



Brasília, DF | fevereiro de 2024

# Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

Nº 872

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

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Mariana Millan Fachj; Rosa Camila Lucchetta - UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (UATS) / HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (HAOC); Alex Itria - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

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

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Perspectiva do Paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Aérica de Figueiredo Pereira Meneses -

CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Melina Sampaio

de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da consulta pública**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Clarice Moreira Portugal -

CITEC/DGITS/SECTICS/MS; Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **Revisão**

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

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

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

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

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

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

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

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

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

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

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

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Sigla	Descrição
AIO	Análise de impacto orçamentário
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DF	Doença Falciforme
ECR	Ensaio clínico randomizado
EO	Estudo observacional
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hb	Hemoglobina
HR	<i>Hazard ratio</i>
HU	Hidroxiureia
IC	Intervalo de confiança
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
QALY	Anos de vida ajustado a qualidade
RoB 2.0	Risk of Bias 2.0
RS	Revisão Sistemática
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1.</b> FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
<b>QUADRO 2.</b> APRESENTAÇÃO DOS REGISTROS DE PREÇO RECUPERADOS PARA AS TECNOLOGIAS NO BRASIL. ....	18
<b>QUADRO 3.</b> CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS (DEMANDA EXTERNA). ....	21
<b>QUADRO 4.</b> RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE (DEMANDA EXTERNA). ....	23
<b>QUADRO 5.</b> POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (DEMANDA INTERNA). ....	33
<b>QUADRO 6.</b> CENÁRIO ATUAL DO <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NA AIO (DEMANDA INTERNA). ....	33
<b>QUADRO 7.</b> CENÁRIO PROPOSTO PARA A ANÁLISE PRINCIPAL, DO <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NA AIO (DEMANDA INTERNA).....	34
<b>QUADRO 8.</b> CENÁRIO PROPOSTO AGRESSIVO, DO <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NA AIO (DEMANDA INTERNA). ....	34
<b>QUADRO 9.</b> MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA PREVENÇÃO DE CRISES DOLOROSAS VASO-OCCLUSIVAS RECORRENTES NA DOENÇA FALCIFORME, EM ADULTOS, ADOLESCENTES E CRIANÇAS COM MAIS DE 2 ANOS.....	41
<b>QUADRO 10.</b> AVALIAÇÕES ELABORADAS POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS. ....	43
<b>QUADRO 11</b> - ARGUMENTOS FAVORÁVEIS À INCORPORAÇÃO DA HIDROXIUREIA 100 MG E 1000 MG PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME COM PELO MENOS 9 MESES DE IDADE, PRESENTES NAS CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO DA CP nº 61/2023.....	49
<b>QUADRO 12</b> - TRECHOS ILUSTRATIVOS DE OPINIÕES DOS PARTICIPANTES DA CP nº 61/2023 SOBRE EFEITOS POSITIVOS/FACILIDADES E EFEITOS NEGATIVOS /DIFICULDADES RELATIVAS À TECNOLOGIA AVALIADA. ....	50

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b> PARÂMETRO DEMOGRÁFICOS E DE PESO (DEMANDA EXTERNA) .....	25
<b>TABELA 2.</b> VALORES DE UTILIDADE POR ESTADO DE SAÚDE (DEMANDA EXTERNA) .....	26
<b>TABELA 3.</b> CUSTO DE TRATAMENTO (DEMANDA EXTERNA).....	26
<b>TABELA 4.</b> CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO DE SUPORTE .....	27
<b>TABELA 5.</b> CUSTO POR EVENTO AGUDO E CRÔNICO (CUSTO POR 2 SEMANAS) (DEMANDA EXTERNA) .....	27
<b>TABELA 6.</b> CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO DE SUPORTE (DEMANDA EXTERNA) .....	28
<b>TABELA 7.</b> RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – POPULAÇÃO ADULTA (18 ANOS OU MAIS) (DEMANDA EXTERNA). .....	28
<b>TABELA 8.</b> RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – POPULAÇÃO PEDIÁTRICA (2-17 ANOS) (DEMANDA EXTERNA) ..	29
<b>TABELA 9.</b> RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – POPULAÇÃO COMBINADA (IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 2 ANOS) (DEMANDA EXTERNA) .....	29
<b>TABELA 10.</b> RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA A ANÁLISE PRINCIPAL (DEMANDA INTERNA) .....	34
<b>TABELA 11.</b> PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA O PERÍODO ENTRE 2024 E 2028 (DEMANDA EXTERNA) .....	35
<b>TABELA 12.</b> PARTICIPAÇÃO DE MERCADO ESTIMADA – CENÁRIO BASE (DEMANDA EXTERNA) .....	35
<b>TABELA 13.</b> FLUXO DE PACIENTES - CENÁRIO PROJETADO (DEMANDA EXTERNA) .....	36
<b>TABELA 14.</b> CENÁRIOS DE PARTICIPAÇÃO DE MERCADO DE NO SUS (DEMANDA EXTERNA) .....	36
<b>TABELA 15.</b> RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO BASE (EM R\$) (DEMANDA EXTERNA) .....	37
<b>TABELA 16.</b> IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO DE MENOR PARTICIPAÇÃO DE MERCADO (DEMANDA EXTERNA) .....	37
<b>TABELA 17.</b> IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO DE MAIOR PARTICIPAÇÃO DE MERCADO (DEMANDA EXTERNA) .....	37
<b>TABELA 18.</b> CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 59/2023, DE ACORDO COM A ORIGEM.....	45
<b>TABELA 19.</b> CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 59/2023 QUE PREENCHERAM O FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO .....	45



## LISTA DE FIGURAS

**FIGURA 1** - FREQUÊNCIA DE OUTROS MEDICAMENTOS PARA DOENÇA FALCIFORME CITADOS PELOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 61/2023. FONTE: CP Nº 61/2023 CONITEC. ....51

# Sumário

1	APRESENTAÇÃO.....	11
2	CONFLITOS DE INTERESSE .....	11
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	12
4.	INTRODUÇÃO .....	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.1.	Características gerais .....	17
5.2.	Preços e custo da tecnologia .....	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	18
6.1.	Demanda interna.....	18
6.2.	Demanda externa .....	19
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	23
7.1.	Demanda interna.....	23
7.2.	Demanda externa .....	23
8.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	31
8.1.	Demanda interna.....	31
8.2.	Demanda externa .....	35
9.	ACEITABILIDADE .....	38
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	38
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	39
13.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	40
14.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	43
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	43
16.	CONSULTA PÚBLICA.....	44
16.1.	Contribuições técnico-científicas.....	44
16.2.	Contribuições de experiência e opinião.....	48
17.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	52
18.	DECISÃO.....	52
19.	REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICE 1 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....		83
Lista de figuras do apêndice .....		84
Lista de tabelas do apêndice .....		85
Lista de quadros do apêndice.....		86
1.	INTRODUÇÃO .....	87
2.	MÉTODOS .....	87
2.1.	Intervenção.....	87
2.2.	Comparador.....	87
2.3.	População .....	87

2.4.	<i>Market share</i> .....	89
2.5.	Perspectiva .....	90
2.6.	Horizonte temporal .....	90
2.7.	Custos .....	91
2.8.	Pressupostos utilizados no modelo .....	91
2.9.	Análise de sensibilidade.....	92
3.	<b>RESULTADOS</b> .....	92
3.1.	Hidroxiureia 100 mg .....	92
3.2.	Hidroxiureia 1000 mg + 100 mg.....	98
4.	<b>CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES</b> .....	104

## 1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da hidroxiureia 100 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme no Sistema Único de Saúde (SUS).

O relatório abrange duas análises, a primeira, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) e advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença Falciforme. O objetivo dessa demanda foi estimar o impacto orçamentário relacionada a uma possível incorporação da hidroxiureia nas concentrações de 100 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir de 9 meses de idade. A segunda demanda corresponde à análise crítica da solicitação da empresa Masters Speciality Pharma® Ltda para incorporação da hidroxiureia 100 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir dos dois anos de idade. Para simplificação a primeira demanda será denominada como interna e a segunda como externa.

Os estudos que compõem a demanda interna deste relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Hidroxiureia nas concentrações de 100 mg e 1000 mg.

**Indicação:** Pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade.

**Demandantes:** Demanda interna - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS); Demanda externa - Empresa Masters Speciality Pharma® Ltda.

**Introdução:** Atualmente, a hidroxiureia é disponibilizada no SUS como cápsula de 500 mg, entretanto, foram submetidas para a análise do Comitê de Medicamentos da Conitec duas demandas para a incorporação desse medicamento nas formas farmacêuticas de comprimidos de 100 e 100 mg, o que motivou a elaboração desse relatório técnico. A primeira demanda partiu do grupo de especialistas que participam do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença Falciforme (PCDTDF). Para essa primeira demanda, o objetivo foi analisar somente o impacto orçamentário de uma possível incorporação da hidroxiureia nas concentrações de 100 e 1000 mg para o tratamento de indivíduos com pelo menos 9 meses de idade. A análise apenas do impacto orçamentário foi realizada porque o referido grupo elaborador do PCDTDF também solicitou a avaliação da ampliação de uso da hidroxiureia para todas as crianças entre 9 meses e 2 anos de idade independentemente de critérios de inclusão, que hoje é a regra para o fornecimento de hidroxiureia nesta faixa etária. Dessa forma, foi elaborado um outro relatório técnico no qual foram apresentadas as evidências científicas e econômicas relativas à utilização de hidroxiureia na faixa etária de 9 meses a 2 anos. A segunda demanda partiu da empresa Masters Speciality Pharma® Ltda para incorporação da hidroxiureia 100 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir dos dois anos de idade. Apresenta-se também neste relatório a análise crítica do dossiê submetido pela referida empresa.

**Perguntas de pesquisa:** Demanda interna - O uso de hidroxiureia de 100 mg e 1000 mg é viável economicamente para o tratamento de pacientes com doença falciforme acima de 9 meses de idade? Demanda externa - O uso de hidroxiureia de 100 mg e 1000 mg é eficaz, efetivo, seguro e viável economicamente para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir de 2 anos de idade?

**Evidências clínicas:** O demandante externo apresentou parecer técnico-científico no qual foram incluídos quatro artigos, sendo dois ensaios clínicos randomizados (ECRs), um estudo observacional e um estudo de farmacocinética. Entre as principais conclusões propostas pelo demandante externo, está a de que as novas apresentações (100 e 1000 mg) são bioequivalentes ou similares à apresentação de 500 mg. Em um dos ECRs avaliados, o uso de hidroxiureia comprimidos de 100 mg e 1000 mg foi comparado ao placebo em uma população de crianças com anemia falciforme em região endêmica de malária em 12 meses de uso. Nesse estudo, o uso de hidroxiureia comprimido foi associado a uma frequência significativamente menor de dor, dactilite, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico agudo ou transfusão (desfecho composto de EAs relacionados a anemia falciforme) do que placebo, além de reduzir a frequência de hospitalizações e crises vasculares.

**Avaliação econômica:** Demanda interna - Não foi realizada avaliação econômica, uma vez que este medicamento já é disponibilizado como apresentação de cápsula 500 mg no SUS e entende-se que seja semelhante em termos de eficácia clínica em relação às concentrações de 100 e de 1000 mg. Demanda externa – Foi conduzida uma análise de custo-efetividade, utilizando-se a premissa de que o uso de formas farmacêuticas com diferentes concentrações estaria relacionado a diferentes efetividades. Utilizando modelo de Markov para estimar os custos e ano de vida ajustado por qualidade (QALYs) associados à DF em adultos e crianças, durante um horizonte temporal de toda a vida, sob a perspectiva do SUS e comparando a apresentação da HU em comprimidos repartíveis, com a apresentação em cápsulas de 500 mg, obteve-se uma razão de

custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 6.500 por ano de vida ajustado por QALY ganho e de R\$ 3.300 por crises evitadas.

**Análise de Impacto Orçamentário:** Demanda interna - Foram consideradas duas populações: indivíduos a partir dos 9 meses de idade (cerca 17400 indivíduos ao ano); e indivíduos dos 9 meses aos 12 anos de idade (cerca de 5000 indivíduos ao ano). Ao considerar um *market share* de 10% a 50% para a incorporação de HU 100 mg e de HU 1000 mg, o impacto orçamentário em cinco anos foi de aproximadamente R\$ 395 milhões para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade; e de aproximadamente R\$ 43 milhões para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos. Demanda externa – Foi estimada população elegível de aproximadamente 13,7 mil pacientes (considerando pacientes acima de 2 anos de idade). Ao adotar um *market share* progressivo entre 30% e 50% nos 5 anos de análise, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 71 milhões, em análise que considerou potenciais economias de recursos em saúde devido à maior efetividade das apresentações de 100 mg e 1000 mg na comparação com a apresentação de 500 mg.

**Considerações finais:** Pela análise de impacto orçamentário, nota-se que a hidroxiureia 100 mg e 1000 mg pode desencadear um impacto positivo ao comparar com hidroxiureia 500 mg e hidroxiureia 500 mg + cuidado padrão.

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

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** No horizonte considerado da análise, foram detectadas 8 tecnologias potenciais para prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme. A arginina, com propriedades vasodilatadoras; o etavopivate, uma molécula pequena, agonista da isoenzima da piruvato quinase de glóbulos vermelhos; o exagaglogene autotemcel, uma terapia que consiste em células-tronco autólogas hematopoéticas humanas; o inclacumabe, um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 direcionado à P-selectina; o mitapivate, ativador alostérico da piruvato quinase de glóbulos vermelhos; o osivelotor, um inibidor da polimerização da hemoglobina S e o voxelotor, que impede a formação anormal de polímero de hemoglobina.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 16ª Reunião extraordinária da Conitec, realizada no dia 01 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS de comprimido de hidroxiureia de 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir de 9 meses de idade com o condicionante de até 25 kg de peso corporal. Na mesma ocasião, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da apresentação de 1000 mg de hidroxiureia. O Comitê entendeu que os prováveis benefícios auferidos pela utilização da forma de 1.000 mg não justificavam seus custos.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 61 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas 53 contribuições, sendo 41 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 12 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições técnico-científicas foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec e, em geral, destacaram os benefícios clínicos da tecnologia, especialmente em termos

de ganhos em sobrevida global, qualidade de vida dos pacientes e adesão terapêutica. Não foram identificadas contribuições que justificassem novas análises de síntese clínica, avaliação econômica ou impacto orçamentário. Nas contribuições de experiência e opinião, todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada. Entre os argumentos favoráveis à incorporação da hidroxiureia, no SUS, destacaram-se o efeito modificador da doença falciforme, a ampliação do tratamento para a condição de saúde, a importância da disponibilidade de diferentes apresentações da tecnologia para o seu manejo posológico e para a adesão ao tratamento, sobretudo, no que se refere a pacientes pediátricos. Entre os efeitos positivos da tecnologia avaliada, foram apontados a melhora da qualidade de vida, a comodidade posológica, o aumento dos níveis de hemoglobina, bem como a redução de internações hospitalares, de crises e de transfusões sanguíneas. Sobre os efeitos negativos, houve alusão à dificuldade de acesso ao medicamento nas apresentações avaliadas e à ocorrência de eventos adversos, a exemplo de intolerância gástrica e de mielotoxicidade. A respeito de experiência com outras tecnologias para o tratamento de pacientes com anemia falciforme, os participantes citaram transfusões sanguíneas e medicamentos, mencionando melhora da qualidade de vida como efeito positivo e os eventos adversos e a dificuldade de prevenir crises como principais efeitos negativos.

**Recomendação final da Conitec:** Após apreciação das contribuições recebidas na consulta pública, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da hidroxiureia 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e a não incorporação da hidroxiureia 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade. Manteve-se o entendimento do Comitê de que os prováveis benefícios auferidos pela utilização da forma de 1.000 mg não justificariam seus custos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 869/2024.

**Decisão:** incorporar a hidroxiureia 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e de não incorporar a hidroxiureia 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, publicada no Diário Oficial da União nº 46, seção 1, página 54, em 07 de março de 2024.

#### COMPÊNDIO ECONÔMICO

<b>Preço CMED (utilizado no relatório e atualizado)</b>	Preço unitário Cmed utilizado no relatório (PMVG 18%) (consultas entre abril e setembro de 2023) – preço comprimido de 100 mg – R\$ 3,59; preço comprimido de 1000 mg – R\$ 35,88.  Preço unitário atualizado (06/02/2024) é o mesmo que o utilizado no relatório.
<b>Preço final para incorporação</b>	Preço comprimido de 100 mg – R\$ 3,59; preço comprimido de 1000 mg – R\$ 35,88
<b>Desconto sobre preço CMED</b>	Não houve desconto
<b>Custo de tratamento por paciente</b>	R\$ 215,27/mês. Para o cálculo considerou-se dose de 20 mg/Kg/dia e peso médio de 9,7 Kg (crianças entre 9 e 24 meses).

	<p>R\$ 430,54/mês. Para o cálculo considerou-se dose de 20 mg/Kg/dia e peso médio de 20,0 Kg (crianças entre 2 e 12 anos de idade).</p> <p>R\$ 1.237,78/mês. Para o cálculo considerou-se dose de 20 mg/Kg/dia e peso médio de 58 Kg (população acima de 18 anos de idade).</p>
RCEI final	R\$ 6.523,38 por AVAQ (caso base para a população pediátrica e adulta - <b>Tabela 9</b> )
População estimada (somente demanda interna e recomendação aprovada de uso a partir de 9 meses)	População 1: Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade ( <b>Quadro 5</b> ) – 2024: 17.239; 2025: 17.339; 2026: 17.435; 2027: 17.526; 2028:17.612.
Impacto Orçamentário (somente demanda interna, a partir de 9 meses de idade e incorporação da forma farmacêutica de 100 mg)	<p>Para difusão de 10% a 50% em cinco anos (<b>Tabela 10</b>) – Ano 1 – R\$ 26.066.442; ano 5 – R\$ 133.149.688; impacto acumulado em cinco anos – R\$ 396.737.876.</p> <p>Para difusão de 10% a 100% em cinco anos (<b>Tabela 10</b>) – Ano 1 – R\$ 26.066.442; ano 5 – R\$ 266.299.377; impacto acumulado em cinco anos – R\$ 701.579.188.</p>

## 4. INTRODUÇÃO

No Brasil, até 2022, só havia disponível hidroxiureia para comercialização na concentração de 500 mg em cápsulas, e para o tratamento de crianças, dada a dose recomendada de 20 mg/Kg/dia, era necessário diluir o conteúdo em água com consequente administração da dose proporcional. Esta forma de preparo por familiares ou cuidadores da criança apresenta vários inconvenientes como a manipulação do fármaco em domicílio, desperdício do restante da dose do medicamento, além de possibilitar erros na dose administrada devido à dificuldade na compreensão da metodologia de diluição. Recentemente os comprimidos de 100 mg e 1000 mg de hidroxiureia passaram a ser comercializados no Brasil, e a sua utilização poderia facilitar a composição de doses diárias de HU para crianças e adultos de acordo com o peso de cada paciente (1,2).

Atualmente, a hidroxiureia é disponibilizada no SUS como cápsula de 500 mg, mas em função vigência da comercialização das formas de 100 e 1000 mg, sugeriu-se durante o processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença Falciforme (PCDTDF) que se encaminhasse esse pleito de incorporação para análise pela Conitec. Dessa forma elaborou-se um relatório com análise de impacto orçamentário para estimar o impacto de uma possível incorporação ao SUS dessas concentrações de hidroxiureia para o tratamento de indivíduos com doença falciforme a partir de 9 meses de idade.

A idade de 9 meses está em concordância com outra demanda, também originária do processo de atualização do PCDTDF, qual seja, a avaliação da ampliação de uso da hidroxiureia para todas as crianças entre 9 meses e 2 anos de idade independentemente de critérios de inclusão, que hoje é a regra para o fornecimento de hidroxiureia nesta faixa etária.

Para atender essa segunda solicitação foi elaborado relatório técnico no qual foram apresentadas as evidências científicas e econômicas relativas à utilização de hidroxiureia na faixa etária de 9 meses a 2 anos. Uma vez que este medicamento já é disponibilizado para a faixa etária maior que 2 anos, na análise da demanda interna considerou-se somente na estimativa de impacto orçamentário referente a uma possível incorporação das concentrações de 100 e 1000 mg deste medicamento. Além disso, é apresentado em conjunto uma análise crítica conduzida a partir de uma demanda da empresa Masters Speciality Pharma® Ltda para incorporação da hidroxiureia 100 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir dois anos de idade, no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que nesta análise foram apresentadas evidências clínicas e avaliação econômica completa.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1. Características gerais

A hidroxiureia é um inibidor da ribonucleotídeo redutase que desencadeia o aumento das concentrações da hemoglobina fetal (HbF) em pacientes com células falciformes. A HbF interfere na polimerização de HbS, impedindo a falciformação dos eritrócitos, e por sua vez diminui a vasocclusão e hemólise. Além disso, existem estudos demonstrando que a hidroxiureia está associada à geração de óxido nítrico, que atua indiretamente aumentando a produção de HbF, e reduz o número de neutrófilos, o aumento do teor de água dos eritrócitos, o aumento da deformabilidade das células falciformes e a adesão alterada dos eritrócitos ao endotélio. Atualmente, as formas farmacêuticas da hidroxiureia nas concentrações de 100 e 1000 mg possuem registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) conforme demonstrando a seguir no **Quadro 1**.

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

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Hidroxiureia
Apresentação	100 mg – embalagem contendo 60 comprimidos revestidos 1000 mg – embalagem contendo 30 comprimidos revestidos
Detentor do registro	Registro 194530001- MASTERS SPECIALITY PHARMA® LTDA - 14.821.008/0001-23
Fabricante	MASTERS SPECIALITY PHARMA® LTDA - 14821008000123
Indicação aprovada na Anvisa	Prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes incluindo a síndrome aguda do tórax em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade que sofrem de Síndrome de Células Falciformes sintomática.
Indicação proposta para a demanda interna	Para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade.
Indicação proposta para a demanda externa	Tratamento de pacientes com doença falciforme com idade $\geq 2$ anos.
Posologia e forma de administração	A dose inicial de hidroxiureia é de 15 mg/kg e a dose habitual situa-se entre 15 e 30 mg/kg/dia. Em circunstâncias excepcionais, pode justificar-se uma dose máxima de 35 mg/kg de peso corporal/dia sob rigorosa monitorização hematológica.

Fonte: Bula do medicamento hidroxiureia 100 e 1000 mg, registrada na Anvisa (Registro: 194530001 (3))

**CONTRAINDICAÇÕES:** O texto a seguir foi extraído integralmente da bula registrada na Anvisa (Registro: 194530001) (3):

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.
- Insuficiência hepática grave (classificação C de Child-Pugh).

- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min)

## 5.2. Preços e custo da tecnologia

Tanto para a elaboração do relatório de demanda interna quanto de externa foram realizadas consultas entre abril e setembro de 2023 na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e na plataforma de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS). O preço máximo de venda ao governo (PMVG) (18%) foi utilizado para as apresentações de comprimidos revestidos de 100 e 1000 mg (o preço foi o mesmo nas consultas da lista publicada em abril e em setembro de 2023). Já no PBS não foram encontrados registros para estas formas farmacêuticas. O **Quadro 2** sumariza os resultados da consulta de preços para ambas as demandas.

**Quadro 2.** Apresentação dos registros de preço recuperados para as tecnologias no Brasil.

Medicamento	Apresentação	Preço do comprimido CMED – PMVG 18%	Custo do tratamento mensal de indivíduo com 9,7 kg <sup>a,b</sup>	Custo do tratamento mensal de indivíduo com 20 kg <sup>a,c</sup>	Custo do tratamento mensal de indivíduo com 58 kg <sup>a,d</sup>
<b>Hidroxiureia 100 mg</b>	100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60	R\$ 3,59	R\$ 215,27 <sup>d</sup>	R\$ 430,54 <sup>d</sup>	R\$ 1.237,78 <sup>d</sup>
<b>Hidroxiureia 1000 mg</b>	1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 35,88			

**Fonte:** Elaboração própria.

**Legenda:** CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço máximo de venda ao governo. a – Considerada dose de 20 mg/kg/dia; b – Peso médio de crianças entre 9 e 24 meses de idade; c – Peso médio de crianças entre 2 e 12 anos de idade; d- Para a estimativa de comprimidos diários, foi definido que cada comprimido de 1000 mg pode ser dividido em 4 partes iguais (cada parte possui uma concentração de 250 mg); enquanto o comprimido de 100 mg pode ser dividido em 2 partes iguais (cada parte possui uma concentração de 50 mg).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 6.1. Demanda interna

Uma vez que a hidroxiureia já está em uso no SUS para crianças com idade superior a 2 anos de idade e, para a utilização em crianças a partir de nove meses, elaborou-se relatório próprio em que são apresentadas evidências clínicas de eficácia e segurança, optou-se por não reproduzir neste relatório a seção referente às evidências clínicas. Entendeu-se que não seria plausível haver diferenças incrementais em termos de eficácia e segurança para as apresentações de 100 e 1000 mg (comprimido) em relação à de 500 mg (cápsula). Dessa forma recomenda-se a consulta das evidências clínicas a respeito do uso de hidroxiureia (sem restrição para apresentação farmacêutica) em crianças entre 9 meses e 2 anos apresentadas no relatório intitulado:

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

## 6.2. Demanda externa

Nessa seção apresenta-se a análise crítica do dossiê submetido pelo demandante externo com vistas à incorporação das concentrações de 100 e 1000 mg de hidroxiureia. As evidências foram apresentadas na forma de parecer técnico-científico com revisão da literatura médica sobre o assunto. A pergunta de pesquisa elaborada no dossiê do demandante externo foi se a hidroxiureia nas concentrações de 100 e 1000 mg é eficaz e segura no tratamento de pacientes com idade  $\geq 2$  anos com doença falciforme quando comparada à hidroxiureia em cápsulas. Para isso, adotou-se os seguintes critérios de inclusão para a seleção dos artigos na íntegra: a) revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de farmacocinética; b) Incluindo pacientes com idade  $\geq 2$  anos com doença falciforme em uso de hidroxiureia; c) em comparação direta ou indireta com hidroxiureia em cápsulas de 500 mg; d) e que abordassem os seguintes desfechos: 1) Primários: crise vasclusiva, síndrome torácica aguda e segurança; 2) Secundários: hospitalizações, transfusões, níveis de Hb e HbF e qualidade de vida relacionada à saúde; 3) Exploratórios: parâmetros farmacocinéticos. Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacodinâmica.

Assim, os elaboradores da demanda externa realizaram as buscas em janeiro de 2023 nas bases de dados *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase, além das buscas complementares em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Foram conduzidas buscas adicionais por meio da ferramenta Google® entre outras, além de buscas manuais por referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. Na construção das estratégias de buscas, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Ainda, foram avaliados o risco de viés (ferramenta RoB 2 (4)), e a confiança da evidência, este último aspecto pelo sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (5). Todas as etapas foram conduzidas por 2 revisores, e quando necessário um terceiro revisor foi consultado.

Foram incluídos quatro artigos (6-9), sendo dois ECRs (6,7), um estudo observacional (8) e um estudo de farmacocinética (9), no qual se avaliou também a bioequivalência entre as diferentes formas farmacêuticas deste medicamento.

Em relação ao estudo de farmacocinética, observou-se que a hidroxiureia em comprimidos fracionáveis de 1000 mg (fracionáveis em partes de 250 mg) foi bioequivalente à hidroxiureia em cápsulas de 500 mg em adultos com doença falciforme. Segundo os autores do dossiê, tais achados indicariam que as formas farmacêuticas em comprimidos e cápsula de hidroxiureia seriam similares.

Os estudos NOHARM MTD (6) NOHARM (7) apresentaram riscos de viés baixo para todos os desfechos avaliados, exceto para os níveis de Hb e HbF que apesar de não terem sido descritos como desfechos primários ou secundários no método do estudo, foram reportados, atribuindo caráter exploratório aos resultados apresentados além de alto risco de viés de relato seletivo de desfechos.

Os resultados desses estudos são apresentados na seção abaixo.

### 6.2.1. Avaliação crítica da demanda

Com relação à metodologia, houve coerência entre a pergunta PICO, a estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão dos estudos adotados pelo demandante. Uma vez que a similaridade em termos de bioequivalência de hidroxiureia comprimido e cápsulas foi identificada e que não há ECs ou estudos observacionais comparando as formas farmacêuticas comprimido e cápsula, optou-se pela inclusão, como mencionado, de estudos com comparações frente ao placebo e comparações antes e depois. No Quadro 3 adiante apresentam-se os principais resultados dos estudos.

No ECR NOHARM TRIAL, o uso de hidroxiureia comprimidos de 100 mg e 1000 mg foi comparado ao placebo em uma população de crianças com anemia falciforme em região endêmica de malária em 12 meses de uso. Nesse estudo, o uso de hidroxiureia comprimido foi associado a uma frequência significativamente menor de dor, dactilite, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico agudo ou transfusão (desfecho composto de EAs relacionados a anemia falciforme) do que placebo, além de reduzir a frequência de hospitalizações e crises vasoclusivas.

Já no estudo NOHARM MTD, no qual se comparou o uso de dose fixa com dose escalonável de hidroxiureia em pacientes que haviam participado do estudo NOHARM, a proporção de pacientes que alcançou nível de Hb  $\geq 9,0$ g/dL ou nível de HbF  $\geq 20\%$  após 24 meses de tratamento com hidroxiureia foi significativamente maior no grupo dose escalonada que no grupo dose fixa. A adequação individual do tratamento através de dose escalonável de hidroxiureia foi associada a melhores desfechos clínicos. Com isso, supõe-se que pacientes que recebem doses padronizadas estejam subtratados.

No estudo observacional ESCORT-HU no qual se avaliou o uso de hidroxiureia comprimido em pacientes com doença falciforme sintomática, o uso dessa terapia foi associado ao aumento significativo dos níveis de Hb, da porcentagem de HbF, do volume corpuscular médio, e à redução da contagem absoluta de neutrófilos quando se compararam as aferições na linha de base e os meses 12 e 24, acompanhado de um perfil de segurança manjável. De acordo com os resultados, observou-se uma redução numérica nas médias de crises vasoclusivas, de síndromes torácicas agudas e de hospitalizações. Parte dos pacientes recrutados no estudo havia feito a troca do tratamento com hidroxiureia em cápsulas de 500 mg, já em curso por 1 ano antes do início do estudo, para os comprimidos de 100 e 1000 mg. Como não foi utilizado grupo comparador, não se poderia atribuir, a priori, esses efeitos somente à utilização de comprimidos de 100 e 1000 mg em detrimento à utilização de cápsulas, dada, inclusive, a mencionada bioequivalência entre essas formas farmacêuticas.

Pela avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE observou-se que os desfechos dos estudos apresentaram qualidade entre muito baixa e baixa. Isso se deu principalmente pela ausência de

comparações entre hidroxiureia comprimidos e cápsulas. Adicionalmente, o desfecho “níveis de Hb e HbF” não foi mencionado no estudo NOHARM como de interesse, o que pode ter inferido viés de relato de desfecho seletivo. Ainda, no estudo observacional, o principal motivo para redução da qualidade também foi a presença de evidência indireta. Os estudos observacionais incluídos apresentaram qualidade metodológica moderada para baixa por não apresentarem grupo comparador.

**Quadro 3.** Características dos estudos incluídos (demanda externa).

Autor, data	De Montalembert, 2006 (9)	Opoka, 2016 (7)	John, 2020 (6)	De Montalembert, 2021 (8)
<b>Locais de condução do estudo</b>	Não informado	Uganda	Uganda	França, Itália, Alemanha e Grécia
<b>Fontes de financiamento</b>	Não informado	<i>Doris Duke Charitable Foundation e Cincinnati Children’s Research Foundation provided</i>	<i>Doris Duke Charitable Foundation e Cincinnati Children’s Research Foundation provided</i>	<i>Addimedica</i>
<b>Desenho</b>	Estudo de farmacocinética	ECR, duplo-cego, controlado por placebo	ECR, duplo-cego	Estudo observacional
<b>População</b>	Adultos e crianças com doença falciforme	Crianças com anemia falciforme que viviam em região endêmica de malária	Crianças com anemia falciforme que viviam em região endêmica de malária e que participaram do estudo NOHARM (59)	Pacientes com doença falciforme
<b>Intervenção e comparadores</b>	Hidroxiureia comprimidos 1000 mg Hidroxiureia cápsulas 500 mg	Hidroxiureia comprimidos Placebo	Hidroxiureia comprimidos dose escalonável Hidroxiureia comprimidos dose fixa	Hidroxiureia comprimidos
<b>Desfechos principais</b>	Bioequivalência	Segurança, crise vasoclusiva, síndrome torácica aguda, hospitalizações, transfusões e níveis de Hb e HbF	Segurança, crise vasoclusiva, síndrome torácica aguda, hospitalizações e transfusões	Segurança, crise vasoclusiva, síndrome torácica aguda, hospitalizações e transfusões
<b>Bioequivalência</b>	<i>Área sob a curva – adultos (média)</i> Comprimidos: 121,1 mg/h/L; Cápsulas: 127,3 mg/h/L <i>Cmáx – adultos (média):</i> Comprimidos: 26,5 mg/L; Cápsulas: 26,1 mg/L	-	-	-
<b>Segurança</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxiureia comprimido: dois eventos</li> <li>Placebo: um evento</li> <li>Placebo: seis eventos; p-valor=1,0</li> </ul>	<p><b>Desfecho composto de um ou mais EAs relacionados a anemia falciforme</b></p> <p>Hidroxiureia comprimido: 45% Placebo: 69%; p-valor=0,001</p> <p><b>EAs graves</b></p>	<p><b>EA relacionado a anemia falciforme de qualquer grau</b></p> <p>Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,43 (IC 95%: 0,34 a 0,54); p-valor&lt;0,001</p> <p><b>EA não relacionado a anemia</b></p>	<p><b>Razão de EAs – por 100 pacientes ano (IC 95%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com &lt;18 anos: 9,8 (7,9 a 10,1)</li> <li>Pacientes com ≥18 anos: 16,8 (15,6 a 18,1)</li> </ul> <p><b>Óbitos</b></p>

		<p>Hidroxiureia comprimido: seis eventos</p> <p><b>Óbitos</b> Hidroxiureia comprimido: 232 eventos Placebo: 308 eventos; p-valor=0,004</p>	<p><b>falciforme de qualquer grau</b> Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,36 (IC 95%: 0,25 a 0,49); p-valor&lt;0,001</p> <p><b>EA grave relacionado a anemiafalciforme</b> Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,84 (IC 95%: 0,24 a 2,79); p-valor=0,77 Razão de taxa de incidência no grupo escalonamento da dose: 0,43 (IC 95%: 0,34 a 0,56); p-valor&lt;0,001</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com &lt;18 anos: umevento</li> <li>• Pacientes com ≥18 anos: 32 eventos</li> </ul>
--	--	--	--	---

## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 7.1. Demanda interna

Uma vez que as apresentações farmacêuticas podem ser consideradas equivalentes em termos de eficácia e segurança, conceitualmente não se espera uma relação de custo-efetividade incremental entre as apresentações. Para consultar às evidências econômicas a respeito do uso de hidroxiureia em crianças entre 9 meses e 2 anos (sem restrição para apresentação farmacêutica), consultar o relatório intitulado: “hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações”.

### 7.2. Demanda externa

As principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante são apresentadas a seguir no **Quadro 4**, juntamente com comentários referentes à adequação do estudo. Foi desenvolvida uma análise econômica para avaliar a relação de custo-utilidade entre hidroxiureia nas apresentações de 100 e 1000 mg e a apresentação de 500 mg no tratamento de pacientes com idade  $\geq 2$  anos com doença falciforme, sob a perspectiva do SUS. A avaliação econômica foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (10), de 2014, e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*, da *The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)* (11). Para isso, foi elaborada uma análise de custo-utilidade, com modelagem markoviana.

**Quadro 4.** Resumo das características da análise de custo-utilidade (demanda externa).

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade.	Adequado às diretrizes metodológicas e caráter da doença.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Hidroxiureia 100mg e 1000mg Comparador: Hidroxiureia 500 mg em cápsulas	Adequado às opções disponíveis no SUS.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com doença falciforme com idade igual ou superior a 2 anos.	adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). crises dolorosas evitadas.	O desfecho é adequado às diretrizes metodológicas e diretrizes clínicas.

<b>Horizonte temporal</b>	O modelo considera um horizonte de toda a vida.	Adequado às diretrizes metodológicas e caráter da doença.
<b>Taxa de desconto</b>	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.	Adequado às diretrizes metodológicas.
<b>Perspectiva da análise</b>	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado às diretrizes metodológicas.
<b>Medidas da efetividade</b>	utilidade	Adequado,
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Anos de vida ajustados por qualidade	Adequado,
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Os custos foram estimados a partir da lista CMED, considerando PMVG 18% (Hid 100mg e 1000mg) e Tabela SIGTAP (Hidroxiureia). Os custos de manejo de eventos agudos e crônicos, tratamento de suporte e transfusão de concentrado de hemácias foram estimados a partir da literatura <ul style="list-style-type: none"> <li>• Custo com sintomas clínicos de hipertrofia ventricular esquerda;</li> <li>• Custo do óbito.</li> </ul>	Adequado à perspectiva adotada, considerando os custos médicos diretos (excluídos os custos indiretos).
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real (R\$).	Adequado às diretrizes metodológicas.
<b>Método de modelagem</b>	modelo de Markov.	Adequado às diretrizes metodológicas.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Não incluído.	Inadequado. É sempre importante esclarecer os pressupostos adotados nos modelos econômicos.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade Probabilística e determinística	Adequado às diretrizes metodológicas.

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

Com relação aos parâmetros clínicos, os dados demográficos para a população de interesse foram extraídos da base de medicamentos do DATASUS, utilizando como filtro o código CID-10 D57 (D57.0, D57.1 e D57.2), e o código de procedimento 06.04.48.001-6 (hidroxiureia 500 por cápsula). Os parâmetros podem ser vistos na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Parâmetro demográficos e de peso (demanda externa).

População	idade	Peso médio
Adultos	30 anos	59,4 kg
Pediátricos	09 anos	39,8 kg

Fonte: DATASUS, 2022.

A distribuição inicial dos pacientes entre as três condições crônicas incluídas no modelo (hipertensão pulmonar, doença renal crônica e insuficiência cardíaca) foram extraídas de um estudo de custo da doença, publicado por Silva-Pinto *et al.*, 2022 (12), para adultos e crianças. O percentual de pacientes “Sem complicações” foi estimado a partir do complementar da somatória dos percentuais das condições previamente mencionadas. É esperado que pacientes mais velhos tenham uma maior prevalência de condições crônicas devido ao maior tempo de convivência com a doença em relação aos pacientes mais jovens. A taxa de mortalidade por doença falciforme foi estimada através de dados do Sistema de Informação de Mortalidade, do DATASUS. A partir do sistema foi extraído o número de mortes por idade no período de um ano. Para cada idade calculou-se o percentual que o referido número de mortes representa do total de mortes por doença falciforme no ano. A partir desta taxa anualizada, calculou-se a probabilidade de morte.

Uma vez que não foram encontrados dados de utilidade estimados para a população brasileira com doença falciforme, recorreu-se aos dados publicados no *Evidence Report*, publicado pelo instituto ICER (13) no qual os pesquisadores conduziram uma revisão sistemática da literatura para determinar o impacto da doença falciforme na qualidade de vida dos pacientes. De acordo com esta revisão a maior parte dos valores encontrados foi estimada para o Reino Unido. A **Tabela 2** apresenta os valores de utilidade utilizados por estado de saúde. Vale ressaltar que os valores apresentados representam o valor anual e, para utilização no modelo, foram ajustados ao ciclo bi-semanal.

**Tabela 2.** Valores de utilidade por estado de saúde (demanda externa).

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

Fonte: ICER, 2020 (10). CDA: crise dolorosa aguda; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; DF: doença falciforme; IC: insuficiência cardíaca.

Sobre os custos incluídos no modelo, o custo de aquisição de hidroxiureia nas novas apresentações de 100mg e 1000mg se baseou no preço máximo de venda ao governo (PMVG), conforme a lista Cmed, de março de 2023. Foi considerada a incidência de 18% de ICMS, sendo o custo da apresentação de R\$ 215,27 para a apresentação de 100mg. Já para o custo de hidroxiureia em cápsulas de 500 mg, recorreu-se ao valor de reembolso de R\$ 1,20 por cápsula, conforme a tabela SIGTAP.

O peso médio dos pacientes adultos e pediátricos foi definido de acordo com o DATASUS. Também o custo de tratamento com hidroxiureia nas novas apresentações de 100 mg e 1000 mg foi calculado considerando-se a particularidade do comprimido fracionável. Já para a cápsula de hidroxiureia 500 mg, assumiu-se que não há fracionamento. A dose média diária, de 24,5 mg/kg, foi estimada a partir da literatura. A **Tabela 3** apresenta o custo bi-semanal de tratamento.

**Tabela 3.** Custo de tratamento (demanda externa).

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

Fonte: dossiê do demandante externo

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

**Tabela 4**-Custo anual de tratamento de suporte

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

Os custos do manejo de eventos agudos e crônicos foram extraídos da publicação de Silva-Pinto et al., 2022 (12) e convertidos de dólares americanos para reais brasileiros considerando a taxa de conversão de um USD 1 = BRL 5,21 (valor médio entre 24/02/2023 e 01/12/2022). Os valores consideram a perspectiva do SUS. A Tabela 5 apresenta os custos por evento agudo e o custo bi-semanal de manejo das condições crônicas.

**Tabela 5.** Custo por evento agudo e crônico (custo por 2 semanas) (demanda externa).

Evento	Descrição	Custo por evento
Evento agudo	Crise dolorosa aguda	R\$ 678,51
	Síndrome torácica aguda	R\$ 2.755,68
	Infarto agudo do miocárdio	R\$ 1.887,22
	Lesão renal aguda	R\$ 695,06
	Acidente vascular cerebral	R\$ 2.259,29
Evento crônico	Hipertensão pulmonar	R\$ 53,53
	Insuficiência cardíaca	R\$ 50,86
	Doença renal crônica	R\$ 1.681,22

Fonte: Adaptado de Silva-Pinto, 2022. (12)

O custo do tratamento de suporte, diferente entre pacientes adultos e pediátricos, considera, além das visitas médicas, o uso de quelante de ferro, ácido fólico e antibioticoterapia profilática (apenas para pacientes pediátricos). Os custos foram extraídos da publicação de Silva-Pinto et al., 2022 (12), e convertidos para reais brasileiros conforme a taxa de câmbio previamente mencionada.

**Tabela 6.** Custo anual do tratamento de suporte (demanda externa).

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

Fonte: Adaptado de Silva-Pinto, 2022 (9)

Já para transfusão de concentrado de hemácias considerou-se o percentual de pacientes dependentes de transfusão de concentrado de hemácias obtidos com base no ESCORT-HU. Já a frequência das transfusões (1 a cada 4 semanas), bem como, o custo por transfusão foi retirado do estudo de custo da doença de Silva-Pinto *et al.*, 2022 (12) e, e convertidos para reais brasileiros conforme a taxa de câmbio previamente mencionada. Chegou-se aos seguintes custos anuais: hidroxureia comprimido – adultos: R\$ 1.269,45; hidroxureia comprimido – crianças: R\$ 1.805,11; hidroxureia – adultos: R\$ 2.869,10 e hidroxureia – crianças: R\$ 3.346,06.

O resultado do cenário base da análise considerou o horizonte temporal de toda a vida com taxa de desconto de 5% para custos e desfechos. Os resultados estão apresentados para a população adulta (**Tabela 7**) e pediátrica (**Tabela 8**), bem como, para a população combinada (**Tabela 9**), que é o foco de interesse deste dossiê.

**Tabela 7.** Resultado da análise de custo-efetividade – População adulta (18 anos ou mais) (demanda externa).

Desfechos	Hidroxureia comprimidos	Hidroxureia	Incremental
Custo total	R\$ 262.955,53	R\$ 211.439,94	R\$ 51.515,59
Custo de tratamento*	R\$ 151.066,62	R\$ 62.020,64	R\$ 89.045,98
Condições agudas	R\$ 8.024,02	R\$ 60.138,68	-R\$ 52.114,66
Crise dolorosa aguda	R\$ 4.645,25	R\$ 13.235,69	-R\$ 8.590,44
Síndrome torácica aguda	R\$ 2.946,54	R\$ 46.542,52	-R\$ 43.595,98
Infarto agudo do miocárdio	R\$ 108,23	R\$ 92,30	R\$ 15,93
Lesão renal aguda	R\$ 3,62	R\$ 3,08	R\$ 0,55
Acidente vascular cerebral	R\$ 320,38	R\$ 265,10	R\$ 55,28
Condições crônicas	R\$ 103.864,89	R\$ 89.280,61	R\$ 14.584,27
Hipertensão pulmonar	R\$ 772,34	R\$ 589,67	R\$ 182,67
Insuficiência cardíaca	R\$ 1.132,82	R\$ 977,63	R\$ 155,19
Doença renal crônica	R\$ 101.959,72	R\$ 87.713,31	R\$ 14.246,41
<b>AVAQ</b>	<b>3,839</b>	<b>3,576</b>	<b>0,263</b>

RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 195.902,66
Crise dolorosa aguda			12,661
RCEI (R\$ / CDA evitada)	6,846	19,507	R\$ 4.068,93

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

**Fonte:** demandante.

**Tabela 8.** Resultado da análise de custo-efetividade – População pediátrica (2-17 anos) (demanda externa).

Desfechos	Siklos®	Hidroxiureia	Incremental
Custo total	R\$ 413.717,88	R\$ 461.549,62	-R\$ 47.831,74
Custo de tratamento*	R\$ 294.855,03	R\$ 185.848,82	R\$ 109.006,22
Condições agudas	R\$ 17.667,96	R\$ 187.993,84	-R\$ 170.325,89
Crise dolorosa aguda	R\$ 8.503,77	R\$ 21.169,36	-R\$ 12.665,59
Síndrome torácica aguda	R\$ 8.752,20	R\$ 166.492,15	-R\$ 157.739,95
Infarto agudo do miocárdio	R\$ 69,17	R\$ 58,13	R\$ 11,04
Lesão renal aguda	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Acidente vascular cerebral	R\$ 342,82	R\$ 274,21	R\$ 68,61
Condições crônicas	R\$ 101.194,89	R\$ 87.706,96	R\$ 13.487,93
Hipertensão pulmonar	R\$ 289,34	R\$ 160,10	R\$ 129,24
Insuficiência cardíaca	R\$ 414,61	R\$ 346,21	R\$ 68,40
Doença renal crônica	R\$ 100.490,94	R\$ 87.200,65	R\$ 13.290,28
<b>QALY</b>	<b>7,530</b>	<b>6,756</b>	<b>0,774</b>
<b>RCUI (R\$ / AVAQ ganho)</b>			<b>Dominante</b>
<b>Crise dolorosa aguda</b>			<b>18,667</b>
<b>RCEI (R\$ / CDA evitada)</b>	<b>12,533</b>	<b>31,200</b>	<b>Dominante</b>

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

**Fonte:** demandante.

**Tabela 9.** Resultado da análise de custo-efetividade – População combinada (idade igual ou superior a 2 anos) (demanda externa).

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

RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 6.523,38
Crise dolorosa aguda	9,604	25,178	15,574
RCEI (R\$ / CDA evitada)			R\$ 3.307,87

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

**Fonte:** demandante.

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

### 6.2.1. Avaliação crítica da demanda

Apesar da robustez dos resultados apresentados pela análise de custo-efetividade, quanto à integridade interna do modelo, demonstrada pelas análises de sensibilidade, algumas limitações quanto à generalização dos resultados puderam ser vistas. A principal limitação encontrada tange à origem dos dados utilizados para a parametrização do modelo. Tanto as probabilidades da ocorrência de eventos, quanto os efeitos do tratamento, bem como, o aumento dos riscos causados pela condição de saúde do paciente e suas comorbidades foram extraídos de fontes, em sua maioria, de origem dos EUA e podem não refletir a situação encontrada no Brasil. No entanto, é esperado que parâmetros como a probabilidade de ocorrência de eventos reflitam características intrínsecas a doença e mais afastadas da localidade onde os dados foram gerados. Desta forma, espera-se que sejam parâmetros adequados, independente do país de que são provenientes. A mesma limitação surge ao se avaliar os dados de utilidade utilizados, em sua maioria tendo o Reino Unido como origem. Isto pode impactar diretamente nas estimativas de QALY. No entanto, a falta de dados locais torna difícil a nacionalização da utilidade e, assim, se justifica o uso de um dado internacional.

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

O modelo também conta com algumas premissas quanto ao uso do medicamento. Neste cenário, não foi considerada a descontinuação do tratamento, ou seja, os pacientes mantêm o tratamento com hidroxiureia nas novas apresentações de 100mg e 1000mg ou hidroxiureia em cápsulas durante toda a vida. Conforme Lakdawalla *et al.*, 2018 (14), a inclusão da estimativa de adesão ao tratamento em análises de custo-efetividade tem o potencial de melhorar a avaliação de valor de uma tecnologia, uma vez que, sua inclusão pode aumentar os custos relacionados a uma tecnologia que promove a melhora da adesão, como é o caso de hidroxiureia nas novas apresentações de 100mg e 1000mg. Porém, tem o poder de reduzir os custos de longo prazo, pois irá resultar em uma consequente redução de eventos relacionados à doença. No entanto,

pela ausência de estudos que avaliaram diretamente a adesão ao medicamento, optou-se pela não inclusão deste parâmetro ao modelo.

Outra questão que deve ser observada se dá ao fato de que as estimativas foram realizadas considerando a população em sua totalidade sem desagregação dos dados por faixa etária, dessa maneira o valor atribuído pela média populacional e média de peso acabam por homogeneizar a amostra não sendo realístico como o esperado. Há de se destacar que a projeção mais exata populacional torna mais factível o estudo.

## 8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 8.1. Demanda interna

A seguir apresenta-se uma síntese da análise de impacto orçamentário. Mais detalhes podem ser consultados no **Apêndice 1**.

Foi estimado o impacto orçamentário da incorporação da hidroxiureia de 100 mg e 1000 mg no SUS, para o tratamento de pacientes com DF a partir de 9 meses de idade, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (15).

Uma vez que seriam plausíveis duas possibilidades de recomendações pela Conitec, quais sejam, a incorporação das duas novas concentrações de hidroxiureia (100 e 1000 mg) ou a incorporação somente da concentração de 100 mg foram desenhadas duas análises separadas, para simular essas possibilidades:

- (1) Intervenção 1: Incorporação de hidroxiureia (HU) de 100 mg;
- (2) Intervenção 2: Incorporação de hidroxiureia de 1000 mg e 100 mg

Além disso, de acordo com o PCDT de DF vigente desde 2018 (16), somente alguns pacientes entre 9 e 24 meses utilizam HU 500 mg como tratamento, porém na atualização deste PCDT está sendo avaliada a ampliação de HU 500 mg para os pacientes com DF nesta faixa etária independentemente de sintomas ou complicações. Uma vez que a recomendação sobre a possibilidade de se ampliar o uso irrestrito da hidroxiureia na faixa etária de 9 meses a 2 anos de idade ainda não havia sido emitida quando da elaboração deste relatório, foram considerados 2 cenários: com e sem a ampliação de uso desse medicamento (na forma de cápsulas de 500 mg). Somente o primeiro cenário (com a recomendação favorável à ampliação de uso) é apresentado aqui, ou seja, **aquele que tem como comparadores a cápsula de hidroxiureia de 500 mg e o cuidado padrão**. O segundo cenário é apresentado no **Apêndice 1**.

Ainda, foram consideradas duas populações para a análise de impacto orçamentário:

- (1) População 1: Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade;
- (2) População 2: Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade.

Essa opção pela construção de um cenário com pacientes na faixa etária de 9 meses a 12 aos de idade partiu da solicitação de especialistas durante o processo de atualização do PCDT de DF, uma vez que se esperava que essa população auferisse o maior benefício pela incorporação dessas formas farmacêuticas.

O horizonte temporal estabelecido para a análise foi de cinco anos. Para o cálculo das populações elegíveis, foram extraídos, em maio de 2023, dados administrativos e nacionais de dispensação da cápsula de 500 mg de hidroxiureia, da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022. Como a cápsula de HU 500 mg, atualmente, é recomendada somente a partir de 2 anos (com exceção de alguns casos especiais acima de 9 meses) foram utilizados dois conjuntos de critérios de elegibilidade:

- A. Critérios de elegibilidade para pacientes com DF entre 9 e 24 meses - foram considerados para inclusão todos os usuários do SUS diagnosticados com DF segundo os códigos CID-10 D57.0, D57.1 e D57.2;
- B. Critérios de elegibilidade para pacientes com DF acima de 2 anos - foram considerados para a inclusão todos os usuários que tinham o registro de retirada do medicamento hidroxiureia 500 mg, conforme o SIGTAP: 06.04.48.001-6, com registro CID-10 conforme código D57.0, D57.1 e D57.2.

O número de pacientes elegíveis para as análises é demonstrado no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** População utilizada no modelo de impacto orçamentário (demanda interna).

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ANO	2024	2025	2026	2027	2028
População 1: Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade	17.239	17.339	17.435	17.526	17.612
População 2: Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade	5.068	5.055	5.038	5.017	4.994

**Fonte:** Elaboração própria, considerando dados da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis). **Legenda:** DF, doença falciforme.

O cenário atual considera que todos os pacientes elegíveis não estão sendo tratados com as tecnologias em avaliação para incorporação (hidroxiureia de 100 mg ou 1000mg+100 mg). Para a estimativa do *market share* do cenário atual utilizou-se a proporção de pacientes em uso de HU 500 mg de acordo com a proporção do número de pacientes a partir de 9 meses conforme dados administrativos e nacionais de dispensação, da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022. O cenário atual é apresentado no **Quadro 6**.

**Quadro 6.** Cenário atual do *market share* utilizado na AIO (demanda interna).

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade</b>					
Cuidado-padrão	2%	2%	2%	2%	2%
Hidroxiureia 500 mg	98%	98%	98%	98%	98%
Hidroxiureia 100 mg ou Hidroxiureia 1000+100 mg	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade</b>					
Cuidado-padrão	8%	8%	8%	8%	8%
Hidroxiureia 500 mg	92%	92%	92%	92%	92%
Hidroxiureia 100 mg ou Hidroxiureia 1000+100 mg	0%	0%	0%	0%	0%

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

Para o cenário proposto, foi estimada uma taxa de difusão conservadora para as tecnologias em avaliação (HU 100 e 1000 mg), começando com 10% e com aumentos de 10% ao ano, conforme apresentado no **Quadro 7**. Além disso, foi proposto um cenário alternativo, prevendo uma taxa de difusão agressiva (de 10% a 98% do ano 1 ao ano 5, respectivamente), conforme demonstrado no **Quadro 8**.

**Quadro 7.** Cenário proposto para a análise principal, do *market share* utilizado na AIO (demanda interna).

Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade ou entre 9 meses e 12 anos de idade (Comparador: HU 500 mg)					
Hidroxiureia 500 mg	90%	80%	70%	60%	50%
Hidroxiureia de 100 mg ou Hidroxiureia 1000 mg+100 mg	10%	20%	30%	40%	50%

Legenda: DF: doença falciforme; HU: hidroxiureia. Fonte: elaboração própria.

**Quadro 8.** Cenário proposto agressivo, do *market share* utilizado na AIO (demanda interna).

Cenário Proposto agressivo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade ou entre 9 meses e 12 anos de idade (Comparador: HU 500 mg)					
HU 500 mg	90%	70%	50%	25%	0%
HU 100 mg ou HU 1000+100 mg	10%	30%	50%	75%	100%

Legenda: DF: doença falciforme; HU: hidroxiureia. Fonte: elaboração própria.

Ao considerar um *market share* de 10% a 50% para a incorporação de HU 100 mg, o impacto orçamentário acumulado nos cinco anos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade comparado a HU 500 mg foi de R\$ 396,7 milhões. Já para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos o impacto acumulado em 5 anos foi de 43,7 milhões.

Ao avaliar a incorporação de HU 1000 mg e HU 100 mg simultaneamente, com um *market share* de 10% a 50%, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 396,4 milhões comparado somente com HU 500 mg. Para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade, o impacto acumulado em 5 anos foi de R\$ 43,0 milhões. Maiores detalhes destes resultados, além dos resultados obtidos no cenário alternativo agressivo são apresentados na tabela a seguir.

**Tabela 10.** Resultado do Impacto orçamentário para a análise principal (demanda interna).

População	Cenário atual	Cenário proposto	Market share	Ano 1	Ano 5	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
População 1: Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade	HU 500 mg	HU 500 mg e HU 100 mg	10% a 50%	R\$ 26.066.442	R\$ 133.149.688	R\$ 396.737.876
			10% a 100%	R\$ 26.066.442	R\$ 266.299.377	R\$ 701.579.188
	HU 500 mg	HU 500 mg e HU 1000 e 100 mg;	10% a 50%	R\$ 26.042.126	R\$ 133.025.478	R\$ 396.367.775
			10% a 100%	R\$ 26.042.126	R\$ 266.050.957	R\$ 700.924.713
População 2: Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade	HU 500 mg	HU 500 mg e HU 100 mg	10% a 50%	R\$ 2.936.766	R\$ 14.469.898	R\$ 43.653.991
			10% a 100%	R\$ 2.936.766	R\$ 28.939.795	R\$ 77.068.523
	HU 500 mg	HU 500 mg e HU 1000 e 100 mg;	10% a 50%	R\$ 2.895.206	R\$ 14.265.124	R\$ 43.036.211
			10% a 100%	R\$ 2.895.206	R\$ 28.530.247	R\$ 75.977.871

Legenda: DF: doença falciforme; HU: hidroxiureia. Fonte: elaboração própria

Na análise de sensibilidade determinística a variação da dose diária (de 15 mg/kg/dia para 35 mg/kg/dia) foi o que mais impactou no impacto orçamentário.

## 8.2. Demanda externa

O demandante externo estimou o impacto orçamentário da incorporação da hidroxiureia de 100 mg e 1000 mg no SUS, considerando como comparador adotado hidroxiureia cápsulas de 500 mg, e como população elegível pacientes com DF acima de 2 anos.

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

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

Tomando por base a metodologia exposta, o demandante obteve uma série histórica de 2010 a 2021 que apresentou comportamento linear ao longo dos anos. Por este motivo, projetou-se linearmente os dados para o período compreendido entre os anos de 2024 e 2028. Foram considerados como pacientes novos a diferença do total de pacientes entre um ano e outro, conforme tabela a seguir.

**Tabela 11.** Projeção da população elegível para o período entre 2024 e 2028 (demanda externa).

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

Fonte: Elaboração própria.

Para o *market share*, a participação de hidroxiureia nas novas apresentações disponíveis no mercado nacional foi estimada de maneira progressiva, considerando um cenário hipotético em que o medicamento tem 30% do mercado, no primeiro ano após sua incorporação, e aumenta sua participação gradativamente até atingir 50% no quinto ano (**Tabela 12**).

**Tabela 12.** Participação de mercado estimada – Cenário base (demanda externa).

Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Siklos®</b>	30%	40%	45%	47%	<b>50%</b>
<b>Hidroxiureia cápsula</b>	<b>70%</b>	<b>60%</b>	<b>55%</b>	<b>53%</b>	<b>50%</b>

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 13.** Fluxo de pacientes - Cenário projetado (demanda externa).

Hidroxiureia comprimidos					
Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	5.853	2.384	1.516	942	1.224
Ano 2		5.853	2.384	1.516	942
Ano 3			5.853	2.384	1.516
Ano 4				5.853	2.384
Ano 5					5.853
<b>Total de pacientes</b>	<b>5.853</b>	<b>8.237</b>	<b>9.753</b>	<b>10.695</b>	<b>11.919</b>
Hidroxiureia 500 mg					
Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	13.658	649	595	573	541
Ano 2		11.707	595	573	541
Ano 3			10.731	573	541
Ano 4				10.341	541
Ano 5					9.756
<b>Total de pacientes</b>	<b>13.658</b>	<b>12.356</b>	<b>11.921</b>	<b>12.061</b>	<b>11.919</b>

Fonte: Elaboração própria.

Ainda, uma análise de sensibilidade de cenários foi concebida para avaliar os limites do impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, de acordo com a variação da participação de mercado de hidroxiureia nova apresentação no SUS. Para isso, foram propostos dois cenários (Tabela 14): o primeiro, de menor participação de mercado, em relação ao cenário base. Já o segundo apresenta uma maior participação do medicamento no SUS. A proposição destes cenários tem por objetivo definir limites mínimos e máximos de comprometimento do orçamento com a incorporação de nova tecnologia.

**Tabela 14.** Cenários de participação de mercado de no SUS (demanda externa).

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

Fonte: demandante

Os resultados obtidos para esta análise são apresentados a seguir nas Tabelas 15 a 17. A análise de impacto orçamentário, no cenário base, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 8 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 20 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 71 milhões.

**Tabela 15.** Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$) (demanda externa).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
<b>Sem Hid.novo</b>	682.674.202	674.786.416	652.294.975	641.781.295	631.979.916	<b>3.283.516.803</b>
<b>Com hid novo</b>	690.511.964	686.376.634	668.332.365	657.370.007	651.491.459	<b>3.354.082.428</b>
<b>Incremental</b>	<b>7.837.762</b>	<b>11.590.218</b>	<b>16.037.390</b>	<b>15.588.712</b>	<b>19.511.542</b>	<b>70.565.625</b>

Fonte: demandante

**Tabela 16.** Impacto orçamentário – Cenário de menor participação de mercado (demanda externa).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
<b>Sem Hid.novo</b>	682.674.202	674.786.416	652.294.975	641.781.295	631.979.916	<b>3.283.516.803</b>
<b>Com hid novo</b>	686.593.083	680.581.525	660.313.670	649.575.651	641.735.687	<b>3.318.799.616</b>
<b>Incremental</b>	<b>3.918.881</b>	<b>5.795.109</b>	<b>8.018.695</b>	<b>7.794.356</b>	<b>9.755.771</b>	<b>35.282.812</b>

Fonte: demandante.

**Tabela 17.** Impacto orçamentário – Cenário de maior participação de mercado (demanda externa).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
<b>Sem Hid.novo</b>	682.674.202	674.786.416	652.294.975	641.781.295	631.979.916	<b>3.283.516.803</b>
<b>Com hid novo</b>	693.124.551	687.796.014	675.758.360	678.446.411	685.771.415	<b>3.420.896.751</b>
<b>Incremental</b>	<b>10.450.349</b>	<b>13.009.597</b>	<b>23.463.386</b>	<b>36.665.117</b>	<b>53.791.498</b>	<b>137.379.947</b>

Fonte: demandante

Considerando os cenários propostos o impacto incremental acumulado em 5 anos poderá variar entre R\$ 35 milhões e R\$ 137 milhões.

### 8.2.1. Avaliação crítica da demanda externa

A análise de impacto orçamentário basicamente leva em consideração as seguintes variáveis: a) o tamanho da população; b) a taxa de penetração; custos das tecnologias.

Nesse sentido é de se esperar maior aferição da população que irá fazer uso da tecnologia, visto que a hidroxiureia tem uma grande parte voltada para menores de 12 anos, a apresentação poderia ter se pautados em extratos populacionais mais específicos.

Em relação ao *market share* não parece comum apresentar taxa de penetração com variabilidade diversa ano após anos tal qual espera-se uma justificativa para tal uso, ainda que não haja uma regra estabelecida, há resultados frequentemente utilizados. A somatória desses fatores torna o grau de incerteza mais alto para aquele que irá tomar a decisão.

## 9. ACEITABILIDADE

Como a hidroxiureia 500 mg já é utilizada como tratamento para pacientes com DF que atendem aos critérios de inclusão abordados no PCDT vigente de 2018 (13), e que esta apresentação tem vários inconvenientes como a manipulação do fármaco em domicílio, desperdício do restante da dose do medicamento, além de possibilitar erros na dose administrada devido à dificuldade na compreensão da metodologia de diluição, espera-se a aceitabilidade entre profissionais de saúde, pacientes e cuidadores seja alta para as novas apresentações do fármaco, além da demanda ter surgido no âmbito da reunião de escopo de atualização do PCDT de DF que contou com a presença de representantes destes atores. Segundo bula das apresentações de 100 e 1000 mg, a divisão do comprimido ou preparo de solução, pode ser realizada pelo paciente ou cuidador em domicílio, desde que respeitados as orientações (3).

## 10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Como a hidroxiureia 500 mg já é ofertada pelo SUS para pacientes com DF, que há inconvenientes do uso desta apresentação, e que a CITEC/SCTIE, em 2018, deu parecer favorável para a incorporação de comprimidos de 100 mg (1,2), sem registro no Brasil na ocasião, acredita-se que não haverá restrição quanto à sua implementação e viabilidade técnica e operacional.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para a análise de impacto orçamentário considerou-se o *market share* de 10% a 50% para a incorporação de HU 100 mg, obtendo um impacto econômico em cinco anos de R\$ 394,6 milhões e R\$ 396,7 milhões para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade comparado ao cuidado-padrão e HU 500 mg e comparado somente com HU 500 mg, respectivamente. Para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos o impacto acumulado em 5 anos foi de R\$ 42,9 milhões e R\$ 43,7 milhões ao comparar com cuidado-padrão e HU 500 mg e somente com HU 500 mg, respectivamente.

Para a incorporação de HU 1000 mg com HU 100 mg, com um *market share* de 10% a 50%, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 394,2 milhões e R\$ 396,4 milhões para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade comparado a cuidado-padrão e HU 500 mg e comparado somente com HU 500 mg, respectivamente. Para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade, o impacto acumulado em 5 anos foi de R\$ 42,3 milhões ao comparar com cuidado-padrão e HU 500 mg e de R\$ 43,0 milhões ao comparar somente com HU 500 mg.

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

Logo após esse episódio, começou a ser acompanhado no Hospital da Criança, em Brasília. De início passou a fazer uso preventivo de Pen-Ve-Oral® (antibiótico) para evitar a ocorrência de infecções. Porém, ainda no primeiro ano de vida, o paciente passou por uma crise de sequestro esplênico devido a uma infecção viral e, por isso, precisou ser hospitalizado e ficar em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em ventilação mecânica por sete dias.

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

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

O pai encerra o relato reforçando os benefícios da tecnologia em avaliação para o seu filho no que diz respeito à interrupção das crises. Com isso, os pais também ficam mais tranquilos, já

que não temem o surgimento de uma crise – e de todo o sofrimento causado pelas internações, tanto para os pais quanto para a criança – quando o filho apresenta sintomas gripais ou alguma infecção corriqueira. A mãe também coloca que a equipe do serviço que atende a criança já avalia o espaçamento e mesmo a suspensão das transfusões de sangue.

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

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

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

### 13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

- (i) ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Anemia, Sickle Cell | Phase 3, 4*
- (ii) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Sickle cell anemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*

Foram considerados estudos clínicos intervencionais de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, (15) que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas **8** tecnologias potenciais prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme.

**Quadro 9.** Medicamentos potenciais para prevenção de crises dolorosas vaso-oclusivas recorrentes na doença falciforme, em adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação pleiteada
<b>Arginina</b>	Vasodilatador	Intravenosa	Fase 3 <sup>a</sup>	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
<b>Etavopivate</b>	Estimulador de piruvato quinase	Oral	Fase 2/3 <sup>a</sup>	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
<b>Exagamglogene autotemcel</b>	Modulador do gene BCL11A	Intravenosa	Fase 3 <sup>a</sup>	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
<b>Inclacumabe</b>	Antagonista da P-selectina	Intravenosa	Fase 3 <sup>b</sup>	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
<b>Lovotibeglogene autotemcel</b>	Estimulador do gene HBB	Intravenosa	Fase 3 <sup>a</sup>	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
<b>Mitapivate</b>	Estimulador de piruvato quinase	Oral	Fase 2/3 <sup>b</sup>	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
<b>Osivelotor</b>	Inibidor da polimerização da hemoglobina S	Oral	Fase 2/3 <sup>a</sup>	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
<b>Voxelotor</b>	Inibidor da polimerização da hemoglobina S	Oral	Fase 3 <sup>b, c</sup>	Anvisa: sem registro EMA: 2022 FDA: 2019

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em outubro de 2023.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration <sup>a</sup> Recrutando; <sup>b</sup> Ativo, não recrutando; <sup>c</sup> Completo

A **arginina** é um aminoácido polar básico, com propriedades vasodilatadoras. Um estudo de **fase 3** com arginina intravenosa está em andamento em crianças com episódios dolorosos vaso-oclusivos na doença falciforme para avaliar a eficácia e segurança desta terapia. O estudo foi iniciado em junho de 2021, com previsão de conclusão em abril de 2027 (17).

O **etavopivate** é uma molécula pequena, agonista da isoenzima da piruvato quinase de glóbulos vermelhos, que está sendo desenvolvido para o tratamento potencial da doença falciforme, a ser utilizado pela via oral. Em março de 2021, um estudo de **fase 2/3** foi iniciado em adultos e crianças a partir de 12 anos de idade com doença falciforme, com previsão de conclusão em dezembro de 2026 (18,19).

O **exagamglogene autotemcel** é uma terapia que consiste em células-tronco autólogas hematopoéticas humanas que está em desenvolvimento para promover a produção de hemoglobina fetal, com o potencial para o tratamento em infusão intravenosa da doença falciforme. Estudos de **fase 3** com pacientes de 2 a 35 anos de idade foram iniciados em 2022, com previsão de conclusão em fevereiro de 2025 e maio de 2026 (18,19).

O **inlacumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 direcionado à P-selectina, de uso intravenoso, que está sendo desenvolvido para o tratamento potencial de crises vaso-oclusivas na doença falciforme. Estudos de **fase 3** foram iniciados em 2021 em adultos e crianças a partir de 12 anos, com previsão de conclusão em dezembro de 2023 e agosto de 2024 (14,15). O **lovotibeglogene autotemcel** é uma terapia com células-tronco autólogas hematopoiéticas que está em desenvolvimento para o tratamento da doença falciforme. Um estudo de **fase 3** com pacientes de 2 a 50 anos de idade foi iniciado em 2020, com previsão de conclusão em abril de 2027 (18,19).

O **mitapivate**, é uma molécula pequena, ativador alostérico da piruvato quinase de glóbulos vermelhos, registrado no FDA e EMA para o tratamento de anemia hemolítica em adultos com deficiência de piruvato quinase, pela via oral. Também está em fase de pesquisa para outras configurações associadas a deficiências na glicólise de glóbulos vermelhos, incluindo a doença falciforme. Um estudo de **fase 2/3** em adultos e adolescentes a partir de 16 anos foi iniciado em janeiro de 2022, com previsão de conclusão em novembro de 2029 (18–21).

O **osivelotor** representa a próxima geração de inibidores da polimerização da hemoglobina S, que está em desenvolvimento para o tratamento da doença falciforme. Em outubro de 2022 foi iniciado o estudo **fase 2/3** em indivíduos a partir de 6 meses de idade, com previsão de conclusão em abril de 2027 (18,19).

O **voxelotor** se liga a cadeia alfa da hemoglobina aumentando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, impedindo a formação anormal de polímero de hemoglobina, sendo um inibidor da polimerização da hemoglobina S. O medicamento é registrado no **FDA** para o tratamento da doença falciforme em adultos e pacientes pediátricos com 4 anos de idade ou mais. Na **EMA** é indicado para o tratamento da anemia hemolítica devido a doença falciforme, em adultos e pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais, como monoterapia ou em combinação com hidroxiureia (18–21).

Cabe informar que também foi identificado nesta análise, o **crizanlizumabe**, um anticorpo monoclonal humanizado, antagonista da P-selectina, de uso intravenoso, indicado para a redução da frequência de crises vaso-oclusivas em pacientes adultos e pediátricos de 16 anos de idade ou mais com doença falciforme, com registros no **FDA** em 2019 e na **EMA** e **Anvisa** em 2020. Entretanto, a tecnologia teve seu **registro cancelado** na **EMA** em **agosto de 2023**, devido a estudo de fase 3 não ter demonstrado superioridade do crizanlizumabe quando comparado ao placebo (18–21).

## 14. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em 10 de abril de 2023, foram realizadas buscas usando o termo “hydroxyred” e “hydroxycarbamide” nas seguintes agências internacionais: CADTH (*Canada’s Druh and Health Technology Agency* – Canadá) (22), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra) (23), SMC (*Scottish Medicines Consortium* – Escócia) (24) e PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Austrália) (25) e os achados estão dispostos no quadro a seguir. Contudo, não foram encontradas recomendações relacionadas ao uso de hidroxiureia para pacientes com doença falciforme nessas agências.

Quadro 10. Avaliações elaboradas por Agências internacionais de ATS.

Instituição	Quantidade de registros identificados	Data da recomendação	Parecer/ Recomendação
CADTH ( <i>Canada’s Druh and Health Technology Agency</i> )	17 registros, contudo, nenhum relacionado a doença falciforme	----	-----
NICE ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )	3 registros, contudo, nenhum relacionado a doença falciforme	----	-----
PBAC ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ) (26)	10 registros, contudo, nenhum relacionado a doença falciforme	----	-----
SMC ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> ) (27)	2 registros, contudo, nenhum relacionado a doença falciforme	----	-----

## 15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 16ª Reunião extraordinária da Conitec, realizada no dia 01 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS de comprimido de hidroxiureia de 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir de 9 meses de idade com o condicionante de até 25 kg de peso corporal. Na mesma ocasião, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da apresentação de 1000 mg de hidroxiureia. O Comitê entendeu que os prováveis benefícios auferidos pela utilização da forma de 1000 mg não justificavam seus custos.

## 16. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 61/2023 foi realizada entre os dias 26 de dezembro de 2023 e 15 de janeiro de 2024. Quarenta e uma contribuições foram enviadas pelo formulário para contribuições técnico-científicas e doze pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

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

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

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### 16.1. Contribuições técnico-científicas

Das quarenta e uma contribuições de cunho técnico-científico recebidas, quatorze foram reclassificadas e analisadas como de opiniões/experiências, as demais 27 contribuições foram concordantes com a recomendação inicial da Conitec, sendo assim favoráveis à incorporação dos medicamentos para esta população-alvo.

#### Perfil dos participantes

Das 27 contribuições analisadas de cunho técnico-científico, a maioria foi proveniente de mulheres cisgênero (n=17; 63%), com idade entre 40 e 59 anos (n=13; 48%), da região Norte (n=9; 38%) e que se declaram de cor/etnia preta(o) (n=11; 41%). A caracterização dos participantes é apresentada a seguir nas **Tabela 18** e **Tabela 19**.

**Tabela 18.** Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 59/2023, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto	%
<b>Tipo de contribuição</b>		
Paciente	7	26
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	7	26
Profissional de saúde	7	26
Interessado no tema	2	7
Empresa	1	4
Organização da Sociedade Civil	4	11

Fonte: elaboração própria

**Tabela 19.** Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 59/2023 que preencheram o formulário técnico-científico

Característica	Número absoluto	%
<b>Sexo</b>		
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	17	63
Homem cisgênero *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	10	37
<b>Cor ou etnia</b>		
Amarelo	2	7
Branco	8	30
Pardo	6	22
Preto	11	41
<b>Faixa etária</b>		
Menor que 18 anos	1	4
18 a 24 anos	1	4
25 a 39 anos	11	41
40 a 59 anos	13	48
60 ou mais	1	4
<b>Regiões brasileiras</b>		
Norte	3	11
Nordeste	9	33
Sul	3	11
Sudeste	6	22
Centro-oeste	6	22

Fonte: elaboração própria

### Recomendação preliminar da Conitec

Para esta seção, todas as contribuições foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec, defendendo a incorporação da apresentação de hidroxíureia 100 mg.

Os participantes destacaram a importância da incorporação desta tecnologia na melhora da qualidade de vida das crianças com doença falciforme, na questão de adesão terapêutica, e no ajuste posológico para esta faixa etária, como demonstrado a seguir:

*“- Com essa nova apresentação da hidroxiureia, as crianças conseguirão usar esse medicamento corretamente.”*

*“- Facilitará sobremaneira a administração e por conseguinte a adesão dos pacientes ao tratamento, em especial as crianças.”*

*“- Para crianças menores essa formulação ajudará na adesão ao medicamento.”*

*“- Os membros do Comitê de Hematologia e Hemoterapia Pediátrica da ABHH, vem através deste expediente, externar as considerações referentes à Consulta Pública Nº 61 de 20 de dezembro de 2023, a respeito de Hidroxiureia 100 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade e respeitosamente, requer a incorporação no âmbito do Sistema Único de Saúde, concordando da recomendação da CONITEC. O impacto positivo que o uso da hidroxiureia tem na morbidade, qualidade de vida e mortalidade do paciente com doença falciforme já foi vastamente demonstrado em pacientes acima de 9 meses, independente da sintomatologia do paciente. Porém, a atual apresentação da hidroxiureia distribuída pelo SUS (cápsulas de 500 mg) dificulta a administração da dose correta em crianças porque se faz necessário manipular a cápsula para oferecer doses menores de 500mg, nem sempre garantindo a oferta da dose adequada. A incorporação de comprimidos de 100 mg vai facilitar muito a administração correta da hidroxiureia em crianças a partir de 9 meses de idade, garantindo o sucesso do tratamento.”*

Além de evidenciarem o impacto desta tecnologia na prática clínica:

*“- Temos diversos associados fazendo uso do hidroxiuréia e é visível a melhoria na qualidade de vida deles. Essa incorporação traz um ganho também na questão da manipulação da medicação. Muitos pacientes não têm recursos para fracionar em farmácias particulares., Outro ganho será diminuir a idade do uso., Sempre grátis ao Conitec e ao SUS.”*

## Evidências clínicas

Nesta pergunta, em geral, as respostas enfatizaram o impacto positivo da incorporação da nova apresentação de hidroxiureia para os pacientes com doença falciforme, principalmente com relação à adesão terapêutica, como apresentado a seguir:

*“- A importância do medicamento e claramente comprovado a sua eficiência no tratamento da doença falciforme.”*

*“- A atual apresentação da hidroxiureia distribuída pelo SUS (cápsulas de 500 mg) dificulta a administração da dose correta em crianças porque se faz necessário manipular a cápsula para oferecer doses menores de 500mg, nem sempre garantindo a oferta da dose adequada. A incorporação de comprimidos de 100 mg vai facilitar muito a administração correta da hidroxiureia em crianças a partir de 9 meses de idade, garantindo o sucesso do tratamento. Estamos de acordo com as evidências clínicas utilizadas.”*

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

*“- Como médico clínico do hemocentro do Oeste do Para, me deparo com vários casos de pacientes com casos graves de anemia falciforme que precisam de múltiplas transfusões e passam por muitas internações hospitalares. Pacientes em uso da hidroxiureia tem uma melhora significativa com redução das hospitalizações e mortalidade.”*

Em um dos anexos das contribuições, foi conduzido uma revisão sistemática para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética desta nova apresentação de HU em crianças com idade maior ou igual a 2 anos. Em geral os estudos incluíram demonstraram haver bioequivalência entre hidroxiureia cápsula e comprimido, além de evidenciarem que os comprimidos eram eficazes e seguro.

### Avaliação econômica

Para esta pergunta, não houve muitas contribuições. Houve uma contribuição da ABHH colocando-se à disposição para contribuir de forma técnica e científica e uma contribuição em que foi conduzido uma nova avaliação econômica com o modelo de Markov. O resultado desta análise demonstrou a alta custo-efetividade de Siklos® (hidroxiureia) quando comparado a hidroxiureia em cápsulas, atualmente disponível no SUS, com uma RCEI de aproximadamente R\$ 6.500 por QALY.

### Impacto orçamentário

Sobre as contribuições relativas ao impacto orçamentário, entendeu-se que a incorporação de hidroxiureia em diferentes concentrações poderia reduzir custos hospitalares e transfusionais. Ainda, alguns participantes destacaram a dificuldade de acesso pela população a essa tecnologia devido ao custo, enfatizando o impacto positivo que esta incorporação pode causar.

Adicionalmente, em uma das contribuições apresentou-se uma nova análise de impacto orçamentário, com uma taxa de difusão que apresenta uma rápida adoção da tecnologia, de 30% no primeiro ano após a incorporação, com um crescimento gradual ao longo do período de 5 anos (chegando a 50%). Nesta análise, estimou-se um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 71 milhões acumulados em 5 anos. A análise de cenário sugere um intervalo de variação deste valor entre R\$ 35 e R\$ 137 milhões. Cabe destacar que apesar da população elegível estimada nessa contribuição aproximar-se quantitativamente da estimada na

análise apresentada neste relatório, foram considerados, na primeira, os custos da análise de custo-efetividade, isto é, foram incluídos outros custos, além dos custos das tecnologias.

### Contribuição além dos aspectos citados

Os participantes da consulta pública nesta pergunta destacaram novamente a importância de incorporar esse medicamento, como exemplificado a seguir:

*“- É um medicamento de muita importância no tratamento da doença e qualidade de vida dos pacientes.”*

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

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

## 16.2. Contribuições de experiência e opinião

### Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 61/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

### Análise

No contexto da consulta pública nº 61/2023, aberta pela Conitec entre 26/12/2023 e 15/01/2024, foram recebidas 12 contribuições de experiência e opinião, sendo uma de organização da sociedade civil e 11 de pessoas físicas. Neste segmento, houve participação de profissionais de saúde (8), pacientes (2) e familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (1). Entre os participantes da consulta pública, a maior parte declarou-se mulher cisgênero (8), branca (6) e parda (6) residente na região Sudeste (5).

Todos os respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada e à recomendação preliminar da Conitec. Nesse sentido, foram destacados como argumentos favoráveis à incorporação da hidroxiureia 100 mg e 1000 mg para o tratamento de

pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade: 1) o efeito modificador da doença decorrente do uso da tecnologia; 2) a ampliação do tratamento para a doença falciforme; e 3) a importância da disponibilidade de diferentes apresentações da tecnologia para facilitar o seu manejo posológico e a adesão ao tratamento pediátrico (**Quadro 11**).

**Quadro 11** - Argumentos favoráveis à incorporação da hidroxiureia 100 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 61/2023.

Argumentos		Trechos ilustrativos
Efeito modificador da doença		<p>“A hidroxiureia é a droga que proporciona o melhor efeito modificador da doença falciforme.” (Profissional de saúde)</p> <p>“A hidroxiureia é a única política pública que de fato chegou na ponta e mudou a história natural da doença (...)” (Cuidador ou responsável)</p>
Ampliação do tratamento para a doença falciforme		<p>“O tratamento deve ser ampliado e novas apresentações da medicação incorporadas. (Profissional de saúde)</p> <p>“Outra questão é o ajuste de dose, que deve ser escalonado segundo o peso e necessidade do paciente, se atingiu ou não o objetivo de tratamento (incremento de HbF, redução de leucócitos e LDH, aumento de Hb). Sabendo que a variedade de apresentação pode facilitar neste escalonamento e adesão ao tratamento do paciente. Facilitando a tomada da dose necessária para atingir o alvo do tratamento. Acredito, como médica que trata a doença, que as apresentações de 100 mg e 100 mg vão ajudar no ajuste de dose e adesão ao tratamento correto.” (Profissional de saúde)</p>
Importância da disponibilidade de diferentes apresentações da tecnologia	Facilidade de manejo posológico	
	Adesão ao tratamento	

Fonte: CP Nº 61/2023 Conitec.

Oito participantes informaram ter tido experiência com a tecnologia avaliada para tratamento de pacientes com anemia falciforme, sobretudo em outras formas farmacêuticas. Nesse sentido, apenas dois profissionais de saúde indicaram experiência com a hidroxiureia na apresentação de 100 mg.

Entre os efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada, foram ressaltados a comodidade posológica associada à facilidade de administração e de uso pediátrico, a adesão ao tratamento, a melhora da qualidade de vida, o aumento dos níveis de hemoglobina, a redução de internações hospitalares, a redução de crises e a diminuição das transfusões sanguíneas (**Quadro 12**). Sobre os efeitos negativos, houve alusão à dificuldade de acesso ao medicamento nas apresentações avaliadas e à ocorrência de eventos adversos, a exemplo de intolerância gástrica e de mielotoxicidade (**Quadro 12**).

**Quadro 12** - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 61/2023 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos /dificuldades relativas à tecnologia avaliada.

Efeitos	Categorias		Trechos ilustrativos	
Efeitos positivos e facilidades	Comodidade posológica	Facilidade de administração pediátrica	“Facilidade para ajuste de dose na população pediátrica” (Profissional de saúde)	
		Facilidade de uso pediátrico	“O comprimido de 100 mg é solúvel em água e perfeito para crianças menores” (Profissional de saúde)	
		Adesão ao tratamento	“Facilitar a adesão ao tratamento das crianças, uma vez que a cápsula gelatinosa dura de 500 mg é bastante difícil de deglutir” (Profissional de saúde)	
		Melhora da qualidade de vida	<p>“A hidroxiureia transforma para melhor a vida das pessoas com doença falciforme, principalmente as crianças” (Profissional de saúde)</p> <p>“Melhor qualidade de vida dos pacientes” (Profissional de saúde)</p>	
		Aumento dos níveis de hemoglobina	“Apresentou melhoras dos níveis de hemoglobina e diminuição de (...) hospitalizações após início do uso.” (Familiar, amigo ou cuidador)	
		Redução de internações hospitalares		
		Redução de crises	“Sou pessoa com Doença Falciforme e esse medicamento foi ótimo para minha saúde. Pois depois que comecei a fazer o uso deste medicamento tive Menas (sic) crises e reduzir os números de vezes de transfusão.” (Paciente)	
		Diminuição das transfusões sanguíneas		
	Efeitos negativos e dificuldades		Dificuldade de acesso	“Dificuldade de acesso à medicação na rede pública” (Familiar, amigo ou cuidador)
			Eventos adversos	“Com a hidroxiureia, alguns casos de intolerância gástrica e mielotoxicidade administráveis” (Profissional de saúde)

Fonte: CP Nº 61/2023 Conitec.

Em relação a outras tecnologias para o tratamento da doença falciforme, a maioria dos participantes indicou ter experiência com transfusões de sangue e com outros medicamentos, sendo ácido fólico, crizanlizumabe, alfaepoetina, inclacumabe, voxelotor, penicilina, deferasirox e fenoximetilpenicilina potássica os mais frequentemente mencionados (**Figura 1**).



**Figura 1** - Frequência de outros medicamentos para doença falciforme citados pelos participantes da Consulta Pública nº 61/2023. Fonte: CP Nº 61/2023 Conitec.

Os respondentes apontaram a melhora da qualidade de vida como principal efeito positivo e facilidade de outras tecnologias para o tratamento de pacientes com a doença falciforme. De outro lado, os eventos adversos e a dificuldade de prevenir crises foram indicados como efeitos negativos.

Em resumo, nas contribuições de experiência e opinião, foram destacados argumentos favoráveis à incorporação, no SUS, da hidroxiureia 100 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos nove meses de idade, com destaque para a ação da tecnologia na modificação do curso da doença, a ampliação do tratamento, a comodidade posológica do medicamento nas apresentações avaliadas e as facilidades de manejo em pacientes pediátricos. Além disso, foram ressaltados pelos participantes os efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada, em contraponto aos efeitos negativos e dificuldades. O uso de outras tecnologias de saúde, sobretudo de medicamentos, também foi referido, sendo sublinhadas a melhora da qualidade de vida e a dificuldade de prevenção de crises como aspectos positivos e negativos, respectivamente.

## 17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após apreciação das contribuições recebidas na consulta pública, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da hidroxiureia 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e a não incorporação da hidroxiureia 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade. Manteve-se o entendimento do Comitê de que os prováveis benefícios auferidos pela utilização da forma de 1.000 mg não justificariam seus custos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 869/2024.

## 18. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 4, DE 5 DE MARÇO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar a hidroxiureia 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e de não incorporar a hidroxiureia 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.062758/2023-67.

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a hidroxiureia 100 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

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

Art. 2º Não incorporar, no âmbito do SUS, a hidroxiureia 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme com pelo menos 9 meses de idade.

Parágrafo único. A matéria de que trata o caput deste artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único

de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre as tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

## 19. REFERÊNCIAS

1. MS. Relatório nº 57- Hidroxiureia para crianças com doença falciforme. 2018;
2. Duque FAT, Dias EF, Malta JS, Rodrigues PC, Braga L de FM, da Costa JM. Avaliação de prescrições pediátricas de hidroxiureia para pacientes com doença falciforme. O Mundo da Saúde. 2022;46:369–79.
3. MASTERS SPECIALITY PHARMA LTDA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. SIKLOS (hidroxiureia) Comprimidos revestidos 100 e 1000 mg.
4. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 28 de agosto de 2019;366:l4898. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898.abstract>
5. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook).
6. John CC, Opoka RO, Latham TS, Hume HA, Nabaggala C, Kasirye P, et al. Hydroxyurea dose escalation for sickle cell anemia in Sub-Saharan Africa. New England Journal of Medicine. 2020;382(26):2524–33.
7. Opoka RO, Ndugwa CM, Latham TS, Lane A, Hume HA, Kasirye P, et al. Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM): a trial for children with sickle cell anemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017;130(24):2585–93.
8. de Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G, et al. Real-life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: results from the prospective ESCORT-HU cohort study. Am J Hematol. 2021;96(10):1223–31.
9. de Montalembert M, Bachir D, Hulin A, Gimeno L, Mogenet A, Bresson JL, et al. Pharmacokinetics of hydroxyurea 1,000 mg coated breakable tablets and 500 mg capsules in pediatric and adult patients with sickle cell disease. Haematologica. 2006;91(12):1685–8.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência,

- Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il.
11. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Explanation and Elaboration: A report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022;25(1):10-31.
  12. Silva-Pinto AC, Costa FF, Gualandro SFM, Fonseca PBB, Grindler CM, Souza Filho HCR, et al. Economic burden of sickle cell disease in Brazil. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269703.
  13. Bradt P, Spackman E, Synnott P, Chapman R, Beinfeld M, Rind D, et al. Crizanlizumab, voxelotor, and L-glutamine for sickle cell disease: effectiveness and value. *Institute for Clinical and Economic Review*. 2020;23.
  14. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison Jr LP, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining elements of value in health care—a health economics approach: an ISPOR Special Task Force report [3]. *Value in Health*. 2018;21(2):131–9.
  15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
  16. MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme [Internet]. 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
  17. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>. [Internet]. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em agosto de 2023.
  18. Disponível em: [www.cortellis.com](http://www.cortellis.com) [Internet]. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em agosto de 2023. .
  19. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov). [Internet]. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em agosto de 2023.
  20. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. [Internet]. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2023.
  21. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. [Internet]. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2023.
  22. CADTH. <https://www.cadth.ca/>. Canada’s Drug and Health Technology Agency.
  23. NICE. <https://www.nice.org.uk/>. National Institute for Health and Care Excellence.
  24. SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Scottish Medicines Consortium.
  25. PBAC. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
  26. IBGE. <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns/pns-2019>. 2019. PNS - Pesquisa Nacional de Saúde 2019.
  27. IBGE. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/8172>. Percentis do peso das pessoas de 15 anos ou mais de idade, por sexo e grupo de idade.



## APÊNDICE 1 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Análise de Impacto Orçamentário

Hidroxiureia 100 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com doença falciforme a partir dos 9 meses de idade

Brasília - DF  
2023

## Lista de figuras do apêndice

FIGURA A1. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO-PADRÃO (9 A 24 MESES) E HIDROXIUREIA 500 MG ( $\geq$ 2 ANOS) .....	93
FIGURA A2. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR. ....	94
FIGURA A3. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO PADRÃO (9 MESES A 2 ANOS) E HIDROXIUREIA 500 MG (2 A 12 ANOS).....	96
FIGURA A4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR .....	97
FIGURA A5. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO PADRÃO (9 MESES A 2 ANOS) E HIDROXIUREIA 500 MG ( $\geq$ 2 ANOS) E A INTERVENÇÃO HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG .....	99
FIGURA A6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR E A HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG COMO INTERVENÇÃO.....	100
FIGURA A7. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO PADRÃO (9 MESES A 2 ANOS) E HIDROXIUREIA 500 MG (2 A 12 ANOS) E A INTERVENÇÃO A HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG .....	102
FIGURA A8. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR E A HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG COMO INTERVENÇÃO .....	103

## Lista de tabelas do apêndice

TABELA A1. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO-PADRÃO (9 A 24 MESES) E HIDROXIUREIA 500 MG ( $\geq$ 2 ANOS).....	92
TABELA A2. ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA OS CENÁRIOS ALTERNATIVOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO-PADRÃO (9 A 24 MESES) E HIDROXIUREIA 500 MG ( $\geq$ 2 ANOS).....	93
TABELA A3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR. ....	94
TABELA A4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA OS CENÁRIOS ALTERNATIVOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR.....	95
TABELA A5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO PADRÃO (9 MESES A 2 ANOS) E HIDROXIUREIA 500 MG (2 A 12 ANOS) .....	95
TABELA A6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA OS CENÁRIOS ALTERNATIVOS PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO PADRÃO (9 MESES A 2 ANOS) E HIDROXIUREIA 500 MG (2 A 12 ANOS).....	96
TABELA A7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR.....	97
TABELA A8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA OS CENÁRIOS ALTERNATIVOS PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR .....	98
TABELA A9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO PADRÃO (9 MESES A 2 ANOS) E HIDROXIUREIA 500 MG ( $\geq$ 2 ANOS).....	98
TABELA A10. ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA OS CENÁRIOS ALTERNATIVOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO PADRÃO (9 MESES A 2 ANOS) E HIDROXIUREIA 500 MG ( $\geq$ 2 ANOS) E A INTERVENÇÃO HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG .....	99
TABELA A11. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR E A HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG COMO INTERVENÇÃO .....	100
TABELA A12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA OS CENÁRIOS ALTERNATIVOS PARA PACIENTES COM DF A PARTIR DE 9 MESES DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR.....	101
TABELA A13. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO PADRÃO (9 MESES A 2 ANOS) E HIDROXIUREIA 500 MG (2 A 12 ANOS) .....	101
TABELA A14. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA OS CENÁRIOS ALTERNATIVOS DA INCORPORAÇÃO DE HIDROXIUREIA 1000 MG+100 MG PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO O COMPARADOR CUIDADO PADRÃO (9 MESES A 2 ANOS) E HIDROXIUREIA 500 MG (2 A 12 ANOS) .....	102
TABELA A15. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR E A HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG COMO INTERVENÇÃO.....	102
TABELA A16. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA OS CENÁRIOS ALTERNATIVOS DA INCORPORAÇÃO DE HIDROXIUREIA 1000 MG + 100 MG PARA PACIENTES COM DF ENTRE 9 MESES E 12 ANOS DE IDADE CONSIDERANDO A HIDROXIUREIA 500 MG COMO COMPARADOR .....	103



## Lista de quadros do apêndice

QUADRO A1. POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. ....	88
QUADRO A2. POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. ....	88
QUADRO A3. CENÁRIO ATUAL DO MARKET SHARE UTILIZADO NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA A ANÁLISE 1. ....	89
QUADRO A4. MARKET SHARE DO CENÁRIO PROPOSTO NA ANÁLISE 1. ....	89
QUADRO A5. CENÁRIO PROPOSTO ALTERNATIVO AGRESSIVO, DO MARKET SHARE UTILIZADO NA ANÁLISE 1. ....	90
QUADRO A6. CENÁRIO ATUAL DO MARKET SHARE UTILIZADO NA ANÁLISE 2. ....	90
QUADRO A7. CENÁRIO PROPOSTO PARA O MARKET SHARE NA ANÁLISE 2. ....	90
QUADRO A8. CENÁRIO PROPOSTO ALTERNATIVO, DO MARKET SHARE UTILIZADO NA ANÁLISE 2. ....	90
QUADRO A9. CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO. ....	91

## 1. INTRODUÇÃO

Esta avaliação visa estimar o impacto orçamentário da incorporação da hidroxiureia (HU) de 100 e 1000 mg no Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de pacientes com doença falciforme (DF) a partir de 9 meses de idade, quando comparado a cápsula de hidroxiureia de 500 mg ou cuidado-padrão. A análise foi conduzida no software Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde.

## 2. MÉTODOS

### 2.1. Intervenção

Para esta análise de impacto orçamentário (AIO) foram realizadas duas análises de acordo com a intervenção do modelo:

- (1) Incorporação de hidroxiureia (HU) de 100 mg;
- (2) Incorporação de hidroxiureia de 1000 mg e 100 mg.

### 2.2. Comparador

De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de doença falciforme (DF) vigente desde 2018 (13), somente alguns pacientes entre 9 e 24 meses utilizam HU 500 mg como tratamento (Análise 1). Contudo, na atualização deste PCDT está sendo avaliada a ampliação de HU 500 mg para os pacientes com DF a partir de 9 meses independentemente de sintomas ou complicações (Análise 2). Assim, para a AIO foram considerados estes dois cenários, o primeiro assumindo que a ampliação de uso de HU 500 mg não seja aprovada e o segundo assumindo a aprovação, conforme apresentado a seguir:

- (1) Análise 1: cuidado-padrão para pacientes com DF entre 9 e 24 meses e hidroxiureia de 500 mg para pacientes acima de 2 anos;
- (2) Análise 2: hidroxiureia 500 mg para todos os pacientes acima de 9 meses.

### 2.3. População

Segundo alinhamento em reunião de priorização com pesquisadores, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, foram consideradas duas populações para a análise de impacto orçamentário:

- (3) População 1: Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade;
- (4) População 2: Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade.

Para o cálculo de ambas as populações, foram extraídos, em maio de 2023, dados administrativos e nacionais de dispensação, da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022.

Como a cápsula de HU 500 mg, atualmente, é recomendada somente a partir de 2 anos (com exceção de alguns casos especiais acima de 9 meses), os dados para estimar o número de pacientes elegíveis foram coletados da seguinte forma:

- Pacientes com DF entre 9 e 24 meses: os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) eram da doença falciforme (código D57.0, D57.1 e D57.2). Foram excluídos todos os registros sem a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada (tabela abaixo).
- Pacientes com DF acima de 2 anos: os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada do medicamento hidroxureia 500 mg, conforme o SIGTAP: 06.04.48.001-6, e que a CID-10 era DF, conforme código D57.0, D57.1 e D57.2. Foram excluídos todos os registros sem a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada.

No **quadro A1** são apresentados os números de pacientes elegíveis para as faixas etárias de interesse para o estudo, conforme disponibilizado na Sabeis.

#### Quadro A1. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Ano	Usuários com realização de procedimentos ambulatoriais para DF (<2 anos de idade)	Usuários em uso de cápsula de HU 500 mg para o tratamento da DF (≥2 anos de idade)	Usuários em uso de cápsula de HU 500 mg para o tratamento da DF (entre 2 e 12 anos de idade)
2017	419	12.318	3.605
2018	428	13.291	3.833
2019	462	13.554	3.880
2020	360	14.158	3.987
2021	368	15.458	4.274
2022	430	16.595	4.665

**Legenda:** DF, doença falciforme; HU, hidroxureia.

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

Com base nos dados retrospectivos, foi realizado a projeção do número de pacientes elegíveis para os próximos 5 anos, conforme apresentado no **Quadro A2**.

#### Quadro A2. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ANO	2024	2025	2026	2027	2028
População 1: Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade	17.239	17.339	17.435	17.526	17.612
População 2: Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade	5.068	5.055	5.038	5.017	4.994

**Legenda:** DF, doença falciforme. **Fonte:** Elaboração própria, considerando dados da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis).

## 2.4. Market share

### 2.4.1. Análise 1 (Comparador cuidado-padrão e HU 500 mg)

O cenário atual para as populações 1 e 2 foi estimado considerando que parte desta população já utiliza hidroxiureia 500 mg como tratamento. Desta forma foi extraído, em maio de 2023, dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sabeis, referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022 (duas tabelas abaixo). Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada do medicamento hidroxiureia 500 mg, conforme o SIGTAP: 06.04.48.001-6, e que a CID-10 era DF, conforme código D57.0, D57.1 e D57.2.

O cenário atual, considerando que todos os pacientes elegíveis não estão sendo tratados com as tecnologias em avaliação para incorporação (hidroxiureia de 100 mg ou 1000mg+100 mg), está representado no **Quadro A3**. É importante destacar que a proporção de pacientes com cuidado-padrão e HU 500 mg foi estabelecido com base na proporção do número de pacientes entre 9 e 24 meses e a partir de 2 anos de idade.

**Quadro A3. Cenário atual do market share utilizado na análise de impacto orçamentário para a análise 1.**

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade					
Cuidado-padrão	2%	2%	2%	2%	2%
Hidroxiureia 500 mg	98%	98%	98%	98%	98%
Hidroxiureia 100 mg ou Hidroxiureia 1000+100 mg	0%	0%	0%	0%	0%
Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade					
Cuidado-padrão	8%	8%	8%	8%	8%
Hidroxiureia 500 mg	92%	92%	92%	92%	92%
Hidroxiureia 100 mg ou Hidroxiureia 1000+100 mg	0%	0%	0%	0%	0%

Legenda: DF: doença falciforme. Fonte: elaboração própria.

Para o cenário proposto, foi estimada uma taxa de difusão conservadora para as tecnologias em avaliação (HU 100 e 1000 mg), começando com 10% e com aumentos de 10% ao ano, conforme apresentado no **quadro A4** a seguir.

**Quadro A4. Market share do cenário proposto na análise 1.**

Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade					
Cuidado-padrão	2%	2%	2%	1%	1%
Hidroxiureia 500 mg	88%	78%	68%	59%	49%
Hidroxiureia 100 mg ou Hidroxiureia 1000+100 mg	10%	20%	30%	40%	50%
Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade					
Cuidado padrão	8%	7%	6%	5%	4%
Hidroxiureia 500 mg	82%	73%	64%	55%	46%
Hidroxiureia 100 mg ou Hidroxiureia 1000+100 mg	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Além disso, foi proposto um cenário alternativo, prevendo uma taxa de difusão agressiva (10% a 100% do ano 1 ao ano 5, respectivamente), conforme apresentado no **Quadro A5** a seguir.

#### Quadro A5. Cenário proposto alternativo agressivo, do *market share* utilizado na Análise 1.

Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade					
Cuidado-padrão	2%	2%	1%	1%	0%
Hidroxiureia 500 mg	88%	68%	49%	24%	0%
Hidroxiureia 100 mg ou Hidroxiureia 1000+100 mg	10%	30%	50%	75%	100%
Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade					
Cuidado-padrão	8%	6%	4%	2%	0%
Hidroxiureia 500 mg	82%	64%	46%	23%	0%
Hidroxiureia 100 mg ou Hidroxiureia 1000+100 mg	10%	30%	50%	75%	100%

Fonte: elaboração própria. Legenda: DF: doença falciforme.

#### 2.4.2. Análise 2 (Comparador: somente HU 500 mg)

O cenário atual, considerando que todos os pacientes elegíveis não estão sendo tratados com hidroxiureia de 100 mg ou 1000 mg+100 mg, está representado no **Quadro A6** a seguir.

#### Quadro A6. Cenário atual do *market share* utilizado na Análise 2.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Hidroxiureia 500 mg	100%	100%	100%	100%	100%
Hidroxiureia de 100 mg ou Hidroxiureia 1000 mg+100 mg	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Para o cenário proposto, foi estimada uma taxa de difusão conservadora para a incorporação de hidroxiureia de 100 mg ou 1000 mg+100 mg, começando em 10% e com aumentos de 10% ao ano, conforme apresentado no **quadro A7** a seguir.

#### Quadro A7. Cenário proposto para o *market share* na Análise 2.

Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Hidroxiureia 500 mg	90%	80%	70%	60%	50%
Hidroxiureia de 100 mg ou Hidroxiureia 1000 mg+100 mg	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Além disso, foi proposto um cenário alternativo, prevendo uma taxa de difusão agressiva (10% a 100% do ano 1 ao ano 5, respectivamente), conforme apresentado no **Quadro A8** a seguir.

#### Quadro A8. Cenário proposto alternativo, do *market share* utilizado na Análise 2.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário alternativo 2 (agressivo)					
Hidroxiureia 500 mg	90%	70%	50%	25%	0%
Hidroxiureia 100 mg ou Hidroxiureia 1000+100 mg	10%	30%	50%	75%	100%

Fonte: elaboração própria.

### 2.5. Perspectiva

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

### 2.6. Horizonte temporal

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

## 2.7. Custos

O modelo foi elaborado apenas com custos médicos diretos. A composição do custo incluiu somente o valor do custo da hidroxiureia. Os custos incluídos no modelo estão dispostos de forma detalhada no quadro abaixo.

Quadro A9. Custos utilizados no modelo.

Recurso	Apresentação	Custo unitário	Fonte
HU 100 mg (comprimido)	100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60	R\$ 3,59	CMED – PMVG 18%
HU 1000 mg (comprimido)	1000 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 35,90	CMED – PMVG 18%
HU 500 mg (cápsula)	500 MG CAP DURA	R\$1,57	BPS

**Legenda:** BPS, Banco de Preço em Saúde; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; HU, hidroxiureia; PMVG, Preço Máximo de Venda ao Governo. **Notas:** <sup>a</sup> No SUS, a hidroxiureia está disponível como cápsula de 500 mg. A disponibilidade de solução (50 mg/mL) a partir da manipulação em farmácias, depende da existência de protocolos regionais. Não está previsto no PCDT vigente a dispensação da solução de hidroxiureia, bem como não foi priorizada a avaliação de hidroxiureia apenas como solução. Assim, não é previsto custo para preparo da solução. **Fonte:** elaboração própria

Para estimar o custo do tratamento foi estabelecido uma dose média de 20 mg/kg/dia, definido com base no intervalo recomendado em bula da HU para DF – entre 15 e 30 mg/kg/dia. É importante destacar que na bula de HU para DF, é relatado, que em circunstâncias excepcionais, pode ser administrado uma dose máxima de 35 mg/kg de peso corporal/dia, desde que justificada sob rigorosa monitorização hematológica.

A dose diária (mg/dia) por idade foi calculada conforme o peso médio para cada idade. A partir deste dado foi realizado uma média ponderada do número de indivíduos que há por idade, conforme dado apresentado pelo IBGE.

## 2.8. Pressupostos utilizados no modelo

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

- Como não há o número de crianças por meses no primeiro ano de vida assumiu-se que 1/4 da população com 0 a 1 ano tem idade de 9 meses a 12 meses;
- A apresentação registrada no Brasil de comprimido de 1000 mg possui três linhas de separação que pode ser quebrado nessas linhas para obter doses menores. Na estimativa de comprimidos diários, foi definido que cada comprimido de 1000 mg pode ser dividido em 4 partes iguais de 250 mg cada.
- A apresentação registrada no Brasil de comprimido de 100 mg possui uma linha de separação que pode ser quebrado nessa linha para obter doses menores. Na estimativa de comprimidos diários, foi considerado que cada comprimido de 100 mg pode ser dividido em 2 partes iguais de 50 mg cada (3);
- Assumiu-se que a divisão de comprimidos de HU 100 e 1000 mg foi realizada para pacientes com até 12 anos de idade;
- Para a HU de 100 e 1000 mg calculou-se o número de comprimidos por dia e a partir disso, foi multiplicado por 365 dias para a estimativa anual;

- Para pacientes com até 12 anos de idade, assumiu-se o preparo de solução, dissolvendo a cápsula de 500 mg em 10 mL de água destilada ou filtrada, obtendo a concentração de 50 mg/mL (conforme PCDT de DF vigente de 2018).

## 2.9. Análise de sensibilidade

Além das análises realizadas considerando diferentes comparadores, populações e *market share* já mencionadas, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada, variando o preço e a dose de HU. A magnitude da variação do preço foi de 25% de acordo com o recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AIO do MS, enquanto para a dose considerou-se o intervalo de 15 a 35 mg/kg/dia, sendo a dose mínima e máxima apresentada em bula.

## 3. RESULTADOS

### 3.1. Hidroxiureia 100 mg

#### 3.1.1. População 1: Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade

##### 3.1.1.1. Análise 1: comparador cuidado padrão e HU 500 mg

Na AIO, a incorporação da HU de 100 mg para pacientes com DF a partir de 9 meses, gera um incremento que varia de R\$ 25,5 milhões no primeiro ano a R\$ 132,8 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 394,6 milhões em cinco anos (**Tabela A1**).

**Tabela A1. Análise de impacto orçamentário para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando o comparador cuidado-padrão (9 a 24 meses) e hidroxiureia 500 mg (≥ 2 anos).**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
População elegível	17.239	17.339	17.435	17.526	17.612	----
Cenário atual	R\$ 25.417.100	R\$ 25.564.795	R\$ 25.705.638	R\$ 25.839.581	R\$ 25.966.558	R\$ 128.493.671
Cenário proposto	R\$ 50.921.630	R\$ 77.505.500	R\$ 104.363.516	R\$ 131.474.181	R\$ 158.815.740	R\$ 523.080.567
Impacto orçamentário	R\$ 25.504.531	R\$ 51.940.704	R\$ 78.657.878	R\$ 105.634.600	R\$ 132.849.182	R\$ 394.586.895

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística a dose diária recomendada de HU foi a variável que mais impactou na AIO, conforme apresentado na figura abaixo.

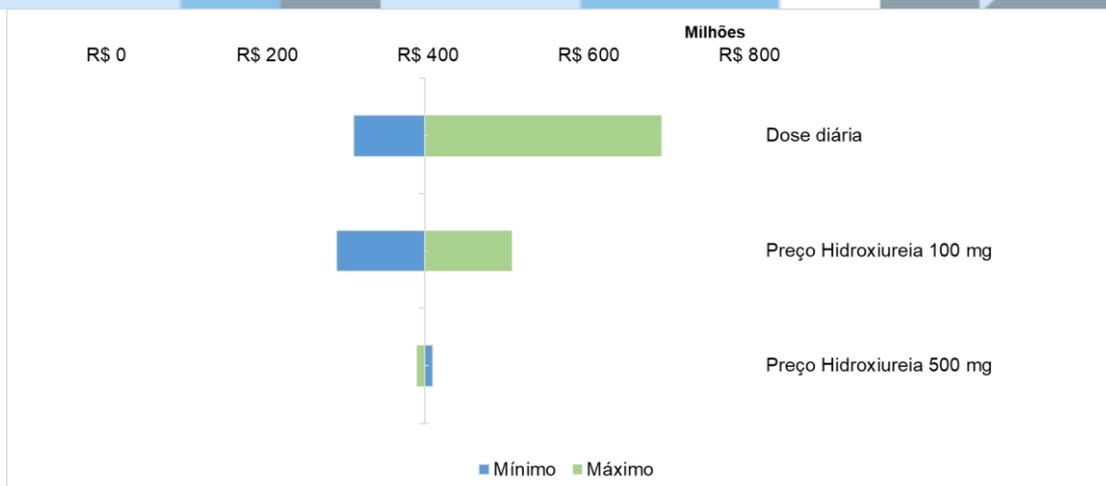


Figura A1. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando o comparador cuidado-padrão (9 a 24 meses) e hidroxiureia 500 mg ( $\geq 2$  anos). Fonte: elaboração própria.

Na análise do cenário alternativo do *market share* (agressivo), o impacto econômico positivo foi de R\$ 700,1 milhões em cinco anos (variando de R\$ 25,5 milhões no primeiro ano a R\$ 266,3 milhões no quinto ano de análise) (Tabela A2).

Tabela A2. Análise do impacto orçamentário para os cenários alternativos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando o comparador cuidado-padrão (9 a 24 meses) e hidroxiureia 500 mg ( $\geq 2$  anos).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>Cenário alternativo – agressivo</b>						
<b>Cenário atual</b>	R\$ 25.417.100	R\$ 25.564.795	R\$ 25.705.638	R\$ 25.839.581	R\$ 25.966.558	R\$ 128.493.671
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 50.921.630	R\$ 103.785.301	R\$ 157.210.841	R\$ 224.435.680	R\$ 292.265.934	R\$ 828.619.386
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 25.504.531	R\$ 78.220.505	R\$ 131.505.203	R\$ 198.596.099	R\$ 266.299.377	R\$ 700.125.715

Fonte: elaboração própria.

### 3.1.1.2. Análise 2: comparador HU 500 mg

O resultado da AIO, para um horizonte temporal de 5 anos, mostra que a incorporação da hidroxiureia de 100 mg para pacientes com DF a partir de 9 meses, gera um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de R\$ 26,1 milhões no primeiro ano, chegando a um incremento de R\$ 133,1 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 396,7 milhões em cinco anos (Tabela A3).

Tabela A3. Análise de impacto orçamentário para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
População elegível	17.239	17.339	17.435	17.526	17.612	----
Cenário atual	R\$ 25.417.100	R\$ 25.564.795	R\$ 25.705.638	R\$ 25.839.581	R\$ 25.966.558	R\$ 128.493.671
Cenário proposto	R\$ 51.483.542	R\$ 78.000.618	R\$ 104.792.693	R\$ 131.838.449	R\$ 159.116.246	R\$ 525.231.547
Impacto orçamentário	R\$ 26.066.442	R\$ 52.435.822	R\$ 79.087.055	R\$ 105.998.868	R\$ 133.149.688	R\$ 396.737.876

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, novamente a oscilação da dose diária (no intervalo recomendado pela bula de 15 a 35 mg/kg/dia) é que o que mais influência no impacto orçamentário acumulado em cinco anos, conforme demonstrado na figura abaixo.

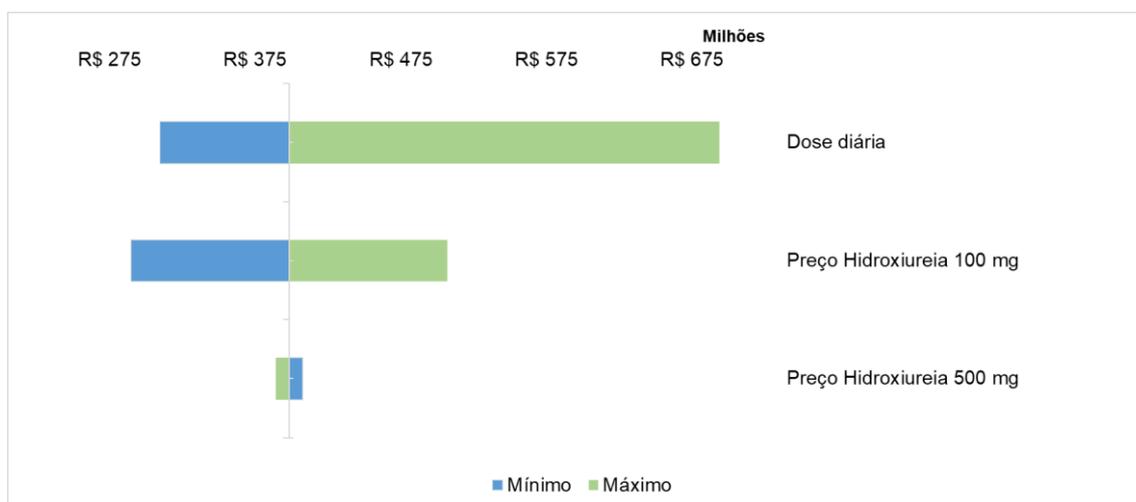


Figura A2. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador. Fonte: elaboração própria

Os resultados obtidos com o cenário alternativo de *market share* agressivo (10-100%) do uso de hidroxiureia de 100 mg são apresentados na tabela abaixo.

Tabela A4. Impacto orçamentário para os cenários alternativos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>Cenário alternativo – agressivo</b>						
<b>Cenário atual</b>	R\$ 25.417.100	R\$ 25.564.795	R\$ 25.705.638	R\$ 25.839.581	R\$ 25.966.558	R\$ 128.493.671
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 51.483.542	R\$ 104.218.529	R\$ 157.517.396	R\$ 224.587.458	R\$ 292.265.934	R\$ 830.072.859
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 26.066.442	R\$ 78.653.734	R\$ 131.811.758	R\$ 198.747.877	R\$ 266.299.377	R\$ 701.579.188

Fonte: elaboração própria.

### 3.1.2. População 2: Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade

#### 3.1.2.1. Análise 1: comparador cuidado-padrão e HU 500 mg

Conforme demonstrado na tabela abaixo, para um horizonte temporal de 5 anos, a incorporação da hidroxiureia de 100 mg para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos, gera um incremento que varia de R\$ 2,7 milhões no primeiro ano a R\$ 14,4 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 42,9 milhões em cinco anos.

Tabela A5. Análise de impacto orçamentário para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando o comparador cuidado padrão (9 meses a 2 anos) e hidroxiureia 500 mg (2 a 12 anos)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>População</b>	5.068	5.055	5.038	5.017	4.994	----
<b>Cenário atual</b>	R\$ 2.686.389	R\$ 2.679.612	R\$ 2.670.699	R\$ 2.659.566	R\$ 2.647.250	R\$ 13.343.516
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 5.421.139	R\$ 8.360.324	R\$ 11.275.242	R\$ 14.158.379	R\$ 17.009.111	R\$ 56.224.195
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 2.734.750	R\$ 5.680.712	R\$ 8.604.544	R\$ 11.498.813	R\$ 14.361.861	R\$ 42.880.679

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, a variação da dose diária foi o que mais impactou no modelo, conforme apresentado na figura abaixo.

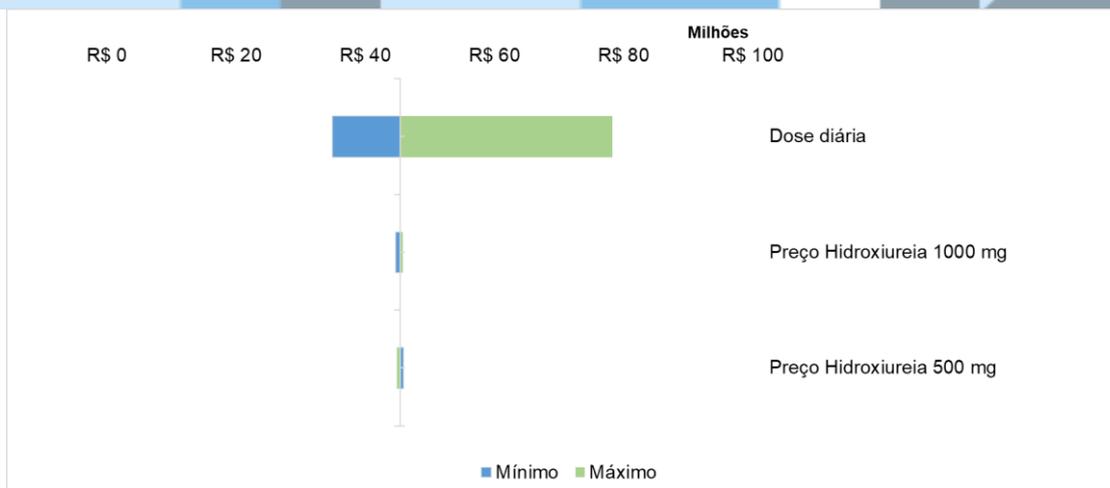


Figura A3. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando o comparador cuidado padrão (9 meses a 2 anos) e hidroxiureia 500 mg (2 a 12 anos). Fonte: elaboração própria

Os resultados obtidos com o cenário alternativo de *market share* agressivo (10-100%) do uso de hidroxiureia de 100 mg é apresentado na tabela abaixo e demonstram um impacto econômico de R\$ 76,5 milhões.

Tabela A6. Impacto orçamentário para os cenários alternativos para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando o comparador cuidado padrão (9 meses a 2 anos) e hidroxiureia 500 mg (2 a 12 anos).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>Cenário alternativo – agressivo</b>						
<b>Cenário atual</b>	R\$ 2.686.389	R\$ 2.679.612	R\$ 2.670.699	R\$ 2.659.566	R\$ 2.647.250	R\$ 13.343.516
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 5.421.139	R\$ 11.311.932	R\$ 17.158.553	R\$ 24.410.823	R\$ 31.587.046	R\$ 89.889.493
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 2.734.750	R\$ 8.632.320	R\$ 14.487.855	R\$ 21.751.257	R\$ 28.939.795	R\$ 76.545.977

Fonte: elaboração própria.

### 3.1.2.1. Análise 2: comparador HU 500 mg

Nesta análise, a incorporação da hidroxiureia de 100 mg para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade, desencadeia um incremento de R\$ 2,9 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 14,5 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 43,7 milhões em cinco anos (tabela abaixo).

Tabela A7. Análise de impacto orçamentário para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
População elegível	5.068	5.055	5.038	5.017	4.994	5.068
Cenário atual	R\$ 2.686.389	R\$ 2.679.612	R\$ 2.670.699	R\$ 2.659.566	R\$ 2.647.250	R\$ 13.343.516
Cenário proposto	R\$ 5.623.155	R\$ 8.538.327	R\$ 11.429.538	R\$ 14.289.339	R\$ 17.117.148	R\$ 56.997.507
Impacto orçamentário	R\$ 2.936.766	R\$ 5.858.715	R\$ 8.758.840	R\$ 11.629.773	R\$ 14.469.898	R\$ 43.653.991

Fonte: elaboração própria.

Conforme demonstrado no gráfico de tornado, o parâmetro que mais impactou no modelo econômico foi a dose diária, que variou de 15 a 35 mg/kg/dia (figura abaixo).

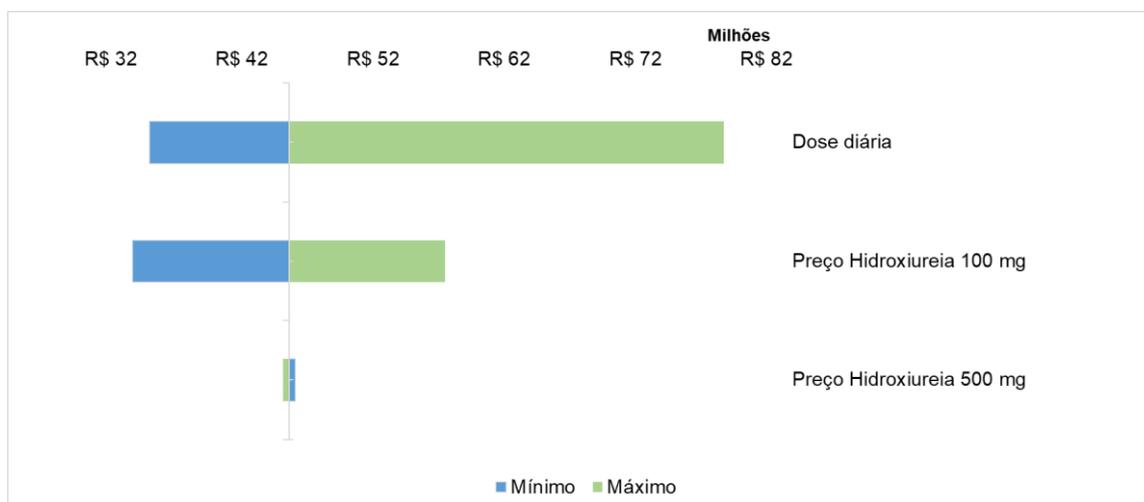


Figura A4. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador. Fonte: elaboração própria

Os resultados obtidos com o cenário alternativo de *market share* agressivo (10-100%) do uso de hidroxiureia de 100 mg é apresentado na tabela abaixo.

Tabela A8. Impacto orçamentário para os cenários alternativos para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>Cenário alternativo – agressivo</b>						
<b>Cenário atual</b>	R\$ 2.686.389	R\$ 2.679.612	R\$ 2.670.699	R\$ 2.659.566	R\$ 2.647.250	R\$ 13.343.516
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 5.623.155	R\$ 11.467.684	R\$ 17.268.765	R\$ 24.465.390	R\$ 31.587.046	R\$ 90.412.040
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 2.936.766	R\$ 8.788.072	R\$ 14.598.066	R\$ 21.805.824	R\$ 28.939.795	R\$ 77.068.523

Fonte: elaboração própria.

### 3.2. Hidroxiureia 1000 mg + 100 mg

#### 3.2.1. População 1: Pacientes com DF a partir de 9 meses de idade

##### 3.2.1.1. Análise 1: comparador cuidado padrão e HU 500 mg

A incorporação da hidroxiureia de 1000 mg juntamente com a de 100 mg para pacientes com DF a partir de 9 meses, resulta em um impacto positivo de R\$ 394,8 milhões nos cinco anos como demonstrado na tabela abaixo.

Tabela A9. Análise de impacto orçamentário da incorporação de hidroxiureia 1000 mg + 100 mg para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando o comparador cuidado padrão (9 meses a 2 anos) e hidroxiureia 500 mg ( $\geq 2$  anos)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>População elegível</b>	17.239	17.339	17.435	17.526	17.612	---
<b>Cenário atual</b>	R\$ 25.417.100	R\$ 25.564.795	R\$ 25.705.638	R\$ 25.839.581	R\$ 25.966.558	R\$ 128.493.671
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 50.897.314	R\$ 77.456.584	R\$ 104.289.738	R\$ 131.375.299	R\$ 158.691.530	R\$ 522.710.466
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 25.480.214	R\$ 51.891.789	R\$ 78.584.101	R\$ 105.535.718	R\$ 132.724.972	R\$ 394.216.794

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística a dose diária recomendada de HU foi a variável que mais impactou no impacto orçamentário, conforme apresentado na figura abaixo.

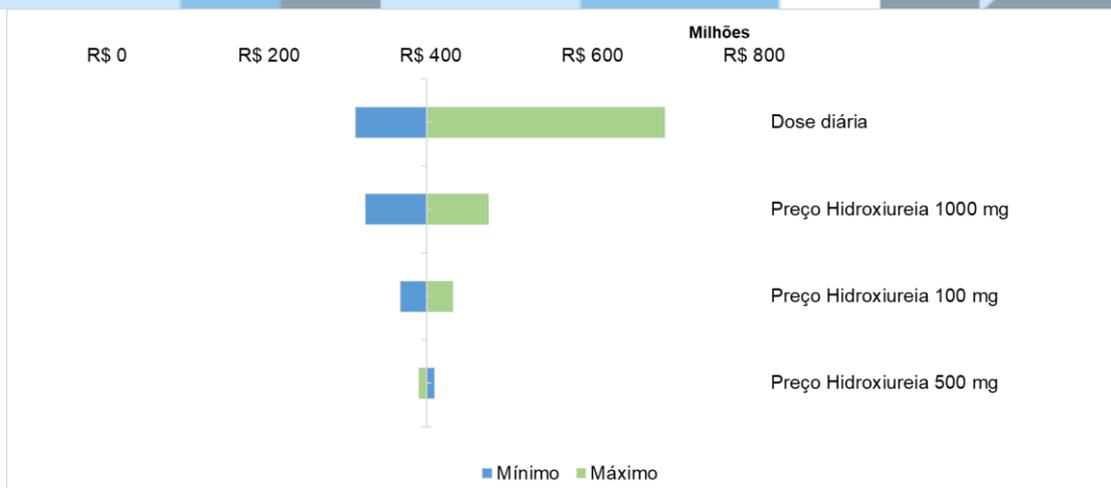


Figura A5. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando o comparador cuidado padrão (9 meses a 2 anos) e hidroxiureia 500 mg ( $\geq 2$  anos) e a intervenção hidroxiureia 1000 mg + 100 mg  
 Fonte: elaboração própria.

Na análise do cenário alternativo do *market share* agressivo, o valor variou de R\$ 25,5 milhões no primeiro ano a R\$ 266,5 milhões no quinto ano de análise (tabela abaixo).

Tabela A10. Análise do impacto orçamentário para os cenários alternativos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando o comparador cuidado padrão (9 meses a 2 anos) e hidroxiureia 500 mg ( $\geq 2$  anos) e a intervenção hidroxiureia 1000 mg + 100 mg

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>Cenário alternativo – agressivo</b>						
<b>Cenário atual</b>	R\$ 25.417.100	R\$ 25.564.795	R\$ 25.705.638	R\$ 25.839.581	R\$ 25.966.558	R\$ 128.493.671
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 50.897.314	R\$ 103.711.928	R\$ 157.087.879	R\$ 224.250.276	R\$ 292.017.514	R\$ 827.964.911
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 25.480.214	R\$ 78.147.132	R\$ 131.382.241	R\$ 198.410.695	R\$ 266.050.957	R\$ 699.471.240

Fonte: elaboração própria.

### 3.2.1.2. Análise 2: comparador hidroxiureia 500 mg

Ao considerar um horizonte temporal de 5 anos, a incorporação da HU de 1000 mg com 100 mg para pacientes com DF a partir de 9 meses, gera um incremento de custo de R\$ 26,0 milhões no primeiro ano a R\$ 133,0 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 396,4 milhões em cinco anos (tabela abaixo).

Tabela A11. Análise de impacto orçamentário para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador e a hidroxiureia 1000 mg + 100 mg como intervenção

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
População elegível	17.239	17.339	17.435	17.526	17.612	----
Cenário atual	R\$ 25.417.100	R\$ 25.564.795	R\$ 25.705.638	R\$ 25.839.581	R\$ 25.966.558	R\$ 128.493.671
Cenário proposto	R\$ 51.459.226	R\$ 77.951.703	R\$ 104.718.915	R\$ 131.739.567	R\$ 158.992.036	R\$ 524.861.446
Impacto orçamentário	R\$ 26.042.126	R\$ 52.386.907	R\$ 79.013.278	R\$ 105.899.986	R\$ 133.025.478	R\$ 396.367.775

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, novamente a oscilação da dose diária com base no intervalo recomendado pela bula (15-35 mg/kg/dia) é que o que mais impacta no valor acumulado em cinco anos, como apresentado na figura abaixo.

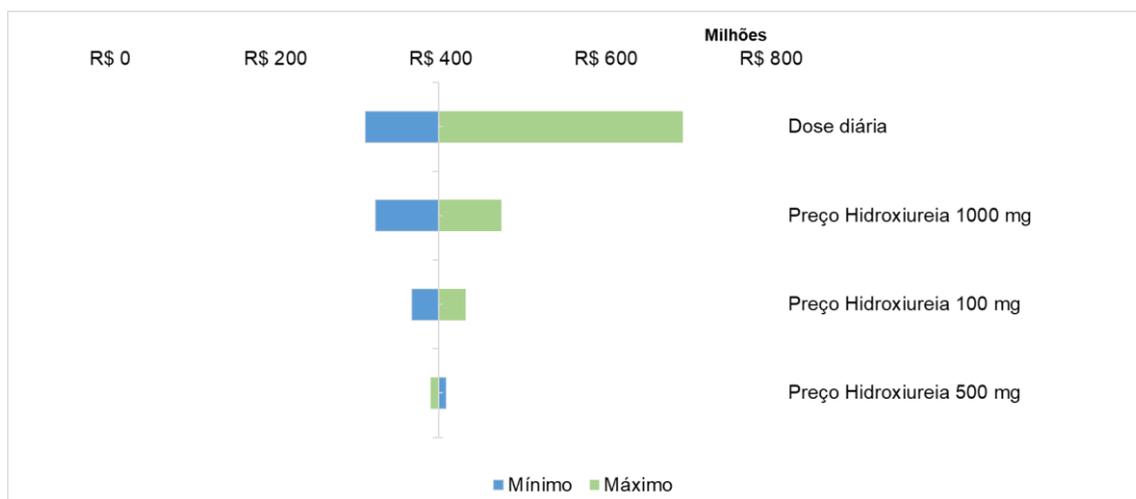


Figura A6. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador e a hidroxiureia 1000 mg + 100 mg como intervenção. Fonte: elaboração própria

Os resultados obtidos com o cenário alternativo de *market share* agressivo (10-100%) do uso de hidroxiureia de 1000 mg+100 mg são apresentados na tabela abaixo.

Tabela A12. Impacto orçamentário para os cenários alternativos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>Cenário alternativo – agressivo</b>						
<b>Cenário atual</b>	R\$ 25.417.100	R\$ 25.564.795	R\$ 25.705.638	R\$ 25.839.581	R\$ 25.966.558	R\$ 128.493.671
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 51.459.226	R\$ 104.145.156	R\$ 157.394.434	R\$ 224.402.054	R\$ 292.017.514	R\$ 829.418.384
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 26.042.126	R\$ 78.580.361	R\$ 131.688.796	R\$ 198.562.473	R\$ 266.050.957	R\$ 700.924.713

Fonte: elaboração própria.

### 3.2.2. População 2: Pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade

#### 3.2.2.1. Análise 1: comparador cuidado padrão e HU 500 mg

Conforme demonstrado na tabela abaixo, para um horizonte temporal de 5 anos, a incorporação da HU de 1000 mg e 100 mg para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos, gera um incremento de R\$ 42,3 milhões nos cinco anos (variando de R\$ 2,7 milhões no primeiro ano a R\$ 14,2 milhões no quinto ano de análise).

Tabela A13. Análise de impacto orçamentário da incorporação de hidroxiureia 1000 mg + 100 mg para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando o comparador cuidado padrão (9 meses a 2 anos) e hidroxiureia 500 mg (2 a 12 anos)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>População</b>	5.068	5.055	5.038	5.017	4.994	----
<b>Cenário atual</b>	R\$ 2.686.389	R\$ 2.679.612	R\$ 2.670.699	R\$ 2.659.566	R\$ 2.647.250	R\$ 13.343.516
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 5.379.579	R\$ 8.277.413	R\$ 11.151.289	R\$ 13.993.797	R\$ 16.804.337	R\$ 55.606.416
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 2.693.190	R\$ 5.597.801	R\$ 8.480.591	R\$ 11.334.231	R\$ 14.157.087	R\$ 42.262.899

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, a variação da dose diária foi o que mais impactou no modelo, como apresentado na figura abaixo.

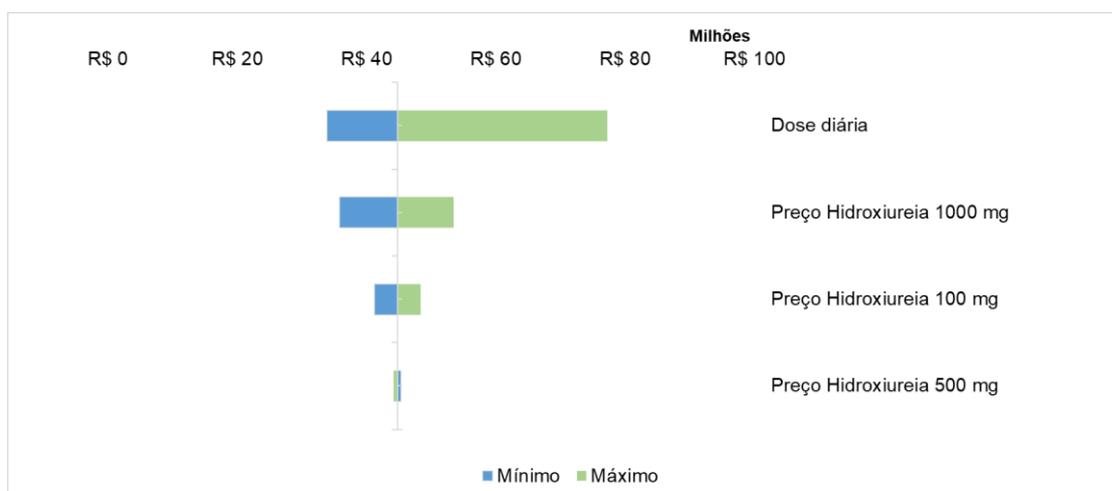


Figura A7. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade considerando o comparador cuidado padrão (9 meses a 2 anos) e hidroxiureia 500 mg (2 a 12 anos) e a intervenção a hidroxiureia 1000 mg + 100 mg. Fonte: elaboração própria

Os resultados obtidos com o cenário alternativo de *market share* agressivo (10-100%) da HU de 1000 mg + 100 mg são apresentados na tabela abaixo e demonstram um impacto econômico de R\$ 75,5 milhões nos cinco anos (Tabela A14).

Tabela A14. Impacto orçamentário para os cenários alternativos da incorporação de hidroxiureia 1000 mg+100 mg para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando o comparador cuidado padrão (9 meses a 2 anos) e hidroxiureia 500 mg (2 a 12 anos)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)	
<b>Cenário alternativo – agressivo</b>							
<b>Cenário atual</b>	R\$ 2.686.389	R\$ 2.679.612	R\$ 2.670.699	R\$ 2.659.566	R\$ 2.647.250	R\$	13.343.516
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 5.379.579	R\$ 11.187.565	R\$ 16.951.965	R\$ 24.102.233	R\$ 31.177.498	R\$	88.798.840
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 2.693.190	R\$ 8.507.953	R\$ 14.281.267	R\$ 21.442.667	R\$ 28.530.247	R\$	75.455.324

Fonte: elaboração própria.

### 3.2.2.2. Análise 2: comparador hidroxiureia 500 mg

Nesta análise, a incorporação da hidroxiureia de 1000 mg em conjunto com o de 100 mg para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade, resulta em um incremento de custo de R\$ 2,9 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 14,3 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 43,1 milhões em cinco anos (tabela abaixo).

Tabela A15. Análise de impacto orçamentário para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador e a hidroxiureia 1000 mg + 100 mg como intervenção

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)	
<b>População elegível</b>	5.068	5.055	5.038	5.017	4.994	5.068	
<b>Cenário atual</b>	R\$ 2.686.389	R\$ 2.679.612	R\$ 2.670.699	R\$ 2.659.566	R\$ 2.647.250	R\$	13.343.516
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 5.581.595	R\$ 8.455.416	R\$ 11.305.585	R\$ 14.124.757	R\$ 16.912.374	R\$	56.379.728
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 2.895.206	R\$ 5.775.804	R\$ 8.634.887	R\$ 11.465.191	R\$ 14.265.124	R\$	43.036.211

Fonte: elaboração própria.

Conforme demonstrado no gráfico de tornado, o parâmetro que mais impactou no modelo econômico foi a dose diária, que variou de 15 a 35 mg/kg/dia na análise (figura abaixo).

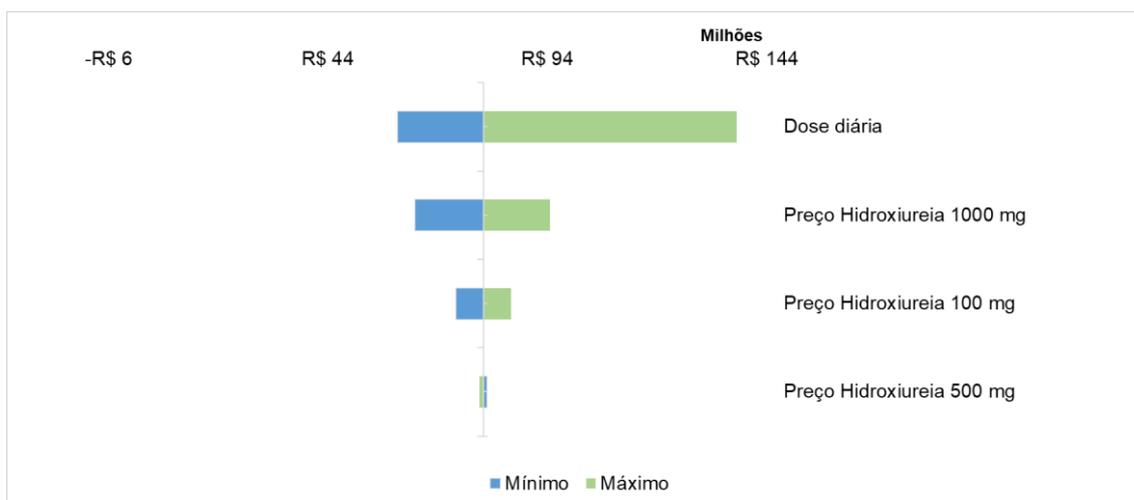


Figura A8. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador e a hidroxiureia 1000 mg + 100 mg como intervenção

Fonte: elaboração própria

Os resultados obtidos com o cenário alternativo de *market share* agressivo (10-100%) do uso de hidroxiureia de 1000 mg + 100 mg são apresentados na tabela abaixo, e demonstram um impacto econômico acumulado nos cinco anos de R\$ 76,0 milhões.

Tabela A16. Impacto orçamentário para os cenários alternativos da incorporação de hidroxiureia 1000 mg + 100 mg para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade considerando a hidroxiureia 500 mg como comparador

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
<b>Cenário alternativo – agressivo</b>						
Cenário atual	R\$ 2.686.389	R\$ 2.679.612	R\$ 2.670.699	R\$ 2.659.566	R\$ 2.647.250	R\$ 13.343.516
Cenário proposto	R\$ 5.581.595	R\$ 11.343.318	R\$ 17.062.177	R\$ 24.156.800	R\$ 31.177.498	R\$ 89.321.387
Impacto orçamentário	R\$ 2.895.206	R\$ 8.663.706	R\$ 14.391.478	R\$ 21.497.234	R\$ 28.530.247	R\$ 75.977.871

Fonte: elaboração própria.

#### 4. CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES

Nesta análise de impacto orçamentário foi avaliado a incorporação tanto do comprimido de HU 100 mg quanto de HU 1000 mg em conjunto com o de 100 mg. Além disso, como atualmente o PCDT de DF (MS, 2018) recomenda hidroxiureia a partir de 2 anos (com exceção de alguns casos especiais), a análise considerou um cenário em que há como comparador cuidado padrão e HU 500 mg e um cenário com somente HU 500 mg (estabelecido com base na possibilidade de ampliação desta tecnologia para pacientes acima de 9 meses). Ainda, as análises foram conduzidas tanto para a população mais abrangente, i.e., pacientes acima de 9 meses de idade, quanto para pacientes entre 9 meses e 12 anos de idade.

Tendo como base um *market share* de 10% a 50% para a incorporação de HU 100 mg, o impacto orçamentário para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade comparado ao cuidado padrão e HU 500 mg variou de R\$ 25,5 milhões no primeiro ano a R\$ 132,9 milhões no quinto ano (impacto acumulado de R\$ 394,6 milhões nos 5 anos); enquanto ao comparar somente com HU 500 mg foi de R\$ 26,1 milhões no primeiro ano a R\$ 133,1 milhões no quinto ano (impacto acumulado de R\$ 396,7 milhões). Já para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos o impacto acumulado em 5 anos foi de R\$ 42,9 milhões ao comparar com cuidado padrão e HU 500 mg e de R\$ 43,7 milhões ao comparar somente com HU 500 mg.

Já na análise para a incorporação de HU 1000 mg com HU 100 mg, o impacto orçamentário com um *market share* de 10% a 50% foi de R\$ 394,2 milhões para pacientes com DF a partir de 9 meses de idade comparado a cuidado padrão e HU 500 mg e de R\$ 396,4 milhões comparado somente com HU 500 mg. Para pacientes com DF entre 9 meses e 12 anos de idade, o impacto acumulado em 5 anos foi de R\$ 42,3 milhões ao comparar com cuidado padrão e HU 500 mg e de R\$ 43,0 milhões ao comparar somente com HU 500 mg.

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas. Cabe destacar que este modelo de impacto orçamentário apresentou vários pressupostos, como o fato da divisão dos comprimidos de acordo com o estabelecido pela bula, e do preparo de solução para cápsulas de HU 500 mg para pacientes até 12 anos. Além disso, como a dose diária recomendada é mg/kg/dia, assumiu-se os pesos médios da população por idade.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**