferiprona de 66,1%. Na comparação deferasirox *versus* desferroxamina, o risco relativo foi de 1,04 (ICr 95%: 0,46 a 2,58; Pr(RR<1.0) = 46,7%), sendo que a desferroxamina foi associado a uma probabilidade de superioridade quando comparado ao deferasirox de 53,3%. Apesar disso, é importante lembrar que uma probabilidade inferior a 99% não pode ser considerada uma diferença relevante entre os tratamentos.

**Figura 10.** Meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação total



**Legenda:** A **Figura 10** apresenta um gráfico de meta-análise em rede que compara três tratamentos (Deferiprona vs. Desferroxamina, Deferasirox vs. Desferroxamina, e Deferasirox vs. Deferiprona) em relação ao risco relativo de descontinuação total. O eixo X exibe o risco relativo, com a linha vertical tracejada no ponto 1 representando o efeito nulo, ou seja, ausência de diferença entre os tratamentos. Os discos azuis indicam as medianas das estimativas de risco relativo, enquanto as barras horizontais representam os intervalos de credibilidade de 95%, que expressam a incerteza associada a cada estimativa. Valores à esquerda do ponto 1 indicam que o tratamento à esquerda da comparação tem menor risco de descontinuação total, e vice-versa.

A deferroxamina apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento com 48,1%, seguida pelo deferasirox com 46,2%, e em último a deferiprona com 5,7%. (Tabela 6).

**Tabela 6.** Ranking dos tratamentos – descontinuação total

Intervenção	Probabilidade de ser			Ranking de mediana (ICr 95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	
Deferiprona	5,7	31,9	62,4	3 (2 a 3)
Desferroxamina	48,1	47,4	4,5	1 (1 a 2)
Deferasirox	46,2	20,7	33,1	2 (1 a 3)

ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%

### Descontinuação por eventos adversos

No total, ocorreram 4,6% de descontinuação por eventos adversos no grupo tratado com deferiprona (n = 1 estudo), 3,0% no grupo tratado com desferroxamina (n = 2 estudos) e 0% no grupo tratado com deferasirox (n = 1 estudo). Como não ocorreu nenhum evento no grupo tratado com deferasirox, não foi possível realizar meta-análise em rede.

### Estudo observacional

#### Insuficiência renal

Bhandari, et al. 2023 (119) publicou um estudo observacional retrospectivo que avaliou alterações na função renal, especificamente na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e nos níveis de creatinina sérica em pacientes com doença falciforme (n= 1.510) ou outras anemias (n=17) que receberam quelantes de ferro nos Estados Unidos. Mais pacientes receberam inicialmente deferasirox (n = 1237) do que deferroxamina (n = 223) e deferiprona (n = 67).

Comparado ao período inicial, os autores relataram menor redução dos valores de TFGe após 24 meses para pacientes receberem deferiprona do que para pacientes recebendo deferasirox ou deferroxamina. No entanto, não é possível concluir que a deferiprona tem um impacto menos prejudicial na função renal, uma vez que os pacientes que foram prescritos com esse medicamento apresentavam pior função renal no período inicial antes do início da terapia (Tabela 7). Quanto aos valores da creatinina sérica, o menor aumento foi observado no grupo que primeiro recebeu o deferasirox. Embora tenha sido observado aumento estatisticamente significativo na creatinina sérica ao longo de 24 meses apenas entre os pacientes que primeiro receberam deferasirox ou deferroxamina e não entre aqueles que receberam deferiprona, não há a descrição dos valores iniciais de creatinina para nenhum dos grupos. Além disso, esses resultados podem ter sido influenciados pelo menor número de pacientes recebendo a deferiprona. Por fim, as

proporções de pacientes que desenvolveram insuficiência renal (TFGe <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) durante os 24 meses de acompanhamento foram 13,9 % (deferasirox), 11,9% (deferiprona) e 9,2% (desferroxamina).

**Tabela 7.** Impacto das terapias quelates de ferro na taxa de filtração glomerular e nível de creatinina publicados por Bhandari, et al. 2023 (119)

Parâmetro	Deferasirox (n=1237)	Desferroxamina (n=225)	Deferiprona (n=67)
<b>Baseline:</b> Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (SD)	123,6 (41,8)	117,2 (49,9)	101,5 (57,0)
<b>Mudança em 24 meses em comparação ao baseline</b>			
<b>TFGe, mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (SD)</b> - média dos mínimos quadrados (SE); p valor	- 7,4 (1,19); <0,001	-9,7 (3,07); 0,002	-1,0 (5,81); 0,860
<b>Nível de creatinina, mg/dL</b> - média dos mínimos quadrados (SE); p valor	0,15 (0,05); <0,004	0,47 (0,14); <0,001	0,36 (0,26); 0,161

## 9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (122) foram incluídos os resultados dos desfechos de interesse. As avaliações para os estudos com comparações diretas estão apresentadas no **Quadro 9** separados por desfecho. No **Quadro 10**, estão as avaliações adaptadas para as comparações indiretas. A certeza da evidência baixa ou muito baixa na comparação direta entre deferiprona e desferroxamina para os desfechos de diminuição dos níveis de ferritina sérica e eventos adversos gerais. O mesmo foi observado para os desfechos isolados de mudança na concentração de ferro hepático, mudança na concentração de ferro cardíaco, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e qualidade de vida.

**Quadro 9.** Avaliação da qualidade da evidência comparando a deferiprona e a desferroxamina.

Deferiprona vs. Desferroxamina											
Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Deferiprona	Desferroxamina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Mudança nos níveis de ferritina sérica</b>											
2 Kwiatkowski, 2022 (117) Calvaruso, 2014 (118)	ECR	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	nenhum	145	85	-	DM <b>129,05 mais alto</b> (622,38 menor para 880,48 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Mudança na concentração de ferro hepático</b>											
1 Kwiatkowski, 2022 (117)	ECR	grave <sup>a</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	126	63	-	MMQ <b>0,74 mg Fe/g</b> de peso de fígado seco (-0.46 menor para 1.95 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Mudança na concentração de ferro cardíaco</b>											

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.111

## Deferiprona vs. Desferroxamina

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Deferiprona	Desferroxamina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>1</b> Kwiatkowski, 2022 (117)	ECR	grave <sup>a</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	133	69	-	MMQ - <b>0,017</b> ms (-0,069 menor para 0,036 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Eventos adversos gerais</b>											
<b>2</b> Kwiatkowski, 2022 (117) Calvaruso, 2014 (118)	ECR	muito grave <sup>e</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	153/182 (84.1%)	89/106 (84.0%)	<b>RR 0.99</b> (0.90 para 1.09)	<b>8 menos por 1.000</b> (de 84 menos para 76 mais)	⊕○○○ Muito baixa

### Eventos adversos graves

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.112



Deferiprona vs. Desferroxamina

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Deferiprona	Desferroxamina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>1</b> Kwiatkowski, 2022 (117)	ECR	muito grave <sup>e</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	40/152 (26.3%)	14/76 (18.4%)	<b>RR 1.39</b> (0.89 para 2.39)	<b>72 mais por 1.000</b> (de 20 menos para 256 mais)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>											
<b>1</b> Kwiatkowski, 2022 (117)	ECR	muito grave <sup>e</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	7/152 (4.6%)	3/76 (3.9%)	<b>RR 1.17</b> (0.31 para 4.39)	<b>7 mais por 1.000</b> (de 27 menos para 134 mais)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Sobrevida (em cinco anos)</b>											
<b>1</b> Calvaruso 2014 (118)	ECR	muito grave <sup>e</sup>	não foi avaliado	não grave	grave <sup>g</sup>	nenhum	30 participantes	30 participantes	<b>HR 0.49</b> (0.10 para 2.42) [sobrevida]	-	⊕○○○ Muito baixa
<b>Qualidade de vida</b>											

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.113

## Deferiprona vs. Desferroxamina

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Deferiprona	Desferroxamina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
1 Kwiatkowski, 2022 (117)	ECR	muito grave <sup>e</sup>	não foi avaliado	grave <sup>c</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	No estudo avaliado, observou-se, na escala SF-36, uma diferença média de qualidade de vida de 1.8 para o sumário físico e 2.7 para o sumário mental no grupo intervenção (deferiprona) e de 0.2 para o sumário físico e 3.8 para o sumário mental no grupo comparador (desferroxamina). Já na escala CHQ-PF50, observou-se uma diferença média de 1.8 para o sumário físico e 1.5 para o sumário mental no grupo intervenção e uma diferença média de -1.2 para o sumário físico e 1.2 para o sumário mental no grupo comparador. O decréscimo de ambas escalas reflete em uma melhor qualidade de vida.		⊕○○○ Muito baixa		

a) Embora tenha o risco de viés dos estudos, esse é um desfecho laboratorial. b) Foi identificada heterogeneidade estatística na meta-análise conduzida, com os estudos reportando resultados com direções diferentes na comparação entre os dois medicamentos. c) Evidência indireta quanto à idade dos pacientes incluídos: Kwiatkowski (2022) (117): 5,3% entre  $\geq 2$  e  $< 6$  anos e 57% entre  $\geq 6$  e  $< 18$  anos, não sendo possível estimar o número de pacientes com menos de 10 anos. d) O tamanho da amostra é pequeno e o intervalo de confiança é amplo, cruzando o efeito nulo. e) Os estudos apresentaram problemas em domínios importantes para avaliação do desfecho. f) Foi avaliado apenas um estudo com número de participantes relativamente baixo e sem a comparação com os dados basais dos pacientes; g) Intervalo de confiança amplo. **ECR**: Ensaio clínico randomizado; **IC**: Intervalo de confiança; **RR**: Risco relativo; **DM**: Diferença média; **MMQ**: Média dos Mínimos Quadrados.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.114

**Quadro 10.** Avaliação da qualidade da evidência comparando a deferiprona, o deferasirox e a desferroxamina, adaptado da ferramenta GRADE, para a meta-análise em rede Bayesiana

Intervenção	Comparador	Nº de ECRs com comparações diretas	Estimativa de efeito (ICr95%)	Certeza geral da evidência
<b>Concentração de ferro no fígado (LIC)</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	Mediana de diferença 0,96 mg Fe/g de peso de fígado seco (-4,05 a 2,10)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>
<b>Redução nos níveis de ferritina sérica</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	Mediana de diferença -436,25 µg/L (ICr: -957,21 a 83,50)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>
<b>Eventos adversos gerais</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	RR 1,21 (ICr 95%: 0,96 a 1,30)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b</sup>
<b>Eventos adversos graves</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	RR 1,41 (ICr 95%: 0,76 a 2,76)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>
<b>Descontinuação por todas as causas</b>				
Deferiprona	Deferasirox	0	RR 1,22 (ICr 95%: 0,46 a 2,94)	⊕○○○ Baixa <sup>b</sup>

RR: Risco Relativo; ICr: Intervalo de Credibilidade.

<sup>a</sup>Evidência penalizada por inconsistência; <sup>b</sup>Evidência penalizada por imprecisão, pois a estimativa sugere conclusões diferentes em cada extremidade dos intervalos de credibilidade de 95%, com intervalos amplos;

Fonte: elaboração própria.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sistemática teve por objetivo avaliar, quando possível, a eficácia, a segurança e a qualidade de vida no uso da deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro transfusional em pacientes com doença falciforme. Foram identificados apenas dois ECRs que avaliaram a deferiprona frente às outras opções terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento da sobrecarga de ferro de pacientes com doença falciforme, sendo que ambos foram comparados à desferroxamina e nenhum ao deferasirox. Os desfechos de eficácia estiveram relacionados à avaliação da concentração de ferro no fígado, concentração do ferro no coração e níveis da ferritina sérica.

Para a avaliação da concentração de ferro no fígado, foi encontrado apenas um estudo que comparou a deferiprona com a desferroxamina, o qual relatou não haver diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (DM: 0,74 Fe/g de peso de fígado seco; IC95% -0,46 a 1,95), evidenciando a não inferioridade da intervenção em relação ao comparador. Dois estudos avaliaram a deferiprona em relação à desferroxamina na redução dos níveis séricos da ferritina. Na meta-análise dos dados, também, não foram observadas diferenças significantes entre os dois tratamentos (DM: 129,05 µg/L (IC95% -622,38 a 880,48) na avaliação em um ano. Em um dos estudos, pode-se observar que a redução dos níveis de ferritina ao longo de cinco se mantém no grupo tratados com deferiprona. Apesar disso, houve muitas perdas ao longo do estudo e poucos pacientes foram avaliados ao final do seguimento. Apenas um estudo avaliou a concentração de ferro cardíaco em um ano, sem encontrar diferenças importantes entre a deferiprona e a desferroxamina. Em relação aos desfechos de segurança, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois medicamentos para os desfechos de eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuações por todas as causas.

Como não havia estudos que comparassem diretamente a deferiprona com o deferasirox, foi realizada meta-análise em rede, considerando estudos que avaliassem as três tecnologias (deferiprona, desferroxamina e deferasirox). Embora esse tipo de análise forneça a interpretação em relação à probabilidade de ser superior ou inferior, podemos inferir que a evidência disponível indica que não há diferença clinicamente convincente na comparação entre a deferiprona e o deferasirox nos desfechos de concentração de ferro no fígado e níveis de ferritina sérica. Também, não foram observadas diferenças clinicamente convincente entre os dois medicamentos nos eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuação por todas as causas. Importante ressaltar que essa análise apresentou grandes limitações, uma vez que foi baseada em poucos estudos, com um número pequeno de pacientes, risco de vieses importantes e com possíveis problemas de transitividade da rede, uma vez que os estudos não utilizaram os mesmos critérios de inclusão de pacientes quanto à gravidade da sobrecarga de ferro e por haver diferenças entre a raça e a média de idade dos participantes entre eles.

Tanto na comparação direta, quanto na indireta, as certezas das evidências foram classificadas como baixa ou muito baixa, principalmente pelo alto risco de viés de alguns estudos, pelo baixo número de participantes e por ter sido incluído estudo com pacientes abaixo de 10 anos. Além disso, nas comparações indiretas, a evidência é imprecisa na

maioria das estimativas de efeito, com intervalos de credibilidade amplos que podem incluir um limite de benefício ou falta de benefício clínico.

Foi encontrado apenas um estudo observacional retrospectivo que avaliou alterações na função renal, publicado como resumo de congresso. Não foi possível inferir qual dos três medicamentos (deferiprona, deferasirox ou desferroxamina) têm um impacto menos prejudicial na função renal, principalmente porque os pacientes que utilizaram a deferiprona apresentaram função renal pior no baseline.

Por fim, a deferiprona já está disponível no SUS para o tratamento de pacientes com pacientes com talassemia maior e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização. Além disso, assim como o deferasirox, é uma opção de tratamento oral para pacientes que apresentam sobrecarga de ferro e foi associada a eficácia e a segurança semelhantes às dos dois comparadores.

Versão preliminar

## **ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **Análise de Custo-Efetividade**

**Deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme**

Versão preliminar

Outubro de 2024

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação da custo-efetividade de feriprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo de avaliação econômica foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NUD) em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Versão preliminar

### 3. INTRODUÇÃO

O suporte transfusional possui um papel importante no controle de quadro clínico de pacientes com doença falciforme (1-3). Transfusões crônicas e regulares, no entanto, podem levar a um quadro de sobrecarga de ferro, cuja extensão e gravidade é afetada tanto pela condição primária como pela intensidade e duração das transfusões (4, 5). O ferro em excesso passa a se depositar, principalmente, em órgãos e tecidos com alto nível de receptores de transferrina, como fígado e coração – onde são observadas as complicações devido à insuficiência cardíaca e cirrose, respectivamente (4). Atualmente, os quelantes de ferro são a modalidade de tratamento considerada como mais adequada para o controle da sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme, com o propósito de aumentar a excreção do ferro acumulado e diminuir o dano tecidual mediado por radicais livres (4).

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Sobrecarga de Ferro vigente, publicado em 2018, prevê os quelantes de ferro disponíveis no mercado: desferroxamina (frasco-ampola de 500 mg), deferiprona (comprimidos de 500mg) e deferasirox (comprimidos de 125, 250 e 500 mg). Os critérios de inclusão, no entanto, diferem entre as alternativas. A desferroxamina é prevista no PCDT para pacientes que requeiram mais de seis transfusões por ano e apresentem ferritina sérica acima de 1.000 ng/mL e biópsia hepática com concentração de ferro acima de 3,2 mg/g de fígado seco ou ressonância magnética por T2 com sobrecarga de ferro cardíaca ou hepática. Tanto o deferasirox como a deferiprona estão recomendados para pacientes impossibilitados de utilizar a desferroxamina, sendo que esta última está prevista apenas para pacientes com talassemia maior (6).

Apesar de disponível comercialmente no Brasil desde 2002 para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia, em agosto de 2021 a deferiprona teve sua indicação de uso ampliada, passando a incluir pacientes com doença falciforme e outras anemias (7). Justifica-se, assim, a realização de uma avaliação econômica, sob a perspectiva do SUS, que aborde os quelantes de ferro disponíveis no Brasil para o tratamento da sobrecarga de ferro secundária à doença falciforme, como apresentado na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Características do modelo de análise de custo-efetividade da deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme

<b>Objetivos</b>	Avaliar se a deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro secundária a doença falciforme, em comparação a alternativas farmacológicas disponíveis no SUS, é custo-efetivo em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Intervenção</b>	Deferiprona: comprimido revestido de 500mg
<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos, de ambos os sexos, com doença falciforme e sobrecarga de ferro
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	Desferroxamina: frasco-ampola de 500 mg Deferasirox: comprimidos de 125, 250 e 500mg
<b>Horizonte temporal</b>	Vida toda ( <i>lifetime</i> )
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade ( <i>quality-adjusted life years, QALYs</i> )
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos



<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Análise</b>	Custo-efetividade
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo de Markov
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

## 4. MÉTODOS

### 4.1 População-alvo

A terapia com quelantes de ferro é recomendada para o tratamento de pacientes com sobrecarga de ferro secundária a doença falciforme (3-5). Seguindo as indicações de uso da bula, no presente modelo foram considerados pacientes com idade igual ou superior a 10 anos diagnosticados com sobrecarga de ferro e doença falciforme (7). As características da coorte foram baseadas em estudos que avaliaram pacientes brasileiros com doença falciforme (8, 9).

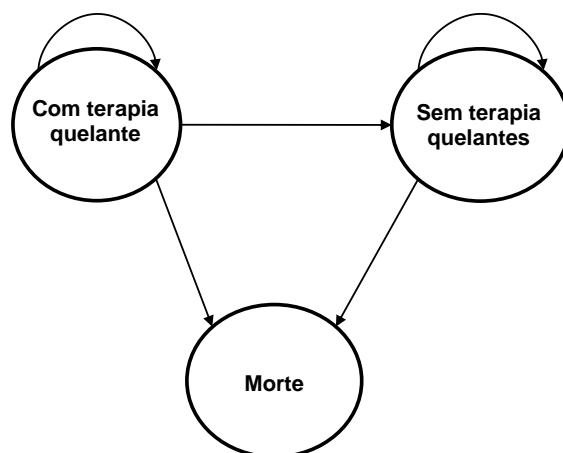
### 4.2 Perspectiva

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

### 4.3 Estrutura do modelo econômico

Em conformidade com uma avaliação econômica publicada em 2023 pelo Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) (10), que avaliou a deferiprona para pacientes com sobrecarga de ferro transfusional secundária a doença falciforme, e considerando os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise realizada neste relatório e descrita no Anexo 1, o modelo assumiu equivalência terapêutica entre os três quelantes de ferros considerados na avaliação.

Com o objetivo de capturar desfechos em longo prazo considerando a expectativa de vida dos pacientes, a análise adotou um modelo de Markov de vida toda (lifetime) de ciclo anual com três estados de saúde mutuamente exclusivos, sendo eles: com terapia quelante, sem terapia quelante e morte. No modelo, todos os pacientes iniciam no estado “com terapia quelante”, onde permanecem ou alternam para o estado “sem terapia quelante” ou “morte”. A transição do estado “com terapia quelante” para “sem terapia quelante” foi baseada na probabilidade de descontinuação do tratamento obtida por meio da revisão sistemática descrita neste relatório. Pacientes no estado de saúde “sem terapia quelante” podem permanecer nesse estado ou fazer a transição para o estado de “morte”. Foram rodadas duas análises sendo a primeira referente à comparação da deferiprona e da desferroxamina e, a segunda, comparando a deferiprona e o deferasirox. O modelo não prevê transição de volta para o estado “com terapia quelante”, assim como apresentado na **Figura 1**.



**Figura 1.** Representação gráfica do modelo de Markov (vida toda)

#### 4.4 Horizonte temporal

Para o modelo, utilizou-se um horizonte temporal de vida toda. As características da coorte foram baseadas nos estudos clínicos identificados em revisão sistemática e em coorte sobre a população brasileira diagnosticada com doença falciforme. A idade média de início de tratamento utilizada foi de 16 anos, considerando uma expectativa de vida de 53,3 anos (9) – totalizando 37 ciclos anuais.

#### 4.5 Intervenção e comparador

Nesta análise foi avaliada a deferiprona na apresentação de comprimido revestido de 500 mg (medicamento já previsto no componente especializado da assistência farmacêutica, no grupo de financiamento 1B) (11, 12). A posologia utilizada foi de 75 mg/kg/dia ou 100 mg/kg/dia por via oral – assim como indicado em bula para população com idade igual ou superior a 10 anos (7).

Como comparadores foram considerados outros dois quelantes de ferro recomendados para o tratamento da sobrecarga de ferro (3, 4), disponíveis no mercado brasileiro e já disponibilizados pelo SUS – deferasirox comprimido para suspensão de 500mg (componente especializado, grupo de financiamento 1A) (11, 13) e desferroxamina pó liofilizado para solução injetável 500 mg (componente especializado, grupo de financiamento 1B) (11, 14). Para todos os medicamentos, as posologias foram consideradas assim como indicado em bula.

#### 4.6 Dados utilizados

Foi elaborado um modelo de custo-utilidade no qual a efetividade foi avaliada utilizando anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

- **Descontinuação**

A partir do primeiro ano e nos anos subsequentes ao longo do horizonte temporal foi utilizada probabilidade de descontinuação do tratamento quelante para indicar a transição do estado “com terapia quelante” para “sem terapia quelante”. A probabilidade de descontinuação em um ano foi calculada com base na descontinuação observada nos estudos incluídos de acordo com a meta-análise indireta descrita. Na comparação da deferiprona *versus* a desferroxamina, foi utilizado um RR de 1,29 (ICr 95%: 0,82 a 2,13). Na comparação da deferiprona *versus* o deferasirox, foi utilizado um RR de 1,25 (ICr: 0,45 a 3,24).

- **Utilidade**

Com o intuito de refletir a realidade brasileira, para construção da análise de custo-utilidade, foram utilizados dados referentes a uma coorte brasileira de pacientes com doença falciforme de um centro localizado em Alagoas . A qualidade de vida no estudo de Vilela et al (2012) (15) foi relatada utilizando o instrumento SF-36. O dado para pacientes adultos foi convertido para dados de utilidade, utilizando o modelo publicado por Ara e Brazier (2008) (16).

Assim como priorizado na análise a anterior realizada pelo CADTH (17), foram aplicadas desutilidades para ambos estados de saúde. Para o estado “com terapia quelante” foram aplicadas penalizações referentes aos eventos adversos relacionados ao tratamento com taxa de incidência  $\geq 5\%$  (baseado nos estudos incluídos na meta-análise relatada no **Anexo 1**) e graduados por especialista como grave com limitação acentuada na atividade ou risco de vida/incapacitante, exigindo intervenção médica (18, 19). Para o estado “sem terapia quelante” foram aplicados decréscimos devido à falta de controle do quadro clínico do paciente com sobrecarga de ferro secundária a doença falciforme, associado a complicações cardíacas (insuficiência cardíaca congestiva) e complicações hepáticas (cirrose hepática). Os decréscimos de utilidade foram aplicados a partir do quinto ciclo do modelo considerando que o paciente levaria alguns anos para que as consequências da condição passassem a, de fato, afetar sua qualidade de vida. A incidência de complicações devido à falta de controle com terapia quelante foi aproximada do número de pacientes com sobrecarga de ferro hepática e cardíaca conforme descrito por Cançado et al. (2018) (20). Os dados de desutilidade foram extraídos do estudo Sullivan et al. (2006) (21).

- **Mortalidade**

No modelo foi utilizada a taxa de mortalidade para pacientes brasileiros com doença falciforme segundo descrito por Cançado et al. (2023) (9). Assumiu-se probabilidades de transição tempo-dependente com o objetivo de mimetizar o envelhecimento dos pacientes. Foi considerada, ainda, a expectativa de vida de 53,3 anos da população brasileira com doença falciforme (6). A probabilidade de morte é apresentada na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Probabilidade de morte de pacientes brasileiros diagnosticados com doença falciforme segundo idade

Idade	Mortalidade SCD	Fonte
0,00	0,0165913	Cançado, 2023
1,00	0,0232623	Cançado, 2023
2,00	0,0154704	Cançado, 2023
3,00	0,0077133	Cançado, 2023
4,00	0,0121184	Cançado, 2023
5,00	0,0102937	Cançado, 2023
6,00	0,0083191	Cançado, 2023
7,00	0,0092482	Cançado, 2023
8,00	0,0068890	Cançado, 2023
9,00	0,0056667	Cançado, 2023
10,00	0,0076895	Cançado, 2023
11,00	0,0076584	Cançado, 2023
12,00	0,0073296	Cançado, 2023
13,00	0,0096104	Cançado, 2023
14,00	0,0104052	Cançado, 2023
15,00	0,0131903	Cançado, 2023
16,00	0,0110825	Cançado, 2023
17,00	0,0140359	Cançado, 2023
18,00	0,0209247	Cançado, 2023
19,00	0,0200083	Cançado, 2023
20,00	0,0225858	Cançado, 2023
21,00	0,0219548	Cançado, 2023
22,00	0,0207477	Cançado, 2023
23,00	0,0191169	Cançado, 2023
24,00	0,0213938	Cançado, 2023
25,00	0,0192568	Cançado, 2023
26,00	0,0228083	Cançado, 2023
27,00	0,0192238	Cançado, 2023
28,00	0,0188133	Cançado, 2023
29,00	0,0218114	Cançado, 2023
30,00	0,0281206	Cançado, 2023
31,00	0,0263645	Cançado, 2023
32,00	0,0270523	Cançado, 2023
33,00	0,0263475	Cançado, 2023
34,00	0,0233147	Cançado, 2023
35,00	0,0264888	Cançado, 2023
36,00	0,0250422	Cançado, 2023
37,00	0,0217364	Cançado, 2023

38,00	0,0253337	Cançado, 2023
39,00	0,0269857	Cançado, 2023
40,00	0,0213935	Cançado, 2023
41,00	0,0291914	Cançado, 2023
42,00	0,0275461	Cançado, 2023
43,00	0,0249411	Cançado, 2023
44,00	0,0285094	Cançado, 2023
45,00	0,0501211	Cançado, 2023
46,00	0,0304134	Cançado, 2023
47,00	0,0344499	Cançado, 2023
48,00	0,0301016	Cançado, 2023
49,00	0,0252313	Cançado, 2023
50,00	0,0357335	Cançado, 2023
51,00	0,0267399	Cançado, 2023
52,00	0,0279224	Cançado, 2023
53,00	1,0000000	Suposição

#### 4.7 Estimativas de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de pacientes sem terapia quelante. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde (22).

Para o custeio dos medicamentos avaliados nesta análise, foram consideradas posologias recomendadas em bula. No caso da deferiprona (comprimido revestido de 500 mg), para a qual se recomenda uma dose diária de 75 mg/kg a 100mg/kg de peso dividido em três doses (7), foi utilizado número de comprimidos sugeridos em bula de acordo com o peso corporal do paciente, de acordo com o apresentado na **Tabela 3**. Não houve arredondamento de meio comprimido devido a possibilidade de quebra em caso de meia dose (7).

**Tabela 3.** Dose diária recomendada para uso da deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro

Peso corpóreo	Dose Diária Total (mg)	Dose (mg, 3 vezes/dia)	Quantidade de Comprimidos (3 vezes/dia)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

Fonte: FERRIPROX®. Deferiprona - comprimido revestido 500mg [bula do profissional] (7)

Para o deferasirox (comprimido para suspensão de 500mg) a bula prevê doses iniciais que variam entre 10 mg/kg/dia, 20 mg/kg/dia, 30 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia (13). A nível de custeio, optou-se por utilizar a apresentação de 500 mg uma vez que esta apresenta menor proporção de dose por comprimido. Seguindo orientações da bula, as doses (em mg/kg) foram arredondadas para o número mais próximo de comprimidos inteiros (13). Em relação à desferroxamina (pó liofilizado para solução injetável 500 mg) utilizou-se uma abordagem semelhante. De acordo com a bula, a dose diária média situa-se entre 20 e 60 mg/kg de acordo com níveis séricos de ferritina. Para ambos os medicamentos, a proporção de pacientes que utilizaria cada uma das doses foi determinada com base na opinião de especialistas e considerando a realidade brasileira.

Para todas as tecnologias que dependiam do peso do paciente para cálculo do custo foram utilizadas estatísticas descritivas de peso dos usuários do SUS obtidas por meio da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) para pacientes maiores de 10 anos, que utilizaram medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) para o tratamento da doença falciforme e da sobrecarga de ferro entre os anos de 2017 e 2023. As informações sobre preços dos medicamentos foram retiradas no Banco de Preços em Saúde (BPS) (23) – média ponderada dos últimos 18 meses.

O custo anual de tratamento foi estimado considerando o preço unitário da tecnologia e a quantidade do medicamento utilizada. Na **Tabela 4** são apresentados o peso médio do paciente, custo unitário e custo anual médio.

**Tabela 4.** Custo médio anual da deferiprona, desferroxamina e deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro

Tecnologia	Peso médio (kg) <sup>a</sup>	Custo unitário <sup>b</sup>	Custo anual médio
<b>Deferasirox</b>	55	R\$ 7,91	R\$ 10.365,26
<b>Desferroxamina</b>	55	R\$ 37,85	R\$ 62.136,07
<b>Deferiprona</b>	55	R\$ 10,43	R\$ 33.789,03

<sup>a</sup>Peso de pacientes maiores de 10 anos, que utilizaram medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) para o tratamento da doença falciforme e da sobrecarga de ferro entre os anos de 2017 e 2023. <sup>b</sup>BPS: média ponderada dos últimos 18 meses. Acesso em 30/08/2024 (23).

Mesmo que os quelantes de ferro sejam recomendados para o controle do quadro clínico do paciente com sobrecarga de ferro, foi considerado improvável que um paciente que descontinue sua terapia quelante fique desprovido de assistência em saúde. Assim, com o intuito de refletir a prática clínica, para o custeio de pacientes que descontinuaram o tratamento quelante e entraram no estado “sem terapia quelante” considerou-se a utilização de medicamentos e procedimentos para controle de quadro clínico do paciente. A identificação de procedimentos, bem como a verificação da quantidade utilizada por ano foi realizada com base na opinião de especialistas. Devido ao acometimento cardíaco e hepático, o custeio para pacientes que não estavam em terapia quelante incluiu o manejo de cirrose hepática e insuficiência cardíaca. O custo de controle da cirrose hepática foi extraído do estudo Morais et al. (2015) (24) associado ao CID 74.6 (cirrose hepática não especificada) para pacientes com cirrose sem histórico de hepatite C, enquanto para o custo associado ao controle da insuficiência cardíaca foi observada a média de custo mensal de diferentes classificações

funcionais, conforme descrito por Ghisleni et al. (2023) (25) – a moeda foi convertida para reais de acordo com a cotação para 02/09/2024 do Banco Central do Brasil (26). O custo do paciente “sem terapia quelante” é apresentado na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Custo de pacientes no estado “sem terapia quelante”

Tecnologia	Utilização média por ano	Proporção de utilização	Custo unitário	Custo anual médio	Fonte
Flebotomia	13	50,00%	R\$ 4,69	R\$ 30,49	SIGTAP. Procedimento 03.06.02.004-1 (27)
Eritrocitaférese	11	50,00%	R\$ 180,00	R\$ 990,00	SIGTAP. Procedimento 03.06.02.001-7 (28)
Transfusão de troca	13,5	30,00%	R\$ 17,78	R\$ 72,01	SIGTAP. Procedimento 03.06.02.013-0 (29)
Manejo de cirrose hepática	NA	76,4%	NA	R\$ 4.773,00	Custo: Morais, 2015 (24). Proporção de utilização: Cançado (2018) (20).
Manejo de insuficiência cardíaca	NA	19,2%	NA	R\$ 4.418,42	Custo: Ghisleni, 2023 (25). Proporção de utilização: Cançado (2018) (20).
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 6.713,83</b>	

#### 4.8 Taxa de desconto e correções do modelo

Foram preconizadas correções do tipo trapezoide e utilizadas taxas de desconto de 5%, tanto para a efetividade, quanto para os custos, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (22).

#### 4.9 Resumo dos parâmetros utilizados no modelo

Os parâmetros utilizados na comparação entre deferiprona e desferroxamina e entre deferiprona e o deferasirox estão descritos na **Tabela 6 e 7**, respectivamente.

**Tabela 6.** Parâmetros utilizados no modelo para comparação entre deferiprona e desferroxamina

Parâmetro	Utilizado no modelo	Fonte
Probabilidade de descontinuar a deferiprona	0,239	Calculado com base na meta-análise indireta relatada no Anexo 1
Risco relativo de descontinuar a deferiprona vs deferasirox	1,29	Calculado com base na meta-análise indireta relatada no Anexo 1
Custo da deferiprona	R\$ 33.789,03	Peso médio: relatório SABELS - pacientes acima de 10 anos que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e sobrecarga de ferro. Proporção por dose: opinião de especialista.

		Quantidade de comprimido: bula Ferriprox®(7). Custo unitário: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (23).
Custo da desferroxamina	R\$ 62.136,07	Peso médio: relatório SABEIS - pacientes acima de 10 anos que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e sobrecarga de ferro. Proporção por dose: opinião de especialista. Quantidade de comprimido: bula Desferal®(14). Custo unitário: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (23).
Custo do estado sem quelante	R\$ 6.713,83	SIGTAP e dados da literatura – detalhado na Tabela 5.
Utilidade no estado em terapia com quelantes	0,7053956	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31). Desutilidade: Sullivan, 2006 (21).
Utilidade no estado sem terapia quelante até 5 anos	0,70863	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31).
Utilidade no estado sem terapia quelante após 5 anos	0,6492296	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31). Desutilidade: Sullivan, 2006 (21). Incidência de complicações: Cançado, 2018 (20).
Idade inicial	16	Idade média dos pacientes incluídos nos estudos da revisão sistemática descrita no Anexo 1. Opinião de especialistas.
Taxa anual de desconto	0,05	Recomendações do Ministério da Saúde (22).

**Tabela 7.** Parâmetros utilizados no modelo para comparação entre deferiprona e deferasirox

Parâmetro	Utilizado no modelo	Fonte
Probabilidade de descontinuar a deferiprona	0,239	Calculado com base na meta-análise indireta relatada no Anexo 1
Probabilidade de descontinuar o deferasirox	1,25	Calculado com base na meta-análise indireta relatada no Anexo 1
Custo da deferiprona	R\$ 33.789,03	Peso médio: relatório SABEIS - pacientes acima de 10 anos que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e sobrecarga de ferro. Proporção por dose: opinião de especialista. Quantidade de comprimido: bula Ferriprox®(7). Custo unitário: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (23).
Custo do deferasirox	R\$ 10.365,26	Peso médio: relatório SABEIS - pacientes acima de 10 anos que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e sobrecarga de ferro. Proporção por dose: opinião de especialista. Quantidade de comprimido: bula Exjade® (14). Custo unitário: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (31).
Custo do estado sem quelante	R\$ 6.713,83	SIGTAP e dados da literatura – detalhado na Tabela 5.
Utilidade no estado em terapia com quelantes	0,7053956	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31). Desutilidade: Sullivan, 2006 (21).
Utilidade no estado sem terapia quelante até 5 anos	0,70863	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31).
Utilidade no estado sem terapia quelante após 5 anos	0,6492296	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31). Desutilidade: Sullivan, 2006 (21). Incidência de complicações: Cançado, 2018 (20).
Idade inicial	16	Idade média dos pacientes incluídos nos estudos da revisão sistemática descrita no Anexo 1. Opinião de especialistas.
Taxa anual de desconto	0,05	Recomendações do Ministério da Saúde (22).



#### 4.10 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística com o objetivo de avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros. Na análise de sensibilidade determinística um único parâmetro por vez foi variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. A análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida por meio de simulação de Monte Carlo de segunda ordem, onde variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas em um total de 1000 simulações. Os parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade estão descritos na **Tabela 8 e 9**.

**Tabela 8.** Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade da comparação entre deferiprona e desferroxamina

Descrição do parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Risco relativo de descontinuar a deferiprona vs a desferroxamina	0,82	2,13	Intervalo de credibilidade obtido na meta-análise em rede
Custo da deferiprona	R\$ 25.057,03	R\$ 42.521,02	Peso médio: relatório SABEIS - pacientes acima de 10 anos que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e sobrecarga de ferro. Proporção por dose: opinião de especialista. Quantidade de comprimido: bula Ferriprox®(7). Custo unitário: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (23).
Custo da desferroxamina	R\$ 46.319,62	R\$ 77.952,53	Peso médio: relatório SABEIS - pacientes acima de 10 anos que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e sobrecarga de ferro. Proporção por dose: opinião de especialista. Quantidade de comprimido: bula Desferral®(14). Custo unitário: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (23).
Custo do estado sem quelante	R\$ 5.460,00	R\$ 7.970,01	SIGTAP e dados da literatura – detalhado na Tabela 5.
Utilidade no estado em terapia com quelantes	0,6053956	0,8053956	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31). Desutilidade: Sullivan, 2006 (21).
Utilidade no estado sem terapia quelante até 5 anos	0,60863	0,80863	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31).
Utilidade no estado sem terapia quelante após 5 anos	0,5492296	0,7492296	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31). Desutilidade: Sullivan, 2006 (21). Incidência de complicações: Cançado, 2018 (20).
Taxa anual de desconto	0,03	-	Recomendações do Ministério da Saúde (22).

**Tabela 9.** Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade da comparação entre deferiprona e deferasirox

Descrição do parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Risco relativo de descontinuar a deferiprona vs deferasirox	0,45	3,24	Intervalo de credibilidade obtido na meta-análise em rede
Custo da deferiprona	R\$ 25.057,03	R\$ 42.521,02	Peso médio: relatório SABEIS - pacientes acima de 10 anos que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e sobrecarga de ferro. Proporção por dose: opinião de especialista. Quantidade de comprimido: bula

			Ferriprox®(7). Custo unitário: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (23).
Custo do deferisirox	R\$ 6.478,29	R\$ 11.229,04	Peso médio: relatório SABELS - pacientes acima de 10 anos que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e sobrecarga de ferro. Proporção por dose: opinião de especialista. Quantidade de comprimido: bula Exjade®(13). Custo unitário: BPS - média ponderada dos últimos 18 meses (23).
Custo do estado sem quelante	R\$ 5.460,00	R\$ 7.970,01	SIGTAP e dados da literatura – detalhado na Tabela 5.
Utilidade no estado em terapia com quelantes	0,6053956	0,8053956	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31). Desutilidade: Sullivan, 2006 (21).
Utilidade no estado sem terapia quelante até 5 anos	0,60863	0,80863	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31).
Utilidade no estado sem terapia quelante após 5 anos	0,5492296	0,7492296	Qualidade de vida: Oliveira, 2019 (30). Conversão: Sweeney, 2020 (31). Desutilidade: Sullivan, 2006 (21). Incidência de complicações: Cançado, 2018 (20).
Taxa anual de desconto	0,03	-	Recomendações do Ministério da Saúde (22).

#### 4.11 Pressupostos

Todos os indivíduos iniciam o tratamento aos 16 anos (adultos), o que é consistente com a idade média dos pacientes incluídos nos estudos identificados por revisão sistemática. Ao descontinuar a terapia quelante, o paciente não entrará em uma segunda linha de tratamento uma vez que há outros medicamentos disponíveis no SUS após falha da terapia quelante.

## 5. RESULTADOS

Considerando um horizonte temporal de vida toda (*lifetime*) e as potenciais taxas de descontinuação entre as terapias comparadas, a comparação da deferiprona com a desferroxamina para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme foi associada a uma efetividade incremental de - 0,06155 e redução nos custos no tratamento do paciente (custo incremental = - R\$118.771,40). Assim, a razão de custo-utilidade incremental (RCEI) foi de R\$ 1.929.582,79 por ano de vida ganho ajustado por qualidade (AVAQ), em função do estreito aumento da efetividade e alto valor de redução de custo. A comparação da deferiprona com o deferisirox indicou uma RCEI de - R\$ 1.201.840,17 por AVAQ, resultado de uma efetividade incremental de -0,0532 e custo incremental de R\$ 64.032,79. Os resultados são apresentados na **Tabela 9**. Os resultados dos casos bases das duas análises estão dentro do esperado: uma diferença de efetividade entre a deferiprona e os dois comparadores muito baixa e um custo incremental inferior quando comparado à desferroxamina e um custo incremental superior quando comparado ao deferisirox.

**Tabela 9.** Resultados da análise de custo-utilidade da comparação da deferiprona com a desferroxamina e com o deferasirox

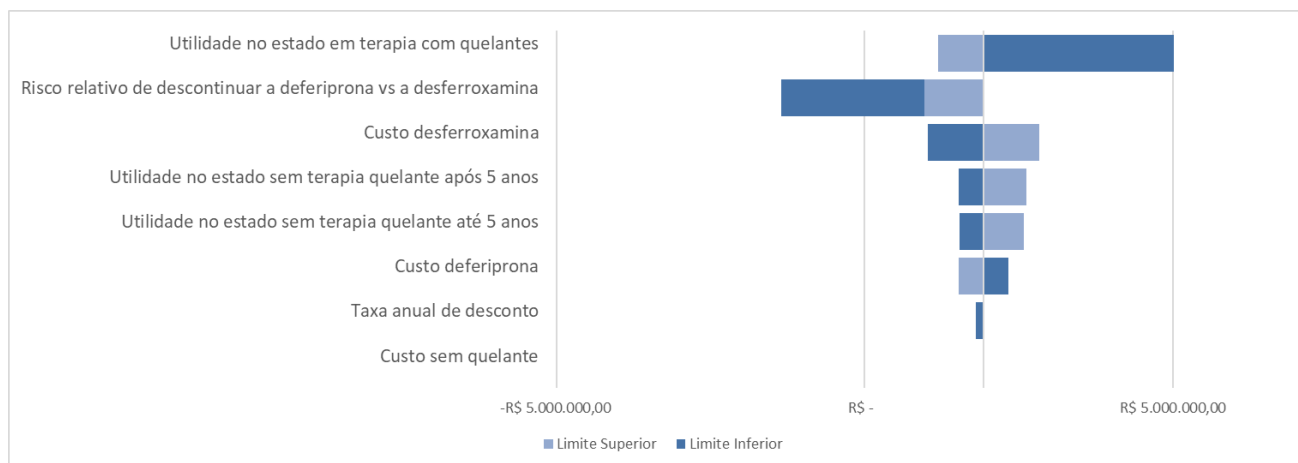
	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
<b>Deferiprona</b>	R\$ 162.091,94	5,8915			
<b>Desferroxamina</b>	R\$ 280.863,34	5,95301	- 0,06155	-R\$ 118.771,40	R\$ 1.929.582,79
<b>Deferasirox</b>	R\$ 98.059,16	5,945	- 0,0533	R\$ 64.032,79	-R\$ 1.201.840,17

Foram construídos cenários alternativos considerando que não há diferença entre as efetividades dos medicamentos ou entre as suas descontinuações ao longo dos anos. Neles, os pacientes transicionavam apenas para o estado de saúde “morte” e apenas os dados de custos dos tratamentos com os quelantes de ferro impactavam o modelo. Na comparação da deferiprona *versus* a desferroxamina, o custo incremental obtido foi de -R\$ 361.084,43 e, na comparação da deferiprona *versus* o deferasirox, o custo incremental foi de 298.371,70, refletindo as diferentes de custos de tratamentos entre os três quelantes.

Na comparação entre a deferiprona e desferroxamina, os parâmetros que mais impactaram o resultado a análise de custo-utilidade segundo a análise de sensibilidade determinística foram a utilidade com quelante e o RR de descontinuação dos medicamentos, como apresentado na **figura 2 e tabela 10**, enquanto na comparação com deferasirox foram a utilidade com quelante, o custo de tratamento com a deferiprona e o RR de descontinuação dos medicamentos, como apresentado na **figura 3 e tabela 11**.

**Tabela 10.** Resultados da análise de sensibilidade determinística da comparação entre deferiprona e desferroxamina

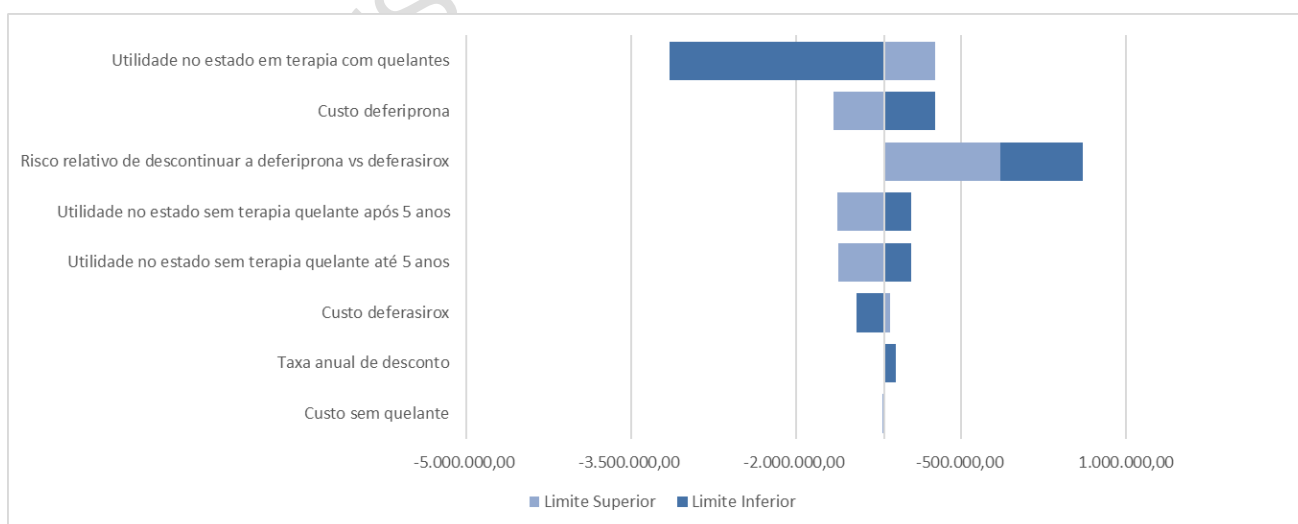
Parâmetros	Limite Inferior	Limite Superior
<b>Risco relativo de descontinuar a deferiprona vs a desferroxamina</b>	-R\$1.355.160,36	R\$ 961.138,41
<b>Custo deferiprona</b>	R\$2.330.781,03	R\$1.528.384,55
<b>Custo desferroxamina</b>	R\$1.023.905,22	R\$2.835.260,35
<b>Custo sem quelante</b>	R\$1.943.771,12	R\$1.915.367,92
<b>Utilidade no estado em terapia com quelantes</b>	R\$5.019.524,43	R\$1.194.355,81
<b>Utilidade no estado sem terapia quelante até 5 anos</b>	R\$1.540.292,17	R\$2.582.204,39
<b>Utilidade no estado sem terapia quelante após 5 anos</b>	R\$1.527.963,20	R\$2.617.612,83
<b>Taxa anual de desconto</b>	R\$1.801.723,42	R\$1.929.582,79



**Figura 2.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre deferiprona e desferroxamina

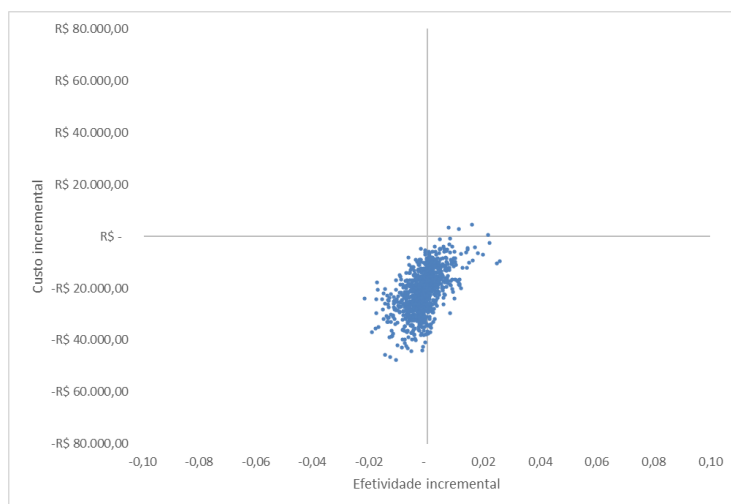
**Tabela 11.** Resultados da análise de sensibilidade determinística da comparação entre deferiprona e deferasirox

Parâmetros	Limite Inferior	Limite Superior
<b>Risco relativo de descontinuar a deferiprona vs deferasirox</b>	R\$606.842,45	-R\$144.027,27
<b>Custo deferiprona</b>	-R\$738.337,95	-R\$1.665.342,39
<b>Custo deferasirox</b>	-R\$1.452.356,53	-R\$1.146.169,86
<b>Custo sem quelante</b>	-R\$1.187.584,93	-R\$1.216.122,07
<b>Utilidade no estado em terapia com quelantes</b>	-R\$3.150.198,61	-R\$742.569,94
<b>Utilidade no estado sem terapia quelante até 5 anos</b>	-R\$955.507,56	-R\$1.619.300,50
<b>Utilidade no estado sem terapia quelante após 5 anos</b>	-R\$953.323,42	-R\$1.625.612,27
<b>Taxa anual de desconto</b>	-R\$1.095.451,89	-R\$1.201.840,17



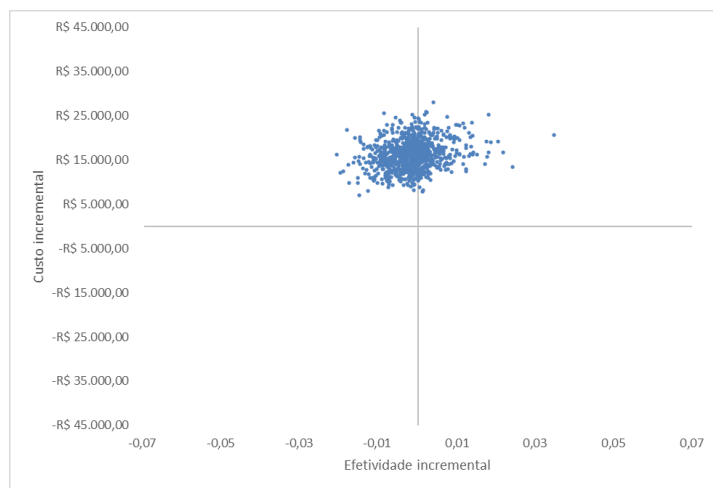
**Figura 3.** Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da comparação entre deferiprona e deferasirox

A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações foi realizada utilizando os mesmos parâmetros descritos na **Tabela 6 e 7**. Na análise de sensibilidade probabilística, a comparação entre deferiprona e desferroxamina indicou maior parte das simulações se situaram no quadrante de maior efetividade incremental e menor custo incremental, caracterizado como dominante (36%), enquanto 63% das simulações apontaram efetividade incremental e menor custo incremental (**Figura 4**). Esses resultados estão dentro do esperado, uma vez que não há grande incremento de efetividade e o custo anual da deferiprona é 1,8 vezes inferior ao da desferroxamina.



**Figura 4.** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para comparação entre deferiprona e desferroxamina

Por outro lado, na comparação com o deferasirox, a deferiprona foi dominada em 65% das simulações (menor efetividade incremental e maior custo incremental) e em 35% das simulações apresentou custo incremental superior e efetividade incremental superior (**Figura 5**). É importante destacar que os dados de efetividade provêm de uma comparação indireta com certeza de evidência muito baixa, dificultando a discussão dos resultados. Os dados de custo incremental foram influenciados pelo custo de tratamento superior em mais de três vezes da deferiprona em comparação com o deferasirox.



**Figura 5.** Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações) para comparação entre deferiprona e deferasirox

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A razão de custo-utilidade incremental da incorporação da deferiprona variou na sua comparação com desferroxamina e com deferasirox. Na comparação com a desferroxamina, foi observada pequena perda de efetividade e redução dos custos no tratamento no caso base, com RCEI de R\$ 1.929.582,79 por AVAQ, enquanto a comparação com o deferasirox demonstrou uma pequena perda de efetividade incremental e aumento de custos associado ao tratamento com deferiprona, com uma RCEI de - R\$ 1.201.840,17 por AVAQ. Ressalta-se que os altos valores da RCEI se devem à estreita alteração de efetividade, enquanto são observadas alterações substanciais em relação ao custo do tratamento (para mais ou para menos) – fenômeno esperado em função da diferença entre o custo das intervenções avaliadas. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstram que, na comparação entre deferiprona e desferroxamina, 36% dos casos a tecnologia se mostrou dominante (menor custo e maior efetividade), o que faz sentido na comparação sem importantes diferenças entre a efetividade e o custo substancialmente inferior da tecnologia em relação ao seu comparador. Por outro lado, em sua comparação com o deferasirox, a deferiprona foi dominada em mais da metade (65%) das simulações, também demonstrando a aproximação de uma efetividade entre as tecnologias e um custo substancialmente superior da deferiprona.

Destaca-se que foram considerados dados da literatura validados com especialista e considerando a realidade nacional. Além disso, foi priorizada a utilização de um estudo único, considerando a mesma amostra de pacientes, para extração de dados de desutilidade com o intuito de garantir reduções proporcionais de utilidade entre as complicações. Apesar disso, a análise teve limitações como ter sido baseada em poucos ensaios clínicos randomizados, com alto risco de viés e em uma frágil comparação indireta de dados de descontinuação. Além disso, como a qualidade de vida não foi

avaliada nos ensaios clínicos, o dado utilizado para a estimativa da utilidade foi baseado em um estudo para a população de Alagoas, o que pode não representar a realidade de todo o país.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017;176(2):192-209.
2. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020;4(2):327-55.
3. Jang JH, Lee JH, Yoon SS, Jo DY, Kim HJ, Chung J, et al. Korean guideline for iron chelation therapy in transfusion-induced iron overload. *J Korean Med Sci*. 2013;28(11):1563-72.
4. Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, Kaya B, Moon JC, Velangi M, et al. Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. *Br J Haematol*. 2022;196(2):336-50.
5. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:447-56.
6. MS. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Sobrecarga de Ferro. Portaria SAS/MS n 7, 23 fevereiro 2018. Brasília - DF; 2018.
7. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. FERRIPROX®- Deferiprona [Bula]. Acesso em: 10 de setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FERRIPROX>.
8. Blatyta PF, Kelly S, Gonzalez TT, Carneiro-Proietti AB, Salomon T, Miranda C, et al. Characterization of HIV risks in a Brazilian sickle cell disease population. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1606.
9. Cancado RD, Costa FF, Lobo C, Migliavaca CB, Falavigna M, Souza Filho HCR, et al. Estimated mortality rates of individuals with sickle cell disease in Brazil: real-world evidence. *Blood Adv*. 2023;7(15):3783-92.
10. CADTH. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Review. Deferiprone (Ferriprox). April 2023; Volume 3; Issue 4; 2023. Available from: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0741-Ferriprox\\_combined.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0741-Ferriprox_combined.pdf).
11. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022. Brasília; 2022. 181 p. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2022.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf).
12. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Procedimento 06.04.02.004-0 - Deferiprona 500 mg (por comprimido) [Internet]. 2024. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0604020040/08/2024>.
13. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Exjade®- Deferasirox [Bula]. Acesso em: 10 de setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=EXJADE>.
14. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Desferal®- Mesilato de desferroxamina [Bula]. Acesso em: 10 de setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=DEFERAL>.
15. Vilela RQ, Cavalcante JC, Cavalcante BF, Araujo DL, Lobo Mde M, Nunes FA. Quality of life of individuals with sickle cell disease followed at referral centers in Alagoas, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):442-6.
16. Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health*. 2008;11(7):1131-43.
17. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Deferiprone [Internet]. January 19, 2023. Available from: <https://www.cadth.ca/deferiprone-0>.

18. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, et al. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health*. 2016;19(6):704-19.
19. Ara R, Wailoo A. Using health state utility values in models exploring the cost-effectiveness of health technologies. *Value Health*. 2012;15(6):971-4.
20. Cancado R, Watman NP, Lobo C, Chona Z, Manzur F, Traina F, et al. Assessment of liver and cardiac iron overload using MRI in patients with chronic anemias in Latin American countries: results from ASIMILA study. *Hematology*. 2018;23(9):676-82.
21. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410-20.
22. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. – 2 edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf).
23. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>'.
24. Morais A, Magno LA, Gomide GPM. Impacto da hepatite C sobre o consumo de recursos e custos de pacientes com cirrose hepática no SUS. *Jornal Brasileiro de Economia em Saúde [Internet]*. 2015;7(2):116–21. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/upload/S/2175-2095/2015/v7n2/a4975.pdf>.
25. Ghisleni EC, Astolfi VR, Zimmermann L, Lira CNL, Faria do Nascimento E, Etges APBDS, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Danzmann LC, Polanczyk CA, Biolo A. Value-based health care in heart failure: Quality of life and cost analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023 Oct 29;78:100294. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100294. PMID: PMC10630105.
26. BC. Banco Central do Brasil. Conversor de Moedas [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/conversao>.
27. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Procedimento 03.06.02.004-1 - Sangria terapêutica [Internet]. 2024. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0306020041/08/2024>.
28. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Procedimento 03.06.02.001-7. Aferese terapêutica [Internet]. 2024. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0306020017/08/2024>.
29. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Procedimento 03.06.02.013-0. Transfusão de substituição/troca (exsanguíneotransfusão) [Internet]. 2024. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0306020130/08/2024>.
30. Oliveira CDL, Kelly S, de Almeida-Neto C, Carneiro-Proietti AB, Camargos Piassi FC, Salomon T, et al. Quality of life in pre-adolescent children with sickle cell disease in Brazil. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36(8):457-67.
31. Sweeney R, Chen G, Gold L, Mensah F, Wake M. Mapping PedsQL(TM) scores onto CHU9D utility scores: estimation, validation and a comparison of alternative instrument versions. *Qual Life Res*. 2020;29(3):639-52.



## **ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

### **Análise de Impacto Orçamentário**

**Deferiprona para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme**

Versão preliminar

Outubro de 2024

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à análise de impacto orçamentário (AIO) do medicamento deferiprona para o tratamento de pacientes com doença falciforme que apresentem sobrecarga de ferro na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NUD), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITO DE INTERESSE

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

Versão preliminar

### 3. INTRODUÇÃO

Atualmente, existem dois medicamentos quelantes de ferro disponíveis no SUS para o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme: a desferroxamina e o deferasirox. No SUS, a deferiprona tem indicação de uso para pacientes com talassemia maior ou quando estes apresentarem quaisquer contraindicações, intolerâncias ou dificuldades em relação ao uso da desferroxamina. Para a ampliação do uso da deferiprona para pacientes com doença falciforme, foi avaliado o impacto orçamentário da sua incorporação no SUS para pacientes com sobrecarga de ferro (**Quadro 1**).

**Quadro 1.** Características da análise de impacto orçamentário para avaliação da deferiprona na doença falciforme

<b>Objetivos</b>	Avaliar o impacto orçamentário da ampliação de uso da deferiprona na doença falciforme
<b>Intervenção</b>	Deferiprona – 500 mg
<b>População-alvo</b>	Pacientes com idade igual ou superior a 10 anos que apresentem doença falciforme e sobrecarga de ferro
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	desferroxamina e o deferasirox
<b>Metodologia</b>	Demanda aferida e método epidemiológico
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Análise</b>	Impacto orçamentário
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística e construção de cenários

Fonte: autoria própria – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD).

## 4. MÉTODOS

### 4.1. Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) – pagador.

### 4.2. População elegível

Foram construídos dois cenários, um utilizando demanda aferida, a partir de dados disponibilizados no DATASUS, e outro pelo método epidemiológico.

#### a) Estimativa da população brasileira com doença falciforme – demanda aferida

Este estudo utilizou 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 2023. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em julho de 2024.

A Sala Aberta de Situação em Saúde (Sabeis) é originado dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac).

Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada do medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) era doença falciforme, conforme código D57. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada.

As análises realizadas incluíram a quantidade distinta de usuários com doença falciforme totais e maiores de 10 anos (**Tabela 1**). Também foi avaliada a quantidade de usuários com doença falciforme e sobrecarga de ferro, analisando os usuários que utilizaram medicamentos do CEAF para doença falciforme e medicamentos do CEAF para sobrecarga de ferro (**Tabela 2**).

**Tabela 1.** Quantidade de usuários em uso de medicamento do CEAF para o tratamento da doença falciforme por ano, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde.

ANO	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Quantidade de usuários totais</b>	12.376	13.356	13.633	14.257	15.565	16.752	18.049
<b>Usuários maiores que 10 anos</b>	9.787	10.582	10.800	11.346	12.433	13.278	14.174

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)

**Tabela 2.** Quantidade de usuários que utilizaram medicamentos do CEAF para o tratamento da doença falciforme por ano e que também utilizaram medicamentos do CEAF para sobrecarga de ferro, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde

ANO	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Quantidade de usuários totais</b>	2.070	2.204	2.248	2.312	2.438	2.425	2.406
<b>Usuários maiores que 10 anos</b>	1.713	1.841	1.904	1.971	2.114	2.109	2.136

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis).

Para estimar o número de pacientes entre 2025 e 2029, foi realizada regressão linear no programa R studio a partir dos dados de pacientes com doença falciforme e sobrecarga de ferro, obtendo: Número de pacientes =  $-1,43 + 7,19$  x ano.

### b) Estimativa da população brasileira com doença falciforme – método epidemiológico

A população elegível foi definida pelo método epidemiológico partindo-se da estimativa da população nacional, fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (1), em um horizonte temporal de 5 anos (2025-2029). Mensurou-se a população brasileira com doença falciforme aplicando a prevalência de 29,02 casos por 100.000 habitantes obtido pela análise de mundo real do estudo de Cançado et al. (2023) (2). Estima-se que haverá, no Brasil, 55.137 pessoas com doença falciforme em 2025, 55.557 em 2026, 55.962 em 2027, 56.373 em 2028 e 56.769 em 2029 (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Estimativa da população brasileira com doença falciforme por idade simples (2025 a 2029).

Prevalência - População Total diagnosticada com doença falciforme					
	2025	2026	2027	2028	2029
<b>10</b>	870	852	846	861	856
<b>11</b>	852	870	852	845	861
<b>12</b>	841	852	870	852	845
<b>13</b>	843	841	852	869	852
<b>14</b>	840	843	841	852	869
<b>15</b>	837	840	842	840	851
<b>16</b>	849	837	839	842	839
<b>17</b>	855	849	836	838	841
<b>18</b>	861	854	848	835	838
<b>19</b>	882	860	853	847	835
<b>20</b>	892	881	859	852	846
<b>21</b>	895	891	880	858	851
<b>22</b>	902	893	890	879	857
<b>23</b>	916	901	892	889	878
<b>24</b>	952	915	900	891	888

25	969	951	914	899	890
26	992	968	950	913	898
27	1.006	991	967	948	912
28	1.005	1.004	989	966	947
29	996	1.004	1.003	988	964
30	988	995	1.003	1.002	987
31	978	986	993	1.001	1.000
32	973	977	985	992	1.000
33	975	971	975	984	991
34	982	973	970	974	982
35	986	980	972	968	973
36	989	984	978	970	967
37	991	987	983	977	969
38	993	990	986	981	975
39	993	991	988	984	979
40	992	991	989	986	982
41	990	989	988	987	984
42	983	987	987	986	984
43	970	981	985	985	984
44	953	968	979	983	983
45	935	950	965	976	980
46	916	931	947	962	972
47	894	912	928	943	959
48	870	891	909	925	940
49	844	867	888	906	922
50	818	841	863	884	902
51	790	814	836	859	880
52	768	786	810	832	855
53	753	764	782	806	828
54	744	749	760	778	802
55	734	740	745	755	773
56	723	728	734	739	750
57	711	718	723	729	734
58	696	706	712	718	724
59	679	691	700	707	713
60	662	673	685	694	701
61	644	655	666	677	687
62	625	637	648	658	670
63	604	618	630	641	652
64	581	597	612	624	634
65	557	573	589	603	615
66	532	548	564	580	594
67	508	524	539	555	571
68	483	499	515	531	546
69	459	475	491	507	522

70	433	449	466	481	497
71	407	423	438	454	470
72	382	397	412	427	443
73	358	372	387	402	417
74	335	349	363	377	392
75	312	325	338	352	366
76	288	300	312	325	338
77	265	277	288	300	313
78	243	255	266	277	289
79	221	233	245	256	267
80	199	210	222	233	244
81	178	187	198	209	220
82	159	167	176	186	197
83	143	149	157	166	175
84	131	135	140	148	156
85	117	121	125	130	137
86	104	107	110	114	118
87	92	95	97	100	103
88	79	83	86	88	91
89	68	72	76	78	80
90+	303	319	337	356	374
<b>TOTAL</b>	<b>55.137</b>	<b>55.557</b>	<b>55.962</b>	<b>56.373</b>	<b>56.769</b>

#### c) Estimativa da população brasileira com doença falciforme que fazem terapia transfusional de forma crônica

A partir da estimativa da população brasileira com doença falciforme, foi calculada a proporção de pacientes que faziam a terapia transfusional de forma crônica. Segundo o estudo de Carneiro-Proietti et al. (2018) (3), no qual foram coletados de seis hemocentros brasileiros, a proporção de pacientes sob essa terapia era de 10,6% para aqueles com idade abaixo de 18 anos e de 9,2% para adultos ( $\geq 18$  anos). A estimativa da população brasileira com doença falciforme que fazem terapia transfusional de forma crônica foi de 5.168 em 2025, 5.206 em 2026, 5.243 em 2027, 5.281 em 2028 e 5.318 em 2029.

#### d) Estimativa da população brasileira com doença falciforme que fazem terapia transfusional de forma crônica e apresentam sobrecarga de ferro

De acordo com o estudo de Kelly et al. (2020) (4), 60,1% das crianças/adolescentes e 74,1% de adultos que fazem terapia transfusional de forma crônica apresentavam sobrecarga de ferro e, portanto, elegíveis ao tratamento com quelante.

### 4.3. Recursos e custos associados

Para os cenários propostos, os custos de tratamento das tecnologias deferiprona, desferroxamina e deferasirox foram baseados nos preços praticados em compras públicas disponibilizados no Banco de Preços em Saúde (5).

Considerou-se as compras centralizadas dos medicamentos realizadas em 2024 ou o preço foi reajustado com base no índice da CMED (5) do mesmo ano (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Preço dos medicamentos deferiprona, desferroxamina e deferasirox consultados no Banco de Preços em Saúde.

Medicamentos	Preço
CustoUnitario_Deferiprona (comprimido) – 500 mg	R\$ 10,43
CustoUnitario_Deferasirox (comprimido) - 500mg	R\$ 6,67
CustoUnitario_Deferasirox (comprimido) - 125 mg	R\$ 30,00
CustoUnitario_Deferasirox (comprimido) - 250 mg	R\$ 7,91
CustoUnitario_Desferroxamina (Frasco) – 500 mg	R\$ 37,85

Notas: consulta do Banco de Preços em Saúde (6) em 30/08/2024

Para o método de demanda aferida, os custos anuais dos tratamentos foram calculados com base nos dados disponíveis no Sabeis. Para calcular a média e o desvio padrão de peso, altura e idade, foram filtrados dados de indivíduos com mais de 10 anos de idade, com alturas entre 120 cm e 200 cm e pesos entre 30 kg e 110 kg, eliminando possíveis erros de registro fora desses intervalos. Em seguida, foram calculadas as médias e desvios padrão de peso, idade e altura para cada usuário individualmente e, finalmente, essas estatísticas foram agregadas para fornecer as médias, desvios padrão, mínimos e máximos gerais para todos os usuários filtrados (**Tabela 5**).

**Tabela 5.** Estatísticas descritivas de peso, altura e idade dos usuários maiores que 10 anos que utilizaram medicamentos do CEAF para o tratamento da doença falciforme e que também utilizaram medicamentos do CEAF para sobrecarga de ferro, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde

VARIÁVEIS	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
Peso	55	14
Altura	159	13
Idade	30	13

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis).

\* Foram desconsiderados da análise registros sem informações de altura, peso ou idade, além de alturas menores que 60 cm ou maiores que 220 cm e registros de peso menores que 20 kg e maiores que 220 kg.

Para o método epidemiológico, os custos anuais dos tratamentos foram calculados a partir do peso da população por faixa etária e por sexo disponibilizado no IBGE (1). As três tecnologias avaliadas permitem a administração de



diferentes dosagens conforme a gravidade que se encontra a sobrecarga de ferro. Na **tabela 6**, são apresentadas as médias dos custos de tratamentos anuais para os três medicamentos.

**Tabela 6.** Média do custo anual com base nos preços de compra pública e peso da população por faixa etária e por sexo disponibilizado no IBGE

Medicamentos	Média do custo anual
Deferiprona - 75mg/kg/dia	R\$ 30.455,60
Deferiprona - 100 mg/kg/dia	R\$ 44.097,17
Deferasirox - 10mg/kg/dia	R\$ 6.737,24
Deferasirox - 20 mg/kg/dia	R\$ 5.680,62
Deferasirox - 30 mg/kg/dia	R\$ 8.318,05
Deferasirox - 40 mg/kg/dia	R\$ 11.293,61
Desferroxamina - 20 mg/kg/dia	R\$ 31.983,84
Desferroxamina - 30 mg/kg/dia	R\$ 47.975,76
Desferroxamina - 40 mg/kg/dia	R\$ 63.967,68

Fonte: elaboração própria

A proporção de utilização de cada dosagem foi definida por meio de consulta com especialista no dia 28/08/2024 (**Tabela 7**)

**Tabela 7.** Proporção de utilização de diferentes dosagens de acordo com a gravidade dos pacientes

Medicamento	Dose	Proporção de utilização de diferentes dosagens
Desferasirox	10mg/kg/dia	0
	20mg/kg/dia	30%
	30mg/kg/dia	30%
	40mg/kg/dia	40%
Desferroxamina	10mg/kg/dia	0
	20mg/kg/dia	20%
	30mg/kg/dia	50%
	40mg/kg/dia	30%
Deferiprona	75mg/kg/dia	70%
	100mg/kg/dia	30%

Fonte: elaboração própria

#### 4.4. Proporção de utilização dos medicamentos e difusão da tecnologia

Pelo estudo publicado por Carneiro-Proietti et al. (2018) (3), 95% dos pacientes com doença falciforme em uso de quelante usavam deferasirox, 4% a desferroxamina e 1% a deferiprona. O estudo foi conduzido em um contexto do SUS e, portanto, a deferiprona não estava incorporada para esses pacientes.

A desferroxamina é um medicamento injetável e, pelo acesso restrito às bombas de difusão, consideramos que a proporção de pacientes utilizando o medicamento é fixa ao longo dos cinco anos.

Em um estudo italiano em pacientes com  $\beta$ -talassemia, a proporção de utilização entre os medicamentos orais era de 26% de deferiprona e 74% de deferasirox. Considerando a proporção fixa da desferroxamina e a difusão da tecnologia ao longo dos anos gradual até atingir a proporção de 26% em relação ao deferasirox, sugere-se a seguinte difusão (**Tabela 8**).

**Tabela 8.** Proporção de utilização dos quelantes de ferro e difusão da deferiprona entre 2025 e 2029

	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Desferroxamina</b>	4%	4%	4%	4%	4%
<b>Deferasirox</b>	91%	86%	81%	76%	71%
<b>Deferiprona</b>	5%	10%	15%	20%	25%

#### 4.5. Análise de sensibilidade e resumo dos parâmetros

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas. Essa análise tem como objetivo estimar diferentes possibilidades orçamentárias através da variação dos limites inferior e superior de cada parâmetro utilizado no modelo. As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, foram considerados pressupostos. Na **tabela 9** estão descritos os parâmetros utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade.

**Tabela 9.** Resumo dos parâmetros utilizados no caso base, limite inferior e limite superior para a análise de sensibilidade – pacientes com idade igual ou superior a 10 anos.

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
<b>Média do peso da população - Kg (demanda aferida)</b>	55	54,852	55,148	Dados do Sabeis SUS – Limite inferior/superior baseado no intervalo de confiança
<b>Prevalência doença falciforme</b>	0,00029	0,00029	0,00029	Cançado R. D., 2023 (2)
<b>Proporção de transfusão crônica (adulto)</b>	0,092	0,0828	0,1012	Carneiro-Proietti, 2018 (3); Musallam, 2024 (7)
<b>Proporção de transfusão crônica (criança)</b>	0,106	0,0954	0,1166	Carneiro-Proietti, 2018 (3); Musallam, 2024 (7)
<b>Proporção de sobrecarga de ferro (adulto)</b>	0,741	0,6669	0,8151	Kelly S., 2020 (4)

<b>Proporção de sobrecarga de ferro (criança)</b>	0,601	0,5409	0,6611	Kelly S., 2020 (4)
<b>Custo Unitário_Deferiprona (comprimido - 500 mg)</b>	R\$ 10,43	R\$ 10,00	R\$11,51	Estimativa pontual: BPS (compra centralizada de 2024/BPS/DF); Limite inferior/Superior: menor e maior valor BPS (6)
<b>Custo Unitário_Deferasirox (comprimido - 500mg)</b>	R\$ 6,67	R\$ 6,38	R\$24,85	Estimativa pontual: BPS (compra DF/reajuste CMED 4,5%); Limite inferior/Superior: menor e média dos valores do BPS (6)
<b>Custo Unitário_Deferasirox (comprimido - 125 mg)</b>	R\$ 30,00	R\$ 27,00	R\$33,00	Estimativa pontual: BPS (compra centralizada de 2024); Limite inferior/Superior: menor e maior valor BPS (6)
<b>Custo Unitário_Deferasirox (comprimido - 250 mg)</b>	R\$ 7,91	R\$ 7,57	R\$47,02	Estimativa pontual: BPS (compra DF/Grupo 1A/reajuste CMED 4,5%); Limite inferior/Superior: menor e maior valor BPS (6)
<b>Custo Unitário_Desferroxamina (Frasco - 500 mg)</b>	R\$ 37,85	R\$ 24,60	R\$69,49	Estimativa pontual: BPS - frasco (compra centralizada de 2024/BPS); Limite inferior/Superior: menor e maior valor BPS (6)
<b>Proporção Desferasirox - 40mg/kg/dia</b>	0,4	0,3	0,5	Consulta com especialista
<b>Proporção Desferasirox - 10mg/kg/dia</b>	0	-	-	Consulta com especialista
<b>Proporção Desferasirox - 20mg/kg/dia</b>	0,3	-	-	Consulta com especialista
<b>Proporção Desferasirox - 30mg/kg/dia</b>	0,3	-	-	Consulta com especialista
<b>Proporção Desferroxamina - 40mg/kg/dia</b>	0,3	0,2	0,4	Consulta com especialista
<b>Proporção Desferroxamina - 10mg/kg/dia</b>	0	-	-	Consulta com especialista
<b>Proporção Desferroxamina - 20mg/kg/dia</b>	0,2	-	-	Consulta com especialista
<b>Proporção Desferroxamina - 30mg/kg/dia</b>	0,5	-	-	Consulta com especialista
<b>Proporção Deferiprona - 100mg/kg/dia</b>	0,3	0,2	0,4	Consulta com especialista
<b>Proporção Deferiprona - 75mg/kg/dia</b>	0,7	-	-	Consulta com especialista
<b>Difusão da deferiprona - 2025</b>	5%	4%	6%	Carneiro-Proietti, 2018 (3); Musallam, 2024 (7)
<b>Difusão da deferiprona - 2026</b>	10%	8%	12%	Carneiro-Proietti, 2018 (3); Musallam, 2024 (7)
<b>Difusão da deferiprona - 2027</b>	15%	12%	18%	Carneiro-Proietti, 2018 (3); Musallam, 2024 (7)
<b>Difusão da deferiprona - 2028</b>	20%	16%	24%	Carneiro-Proietti, 2018 (3); Musallam, 2024 (7)
<b>Difusão da deferiprona - 2029</b>	25%	20%	30%	Carneiro-Proietti, 2018 (3); Musallam, 2024 (7)

Notas: BPS - Banco de Preços em Saúde

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Cenário 1 – Impacto orçamentário com a incorporação da deferiprona (demanda aferida)

A partir dos dados obtidos pelo SABELS, estima-se que haverá 2.330 pacientes com doença falciforme e sobrecarga de ferro em 2025, 2.402 em 2026, 2.473 em 2027, 2.545 em 2028 e 2.617 em 2029.

Considerando a difusão da tecnologia, foi estimado um impacto de R\$ 47.250.709,73 em cinco anos pelo método epidemiológico (Tabela 10). Na análise de sensibilidade, o parâmetro que mais impactou o modelo foi o preço do deferassirox (Tabela 11 e figura 1). O parâmetro que mais impactou o modelo foi o preço do deferassirox. Isso porque o limite máximo utilizado foi baseado na média ponderada dos preços praticados em todas as compras públicas nos últimos 18 meses, os quais eram muito superiores àqueles praticados apenas no Distrito Federal. Outros parâmetros que impactaram foram relacionados à deferiprona – a proporção de utilização da dose de 100 mg/kg/dia e o preço da tecnologia. Os parâmetros relacionados à desferroxamina não impactaram o modelo, pois não foi alterada a proporção de utilização do medicamento entre o cenário atual e o proposto.

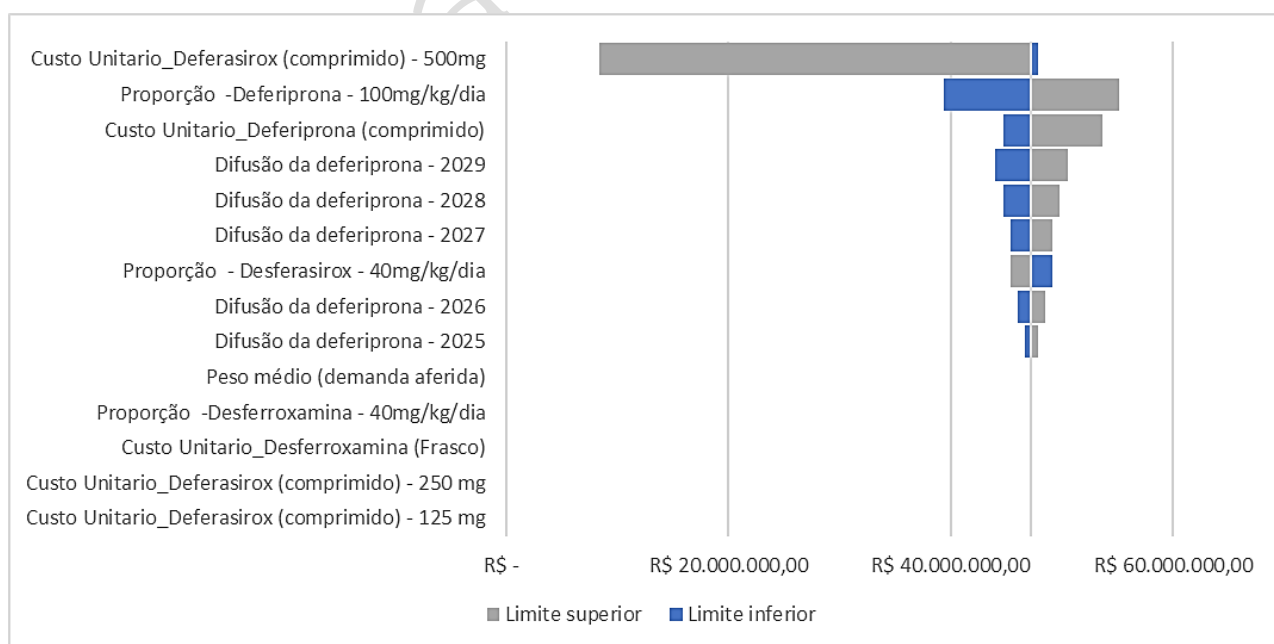
**Tabela 10.** Impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – demanda aferida

Cenário atual					
	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Deferiprona</b>	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-
<b>Deferassirox</b>	R\$16.881.364,46	R\$17.403.020,36	R\$17.917.431,04	R\$18.439.086,94	R\$18.960.742,83
<b>Desferoxamina</b>	R\$4.396.317,59	R\$4.532.169,46	R\$4.666.134,51	R\$4.801.986,38	R\$4.937.838,26
Cenário Proposto					
	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Deferiprona</b>	R\$3.792.007,72	R\$7.818.371,28	R\$12.074.208,28	R\$16.567.656,05	R\$21.261.386,94
<b>Deferassirox</b>	R\$16.002.126,73	R\$15.590.205,74	R\$15.117.832,44	R\$14.597.610,49	R\$14.030.949,70
<b>Desferoxamina</b>	R\$4.396.317,59	R\$4.532.169,46	R\$4.666.134,51	R\$4.801.986,38	R\$4.937.838,26
Impacto orçamentário					
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$2.912.769,99	R\$6.005.556,66	R\$9.274.609,68	R\$12.726.179,61	R\$16.331.593,80
<b>Impacto em 5 anos</b>	<b>R\$47.250.709,73</b>				

**Tabela 11-** Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – demanda aferida

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior
Custo Unitário_Deferasirox (comprimido) - 125 mg	R\$47.250.709,73	R\$47.250.709,73
Custo Unitário_Deferasirox (comprimido) - 250 mg	R\$47.250.709,73	R\$47.250.709,73
Custo Unitário_Desferroxamina (Frasco)	R\$47.250.709,73	R\$47.250.709,73
Proporção -Desferroxamina - 40mg/kg/dia	R\$47.250.709,73	R\$47.250.709,73
Peso médio (demanda aferida)	R\$47.250.709,73	R\$47.250.709,73
Difusão da deferiprona - 2025	R\$46.668.155,74	R\$47.833.263,73
Difusão da deferiprona - 2026	R\$46.049.598,40	R\$48.451.821,07
Proporção - Desferasirox - 40mg/kg/dia	R\$49.091.086,58	R\$45.410.332,89
Difusão da deferiprona - 2027	R\$45.395.787,80	R\$49.105.631,67
Difusão da deferiprona - 2028	R\$44.705.473,81	R\$49.795.945,66
Difusão da deferiprona - 2029	R\$43.984.390,98	R\$50.517.028,49
Custo Unitário_Deferiprona (comprimido)	R\$44.714.673,20	R\$53.620.289,86
Proporção -Deferiprona - 100mg/kg/dia	R\$39.336.675,43	R\$55.164.744,04
Custo Unitário_Deferasirox (comprimido) - 500mg	R\$47.870.836,71	R\$8.375.163,21

**Figura 1 -** Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – demanda aferida



Fonte: elaboração própria

## 5.2. Cenário 2 – Impacto orçamentário com a incorporação da deferiprona (método epidemiológico)

Pelo método epidemiológico, foi estimado que 3.728 pacientes com doença falciforme elegíveis para o tratamento com quelantes de ferro em 2025, 3.757 em 2026, 3.785 em 2027, 3.813 em 2028 e 3.840 em 2029, correspondendo a uma proporção de 6,8% do total de pacientes com doença falciforme (**Tabela 12**). Esses resultados estão condizentes com a proporção de pacientes fazendo uso de quelantes: 6,1% (crianças e adolescentes) e 7,2% (adultos), publicado por Kelly et al. (2020) (4).

**Tabela 12.** População com doença falciforme que apresentam sobrecarga de ferro e elegíveis ao uso de quelantes de ferro entre 2025 e 2029 por faixa etária

População elegível para o tratamento com quelante de ferro					
	2025	2026	2027	2028	2029
10 anos	55	54	54	55	55
11 anos	54	55	54	54	55
12 anos	54	54	55	54	54
13 anos	54	54	54	55	54
14 anos	54	54	54	54	55
15 anos	53	53	54	54	54
16 anos	54	53	53	54	53
17 anos	54	54	53	53	54
18 anos	59	58	58	57	57
19 anos	60	59	58	58	57
20 a 24 anos	311	306	301	298	295
25 a 29 anos	339	335	329	321	314
30 a 34 anos	334	334	336	338	338
35 a 44 anos	671	671	670	669	667
45 a 54 anos	568	580	592	605	616
55 a 64 anos	454	461	467	473	480
65 a 74 anos	304	314	325	335	345
75 anos ou mais	198	207	216	226	236
<b>TOTAL</b>	<b>3.728</b>	<b>3.757</b>	<b>3.785</b>	<b>3.813</b>	<b>3.840</b>
Crianças (<18 anos)	432	432	432	433	434
Adultos (≥ 18 anos)	3.296	3.325	3.353	3.380	3.405

Considerando a difusão da tecnologia, foi estimado um impacto de R\$ 83.605.529,78 em cinco anos pelo método epidemiológico (**Tabela 13 e figura 2**). Na análise de sensibilidade, os valores variaram de R\$ 6.951.443,16 a 97.779.662,09. Os parâmetros que mais impactaram o modelo foram os mesmos que impactaram o modelo baseado em demanda aferida.

**Tabela 13.** Impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – método epidemiológico

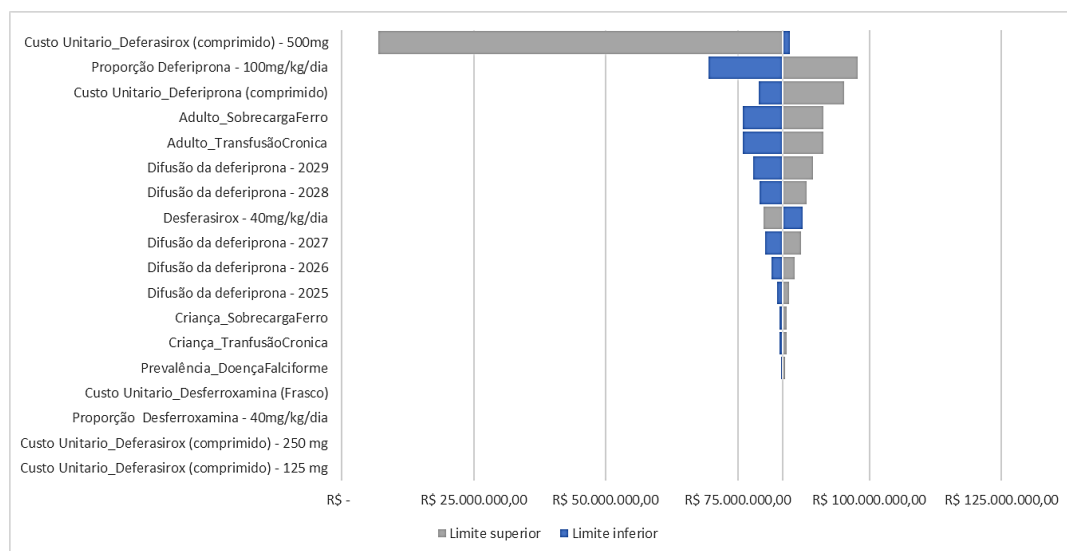
Cenário atual					
	2025	2026	2027	2028	2029
Deferiprona	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Deferasirox	R\$35.272.180,15	R\$35.560.672,98	R\$35.839.467,26	R\$36.113.702,94	R\$36.378.575,60
Desferoxamina	R\$ 8.328.665,95	R\$ 8.395.964,80	R\$ 8.460.887,10	R\$ 8.525.035,86	R\$ 8.587.171,64
Cenário Proposto					
	2025	2026	2027	2028	2029
Deferiprona	R\$ 7.300.515,17	R\$14.719.111,18	R\$22.249.023,31	R\$29.888.844,31	R\$37.571.399,81
Deferasirox	R\$33.435.087,44	R\$31.856.436,21	R\$30.239.550,50	R\$28.590.014,83	R\$26.920.145,95
Desferoxamina	R\$ 8.328.665,95	R\$ 8.395.964,80	R\$ 8.460.887,10	R\$ 8.525.035,86	R\$ 8.587.171,64
Impacto orçamentário					
Impacto orçamentário	R\$ 5.463.422,45	R\$11.014.874,42	R\$16.649.106,55	R\$22.365.156,20	R\$28.112.970,16
Impacto em 5 anos					R\$83.605.529,78

**Tabela 14-** Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – método epidemiológico

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior
Prevalência_DoençaFalciforme	R\$ 83.225.973,49	R\$ 83.985.086,07
Adulto_TransfusãoCronica	R\$ 75.933.767,56	R\$ 91.277.292,00
Criança_TranfusãoCronica	R\$ 82.916.739,02	R\$ 84.294.320,54
Adulto_SobrecargaFerro	R\$ 75.933.767,56	R\$ 91.277.292,00
Criança_SobrecargaFerro	R\$ 82.916.739,02	R\$ 84.294.320,54
Custo Unitario_Deferiprona (comprimido)	R\$ 78.999.257,07	R\$ 95.174.772,86
Custo Unitario_Deferasirox (comprimido) - 500mg	R\$ 84.828.284,74	R\$ 6.951.443,16
Custo Unitario_Deferasirox (comprimido) - 125 mg	R\$ 83.605.529,78	R\$ 83.605.529,78
Custo Unitario_Deferasirox (comprimido) - 250 mg	R\$ 83.605.529,78	R\$ 83.605.529,78
Custo Unitario_Desferoxamina (Frasco)	R\$ 83.605.529,78	R\$ 83.605.529,78
Difusão da deferiprona - 2025	R\$ 82.512.845,29	R\$ 84.698.214,27
Difusão da deferiprona - 2026	R\$ 81.402.554,90	R\$ 85.808.504,66
Difusão da deferiprona - 2027	R\$ 80.275.708,47	R\$ 86.935.351,09
Difusão da deferiprona - 2028	R\$ 79.132.498,54	R\$ 88.078.561,02
Difusão da deferiprona - 2029	R\$ 77.982.935,75	R\$ 89.228.123,81
Proporção de Desferasirox - 40mg/kg/dia	R\$ 87.245.257,70	R\$ 79.965.801,86

<b>Proporção de Desferroxamina - 40mg/kg/dia</b>	R\$ 83.605.529,78	R\$ 83.605.529,78
<b>Proporção de Deferiprona - 100mg/kg/dia</b>	R\$ 69.431.397,47	R\$ 97.779.662,09

**Figura 2** - Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da deferiprona para doença falciforme (2025-2029) – método epidemiológico



Fonte: elaboração própria

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para as análises de impacto orçamentário, foram construídos dois cenários, um baseado em dados do SABI SUS (demanda aferida) e outro baseado em dados da literatura (método epidemiológico). Os números de pacientes ao longo dos cinco anos e o impacto orçamentário final foram menores no cenário da demanda aferida.

Na demanda aferida, foi estimado que haverá 2.330 a 2.617 pacientes com doença falciforme e sobrecarga de ferro entre os anos de 2026 e 2029. Considerando a difusão da deferiprona entre 5% e 25%, foi obtido um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 47 milhões em cinco anos. Esse resultado está dentro do esperado, uma vez que a proporção de desferroxamina, o comparador com o maior custo de tratamento, não foi alterada na comparação. A difusão foi feita em relação ao medicamento oral deferisirox, que apresenta custo de tratamento mais de 4 vezes menor que o da deferiprona.

No método epidemiológico, foi estimado que haverá 3.728 a 3.840 pacientes com doença falciforme e sobrecarga de ferro entre os anos de 2026 e 2029, resultando em um impacto de aproximadamente R\$ 84 milhões.



## 7. REFERÊNCIAS

1. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população 2020 - Brasil. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
2. Cancado RD, Costa FF, Lobo C, Migliavaca CB, Falavigna M, Souza Filho HCR, et al. Estimated mortality rates of individuals with sickle cell disease in Brazil: real-world evidence. *Blood Adv.* 2023;7(15):3783-92.
3. Carneiro-Proietti ABF, Kelly S, Miranda Teixeira C, Sabino EC, Alencar CS, Capuani L, et al. Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-centre sickle cell disease cohort in Brazil. *Br J Haematol.* 2018;182(6):895-908.
4. Kelly S, Belisario AR, Werneck Rodrigues DO, Carneiro-Proietti ABF, Gonzalez TT, Loureiro P, et al. Blood utilization and characteristics of patients treated with chronic transfusion therapy in a large cohort of Brazilian patients with sickle cell disease. *Transfusion.* 2020;60(8):1713-22.
5. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Listas de preços de medicamentos. Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
6. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.
7. Musallam KM, Barella S, Origa R, Ferrero GB, Lisi R, Pasanisi A, et al. Differential effects of iron chelators on iron burden and long-term morbidity and mortality outcomes in a large cohort of transfusion-dependent beta-thalassemia patients who remained on the same monotherapy over 10 years. *Blood Cells Mol Dis.* 2024;107:102859.

Versão preliminar



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**

