

Brasília, DF | fevereiro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 874

Alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina

2024 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Ludmila Peres Gargano; Rosa Camila Lucchetta – UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ - UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramis Tupina Alcantara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

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

Adriana Prates Sacramento; Aérica de Figueiredo Pereira Meneses; Andrea Brígida de Souza; Melina Sampaio de Ramos Barros

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

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

Adriana Prates Sacramento; Andrija Oliveira Almeida; Clarice Moreira Portugal; Andrea Brígida de Souza

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.

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
AEE/ESA	Agentes estimulantes da eritropoiese / <i>Erythropoiesis-stimulating agents</i>
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CH	Concentrado de hemácias
CMHC	Concentração média de hemoglobina corpuscular
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DRC	Doença Renal Crônica
DRT/ESRD	Doença Renal em Estágio Terminal / <i>End-stage Renal Disease</i>
EPO	Eritropoetina endógena
DF	Doença Falciforme
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HU	Hidroxiuréia
MS	Ministério da Saúde
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RoB 2.0	Risk of Bias 2.0
RS	Revisão Sistemática
rHuEPO	Eritropoetina humana recombinante
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
SMC	Scottish Medicines Consortium
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
VCM	Volume corpuscular médio

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.	16
QUADRO 2. PREÇO DAS APRESENTAÇÕES DE ALFAEPOETINA.	18
QUADRO 3 - PREÇOS MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO (PMVG) COM ICMS 18% PARA AS APRESENTAÇÕES DE ALFAEPOETINA REGISTRADAS NO BRASIL.	18
QUADRO 4. PERGUNTA PICOS (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, “OUTCOMES” [DESFECHOS], “STUDY TYPE” [TIPO DE ESTUDO]).	19
QUADRO 5 - ANÁLISE DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA A COMPARAÇÃO DE ALFAEPOETINA VERSUS CUIDADO PADRÃO PARA TRATAMENTO DE ADULTOS COM DF, DECLÍNIO DA FUNÇÃO RENAL E PIORA NOS NÍVEIS DE Hb.	27
QUADRO 6. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.	30
QUADRO 7. CUSTOS ANUAIS UTILIZADOS NO MODELO.	36
QUADRO 8. MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME, APRESENTANDO DECLÍNIO DA FUNÇÃO RENAL E PIORA DOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA.	50
QUADRO 9 - ELEMENTOS FAVORÁVEIS À INCORPORAÇÃO DA ALFAEPOETINA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME APRESENTANDO DECLÍNIO DA FUNÇÃO RENAL E PIORA DOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA NO SUS, SEGUNDO AS CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO DA CP nº 56/2023.	58
QUADRO 10 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DE OPINIÕES DOS PARTICIPANTES DA CP nº 56/2023 SOBRE EFEITOS POSITIVOS/FACILIDADES E EFEITOS NEGATIVOS/DIFICULDADES RELACIONADOS À EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO.	59
QUADRO 11 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DE OPINIÕES DOS PARTICIPANTES DA CP nº 56/2023 SOBRE RESULTADOS POSITIVOS E NEGATIVOS RELACIONADOS À EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS.	60

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. RESULTADOS PARA DESFECHOS RELATIVOS À CONCENTRAÇÃO DE Hb NOS PACIENTES COM DF.	22
TABELA 2. RESULTADOS PARA DESFECHOS RELATIVOS AOS NÍVEIS DE Hb-F NOS PACIENTES COM DF.	23
TABELA 3. PROPORÇÃO DE RESULTADOS OBTIDOS COM O USO DE ALFAEPOETINA.	34
TABELA 4. VALORES MÉDIOS (DP) DAS PONTUAÇÕES POR DOMÍNIO DO SF-36.	34
TABELA 5. VALORES DE UTILIDADE ESTIMADOS APLICADOS AO MODELO.	35
TABELA 6. CUSTOS, DESFECHOS E RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE.	38
TABELA 7. QUANTIDADE DE USUÁRIOS EM USO DE CÁPSULA DE HIDROXIUREIA 500 MG PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA FALCIFORME POR ANO E FAIXA ETÁRIA, ENTRE 2017 E 2022, NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.	42
TABELA 8. POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	44
TABELA 9. CENÁRIO ATUAL E CENÁRIOS PROPOSTOS DO MARKET SHARE UTILIZADO NA ANÁLISE E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	44
TABELA 10. CUSTO DIRETO DE AQUISIÇÃO DA ALFAEPOETINA, MONITORAMENTO E ADMINISTRAÇÃO (R\$). APLICARAM-SE AS TAXAS DE MARKET SHARE PARA A DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL.	46
TABELA 11. RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA A ANÁLISE PRINCIPAL (R\$)	47
TABELA 12 - CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA nº 56/2023.	57

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO ELABORADO.	31
FIGURA 2. GRÁFICO DE DISPERSÃO (DESFECHO: QUALIDADE DE VIDA EM UM ANO).	39
FIGURA 3. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: QUALIDADE DE VIDA EM UM ANO).	40
FIGURA 4. DIAGRAMA DE TORNADO (DESFECHO: QALY GANHO).	40
FIGURA 5. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ADULTA EM USO HIDROXIUREIA PARA TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME, BASEADA NA DEMANDA AFERIDA. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.	43
FIGURA 6. COMPARAÇÃO ENTRE CENÁRIO ATUAL E CENÁRIO PROPOSTO.	47
FIGURA 7. DIAGRAMA DE TORNADO COM RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.	48

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	9
4.	INTRODUÇÃO	13
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	13
4.2.	A eritropoetina e a doença renal na DF	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1.	Características gerais.....	15
5.2.	Preços e custos da tecnologia	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	19
6.1.	Caracterização dos estudos incluídos.....	19
6.2.	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	21
6.3.	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	24
7.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	26
8.	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	29
9.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	29
9.1.	Métodos.....	30
9.2.	Resultados.....	38
10.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	41
10.1.	Métodos.....	41
10.2.	Resultados.....	46
11.	ACEITABILIDADE	49
12.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	49
13.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	49
14.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	51
15.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	52
16.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
17.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	54
18.	CONSULTA PÚBLICA	54
18.1.	Contribuições técnico-científicas.....	55
18.2.	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	57
19.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	62
20.	DECISÃO	62
21.	REFERÊNCIAS.....	63
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	70
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros.....	75
	APÊNDICE 3 – Características dos estudos incluídos.....	77
	APÊNDICE 4 – Análise de sensibilidade da ACE	81
	APÊNDICE 5 – Análise de sensibilidade da AIO.....	82

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação da alfaepoetina (**ampliação de uso**) para o tratamento de adultos com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Doença Falciforme. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos deste parecer técnico-científico são: avaliar a eficácia, a efetividade, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário relativos à utilização da alfaepoetina humana recombinante para a referida indicação.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfaepoetina (rHuePO, eritropoietina humana recombinante).

Indicação: Adultos com doença falciforme, com comprometimento renal associado à piora do quadro de anemia.

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

Introdução: A doença falciforme (DF) se refere a um grupo de hemoglobinopatias nas quais a mutação na hemoglobina (Hb) associada à falcização das hemácias é co-herdada com mutações em outras beta globinas. A doença evolui com vaso-oclusão e outras complicações crônicas, graves e multissistêmicas. Uma das principais complicações da DF – que ocorre especialmente em pessoas com os genótipos HbSS e HbSbeta0 – é a nefropatia falciforme, que pode evoluir desde quadros assintomáticos até doença crônica renal (DRC). Além do tratamento padrão com hidroxiureia e transfusões sanguíneas, diretrizes internacionais recomendam o tratamento com agentes estimulantes da eritropoiese (AEE), como a alfaepoetina para pacientes com comprometimento renal. O uso desse medicamento está consolidado para tratamento da anemia em DRC em pacientes sem DF, estando incorporada ao SUS como pó para solução injetável e em solução injetável para o tratamento desta condição clínica.

Pergunta: Alfaepoetina em associação ao cuidado-padrão comparada ao cuidado-padrão, é eficaz, efetiva, segura, custo-efetiva e viável economicamente para o tratamento de adultos com DF que apresentam comprometimento renal associado à piora do quadro de anemia?

Evidências clínicas: Foram incluídos oito estudos observacionais que apresentaram os resultados por meio de análises antes/depois de parâmetros clínicos e hematológicos. O uso de alfaepoetina esteve associado à melhora significativa estatisticamente na concentração de Hb (variação de 4 a 32,8% de aumento nos níveis de Hb comparados aos valores da linha de base, $p < 0,05$), nos níveis percentuais de Hb-F (a diferença variou de 5,2 a 17,1% entre os estudos, $p < 0,05$) e na redução da necessidade de transfusões sanguíneas (resultados quantitativos não reportados). Não houve aumento de crises vaso-oclusivas (CVO) ou tromboembolismo venoso (TEV), sugerindo que o tratamento com alfaepoetina pode ser seguro (resultados quantitativos não reportados). A certeza na evidência pelo GRADE foi muito baixa para todos os desfechos, com preocupações relacionadas ao risco de viés e imprecisão. Ao considerar apenas a evidência para um subgrupo de pacientes ($n=4$) com comprometimento renal para o desfecho de concentração de Hb (aumento de 29,0%) a certeza na evidência permanece muito baixa, apesar de não haver, neste caso, rebaixamento da qualidade da evidência por evidência indireta.

Avaliação econômica (AE): Foi elaborada uma análise de custo-efetividade/utilidade a partir de modelo de árvore de decisão com horizonte temporal de um ano para avaliar as consequências da alfaepoetina na redução da necessidade de transfusões sanguíneas em termos de custos e ano de vida ajustado por qualidade (QALY). A análise demonstrou que a alfaepoetina + cuidado padrão para o tratamento de adultos com DF apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina, quando comparado ao cuidado padrão, apresenta modesto benefício clínico (incremental de 0,033 QALY e redução de custo - R\$ 11.564). A alfaepoetina permaneceu como alternativa dominante nas simulações realizadas nas análises de sensibilidade.

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): O tamanho da população elegível foi estimado por demanda aferida combinada à demanda epidemiológica, sendo identificado em média 5.274 pacientes por ano. A taxa de difusão de alfaepoetina variou de 10% a 50% entre primeiro e último anos. O custo direto com aquisição da alfaepoetina variou de R\$ 806.129 no primeiro ano a R\$ 4.853.242 no quinto ano de incorporação. A AIO construída, atrelada à análise de custo-efetividade, sugeriu uma economia de R\$ 96.545.791 acumulada em cinco anos. Esta economia é decorrente da efetividade do medicamento em reduzir a necessidade de transfusões

frequentes, uma vez que este procedimento está associado a altos custos, como os custos da terapia de quelação de ferro. As análises de sensibilidade reforçaram estes resultados.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas 2 tecnologias para o potencial tratamento de pessoas com doença falciforme, apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina. Crizanlizumabe, anti-P selectina, com registro na Anvisa, EMA e FDA. Voxelotor, registrada na EMA e FDA.

Recomendações internacionais: Não foram encontradas recomendações relacionadas ao uso de alfaepoetina em pacientes com DF no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence – Reino Unido*), no SMC (*Scottish Medicines Consortium – SMC – Escócia*), no CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Canadá*), no PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Austrália*) e na ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – Argentina*). As agências SMC, NICE e PBAC recomendam a alfaepoetina apenas para tratamento da anemia em decorrência da doença renal ou da quimioterapia.

Perspectiva do paciente: Foi aberta Chamada Pública nº 35/2023 para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente, durante o período de 21 a 27/09/2023, e 11 pessoas se inscreveram, mas nenhuma atendia aos critérios da chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e Centros de Tratamento para identificar um usuário do SUS que pudesse fazer o relato na reunião da Conitec. Em sua fala, o participante informou que há 10 anos apresentou elevação nas taxas de potássio, necessitando fazer, na época, uso do medicamento denominado “sorcal” (poliestirenosulfonato de cálcio). Há cerca de cinco anos começou a fazer uso da alfaepoetina. O medicamento, segundo ele, mantém a insuficiência renal controlada sem provocar efeitos adversos. Há algum tempo, entretanto, vem apresentando queda nas taxas de hemoglobina, necessitando receber transfusões de sangue a cada dois meses, procedimento que até então não era rotineiro. Não sabe dizer se o declínio das taxas de hemoglobina se deve ao uso da alfaepoetina.

Considerações finais: A evidência clínica disponível é proveniente de oito estudos observacionais do tipo antes e depois. A alfaepoetina pode ser um tratamento efetivo e seguro quando comparado ao cuidado-padrão para adultos com DF, mas a evidência é muito incerta. Na AE, a alfaepoetina associada ao cuidado padrão foi a alternativa dominante, promovendo redução de custos e um modesto benefício clínico. Quando considerada a eficácia de alfaepoetina em reduzir a necessidade de transfusão, a AIO sugeriu que a alfaepoetina pode promover economia de recursos no SUS.

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 ao SUS da alfaepoetina (rHuePO, eritropoietina humana recombinante) para adultos com doença falciforme, com comprometimento renal associado à piora do quadro de anemia. Discutiu-se a necessidade de estabelecer, no contexto da atualização do PCDT, critérios objetivos de declínio da função renal, queda de hemoglobina e níveis de eritropoetina endógena para compor critérios de uso do medicamento. Sugeriu-se o uso de critérios relativos, como queda de 25% ou mais na TFGe em relação ao valor basal. Ademais, frente às incertezas quanto às evidências de benefício, especialmente no longo prazo, recomendou-se que sejam definidos no PCDT da DF, além dos critérios para uso, critérios de interrupção do tratamento na ausência de benefício clínico.

Consulta pública: A consulta pública nº 56 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024 e recebeu uma contribuição técnico-científica e oito contribuições de experiência e opinião. A contribuição técnico-científica foi emitida pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), que se posicionou favoravelmente à incorporação, destacando que a tecnologia irá impactar positivamente a qualidade de vida dos pacientes,

possibilitando a redução das transfusões de hemácias e da quelação de ferro, e, conseqüentemente, reduzindo custos associados às complicações. Especialistas participantes do processo de atualização do PCDT da DF contribuíram apresentando critérios de uso e interrupção do tratamento, tendo em vista as discussões realizadas durante a reunião de apresentação da demanda. Em relação às contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião, observou-se que em uma delas havia um anexo, o qual, por se tratar de artigo científico, foi encaminhado para ser incorporado à análise das contribuições de natureza técnico-científica. Todas as contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, que foi favorável à incorporação da tecnologia avaliada. A eficácia da tecnologia, a melhora da qualidade de vida e a importância do acesso por meio do SUS foram mencionados como pontos a favor da incorporação. Como resultados positivos e facilidades da tecnologia em avaliação, foram mencionadas a eficácia do medicamento e a importância de estar disponível no SUS. Quanto aos efeitos negativos, ao lado da consideração da inexistência de efeitos negativos, foi mencionada a dificuldade de acesso ao medicamento.

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 alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 871/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União, nº 66, seção 1, página 109, em 05 de abril de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Preço unitário Cmed (PMVG 18%) - Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 1.000 UI: R\$ 39,53; Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 2.000 UI: R\$ 96,63; Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 3.000 UI: R\$ 155,26; Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 4.000 UI: R\$ 138,58; Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 10.000 UI: R\$ 445,37; Solução injetável - 1.000 UI: R\$ 56,09; Solução injetável - 2.000 UI: R\$ 90,64; Solução injetável - 3.000 UI: R\$ 106,04; Solução injetável - 4.000 UI: 153,55; Solução injetável - 10.000 UI: R\$ 397,17; Solução injetável – seringa preenchida 1.000 UI: R\$ 50,25; Solução injetável – seringa preenchida 2.000 UI: 52,28; Solução injetável – seringa preenchida 3.000 UI: R\$ 94,76; Solução injetável – seringa preenchida 4.000 UI (1mL): R\$ 181,21; Solução injetável – seringa preenchida 10.000 UI (1mL): R\$ 465,52 (Quadro 3).
Preço final para incorporação	Alfaepoetina 1.000 UI: R\$ 23,56; Alfaepoetina 2.000 UI: R\$ 9,39; Alfaepoetina 3.000 UI: R\$ 12,96; Alfaepoetina 4.000 UI: R\$ 10,55; Alfaepoetina 10.000 UI: R\$ 16,54 (Quadro 2).
Desconto sobre preço CMED	Não houve desconto
Custo de tratamento por paciente	R\$ 1.645,45/ano. Para o cálculo considerou-se o preço final para incorporação da apresentação de 4.000 UI (Quadro 2).

RCEI final	O tratamento com alfaepoetina foi dominante para os desfechos anos de vida ajustados pela qualidade e necessidade de transfusão (Tabela 6).
População estimada	2024: 4.899; 2025: 5.149; 2026: 5.399; 2027: 5.649; 2028: 5.899. (Tabela 8)
Impacto Orçamentário	2024: R\$ -5.665.548,00 e 2028: R\$ -34.109.026,00; impacto acumulado em cinco anos: R\$ -96.545.791,00. (Tabela 11)

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

As doenças falciformes (DF) representam um conjunto de condições genéticas e monogênicas, causadas por mutações no gene da globina beta, que levam à formação de hemoglobinas (Hb) anormais em substituição às normais (HbA)¹. Em situações específicas de desoxigenação, essas Hb alteradas são polimerizadas, causando a falcização das hemácias e desencadeando os processos fisiopatológicos que atingem diversos órgãos^{1,2}.

A DF é a hemoglobinopatia mais comum e uma das alterações genéticas mais frequentes no Brasil e no mundo. De acordo com o *Global Burden of Disease* (GBD), existem cerca de 3,2 milhões de pessoas com DF no mundo, ao passo que 176.000 mortes por complicações relacionadas à doença são estimadas, por ano³. No Brasil, segundo dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), nasceram 3,75 pessoas com DF por 10.000 nascidos vivos entre os anos de 2014 e 2020⁴. A taxa de mortalidade por DF no país foi estimada em 1,12 a cada 100.000 habitantes^{5,6}, ao passo que, entre os anos de 2000 a 2019, foram estimadas 2,422 mortes por DF em pessoas com menos de 20 anos de idade⁷. Além do impacto na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes, a doença está relacionada a uma alta carga econômica. Estima-se que, no Brasil, o custo total anual relacionado à DF seja de USD 413.639.180⁵.

A DF é monogênica resultante de uma variação específica (HbS) no gene da beta globina, HBB, que codifica a cadeia beta da hemoglobina (Hb). É um traço autossômico recessivo e, para que a doença se manifeste, é necessária a homozigose para HbS ou heterozigose composta para HbS e talassemia beta ou outra variante que interaja com HbS. A anemia falciforme é o termo utilizado para se referir aos pacientes com mutação homozigótica da globina beta-S, que resulta na formação da hemoglobina SS (HbSS), e é a forma mais comum da doença^{1,2}. Já a combinação da mutação S e outras mutações de beta-talassemia origina genótipos heterozigotos chamados de HbSbeta-tal e HbSbeta0. Pacientes HbSbeta0 apresentam curso clínico muito semelhante aos HbSS e, juntamente com outros genótipos mais raros com mutações presentes no mesmo alelo HBB ou heterozigotos compostos, como HbSO-Arab, HbSD-Punjab e HbSC-Harlem, compõem o grupo de maior gravidade de DF⁸. As pessoas heterozigotas apresentam apenas um gene mutado e produzem Hb normal (HbA) e HbS sendo, portanto, portadoras do traço falciforme – normalmente assintomáticas, mas não livres de complicações diversas⁹

As manifestações clínicas são multiformes, com destaque para a anemia hemolítica e vaso-oclusão, episódios agudos de dor ou dor crônica e isquemia ou infarto tecidual. O infarto esplênico causa hipoesplenismo precoce, com risco aumentado de infecções. Nos rins pode ocorrer infarto ou isquemia medular, com perda gradual das

funções glomerulares e tubular. A severidade das manifestações clínicas é bastante variável entre e intragenótipos, com maior gravidade associada aos genótipos HbSS e HbSbeta0.

Um dos primeiros sintomas da DF é a anemia hemolítica, e seu aparecimento, após os primeiros seis meses de vida, está relacionado à redução dos níveis de hemoglobina fetal (HbF). Nestes primeiros meses, a HbF é responsável por evitar a falcização das hemácias devido a sua alta afinidade pelo oxigênio¹⁰. Após o fenômeno de falcização, as hemácias apresentam tempo médio de vida reduzido quando comparado aos glóbulos vermelhos normais, e seu formato e rigidez provocam adesão, lesão e obstrução vascular associadas a episódios de dor, hipóxia nos tecidos, inflamação e ativação da coagulação².

Dentre as consequências de longo prazo da DF está a lesão e insuficiência de órgãos-alvo, destacando-se a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva, síndrome torácica-aguda, insuficiência renal e acidentes vasculares cerebrais². Estima-se que a falência de órgãos-alvo seja responsável por cerca de 18% das mortes entre pacientes com DF, predominantemente por insuficiência renal¹¹.

A nefropatia falciforme é uma complicação grave que evolui ao longo da vida e pode se apresentar de maneira assintomática ou como quadros de hiperfiltração glomerular, hematúria, proteinúria, necrose papilar, dificuldade de concentração urinária e estágios terminais da doença renal crônica (DRC)^{12,13}.

Como recomendação geral, há evidência de que a utilização de hidroxiureia, em doses adequadas para esta população, em crianças e adultos esteja relacionada à diminuição da hiperfiltração e albuminúria.

Em indivíduos com proteinúria e hipertensão a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina é uma opção terapêutica. Outras intervenções são utilizadas para a correção de problemas metabólicos; para diminuir a taxa de progressão da doença renal crônica e para tratar complicações da falência renal.

Indivíduos com doença renal em estágio terminal as intervenções indicadas são idênticas às preconizadas para a população em geral, principalmente, hemodiálise ou diálise peritoneal.

A DF causa anemia hemolítica crônica com diminuição dos níveis de eritropoetina e dos níveis basais de hemoglobina^{14,15}. Em indivíduos com DF e doença renal crônica que desenvolvem um quadro de piora da anemia, especialmente com decréscimo da taxa de reticulócitos, preconiza-se o uso dos agentes estimulantes da eritropoietina¹⁶.

4.2. A eritropoetina e a doença renal na DF

A hematopoiese, processo pelo qual são formadas as células do sangue, é regulado por diversos fatores humorais e endócrinos interdependentes. A eritropoetina (EPO) é um destes fatores: caracterizada como uma glicoproteína endógena que atua estimulando a proliferação, maturação e diferenciação de eritrócitos maduros a partir das células progenitoras eritroides¹⁷. A EPO é produzida no rim, regulada pelo nível de oxigenação dos tecidos, com estímulo em situações de hipóxia e anemia¹⁷.

Apesar de apresentar etiologia multifatorial, a anemia é uma complicação comum na DRC e está fortemente associada à redução progressiva dos níveis de EPO devido à lesão no órgão secretor^{14,15}.

Em pacientes com DF, as concentrações de EPO aumentam em resposta às quedas na concentração de hemoglobina, mas permanecem inferiores aos níveis observados em pessoas com anemia por outras etiologias^{18,19}. Além disso, estudos da história natural da doença com pacientes acima de 40 anos demonstraram uma correlação direta entre o nível de EPO, a concentração de Hb e o *clearance* de creatinina, sugerindo que a concentração de EPO está diretamente relacionada com a anemia nestas situações e é o fator limitante da produção de hemácias na DF com insuficiência renal, com implicações sobre o tratamento neste grupo de pacientes^{18,19}.

Em relação ao tratamento, há na diretriz clínica da doença cardiopulmonar e renal em pacientes com DF da *American Society of Hematology* (ASH) recomendação de uso dos agentes estimulantes da eritropoetina (AEE), dentre eles a alfaepoetina, associados à hidroxiureia (HU) em crianças e adultos que apresentam piora da anemia associada à DRC¹⁶. Entre esses indivíduos, estima-se que a doença renal em estágio terminal (ESRD) afete cerca de 4 a 18% dos adultos, que, entretanto, constituem uma pequena parcela da população com DRC por qualquer causa nesse estágio. Por isso, dados sobre o tratamento destes pacientes ainda é limitado e controverso, e as recomendações são baseadas em evidências de baixa qualidade^{12,20}.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1. Características gerais

A alfaepoetina, também conhecida como eritropoetina humana recombinante (rHuEPO, do inglês *recombinant human erythropoietin*) é obtida por tecnologia de DNA recombinante e contém uma sequência de aminoácidos idêntica à da EPO endógena. A alfaepoetina é produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO), nas quais o gene da EPO humana é inserido.

A alfaepoetina está incorporada ao SUS para o tratamento de anemia na doença renal crônica como previsto na Portaria nº 365, de 15 de fevereiro de 2017, por meio da qual se aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica. O medicamento está incorporado nas formas de pó para solução injetável e em solução injetável nas concentrações de 1.000; 2.000; 3.000; 4.000 e 10.000 UI.

O **Quadro 1** a seguir apresenta a ficha técnica da alfaepoetina, a qual possui indicação registrada em bula para tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica. Diversas apresentações estão registradas na Anvisa por diferentes fabricantes.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Alfaepoetina (eritropoetina humana recombinante)
Apresentação	A alfaepoetina está disponível nas apresentações de seringa preenchida e solução injetável em frasco-ampola ou pó liófilo em frascos-ampola acompanhados de ampola com diluente
Detentor do registro	Blau Farmacêutica S.A. Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA Chron Epigen Indústria E Comércio LTDA Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A
Fabricantes	Shandong Kexing Bioproducts Ltd Cilag AG / Ortho Biologics LLC Zelltek S/A / Blau Farmacêutica S.A. Shenyang Sunshine Pharmaceutical CO., LTD Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A / Bio Sidus S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica, em pacientes em diálise ou em fase prédiálise. Também é indicada no tratamento de anemia associada ao câncer e utilização de quimioterápicos (nefrotóxico ou mielossupressor), anemia em pacientes HIV-positivos submetidos a tratamento com AZT, em procedimentos pré e perioperatórios e em doenças crônico-degenerativas.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com DF com comprometimento renal e piora do quadro de anemia.
Posologia e forma de administração	As vias de administração são subcutâneas ou intravenosas. Dose inicial: Por via intravenosa ou subcutânea a dose recomendada varia entre 20 a 50UI/kg três vezes por semana. Dose de manutenção: A dose média recomendada varia entre 60-100UI/kg por semana, dividida em 2 a 3 doses.

Fonte: Bula do medicamento alfaepoetina, Blau Farmacêutica S.A (2018), registrada na Anvisa²¹.

Contraindicações e advertências: Por se tratar de um produto biológico, a administração parenteral deve ser cuidadosa e devem ser tomadas as devidas precauções em caso de alergia ou reação inesperada²¹.

Antes e durante o tratamento com o produto, deve-se avaliar o status de ferro corporal. Todos os pacientes requererão suplemento de ferro para uma eritropoiese efetiva²¹.

A segurança e eficácia da alfaepoetina em pacientes pediátricos com menos de 1 mês de idade não está estabelecida²¹.

Eventos adversos: Os principais eventos adversos reportados em bula em pacientes com insuficiência renal crônica foram: hipertensão, convulsões e eventos trombóticos. Reações muito raras reportadas foram: aplasia pura de células vermelhas, tromboflebite migratória, trombose microvascular, embolia pulmonar, trombose da artéria da retina²¹.

A alfaepoetina é fornecida em frascos-ampola de uso único e a parte não utilizada deve ser descartada imediatamente²¹.

5.2. Preços e custos da tecnologia

O preço da alfaepoetina e suas respectivas apresentações foram obtidos a partir da relação das aquisições realizadas e informadas pela Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SECTICS/MS) no período de 2018 a 2022. A partir dos dados fornecidos, foram estimados os valores unitários por apresentação por meio da média ponderada pelo quantitativo adquirido.

De acordo com os especialistas consultados durante a avaliação da tecnologia, a dose média recomendada de alfaepoetina é de 4.000 UI três vezes por semana (12.000 UI por semana). Assim, para cada aplicação, são necessários quatro frascos da apresentação de 1.000 UI/mL, dois frascos da apresentação de 2.000 UI/mL ou 3.000 UI/mL, e um frasco da apresentação de 4.000 UI/mL ou 10.000 UI/mL.

O **Quadro 2** a seguir sumariza os preços da alfaepoetina nas diferentes apresentações.

De forma complementar foram realizadas buscas na lista de preços da Cmed para extração do preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS de 18% e os resultados foram apresentados no **Quadro 3**. Foram extraídos os preços das apresentações com concentrações de 1.000 UI; 2.000 UI; 3.000 UI; 4.000 UI e 10.000 UI em pó para solução injetável e solução injetável como já constante na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2022 (Rename).

Quadro 2. Preço das apresentações de alfaepoetina.

Medicamento	Quantidade por ano ¹	Valor unitário ²	Custo do tratamento anual ³
Alfaepoetina 1.000 UI	624	R\$23,56	R\$ 14.699,74
Alfaepoetina 2.000 UI	312	R\$9,39	R\$ 2.930,32
Alfaepoetina 3.000 UI	312	R\$12,96	R\$ 4.044,96
Alfaepoetina 4.000 UI	156	R\$10,55	R\$ 1.645,45
Alfaepoetina 10.000 UI	156	R\$16,54	R\$ 2.579,86

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** ¹ Quantidade de frascos necessárias para administração de 4.000 UI três vezes por semana (12.000 UI por semana em três aplicações), durante 52 semanas (uso contínuo, um ano). ² Média ponderada pelo quantitativo da aquisição informado pelo CGCEAF; ³ Não considerado aproveitamento de dose, uma vez que é recomendado pelos fabricantes o descarte de qualquer sobra²¹

Quadro 3 - Preços máximos de venda ao governo (PMVG) com ICMS 18% para as apresentações de alfaepoetina registradas no Brasil.

Apresentação	Preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS 18% (média – valor unitário) (R\$)	Quantidade por ano (em frascos) ¹	Custo do tratamento anual (R\$)
Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 1.000 UI	39,53	624	24.666,72
Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 2.000 UI	96,63	312	30.148,56
Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 3.000 UI	155,26	312	48.441,12
Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 4.000 UI	138,58	156	21.618,48
Pó liofilizado para solução injetável – frasco ampola 10.000 UI	445,37	156	69.477,72
Solução injetável - 1.000 UI	56,09	624	35.000,16
Solução injetável – seringa preenchida 1.000 UI	50,25	624	31.356,00
Solução injetável - 2.000 UI	90,64	312	28.279,68
Solução injetável – seringa preenchida - 2.000 UI	52,28	312	16.311,36
Solução injetável – 3.000 UI	106,04	312	33.084,48
Solução injetável - seringa preenchida - 3.000 UI	94,76	312	29.565,12
Solução injetável – 4.000 UI	153,55	156	23.953,80
Solução injetável - seringa preenchida -4.000 UI	130,49 (0,4 mL); 84,77 (0,5 mL); 181,21 (1 mL)	156	28.268,76*
Solução injetável – 10.000 UI	397,17	156	61.958,52
Solução injetável – seringa preenchida -10.000 UI	88,00 (0,3 mL); 134,98 (0,4 mL); 465,52 (1 mL)	156	72.621,12*

Fonte: tabela Cmed. **Legenda:** ¹ Quantidade de frascos necessárias para administração de 4.000 UI três vezes por semana (12.000 UI por semana em três aplicações), durante 52 semanas (uso contínuo, um ano). * Valor referente ao uso da seringa preenchida de 1 mL.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foi conduzida busca estruturada na literatura médica, balizada pela pergunta de pesquisa apresentada abaixo segundo a estratégia PICO (**Quadro 4**). Pergunta de pesquisa: “*alfaepoetina + cuidado-padrão comparado ao cuidado-padrão, é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de adultos com DF, apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina?*”

Quadro 4. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).

População	Adultos com doença falciforme, <u>apresentando declínio da função renal</u> e piora dos níveis de hemoglobina
Intervenção	Alfaepoetina (eritropoietina humana recombinante) + cuidado-padrão
Comparador	Cuidado Padrão (transfusões sanguíneas regulares e/ou hidroxiureia)
Outcomes (desfechos)	Primários (críticos): Necessidade de transfusão sanguínea; Concentração de hemoglobina. Secundários (importantes): Níveis de hemoglobina fetal; Crises vaso-oclusivas; Tromboembolismo venoso; Eventos adversos graves.
Study type (tipo de estudo)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos ou não comparativos

Fonte: elaboração própria.

A partir da estratégia de busca elaborada (**Apêndice 1**), foram recuperadas 623 publicações, das quais se incluíram oito estudos observacionais sem grupo comparador, do tipo antes e depois. O processo de seleção dos estudos, bem como a lista dos que foram excluídos na fase de elegibilidade com os respectivos motivos de exclusão estão descritos no **Apêndice 2**.

6.1. Caracterização dos estudos incluídos

Os estudos observacionais incluídos reportaram o acompanhamento de pacientes com DF que utilizaram diferentes esquemas terapêuticos de alfaepoetina, associado ou não à HU ou à suplementação com sulfato ferroso. Apenas os estudos de Little *et al.*, (2006)²² e Han *et al.*, (2018)²³ reportaram grupos de pacientes em diferentes esquemas terapêuticos com e sem a associação com HU. Nestes estudos, foram avaliados os agentes estimulantes da eritropoetina (ESA) e, por isso, os pacientes utilizaram alfaepoetina ou darbepoetina^{22,23}. A maior parte dos estudos (n=7) não apresentou grupo comparador, e reportaram os resultados comparando as diferenças entre os níveis de parâmetros hematológicos na linha de base (início ou antes do tratamento) e depois do

tratamento. Apenas os estudos de Han *et al.*, (2018)²³ Little *et al.*, (2006)²² reportaram resultados de antes e depois para três grupos de pacientes de acordo com uma classificação de risco, doença renal e tratamento recebido. A maior parte dos estudos teve como desfecho principal alterações na concentração de Hb e nos níveis percentuais de Hb-F.

Quanto à população, foram incluídos, majoritariamente, adultos de ambos os sexos diagnosticados com as formas HbSS ou HbSbeta0, com algum grau de comprometimento renal. Abaixo serão descritos em detalhes os três maiores estudos da série com resultados da avaliação de cerca de 64 adultos.

No primeiro estudo, Little *et al.*, 2006, foram avaliados retrospectivamente 13 adultos (HbSS, n=12; HbSC, n=1) com média de idade de 51 anos, hipertensão pulmonar e taxa mediana de filtração glomerular estimada (TFGe) na linha de base de 69 mL/min/1,73 m² (ESRD a 128). Para a instituição de tratamentos com eritropoietina recombinante ou darbopoetina por 16 meses foram compostos três grupos: **A.** Um grupo com intolerância à hidroxiureia (n=5; mediana TFGe= 73 mL/min/1,73 m²); **B.** Um grupo com insuficiência renal recebeu o tratamento em associação à hidroxiureia (n=5; mediana TFGe= 61 mL/min/1,73 m²) e **C.** Um grupo com três indivíduos: 1º com doença renal crônica e anemia sintomática progressiva; 2º em transfusão e histórico de baixa tolerância a tratamento com hidroxiureia e 3º com anemia severa (Hb 3,9 g/dL).

No estudo do grupo de Ferreira (2019) foram avaliados retrospectivamente 19 adultos de ambos os sexos com mediana de idade de 43 anos (amplitude 25 a 53 anos); diagnosticados com DF (HbSS ou HbSbeta0) em tratamento por 1 ano com eritropetina (30.000 a 40.000 UI/semana) e hidroxiureia (dose média diária de 1g). No período estudado, a taxa de filtração glomerular mediana para o grupo era de 63 mL/min/1,73 m² (amplitude 36 a 124).

O grupo de Han (2017) avaliou de forma retrospectiva 32 adultos com DF (HbSS ou HbSbeta0) que receberam pelo menos 24 doses de eritropoietina ou 12 doses de darbepoetina no período de um ano. Para a análise os participantes foram divididos em 4 grupos: 1. Receberam tratamento com agentes estimulantes de eritropoiese (ESA) (mediana TFGe 78 mL/min/1,73 m² (22 a 162)); 2. Receberam tratamento com ESA e hidroxiureia (mediana TFGe 122 mL/min/1,73 m² (49 a 164)); 3. Receberam tratamento com hidroxiureia (mediana TFGe 82 mL/min/1,73 m² (37 a 180)) 4. Receberam tratamento com ESA, enquanto já eram tratados com hidroxiureia de forma contínua (mediana TFGe 89 mL/min/1,73 m² (115 a 158)). O estudo apresentou um modelo multivariado para a mudança na concentração de Hb em pacientes tratados com alfaepoetina e/ou HU.

Os outros cinco estudos incluídos são pequenos e ao total se referem à avaliação de cerca de 26 indivíduos com DF em uso de ESA, aproximadamente 5 participantes por

estudo. Entre esses, no estudo de Bourantas *et al.*, 1996, foi avaliado o efeito do tratamento em gestantes.

Em nenhum dos estudos maiores foram apresentados os níveis séricos de ferritina e transferrina dos participantes antes do início do tratamento com ESA ou mesmo se foi necessária a reposição de ferro antes ou durante o tratamento. A suplementação com sulfato ferroso foi mencionada em estudos pequenos.

O **Apêndice 3** apresenta as principais características dos estudos observacionais e dos pacientes incluídos.

Estudos em andamento identificados

Adicionalmente, foi identificado no site ClinicalTrials.gov um estudo registrado em 2022, para avaliação da eficácia e segurança da HU associada à alfaepoetina para tratamento da anemia em pacientes com DF (ACHiEvE-SCD, NCT05451940). O estudo registrado é de fase I e II, sem grupo comparador, e são estimados 25 pacientes. O desfecho primário de eficácia é a resposta nos níveis de Hb, definida como um aumento de Hb $\geq 1,0$ g/dL em 12 semanas em comparação com a linha de base. No momento da consulta, o estudo encontrava-se na fase de “ainda não recrutando”, com previsão de início em maio de 2023. A data de conclusão primária é novembro de 2024²⁴.

6.2. Efeitos desejáveis da tecnologia

Concentração de hemoglobina (Hb)

Nos três principais estudos os participantes haviam sido tratados com alfaepoetina (eritropoietina recombinante), nas doses medianas de 587; 611 ou 873 U/Kg, no estudo do grupo de Little (2006); >963 ou >583 U/Kg no estudo do grupo de Han (2017) e nas doses de 30.000 a 40.000 UI por semana no estudo de Ferreira *et al.*, 2019. Nos estudos de Han e Little um quantitativo pequeno dos participantes foi tratado com darbepoetina, uma forma de liberação prolongada.

Nos três estudos foram publicados resultados referentes a tratamentos com ESA em associação ou não a hidroxiureia por aproximadamente 1 ano.

O grupo de Little relatou o resultado da variação das medianas da hemoglobina total calculadas antes e após o tratamento com ESA para 9 dos 13 participantes do estudo. A mediana na linha de base era de 6,4 g/dL (4,7 a 8,6) e após tratamento de 8,5 g/dL (6,7 a 11,5). Os autores não apresentaram resultados de tratamento estatístico dos dados.

No estudo de Ferreira observou-se um aumento estatisticamente significativo da concentração de hemoglobina após 3, 6 e 12 meses de tratamento com alfaepoetina e

hidroxiureia (em média 1g por dia). Registrou-se na linha de base a concentração mediana de 6,8 g/dL (5,0 a 8,1) e depois as concentrações medianas de 7,9 g/dL (4,2 a 14,0; p=0,003) após 3 meses; de 8,1 g/dL (6,1 a 10,4; p<0,001) após 6 meses e de 8,0 g/dL (5,5 a 11,3; p<0,001) após 1 ano.

No estudo de Han *et al.*, 2017 identificou-se uma associação positiva entre o tratamento com ESA e o aumento na concentração de hemoglobina após ajuste para idade, doença renal crônica e tratamento com hidroxiureia ($\beta = 0,64$, IC 95% 0,05–1,22; p=0,035).

Tabela 1. Resultados para desfechos relativos à concentração de Hb nos pacientes com DF.

Estudo	Hb (g/dL)		Alteração % Hb	Valor de p reportado com relação à linha de base
	Antes do tratamento	Após o tratamento		
Ferreira et al, 2019 ²⁵ mediana (mínimo-máximo)	6,8 (5,0-8,1)	8,0 (5,5-11,3)	17,6	p<0,001
Little et al, 2006 ²² mediana (mínimo-máximo)	6,4 (4,7-8,6)	8,5 (6,7-11,5)	32,8	Não apresentado.
	6,2 (4,7-6,7)*	8,0 (6,7-11,5)*	29,0*	Não apresentado.
el-Hazmi et al, 1995a ²⁶ media ± DP	HbSS: 8,4 ± 1,4	HbSS: 10,1 ± 1,1	20,2	p<0,05
	HbSbeta0: 7,5 ± 0,7	HbSbeta0: 7,8 ± 1,1	4,0	p<0,05
el-Hazmi et al, 1995b ²⁷ media ± DP	8,9 ± 1,3	10,0 ± 1,2	12,4	Não apresentado.
Estudo	Resultados reportados			
Han et al, 2018 ²³	O uso de ESA apresentou uma associação com o aumento da Hb ($\beta = 0,64$, IC95% 0,05–1,22; p=0,035)**			
Bourantas et al, 1996 ²⁸	Leve resposta nos níveis de Hb.			
Bourantas et al, 1994 ²⁹	Aumento moderado dos níveis de Hb nos três meses do estudo.			

Fonte: elaboração própria

*Resultados para quatro pacientes alocados no Grupo B que apresentavam TFG <80mL/min na linha de base e receberam alfaepoetina + HU.

** Resultados do modelo de regressão linear múltipla ajustado para idade, DRC avançada e uso de HU.

Necessidade de transfusões sanguíneas

No estudo do grupo de Ferreira, considerando 11 dos 19 participantes, a mediana do volume de célula vermelhas transfundido no período de 6 a 12 meses antes do início do tratamento com alfaepoetina era de 21,6 mL/Kg (8,5 a 49,0). No período de 6 a 12 meses durante o tratamento com alfaepoetina a mediana do volume registrado foi de 0 mL/Kg (0 a 48,8) (P=0,054).

Em estudos menores como os de Bourantas *et al.*, 1996 e el-Hazmi *et al.*, 1995a mencionou-se que houve uma suposta diminuição na necessidade de transfusões.

Níveis de hemoglobina F (HbF) e tratamento com hidroxiureia

O aumento da hemoglobina fetal (HbF) constitui um fator de bom prognóstico na doença falciforme, uma vez que contribui para a inibição da polimerização da desoxi-HbS e da falcização do eritrócito. A HbF está presente em um número restrito de hemácias, as células F.

No estudo do grupo de Little (2006), observou-se, a partir de dados de 9 indivíduos, que a mediana da concentração de HbF partiu de 5% (1,6 a 14%) antes do tratamento com ESA para 13,5% (3,1 a 21%) após 1 ano de tratamento. No mesmo período o quantitativo de células F partiu de uma mediana de 22% (13 a 66%) para 47,5% (24 a 75%).

Nesse período posterior à introdução de ESA relatou-se um aumento da tolerabilidade à hidroxiureia, com possibilidade da introdução do tratamento ou aumento da dose desse medicamento em alguns casos. Essa intensificação do uso de hidroxiureia pode estar associada à tendência de aumento da concentração de HbF observada durante o período avaliado.

Entretanto, essa tendência de aumento também foi observada no estudo do grupo de Ferreira (2019), no qual foram avaliados os dados de indivíduos que faziam o uso regular de hidroxiureia. Uma variação positiva estatisticamente significativa foi observada após 1 ano de tratamento com alfaepoetina (de 8,2% (0,9 a 36,0%) para 13,6% (2,1 a 31,2%); $p=0,022$), mas não após 3 ou 6 meses.

Em nenhum desses estudos divulgou-se os níveis séricos de ferritina e transferrina dos participantes antes do início do tratamento com ESA. Somente em estudos pequenos mencionou-se que houve reposição com sulfato ferroso durante o tratamento com esses medicamentos. No estudo do grupo de Little mencionou-se, com resultado de revisão da literatura, que a suplementação com ferro pode estar relacionada ao aumento do número de reticulócitos e da concentração de HbF.

Tabela 2. Resultados para desfechos relativos aos níveis de Hb-F nos pacientes com DF.

Estudo	Hb-F (%)		Diferença em Hb-F	Valor de p reportado com relação à linha de base
	Antes do tratamento	Após o tratamento		
Ferreira et al, 2019 ²⁵ mediana (mínimo-máximo)	8,2 (0,9-36,0)	13,6 (2,1-31,2)	5,4	$p=0,022$
Little et al, 2006 ²²	5 (1,6-14)	13,5 (3,1-21)	8,5	Não apresentado.

Estudo	Resultados reportados			
Bourantas et al, 1996 ²⁸	Aumento da Hb-F de 1,5 a 2 vezes acima dos valores basais			
Bourantas et al, 1994 ²⁹	Aumento de 1,25 a 12 vezes nos níveis de Hb-F quando comparados aos valores basais. A suspensão da alfaepoetina resultou em queda gradual da Hb-F aos níveis iniciais em um período de 50-60 dias.			

Fonte: elaboração própria

6.3. Efeitos indesejáveis da tecnologia

A ocorrência de crises vaso-oclusivas (CVO) e tromboembolismo venoso (TEV) foram reportadas como desfechos de segurança por cinco estudos incluídos devido à preocupação com o aumento destes eventos em decorrência da elevação dos níveis de Hb e HbS²².

Crises vaso-oclusivas (CVO)

No estudo de Han e colaboradores (2018) foram realizadas duas análises, uma em uma coorte retrospectiva ao longo de um ano e outra em base de dados de ocorrências médicas (2009 a 2014). Na primeira análise os autores não observaram aumento nas taxas de crises vaso oclusivas para as quais foi necessária intervenção médica quando compararam os períodos anterior e posterior ao seguimento de um ano de tratamento. Na sistematização das informações extraídas da base de dados o resultado se mantém, com ausência de diferença entre os períodos anterior e posterior ao tratamento de um ano com alfaepoetina (ano anterior – mediana de 1 crise por ano, amplitude 0–36/ano; posterior ao tratamento de um ano – mediana de 1/ano, amplitude 0–42/ano).

Essa tendência se manteve no estudo de Ferreira e colaboradores (2019) quando se compararam os períodos anterior e posterior ao tratamento de um ano com ESA e hidroxiureia.

Em outros dois estudos menores reportou-se manutenção das taxas de CVO²⁹ ou redução significativa da frequência de CVO após o uso de alfaepoetina²⁶.

Tromboembolismo venoso

Nos estudos dos grupos de Han e Ferreira não se observou aumento da taxa de TEV^{23,25}, após o período de um ano de tratamento em relação ao ano anterior.

Incidência de eventos adversos graves

Reportou-se em um estudo reportou um caso que evoluiu para insuficiência hepática cujos achados clínicos indicaram a possibilidade de que a alfaepoetina possa ter contribuído para a falcização intra-hepática e consequente necrose hepática²⁹. Não foram reportados outros eventos adversos graves ou outras alterações clínicas importantes relacionadas ao uso de alfaepoetina.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Estudos sem braço comparador – ou seja, *single arm* – ainda não possuem uma ferramenta específica para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés validada recomendada pela colaboração *Cochrane* ou pelas Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde³¹. Por isso, partiu-se da premissa de que estes estudos apresentam alto risco de viés.

A avaliação da qualidade da evidência, realizada por meio da ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) resultou em certeza na evidência muito baixa para todos os desfechos críticos e importantes avaliados neste PTC.

Os principais motivos para rebaixamento da qualidade da evidência foram graves preocupações relacionadas ao **alto risco de viés dos estudos, e imprecisão**. Mais detalhes da avaliação da certeza da evidência para alfaepoetina associada ao cuidado padrão para pacientes adultos com DF pode ser vista no **Quadro 5**.

Quadro 5 - Análise da qualidade da evidência para a comparação de alfaepoetina versus cuidado padrão para tratamento de adultos com DF, declínio da função renal e piora nos níveis de Hb.

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Concentração de hemoglobina (avaliado com: Diferença percentual entre as médias de Hb antes e depois do tratamento)									
7	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	A variação percentual da concentração média de Hb foi de 4 a 32,8% comparado à linha de base	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Necessidade de transfusão									
3	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Os três estudos reportaram qualitativamente que houve redução na necessidade de transfusões sanguíneas após o uso de alfaepoetina.	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Níveis de Hb-F (avaliado com: Diferença entre a Hb-F antes e depois do tratamento)									
7	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	As diferenças entre os níveis percentuais de Hb-F antes e depois do tratamento variaram de 5,2 a 17,1%.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Crises vaso-oclusivas									
4	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Não houve aumento nas taxas de CVO. Um estudo reportou que a frequência de CVO reduziu significativamente após o uso de alfaepoetina.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Tromboembolismo venoso									

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Não houve aumento nas taxas de TEV.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

Eventos adversos graves

2	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Um paciente apresentou insuficiência hepática provavelmente relacionada ao uso de alfaepoetina. Não foram reportados outros eventos adversos graves ou outras alterações clínicas importantes relacionadas ao uso de alfaepoetina	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	---------------------	------------

CVO: crises vaso-oclusivas; Hb: hemoglobina; Hb-F: hemoglobina fetal; TEV: tromboembolismo venoso.

Explicações

a. O risco de viés foi considerado alto para os estudos observacionais, principalmente pela ausência de grupo comparador e presença de fatores confundidores não considerados nas análises dos dados.

b. Pequeno tamanho amostral dos estudos e os resultados de desfechos contínuos demonstravam grande amplitude do intervalo mínimo-máximo (não foram estimados os intervalos de confiança de 95%) e não é possível estimar o tamanho ótimo da informação a partir do relato qualitativo dos desfechos dicotômicos.

8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

De acordo com as evidências encontradas, não se sabe se a alfaepoetina pode ser um tratamento efetivo e seguro para pacientes adultos com DF em comparação com o cuidado-padrão. A certeza na evidência é muito baixa para todos os desfechos apresentados.

Outras questões que devem ser consideradas relacionam-se aos critérios de seleção de pacientes para receber o tratamento com alfaepoetina dada a exigência de avaliação prévia dos níveis de ferritina e transferrina dos pacientes e, devido o tempo longo de tratamento e as altas doses de alfaepoetina demandados, a necessidade de avaliação do prognóstico dos pacientes, considerando a presença e a gravidade de comorbidades.

9. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental do uso da alfaepoetina + cuidado-padrão comparado ao cuidado padrão para tratamento da doença falciforme em pacientes adultos apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina (Hb). Para a análise foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) no software Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS)³².

Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022*³³ e os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro 6**.

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com doença falciforme, apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Alfaepoetina (eritropoietina humana recombinante) + cuidado-padrão
Comparador	Cuidado-padrão (transfusões regulares, hidroxiureia e ácido fólico)
Horizonte temporal	Um ano
Medidas de efetividade	Necessidade de transfusões sanguíneas Ano de vida ajustado pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística multivariada (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria

9.1. Métodos

Racional e descrição do modelo

Adultos com DF que estão recebendo cuidado padrão e apresentam declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina são indicados a receberem transfusões sanguíneas de concentrados de hemácias, a fim de normalizar os parâmetros sanguíneos e os sintomas da anemia aguda³⁴. As transfusões sanguíneas por sua vez estão relacionadas a possíveis complicações e altos custos, principalmente relacionados ao acúmulo de ferro no organismo e à necessidade de introduzir terapia de quelação de ferro. Estudos estimam que pacientes que precisam de transfusões sanguíneas apresentam menores escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)³⁵.

O impacto da alfaepoetina na redução da necessidade de transfusões sanguíneas – desfecho primário – foi reportado sem dados quantitativos e para uma amostra pequena de pacientes^{25,26,28}, o que inviabiliza a construção de um modelo de custo-efetividade com base neste desfecho.

Todavia, a elevação e normalização dos níveis de Hb pelo uso de alfaepoetina pode reduzir a necessidade de concentrado de hemácias. Dessa forma, nesta avaliação econômica, considerou-se que o principal benefício da alfaepoetina no curto prazo para a população em estudo seria elevar os níveis de Hb o que, conseqüentemente, resultaria na revisão da necessidade das transfusões sanguíneas regulares.

Apesar de se tratar de uma doença com consequências crônicas e com quadros agudos e recorrentes (como as crises vaso-oclusivas), optou-se por um modelo simples do tipo árvore de decisão devido às limitações nas evidências disponíveis quanto ao uso de alfaepoetina no longo prazo e aos resultados em outros desfechos relevantes em DF, como redução de crises ou aumento na sobrevivência. A **Figura 1** a seguir apresenta a árvore de decisão elaborada.

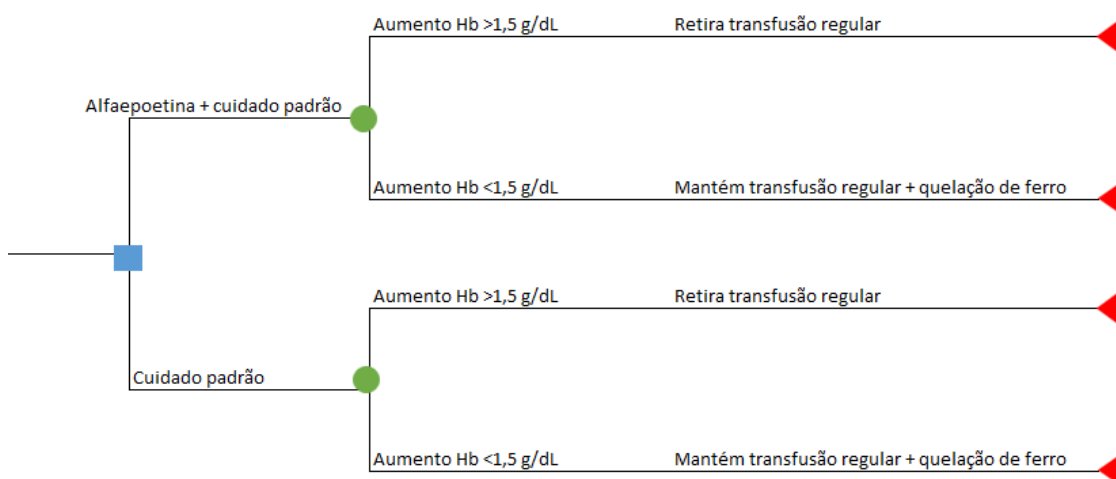


Figura 1. Modelo de árvore de decisão elaborado.

Os pacientes com declínio da função renal e piora dos níveis de Hb entram no modelo com indicação de receber transfusões sanguíneas regulares. Pacientes que seguem para o braço da alfaepoetina + cuidado padrão tem uma probabilidade de apresentar boa resposta ao tratamento em termos de elevação dos níveis de Hb, não sendo mais necessária as transfusões de concentrado de hemácias. Pacientes no braço do cuidado padrão e pacientes do braço alfaepoetina + cuidado padrão que não apresentam resposta ao tratamento com alfaepoetina permanecem com indicação de realizarem transfusões regulares.

População de estudo

A população considerada como base nesta avaliação econômica foram pacientes adultos diagnosticados com DF, em uso de cuidado padrão que estejam apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina. As características da população desta avaliação econômica, bem como os demais parâmetros e resultados de efetividade aplicados a este modelo, foram extraídas do estudo observacional de Ferreira et al (2019)²⁵. Este estudo foi identificado durante a revisão da literatura sobre eficácia, efetividade e segurança da alfaepoetina, apresentado no Material Suplementar 1, e foi

escolhido por apresentar resultados relativamente recentes de pacientes brasileiros, passíveis de extração para o modelo.

A idade no início do modelo foi de 43 anos, sendo está a idade mediana dos pacientes avaliados em Ferreira et al. (2019) (variação 25 a 53 anos de idade). A maior parte (89,5%) dos pacientes apresentava genótipo de HbSS e a mediana de Hb antes do tratamento com alfaepoetina era de 6,8 (variação de 5,0 a 8,1) g/dL²⁵.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS de forma tripartite. Sendo assim, os custos foram baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP) e no Banco de Preços em Saúde.

Considerando que os valores disponíveis no SIGTAP consideram apenas os custos federais, foi apresentada uma análise de sensibilidade aplicando aos custos extraídos do SIGTAP um fator de correção (2,8)³⁶. Estes resultados estão apresentados no **Apêndice 4**.

Intervenção e comparador

A intervenção é a alfaepoetina, também conhecida como eritropoetina humana recombinante, associada ao cuidado padrão. Para esta análise, assumiu-se a posologia de 12.000 UI de alfaepoetina por semana, divididos em três doses semanais (4.000 UI por aplicação), conforme informado por especialistas, totalizando 156 aplicações por ano. Para o caso base, foi escolhida a apresentação de alfaepoetina 4.000 UI/mL, uma vez que, de acordo com os dados de reportados pelo CGCEAF, é a apresentação com maior volume de aquisição. Além disso, representa melhor custo e menor desperdício de doses considerando a posologia adotada.

O cuidado padrão foi definido como hidroxureia (HU), ácido fólico e transfusões sanguíneas.

O comparador desta análise é o cuidado padrão com HU, transfusões de concentrado de hemácias e ácido fólico. Assumiu-se como premissa que todos os pacientes iniciaram no modelo com indicação de uso de transfusões, já que esta é a conduta recomendada para pacientes que apresentam quedas bruscas na Hb basal e anemia sintomática^{34,37,38}.

Horizonte temporal e taxa de desconto

Apesar de a DF ser uma condição crônica e com complicações de longo prazo, a definição do horizonte temporal para esta análise foi limitada pelas evidências de efetividade disponíveis. Assim, considerando o estudo observacional de Ferreira et al

(2019)²⁵, que reportou resultados do uso da alfaepoetina em 12 meses, a avaliação econômica considerou um horizonte temporal de igual período.

Considerou-se ainda que extrapolações destes resultados para horizontes temporais mais longos inseririam grandes incertezas ao modelo econômico, já que não foram recuperados estudos que demonstrassem a eficácia, efetividade e segurança da alfaepoetina no longo prazo.

Dado o curto horizonte temporal, não foram aplicadas taxas de desconto para custos ou desfechos³².

Desfechos em saúde

Custos diretos totais e a efetividade em termos de necessidade de transfusão e ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) foram os desfechos dessa análise.

Assumiu-se que, em pacientes com as características descritas anteriormente, o uso regular das transfusões sanguíneas de concentrados de hemácias poderia ser suspenso caso o paciente apresentasse elevação clinicamente relevante nos níveis de Hb. O estudo de Ferreira et al (2019)²⁵ foi selecionado para alimentar os parâmetros de efetividade desta avaliação por ter reportado a proporção de pacientes que apresentou resposta satisfatória nos níveis de Hb após o uso de alfaepoetina, permitindo a construção do modelo de árvore de decisão. No estudo, os pacientes foram categorizados em três grupos de acordo com a resposta ao tratamento mensurada pelo aumento nos níveis de Hb, sendo:

- Bons respondedores: aqueles que apresentaram aumento maior que 1,5 g/dL;
- Respondedores parciais: aqueles que apresentaram aumento entre 0,5 e 1,5 g/dL; e
- Não respondedores: aqueles que apresentaram aumento menor que 0,5 g/dL nos níveis de Hb.

Como apresentado no modelo conceitual (Figura 1), nesta análise foram consideradas duas possibilidades de resposta: bons respondedores (aumento clinicamente relevante da Hb) *versus* os demais pacientes (respondedores parciais e não respondedores). Para a análise de sensibilidade determinística, os limites inferior e superior considerados são os valores do intervalo de confiança de 95% obtido pelo método *Wilson score*³⁹. A distribuição Beta foi utilizada para a análise de sensibilidade probabilística (*probabilistic sensitivity analysis* - PSA). A proporção de resultados está apresentada na **Tabela 3**.

Tabela 3. Proporção de resultados obtidos com o uso de alfaepoetina.

Parâmetros	Valor utilizado	Limite inferior	Limite Superior	Distribuição (alfa-beta)
Aumento na Hb >1,5 g/dL	36,8%	19,1%	59,0%	Beta (7,00-12,00)
Aumento na Hb <1,5 g/dL	63,2%	_*	_*	_*

Fonte: elaboração própria. Referência: Ferreira et al (2019)²⁵

* Valores não representados pois variam de forma complementar ao parâmetro de aumento na Hb >1,5 g/dL.

Considerou-se que pacientes com DF que necessitam frequentemente de transfusões apresentam qualidade de vida diferente daqueles que conseguem manter os níveis de Hb normalizados sem esse tipo de intervenção³⁵. O estudo de Luzinete et al (2018)³⁵ apresentou uma revisão integrativa de estudos publicados sobre a qualidade de vida em adultos com DF. Os autores identificaram 22 artigos que usaram diferentes instrumentos para avaliar a QVRS. Destes, foi identificado um estudo observacional transversal que reportou a qualidade de vida pelo instrumento SF-36 (*36-Item Short-Form Health Survey*), de adultos com DF na Arábia Saudita. Este estudo foi escolhido para alimentar o modelo em termos de QVRS, pois foi o único que reportou dados estratificados para pacientes com e sem necessidade de transfusões sanguíneas.

Foram identificados estudos que reportaram a qualidade de vida em brasileiros com DF, porém, um estudo utilizou o instrumento WHOQOL-BREF e os demais não reportaram valores estratificados por necessidade de transfusões sanguíneas e por isso, os dados não puderam ser utilizados nesta avaliação.

Os valores de qualidade de vida por domínio do SF-36 para pacientes com e sem histórico de transfusão estão especificados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Valores médios (DP) das pontuações por domínio do SF-36.

Parâmetros	DF com histórico de transfusão (n=554)	DF sem histórico de transfusão (n=59)
Capacidade funcional	53,7 (22,8)	61,7 (25,1)
Limitação por aspectos físicos	33,6 (35,4)	47,9 (37,1)
Aspectos emocionais	37,9 (40)	50,2 (41,5)
Vitalidade	46,6 (18,5)	53,3 (21,1)
Saúde mental	58,5 (19,5)	62,8 (18,7)
Aspectos sociais	57,7 (24,6)	69,6 (24,1)
Dor	45,8 (27,2)	59 (28,2)
Estado geral de saúde	46,7 (15,5)	53,2 (15,4)

Fonte: Extraído de Ahmed et al, 2015⁴⁰.

Legenda: DF: Doença falciforme.

A partir das pontuações médias publicadas das oito dimensões do instrumento SF-36, estimou-se a pontuação média do índice baseado em preferência EQ-5D (utilidade) a partir da regressão desenvolvida e publicada por Ara e Brazier (2008)⁴¹. Apesar de não representar a prática ideal a partir de dados nacionais, a transferabilidade de dados de qualidade de vida por *mapping* a partir de outros instrumentos é uma das estratégias previstas pelo Ministério da Saúde para construção de avaliações econômicas⁴². Assim, estimar os índices de utilidade baseados em preferências a partir de um instrumento de QV genérico, como o SF-36, permite a avaliação dos impactos da tecnologia em questão na QVRS em um cenário de escassez de dados e evidências mais adequadas. A regressão aplicada está representada na fórmula a seguir.

$$EQ\ 5D = 0,03256 + 0,0037 * CP + 0,0011 * AS - 0,00024 * LF + 0,00024 * AE + 0,00256 * SM - 0,00063 * VT + 0,00286 * DR + 0,00052 * EG$$

Legenda: AE: aspectos emocionais; AS: aspectos sociais; CP: capacidade funcional; DR: dor; EG: estado geral de saúde; LF: limitação por aspectos físicos; SM: saúde mental; VT: vitalidade;

Os valores de utilidade estimados para pacientes com e sem histórico de transfusão estão descritos na **Tabela 5**. Valores mínimo e máximo considerados para a análise de sensibilidade determinística foram estimados considerando uma variação de \pm 10%, ao passo que, para a PSA, assumiu-se distribuição beta.

Tabela 5. Valores de utilidade estimados aplicados ao modelo

Tratamento	n	Utilidade ¹	Limite inferior	Limite Superior	Distribuição (alfa-beta)
DF com histórico de transfusão	554	0,57143	0,514	0,629	Beta (316,57-237,43)
DF sem histórico de transfusão	59	0,66156	0,595	0,728	Beta (39,03-19,97)

Fonte: elaboração própria.

¹Estimado a partir dos dados de Ahmed et al, 2015⁴⁰ e Ara et al, 2008⁴¹.

Mensuração e valoração de custos

Foram incluídos os custos médicos diretos relacionados à aquisição e administração dos medicamentos, exames e consultas de monitoramento, além dos custos relacionados às transfusões sanguíneas. A posologia e frequência de utilização da alfaepoetina foi definida com base no estudo de Ferreira et al (2019)²⁵, e validada com especialistas. Frequência, posologia e quantidade de monitoramento da Hb (para o grupo que usa alfaepoetina), transfusões sanguíneas e quelação de ferro foram definidas conforme recomendações de diretrizes clínicas^{43,44}, dos PCDTs do Ministério da Saúde⁴⁵⁻⁴⁷ e validadas com especialistas.

Demais custos relacionados aos exames pré-transfusionais de genotipagem eritrocitária e demais tratamentos envolvidos no cuidado padrão não foram contabilizados, uma vez que estes cuidados estarão igualmente presentes em ambos os braços da análise (com ou sem alfaepoetina) e não se alteram conforme o desfecho clínico. Os custos aplicados ao modelo estão dispostos de forma detalhada no **Quadro 7**.

Quadro 7. Custos anuais utilizados no modelo.

Recurso	Quantidade e frequência	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)	Fonte e análise de sensibilidade
Custos relacionados ao uso de alfaepoetina				
Alfaepoetina 4.000 UI/mL frasco ampola	12.000 UI/semana em três aplicações; 156 ampolas por ano.	10,55	1.645,45	BPS - média ponderada. Custo unitário variou \pm 10% na análise de sensibilidade.
Administração na atenção especializada (03.01.10.001-2)	156 (três aplicações semanais)	0,63	98,28	Sigtap
Dosagem de hemoglobina (02.02.02.030-4)	A cada 5 semanas (10 dosagens no primeiro ano)	1,53	15,30	Sigtap e premissas validadas com especialistas
Custos relacionados ao uso de transfusões sanguíneas				
Transfusão <ul style="list-style-type: none"> • Triagem clínica de doador (a) de sangue (03.06.01.003-8) • Coleta de sangue p/ transfusão (03.06.01.001-1) <ul style="list-style-type: none"> • Transfusão de concentrado de hemácias (03.06.02.006-8) 	Duas bolsas por transfusão; a cada 5 semanas (10 por ano)	<ul style="list-style-type: none"> • 10,00 • 22,00 • 8,09 	801,80	Sigtap e premissas validadas com especialistas. Frequência de transfusão foi variada a cada 4 a 6 semanas (de oito a 13 por ano) na análise de sensibilidade.
Quelação de ferro <ul style="list-style-type: none"> • Deferasirox 500mg 	20 mg/kg/dia (3 comprimidos por paciente com 70 kg)	32,29	35.361,71	BPS - média ponderada. Peso médio e custo unitário foram variados \pm 10% na análise de sensibilidade.

Fonte: elaboração própria. BPS: Banco de Preços em Saúde.

*Considerou-se um ano com 52 semanas.

Moeda, data de preços e conversões

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

Premissas do modelo

Foram assumidas algumas premissas para a condução da avaliação econômica, as quais foram validadas com especialistas quanto à sua coerência com a prática clínica na ausência de dados da literatura que embasassem tais pressupostos. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise e estão listados a seguir:

- todos os pacientes entram no modelo em uso de cuidado padrão e com indicação de uso frequente de transfusões sanguíneas de concentrados de hemácias devido à queda nos níveis de Hb;
- pacientes que atingem o desfecho de aumento $>1,5$ g/dL na Hb deixam de ser indicados às transfusões frequentes;
- pacientes que permanecem com indicação de transfusão (aumento $<1,5$ g/dL de Hb) receberão duas bolsas de concentrado de hemácias e todos receberão tratamento com quelantes;
- demais custos de cuidado padrão (HU, consultas regulares, ácido fólico etc.) não foram contabilizados por não diferirem entre os grupos (com ou sem alfaepoetina).

Análises de sensibilidade e validação

As análises de sensibilidade determinística univariada foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base nos valores de custo mínimos e máximos identificados no BPS ou na variação identificada nos estudos ou, quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 10\%$ foi assumida, conforme a **Apêndice 4**.

Para a PSA, foram executadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, em que os parâmetros variados obedeceram a um comportamento pré-estabelecido por distribuições de probabilidade validadas pela literatura e valores descritos anteriormente. Foram consideradas as seguintes distribuições para representar o comportamento das variáveis: beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito (**Apêndice 4**). Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão, representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise descritiva.

Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY ganho)⁴².

Seguindo as diretrizes de boas práticas de modelagem, foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

9.2. Resultados

O resultado das ACE e ACU, para o horizonte temporal de um ano, mostraram que o uso de alfaepoetina associado ao cuidado padrão em pacientes com DF apresentando declínio da função renal e queda na Hb, em comparação com apenas cuidado padrão, apresentou incremento de 0,033 QALY, gerando uma redução de 36,8% na necessidade de transfusões, e gerou uma economia de R\$ 11.564,37, conforme apresentado na **Tabela 6**. Assim, a alfaepoetina foi dominante, isto é, maior benefício clínico e uma redução do custo total.

Tabela 6. Custos, desfechos e razão de custo efetividade incremental (RCEI) por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade.

	Alfaepoetina + cuidado padrão	Cuidado padrão	Incremental	RCEI
Custo (R\$)	24.599,14	36.163,51	-11.564,37	-
Efetividade 1 (QALY)	0,605	0,571	0,033	DOMINANTE*
Efetividade 2 (Necessidade de transfusão)	63,2%	100%	-36,8%	DOMINANTE*

Fonte: elaboração própria. QALY: qualidade de vida em um ano.

* RCEI não são representadas quando identificada dominância, uma vez que o número negativo não tem significado clínico.

Os resultados das análises de sensibilidade probabilística corroboram com os resultados apresentados na análise principal, visto que, na maior parte das simulações, o uso da alfaepoetina associada ao cuidado padrão resultou em melhoria em qualidade de vida em um ano e economia para o sistema (**Figura 2**). Esta economia é decorrente principalmente dos altos custos associados ao tratamento de quelação de ferro, necessário para os pacientes que fazem uso de transfusões recorrentes.

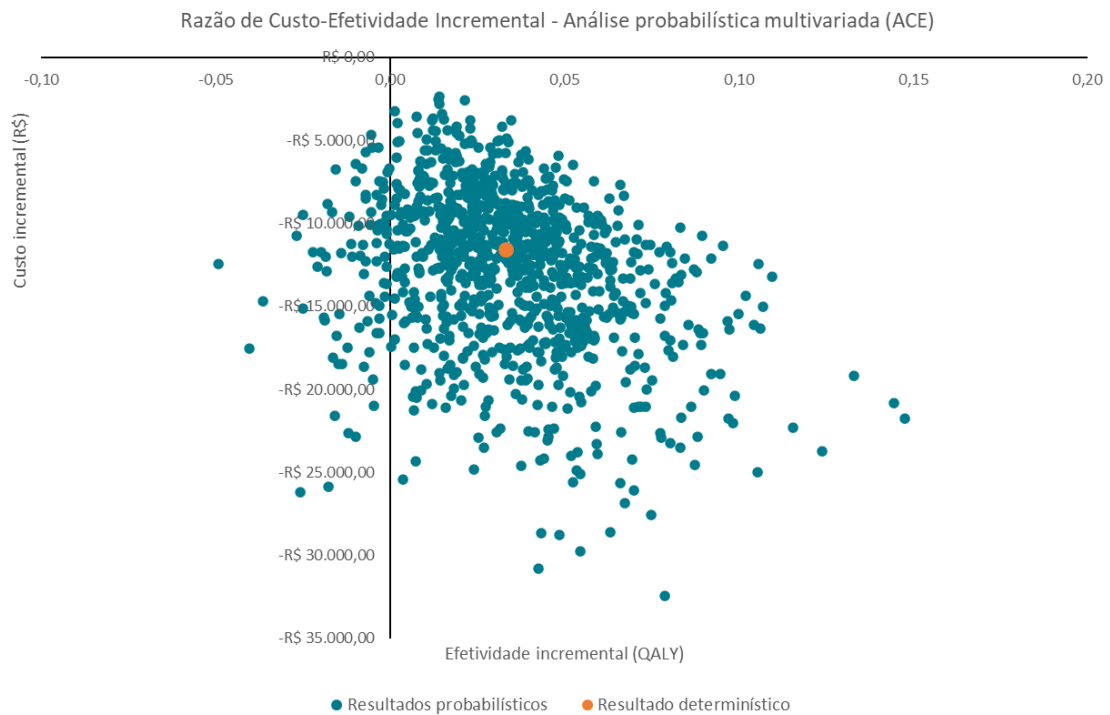


Figura 2. Gráfico de dispersão (desfecho: qualidade de vida em um ano).

Fonte: elaboração própria.

Na

Figura 3 são representadas as curvas de aceitabilidade geradas a partir da análise de sensibilidade probabilística, confirmando que a alfaepoetina associada ao cuidado padrão é 100% custo-efetiva considerando os limiares de custo-efetividade recomendado pela Conitec (um a três vezes os valores de referência de R\$ 40 mil por QALY ganho).

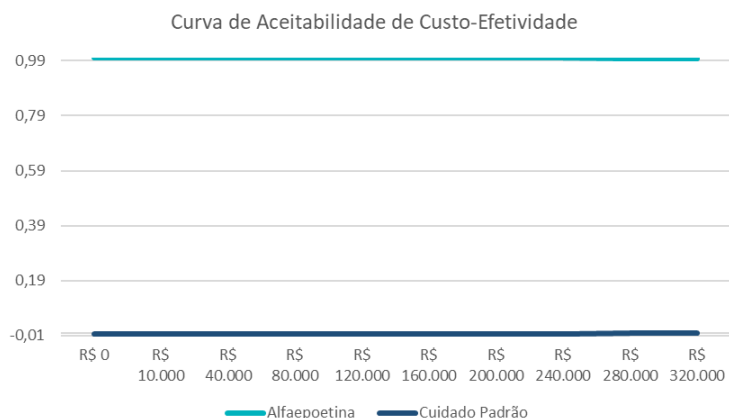


Figura 3. Curva de aceitabilidade (desfecho: qualidade de vida em um ano).

Fonte: elaboração própria.

Por meio das análises de sensibilidade univariada determinística, Figura 4, é possível observar que a proporção de pacientes que apresentam resposta à alfaepoetina (efetividade) e valor de utilidade aplicado dos pacientes que não recebem transfusão são as variáveis que mais impactam na RCEI. Todavia, em todos os cenários, a tecnologia permanece dominante, evidenciada pelos valores negativos da RCEI.

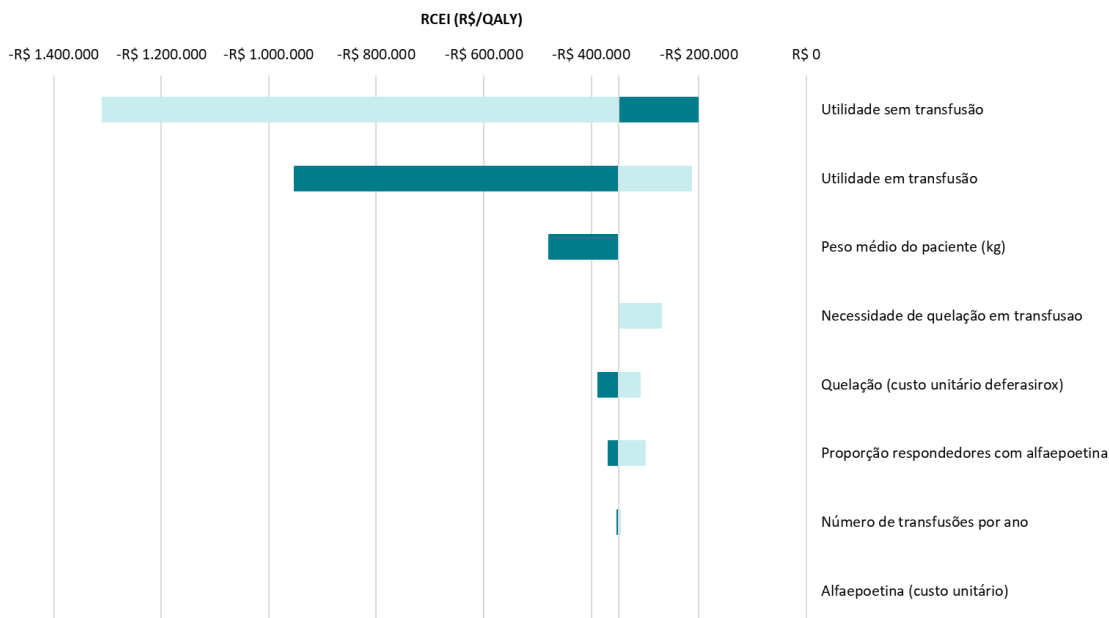


Figura 4. Diagrama de tornado (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

Limitações

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente:

- os desfechos clínicos aplicados ao modelo são baseados em um estudo de braço único e com alto risco de viés (ver seção de evidências clínicas);
- o modelo de árvore de decisão, de curto prazo, não reflete todas as consequências clínicas da evolução da doença e, potencialmente, dos benefícios do uso da alfaepoetina;
- foi necessário assumir que os pacientes adultos com DF, que estejam recebendo cuidado padrão, e que apresentam declínio da função renal e queda na Hb têm indicação de receber transfusões sanguíneas regulares de concentrado de hemácias. Todavia, a determinação dessa terapia deve levar em consideração outros fatores clínicos e nem todos os pacientes estão indicados a transfusão. Semelhantemente, a elevação dos níveis de Hb > 1,5 g/dL pode não ser suficiente para suspender a indicação de transfusão, que deve ser feita caso a caso.
- valores de utilidade/preferência foram derivados do SF-36 a partir de um modelo de regressão baseado no EQ-5D e não são para o contexto brasileiro.

10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário da incorporação da alfaepoetina para tratamento de pacientes adultos com doença falciforme (DF), apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina, no Sistema Único de Saúde (SUS). Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no software Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS)⁴⁸.

10.1. Métodos

População

A população considerada foi de pacientes adultos com DF apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina. Considerando que recomenda-se no PCDT de doença falciforme vigente⁴⁶ o uso de hidroxiureia (HU) para pacientes acima de 2 anos de idade e que, de acordo com os estudos avaliados, o tratamento com alfaepoetina é instituído em associação à hidroxiureia, foi razoável utilizar os dados

administrativos de dispensação da hidroxiureia para estimar a população elegível a receber alfaepoetina.

Para o cálculo da população elegível, foram utilizados dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em maio de 2023. A Sabeis utiliza dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac).

Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários diagnosticados com doença falciforme, conforme códigos CID-10 D57.0, D57.1 e D57.2, e puderam ser associados a registro de retirada do medicamento hidroxiureia 500 mg, conforme o SIGTAP: 06.04.48.001-6. Foram excluídos todos os registros para os quais não havia identificação criptografada do usuário ou quantidade aprovada.

Realizou-se uma análise descritiva a partir de dados de quantidade total de usuários de hidroxiureia 500 mg aprovados para o tratamento da DF, por ano. Em seguida, estimou-se a quantidade de usuários totais e novos por faixa etária e ano. Para tal, utilizou-se o PostgreSQL 4.2 para a modelagem dos dados e o Microsoft Office Excel 365 para a elaboração das tabelas. Os dados obtidos estão apresentados na **Tabela 7** a seguir.

Tabela 7. Quantidade de usuários em uso de cápsula de hidroxiureia 500 mg para o tratamento da doença falciforme por ano e faixa etária, entre 2017 e 2022, no Sistema Único de Saúde.

FAIXA ETÁRIA	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0 a 12 meses	12	13	11	12	10	11
1 ano	46	52	68	74	97	98
2 anos	123	134	168	136	173	201
3 a 5 anos	704	845	895	913	938	1.092
6 a 10 anos	1.934	1.969	1.952	2.034	2.218	2.395
11 a 15 anos	2.149	2.253	2.201	2.301	2.405	2.488
16 a 20 anos	1.774	1.878	1.956	2.057	2.166	2.272
21 a 25anos	1.202	1.286	1.337	1.469	1.686	1.774
26 a 30 anos	1.075	1.158	1.144	1.171	1.255	1.361
31 a 35 anos	874	965	960	1.046	1.155	1.222
36 a 40 anos	685	781	817	892	986	1.039
41 a 45 anos	486	560	578	608	685	792
46 a 50 anos	408	424	459	458	493	534
51 a 55 anos	288	355	370	376	450	477
56 a 60 anos	179	218	232	243	278	332
> 60 anos	437	465	485	454	570	616
Total de usuários	12.376	13.356	13.633	14.244	15.565	16.704
Total de usuários > 16 anos	7.408	8.090	8.338	8.774	9.724	10.419

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

Considerando a população-alvo de pacientes adultos e a forma como os dados estão organizados por faixas etárias, estimou-se, a partir do total por ano de pacientes acima de 16 anos (já que o dado especificamente para pacientes acima de 18 anos não estava disponível), por regressão linear, o crescimento do número de usuários ($R^2 = 0,97$). Desta forma, a população foi estimada para os anos seguintes, conforme apresentado na **Figura 5**.

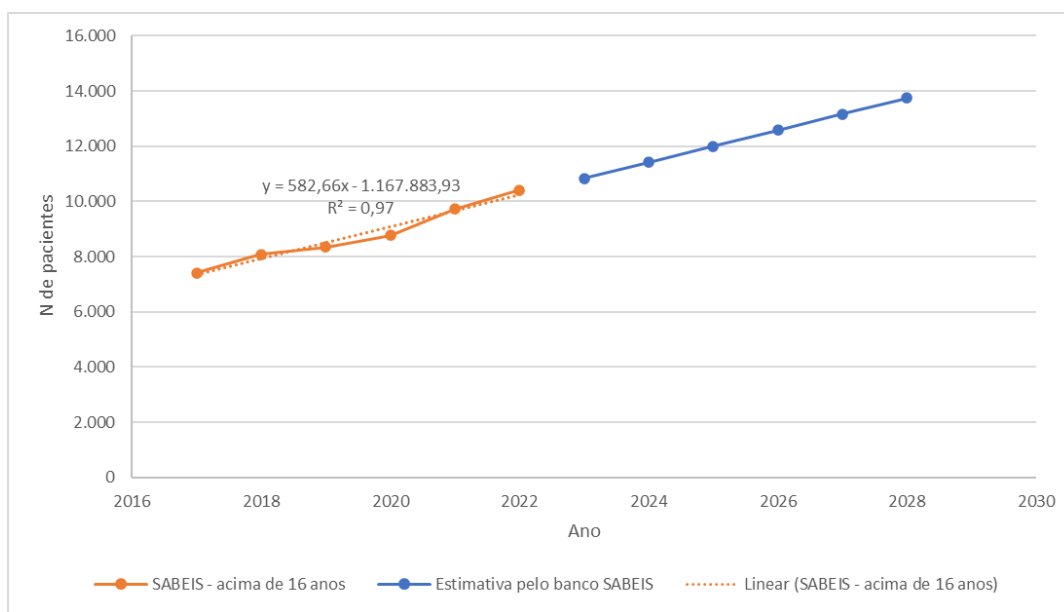


Figura 5. Estimativa da população adulta em uso hidroxiureia para tratamento da anemia falciforme, baseada na demanda aferida. **Fonte:** elaboração própria.

A população-alvo é composta por pacientes adultos com DF, com declínio da função renal e piora nos níveis de Hb. Desta forma, a proporção de pacientes adultos que desenvolve algum nível de comprometimento renal foi estimada a partir dos dados apresentados pelo estudo de carga da DF⁵. O estudo reportou que 38,9% dos pacientes adultos apresentam doença renal crônica (sem insuficiência), e que 4,0% de pacientes adultos desenvolvem insuficiência renal crônica (relato de especialistas)⁵. Assim, considerou-se que 42,9% dos pacientes apresentariam declínio da função renal.

Ainda, foi necessário estimar a proporção de pacientes apresentando queda na Hb. Todavia, devido à ausência de dados da literatura, assumiu-se com base na opinião de especialistas que 100% destes pacientes com DF e declínio da função renal apresentariam queda nos níveis de Hb mesmo em uso de HU. A população obtida para cada ano é apresentada na

Tabela 8.

Tabela 8. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 0	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ano	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes adultos com DF em uso de HU	10.837	11.420	12.003	12.585	13.168	13.751
Declínio da função renal e queda de Hb	4.649	4.899	5.149	5.399	5.649	5.899
População elegível	4.649	4.899	5.149	5.399	5.649	5.899

Fonte: elaboração própria.

Market share

O cenário atual considera que todos os pacientes elegíveis estão recebendo cuidado padrão e não fazem uso de alfaepoetina. Para o cenário proposto, foi estimada uma taxa conservadora para a difusão da alfaepoetina, com um aumento de 10% ao ano, atingindo 50% dos pacientes elegíveis no quinto ano, conforme apresentado na **Tabela 9**.

Tabela 9. Cenário atual e cenários propostos do market share utilizado na Análise e Impacto Orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual					
Cuidado padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Alfaepoetina + cuidado padrão	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Proposto					
Cuidado padrão	90%	80%	70%	60%	50%
Alfaepoetina + cuidado padrão	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

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

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS⁴⁸.

Moeda, data de preços e conversões

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

Pressupostos utilizados no modelo

A AIO utilizou como base o modelo utilizado na análise de custo-efetividade (ACE) para estimar a proporção de pacientes que necessitam de transfusões sanguíneas regulares de concentrado de hemácias para a intervenção alfaepoetina + cuidado padrão e para o comparador cuidado padrão sozinho. Assim, algumas premissas da ACE foram incorporadas à AIO, que são:

- todos os pacientes entram no modelo em uso de cuidados padrões e com indicação de uso de transfusões sanguíneas frequentes do tipo de concentrados de hemácias devido à queda nos níveis de Hb;
- pacientes que atingem o desfecho de aumento $>1,5$ g/dL na Hb deixam de ser indicados às transfusões frequentes;
- pacientes que permanecem com indicação de transfusão (aumento $<1,5$ g/dL de Hb) receberão duas bolsas de concentrado de hemácias e todos receberão tratamento com quelantes;
- demais custos de cuidado padrão (HU, consultas regulares, ácido fólico etc.) não foram contabilizados por não diferirem entre os grupos (com ou sem alfaepoetina).

Adicionalmente, foram apresentados os custos diretos de aquisição da alfaepoetina desconsiderando o impacto do tratamento nos custos de transfusões sanguíneas.

Custos

Foram considerados apenas custos médicos diretos, semelhantemente ao que foi apresentado anteriormente na ACE.

O cuidado padrão para pacientes com DF envolve consultas médicas regulares, hidroxiureia, suplementação com ácido fólico, transfusões sanguíneas, terapia de quelação de ferro, vacinas e profilaxia com antibióticos⁵. Entretanto, considerando que estes mesmos cuidados continuariam presentes com o uso da alfaepoetina, foram utilizados somente os custos relacionados às transfusões sanguíneas que são diferentes para pacientes no grupo de cuidado padrão ou no grupo de alfaepoetina + cuidado padrão.

Considerou-se ainda que pacientes em uso de alfaepoetina realizarão monitoramento dos níveis de Hb para reduzir o risco de complicações como CVO, acidente vascular cerebral e TEV (**Quadro 7**, da seção de ACE).

Análise de sensibilidade e validação

A análise de sensibilidade determinística univariada foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base nos valores de custo mínimos e máximos identificados no BPS, na variação identificada nos estudos ou, quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 10\%$ foi assumida, conforme **Apêndice 5**.

Para a análise de sensibilidade probabilística (*probabilistic sensitivity analysis*, PSA), foram executadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, em que os parâmetros variados obedeceram a um comportamento pré-estabelecido por distribuições de probabilidade validadas pela literatura. Foram consideradas as seguintes distribuições para representar o comportamento das variáveis: beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Valores de alfa e beta foram estimados a partir do erro padrão identificado nos estudos, pelo “n” amostral, ou, quando não disponível, assumido como 10% do valor determinístico (**Apêndice 5**). Os resultados foram apresentados em quadros com valores médios com intervalo de confiança de 95% (IC95%) do impacto orçamentário anual.

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem, foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

10.2. Resultados

Considerando a população e o market share descritos anteriormente para o cenário proposto, o custo de aquisição da alfaepoetina varia de R\$ 4.683.440,37 no primeiro ano a R\$ 28.196.317,19 no quinto ano de incorporação. Além dos custos diretos de aquisição do medicamento, custos com administração na atenção especializada e monitoramento dos níveis de Hb totalizam R\$ 55.644,45 no primeiro ano e R\$ 335.003,41 no quinto ano (**Tabela 10**).

Tabela 10. Custo direto de aquisição da alfaepoetina, monitoramento e administração (R\$). Aplicaram-se as taxas de *market share* para a definição da população elegível.

Cenário proposto	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado (5 anos)
Número de pacientes	490	1.030	1.620	2.260	2.949	8.349
Custo de aquisição (R\$)	806.129	1.694.518	2.665.166	3.718.074	4.853.242	13.737.129
Custo monitoramento e administração (R\$)	55.644	116.967	183.968	256.647	335.003	948.229

Fonte: elaboração própria.

O resultado da AIO, para um horizonte temporal de 5 anos, mostra que a incorporação da alfaepoetina associada ao cuidado padrão gera uma economia de R\$ 96.545.791 acumulada em cinco anos (**Tabela 11**).

Tabela 11. Resultado da análise de impacto orçamentário para a análise principal (R\$)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário atual	177.170.154	186.209.626	195.249.098	204.288.571	213.328.043	976.245.492
Cenário proposto	171.504.606	174.300.401	176.518.069	178.157.607	179.219.018	879.699.701
Impacto orçamentário	-5.665.548	-11.909.225	-18.731.030	-26.130.963	-34.109.026	-96.545.791

Fonte: elaboração própria.

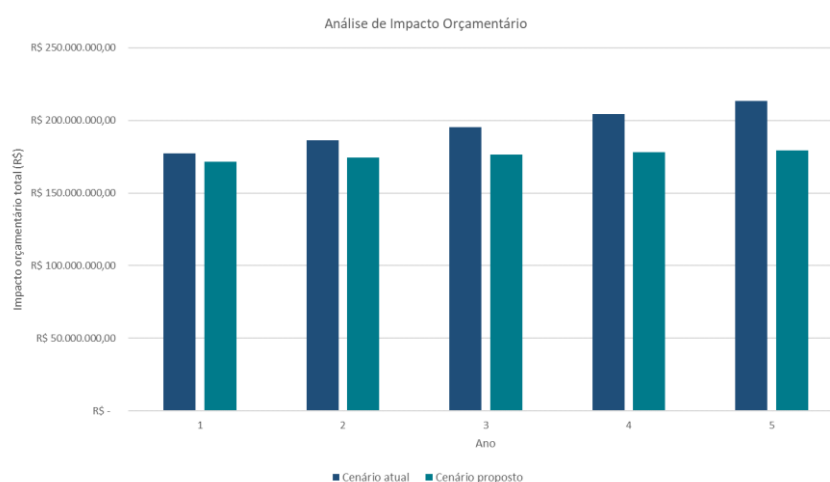


Figura 6. Comparação entre cenário atual e cenário proposto.

Fonte: Elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, a variação dos parâmetros para os valores mínimos e máximos resultaram em economia para o sistema no cenário de incorporação da alfaepoetina (**Figura 7**. Diagrama de tornado com resultados da análise de sensibilidade determinística. **Figura 7 e Apêndice 5**).

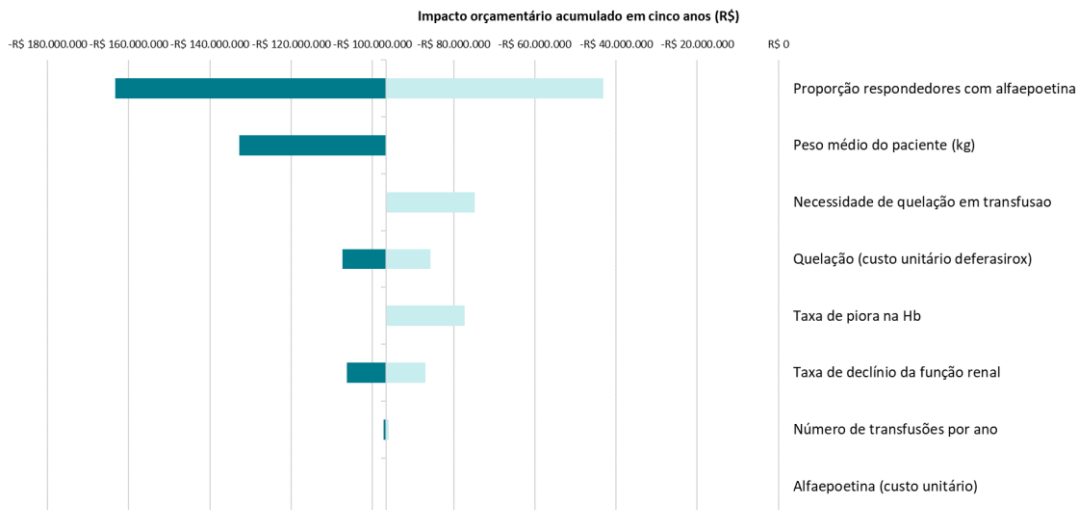


Figura 7. Diagrama de tornado com resultados da análise de sensibilidade determinística.

Fonte: elaboração própria.

Os resultados da PSA confirmaram os achados reportados anteriormente, sendo que 100% das simulações resultaram em economia para o sistema (**Apêndice 5**).

Limitações

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas. Algumas limitações apontadas na análise de custo-efetividade também estiveram presentes na análise de impacto orçamentário, sendo:

- os desfechos clínicos (efetividade da alfaepoetina em reduzir a necessidade de transfusões) aplicados ao modelo são baseados em um estudo de braço único e com alto risco de viés;
- foi necessário assumir que os pacientes adultos com DF, que estejam recebendo cuidado padrão, e que apresentam declínio da função renal e queda na Hb têm indicação de receber transfusões sanguíneas regulares de concentrado de hemácias. Todavia, a determinação dessa terapia deve levar em consideração outros fatores clínicos e nem todos os pacientes estão indicados a transfusão. Semelhantemente, a elevação dos níveis de Hb > 1,5 g/dL pode não ser suficiente para suspender a indicação de transfusão, que deve ser feita caso a caso.

Além desses fatores, cabe destacar que a utilização da metodologia de demanda aferida combinada com demanda epidemiológica pode subestimar ou superestimar o número de pacientes elegíveis, pelos seguintes motivos:

- devido a possíveis fatores de dificuldade de acesso e baixa taxa de posse de medicamento relacionada à HU, a estimativa de pacientes elegíveis a partir desta população pode subestimar o número de pacientes elegíveis à alfaepoetina;
- devido à ausência de dados da literatura, foi necessário assumir que todos os pacientes adultos, em uso de HU e com queda da função renal estaria também apresentando queda na taxa de Hb, o que pode estar superestimando a população de pacientes elegíveis à alfaepoetina.

11. ACEITABILIDADE

Os estudos incluídos na síntese de evidências não avaliaram adesão ou aceitabilidade da alfaepoetina em pacientes com DF. Todavia, cabe destacar que a necessidade de aplicação intramuscular ou intravenosa da alfaepoetina em atendimento ambulatorial pode representar uma barreira à aceitabilidade e adesão ao tratamento, considerando a alta frequência de aplicações necessárias (três vezes por semana). Por outro lado, por representar, potencialmente, uma alternativa às transfusões sanguíneas regulares, a alfaepoetina tende a ser bem aceita por pacientes e profissionais de saúde, especialmente dado o alto custo e as complicações relacionadas ao suporte transfusional.

12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A alfaepoetina (pó para solução injetável e solução injetável de 1.000 UI, 2.000 UI, 3.000 UI, 4.000 UI e 10.000 UI) já está disponível no SUS para tratamento de pacientes com anemia por DRC, e pertence ao elenco do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde^{49,50}. Portanto, além do investimento necessário para adquirir alfaepoetina, não são esperadas barreiras adicionais para a implementação e viabilidade. Destaca-se que ao considerar a potencial efetividade do tratamento, este investimento pode gerar economia com transfusão sanguínea e quelação de ferro.

13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar tecnologias potenciais para o tratamento de pessoas com doença falciforme (DF),

apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina. A pesquisa foi realizada em 04 de outubro de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) ClinicalTrials: recruiting, not yet recruiting, active, not recruiting, completed, enrolling by invitation studies | Interventional studies | Sick cell anemia | Phase 3, 4 |
- (ii) ClinicalTrials: recruiting, not yet recruiting, active, not recruiting, completed, enrolling by invitation studies | Interventional studies | Sick Cell Nephropathy | Phase 2, 3, 4 |
- (iii) Cortellis: current development status (Indication (Sickle cell anemia); status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical); link to highest status)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada, além de tecnologias registradas nos últimos 5 anos para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram desconsideradas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para tratamento da doença falciforme.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificados 02 medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com doença falciforme, apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina (**Quadro 8**).

Quadro 8. Medicamentos para o tratamento de pessoas com doença falciforme, apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia*	Aprovação para a população em análise
Crizanlizumabe	Anti-P selectina bloqueia a interação com seus ligantes, impede o recrutamento inflamatório e minimiza a oclusão vascular	Endovenosa	2	Registrado: FDA (2019); Anvisa (2022)
Voxelotor	Liga-se à subunidade alfa da hemoglobina, aumenta sua afinidade pelo oxigênio e previne a formação do polímero de hemoglobina	Oral	2	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Acesso em 04/10/2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration;

* Para a condição clínica: nefropatia falciforme

Crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG2, que se liga à P-selectina das células endoteliais, plaquetas, hemácias e leucócitos, bloqueia a interação com seus ligantes, impede o recrutamento inflamatório e minimiza a oclusão vascular^{51,52}. O ensaio NCT04053764, de fase 2, multicêntrico, randomizado, envolvendo 58 participantes, avaliou o uso do medicamento e seu efeito na função renal em pacientes maiores de 16 anos com doença renal crônica (DRC) devido à nefropatia falciforme, por 51 semanas⁵³. Esse estudo foi finalizado em 2023, mas ainda não publicou resultados. A tecnologia foi registrada no ano de 2019 pela FDA e de 2022 pela Anvisa para redução da frequência de crises vaso-oclusivas na DF, em maiores de 16 anos de idade, com a posologia de 5 mg/kg, por via endovenosa, nas semanas 0, 2 e 6, seguida a cada 4 semanas^{51,54}. **Em agosto de 2023, a EMA revogou a autorização condicional do produto do mercado para prevenção da vaso-oclusão na DF, por demonstração de que os riscos superam os benefícios da sua utilização, com base nos dados do ensaio de fase III STAND (NCT03814746)**⁵².

Voxelotor é um modulador da subunidade alfa da hemoglobina, que se liga à cadeia alfa da hemoglobina, aumenta sua afinidade pelo oxigênio para prevenir a formação anormal de polímero de hemoglobina^{52,55}. Como a hemoglobina falciforme oxigenada não polimeriza, a falcização e a destruição dos glóbulos vermelhos são inibidas, prevenindo a hemólise e a anemia presentes na DF2. O ensaio piloto (NCT04335721), de fase 1/2, unicêntrico, está recrutando ao menos 12 pessoas maiores de 18 anos de idade com a doença em estágios iniciais de nefropatia falciforme (DRC estágio 1 ou 2) que apresentam maior risco de progressão da DRC (presença de hemoglobinúria e concentração de albumina na urina ≥ 30 mg/g de creatinina), para dose diária de 1500mg/dia, por 48 semanas, com objetivo de avaliar os desfechos de melhora da função renal⁵³. A previsão de finalização deste estudo é em 2024. O produto está disponível em pó para suspensão oral ou comprimidos de 300 ou 500mg, indicado para tratamento da DF em maiores de 4 anos de idade pela FDA, desde 2019; enquanto pela EMA, para maiores de 12, desde 2022. A dose preconizada para maiores de 12 anos de idade é 1500mg, uma vez ao dia (FDA e EMA); e de 600 a 1500mg para crianças entre 4 anos e 11 anos, ajustada ao peso e à capacidade de deglutição (FDA)^{52,54}. No Brasil, em julho de 2022, a empresa iniciou um programa de acesso expandido ao voxelotor para o tratamento da DF, no qual a autorização de uso do produto pela Anvisa é concedida mediante solicitação e responsabilidade do médico prescritor, para fornecimento gratuito pelo fabricante⁵⁵.

14. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Não foram encontradas recomendações relacionadas ao uso da alfaepoetina em pacientes com DF do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* – Reino

Unido), do SMC (*Scottish Medicines Consortium – SMC – Escócia*), do CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Canadá*), do PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Austrália*) e da ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – Argentina*).

No SMC, a alfaepoetina e a epoetina zeta estão recomendadas para tratamento de anemia sintomática associada à insuficiência renal crônica em pacientes adultos e pediátricos em hemodiálise e em doentes adultos em diálise peritoneal, e tratamento da anemia grave de origem renal acompanhada de sintomas clínicos em doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise⁵⁶.

No NICE, estão recomendados o uso dos AEE (epoetina alfa, beta, teta, zeta e darbepoetina) para tratamento da anemia em pacientes com câncer recebendo quimioterapia⁵⁷.

No PBAC, a alfaepoetina está autorizada para tratamento da anemia associada à doença renal, desde que o paciente necessite de transfusão e apresente um nível de hemoglobina inferior a 100 g/L.

15. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 35/2023 para participar da perspectiva do paciente sobre o tema ficou aberta de 21 a 27/09/2023. Onze pessoas se inscreveram, mas nenhuma atendia aos critérios da chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e Centros de Tratamento a fim de identificar um usuário do SUS para fazer um relato de experiência na reunião da Conitec sobre o uso da alfaepoetina para tratamento de pacientes com doença falciforme.

Durante seu relato, o participante informou que há 10 anos, quando estava fazendo um tratamento para uma úlcera de perna, apresentou elevação nas taxas de potássio. Na época, necessitou fazer uso de um medicamento denominado “sorcal” (poliestirenosulfonato de cálcio).

Começou a fazer uso da alfaepoetina há cerca de cinco anos. Disse que o medicamento mantém a insuficiência renal controlada, sem provocar efeitos adversos. Contou que toma duas ampolas de alfapoetina três vezes na semana, totalizando 24 ampolas por mês. Cada ampola contém 4.000 UI. Retira o medicamento em uma farmácia

de alta complexidade, porém o local só disponibiliza, mensalmente, 16 ampolas. O restante das ampolas necessárias ele obtém no hemocentro do Rio de Janeiro.

Contou que há algum tempo vem apresentando queda nas taxas de hemoglobina. Com isso, passou a receber transfusões sanguíneas, procedimento que até então não era rotineiro. Atualmente, entretanto, tem necessitado receber uma bolsa de sangue a cada dois meses. Não sabe dizer se o declínio das taxas de hemoglobina é devido ao uso da alfaepoetina, mas informou que, tempos atrás, o uso hidroxiureia foi interrompido por este motivo.

16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alfaepoetina é um tratamento consolidado para tratamento da anemia em decorrência da DRC, porém não há indicação em bula para tratamento da anemia em pacientes com DF. Na diretriz clínica da ASH recomenda-se o uso de agentes estimulantes da eritropoiese (ESA) dentre eles a alfaepoetina, associados à HU em crianças e adultos com DF que apresentam piora da anemia associada à doença renal. Não foram encontradas recomendações de agências internacionais de ATS relacionadas ao uso da alfaepoetina em pacientes com DF.

Pela análise das evidências encontradas sugere-se que uso de alfaepoetina associada à hidroxiureia em adultos com DF está associada à melhora significativa estatisticamente na concentração de Hb (aumento de 4 a 32,8% nos níveis de Hb), nos níveis percentuais de Hb-F (aumento de 5,2 a 17,1%) e na redução da necessidade de transfusões sanguíneas. Esses efeitos estão relacionados a certeza muito baixa na evidência.

Para pacientes com DF submetidos a tratamento com ESA, recomenda-se um limiar conservador de Hb acima do qual o tratamento deve ser diminuído ou suspenso. O painel de diretrizes da ASH aconselha não exceder o limite de hemoglobina de 10 g/dL (hematócrito de 30%) para reduzir o risco de complicações como CVO, acidente vascular cerebral e TEV. Entretanto, as evidências encontradas reportaram que não houve aumento de CVO ou TEV, sugerindo que o tratamento com alfaepoetina pode ser seguro (muito baixa certeza na evidência).

A AE demonstrou que, no horizonte temporal de um ano, a alfaepoetina associado ao cuidado padrão, em comparação com apenas cuidado padrão, é a alternativa dominante. Foram estimados valores incrementais de 0,033 QALY devido à redução de 36,8% na necessidade de transfusões, e uma economia de R\$ 11.564 por paciente por ano. Os resultados das análises de sensibilidade probabilística e determinística corroboraram os resultados, demonstrando que a alfaepoetina é a alternativa dominante na maior parte dos cenários.

A análise de impacto orçamentário da incorporação da alfaepoetina para tratamento de pacientes adultos com DF apresentando declínio da função renal e redução dos níveis de hemoglobina, no SUS sugere uma economia de R\$ 96.545.791 acumulada em cinco anos. Esta economia está relacionada à redução da necessidade de transfusões sanguíneas e terapia de quelação de ferro. As análises de sensibilidade reforçaram estes resultados indicando que a incorporação pode resultar em economia para o sistema.

17. 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 ao SUS da alfaepoetina (rHuePO, eritropoietina humana recombinante) para adultos com doença falciforme, com comprometimento renal associado à piora do quadro de anemia.

Discutiu-se a necessidade de estabelecer, no contexto da atualização do PCDT, critérios objetivos de declínio da função renal, queda de hemoglobina e níveis de eritropoetina endógena para compor critérios de uso do medicamento. Considerando as particularidades fisiopatológicas da DF, sugeriu-se o uso de critérios relativos, como queda de 25% ou mais na TFGe em relação ao valor basal⁵⁸. Espera-se receber contribuições da sociedade e de especialistas durante a consulta pública, para que estes parâmetros sejam bem delineados para a recomendação final.

Ademais, frente às incertezas quanto às evidências de benefício, especialmente no longo prazo, recomendou-se que sejam definidos no PCDT da DF, além dos critérios para uso, critérios de interrupção do tratamento na ausência de benefício clínico.

18. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 56 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas nove contribuições, sendo uma pelo formulário para contribuições técnico-científicas e oito pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco

blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

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

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

18.1. Contribuições técnico-científicas

Apenas uma contribuição técnico-científica foi recebida, emitida pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), que se posicionou favorável à incorporação da alfaepoetina para tratamento de pacientes com doença falciforme, declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina, no âmbito no SUS. De acordo com a associação, a incorporação do medicamento irá impactar positivamente a qualidade de vida dos pacientes, possibilitando a redução das transfusões de hemácias e da quelação de ferro, e, conseqüentemente, reduzindo custos associados às complicações. A ABHH endossou as evidências apresentadas no dossiê e julgou como adequada a avaliação realizada, os parâmetros escolhidos e os comparativos.

Contribuições dos especialistas

Em decorrência das discussões ocorridas na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec, na qual foi emitida a recomendação preliminar favorável à incorporação da alfaepoetina, os especialistas participantes do processo de atualização do PCDT de DF

sugeriram os critérios de uso e interrupção do medicamento. Estes critérios foram recomendados com base na experiência clínica e melhores evidências disponíveis, e estão descritos a seguir:

PROPOSTA DE NORMATIZAÇÃO DO USO DE ERITROPOIETINA RECOMBINANTE EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Referencial teórico

A doença renal crônica (DRC), inicialmente manifestada por proteinúria, é frequente nos pacientes com doença falciforme subtipos SS/Sβ0 (anemia falciforme, AF)⁵⁹. A DRC é uma causa conhecida de anemia relacionada ao déficit relativo de eritropoietina (EPO)⁶⁰, definido como níveis de EPO abaixo do esperado para o nível de hemoglobina (Hb). Há indicação de que o emprego de rHuEPO em pacientes com AF pode estimular a produção de hemoglobina fetal⁶¹. Pelo exposto, o uso de rHuEPO tem o potencial de auxiliar o controle da anemia nos pacientes com doença falciforme^{22,25,62}.

Com bom perfil de segurança^{23,29}, tem seu uso justificado no Brasil, com a perspectiva de realização de um estudo aleatório controlado em um futuro próximo.

Indicações de uso

Serão considerados para receber rHuEPO:

- (i) Pacientes SS/Sβ0 que estejam em uso de HU e que necessitem de **mais de três concentrados de hemácias (CH) por ano para manter Hb ≥ 8,5g/dl ou que apresentam uma redução ≥ 1,5 g/dl da sua Hb basal; OU**
- (ii) Pacientes SS/Sβ0 com síndrome de hiper hemólise.

Devido as alterações renais inerentes da DF, i.e. hiperfiltração, não são recomendados parâmetros de TFGe como critério de uso da rHuEPO.

Critério de interrupção

A eritropoietina deverá ser mantida por tempo indeterminado em caso de **diminuição da necessidade transfusional** para manter a hemoglobina basal. O tratamento com rHuEPO deverá ser suspenso na seguinte situação:

- (i) Se após 6 meses de tratamento não ocorrer diminuição da necessidade transfusional para atingir a hemoglobina alvo (Hb ≥ 8,5g/dl ou aumento ≥ 1,5 g/dl da sua Hb basal).

Dose preconizada

A dose recomendada é de 12.000 U de rHuEPO por semana.

18.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Metodologia

Para a análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da consulta pública (CP) nº 56/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

A análise foi estruturada em torno das respostas às perguntas abertas do formulário: 1) comentários sobre a incorporação da tecnologia em avaliação; 2) resultados positivos e facilidades da tecnologia em avaliação e resultados negativos e dificuldades da tecnologia em avaliação; 3) resultados positivos e negativos de outras tecnologias para a mesma finalidade terapêutica.

Resultados da Consulta Pública

A maior parte das contribuições na consulta pública veio de mulheres cisgênero (n=5), pessoas identificadas como brancas (n=5), com idade entre 25 e 39 anos (n=4) e da região Sudeste (n=3) e Centro-Oeste (n=3). No que se refere aos segmentos de respondentes da consulta pública, predominaram os profissionais de saúde (n=6) (Tabela 12).

Tabela 12 - Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 56/2023.

Variáveis	n
Identidade de gênero	
Homem cisgênero	3
Mulher cisgênero	5
Não-binária	0
Outro	0
Cor ou Etnia	
Amarelo	0
Branco	5
Indígena	1

Pardo	2
Preto	0
Faixa etária	
Menor 18	0
18 a 24	0
25 a 39	4
40 a 59	2
60 ou mais	2
Região	
Centro-Oeste	3
Nordeste	1
Norte	0
Sudeste	3
Sul	1
Contribuição por segmento	
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2
Profissional de saúde	6
Interessado no tema	0
Organização da sociedade civil	0
Opinião sobre a recomendação preliminar	
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	8
Não acho que deve ser incorporado no SUS	0
Não tenho opinião formada	0

Fonte: Consulta Pública nº 56/2023, Conitec.

Os participantes da consulta pública apontaram os seguintes aspectos como elementos favoráveis à incorporação da alfaepoetina **para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina** no SUS: 1) eficácia do medicamento; 2) redução de transfusões sanguíneas; 3) acesso; 4) melhora da qualidade de vida (**Quadro 9**)¹.

Quadro 9 - Elementos favoráveis à incorporação da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina no SUS, segundo as contribuições de experiência e opinião da CP nº 56/2023.

Categorias	Trechos ilustrativos
------------	----------------------

Eficácia	<p>“A alfaepoetina já é utilizada há muito tempo na anemia em pacientes portadores de doença renal crônica terminal dialítica ou não dialítica com bastante sucesso e efeitos colaterais mínimos, minimizando ou eliminando a necessidade de transfusão de hemácias” (Profissional de saúde)</p> <p>“importante forma de controlar anemia e reduzir transfusões em pacientes com anemia falciforme” (Profissional de saúde)</p>
Redução de transfusões sanguíneas	<p>“Nosso grupo demonstrou a eficácia na utilização de eritropoetina para pacientes com Doenças Falciformes, com incremento positivo nos níveis de hemoglobina e que refletiu com diminuição no volume transfusional dos pacientes.” (Profissional de saúde)</p>
Melhora qualidade de vida	<p>“A INCORPORAÇÃO DA ALFAEPOETINA AO PROTOCOLO DE CUIDADOS DAS PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME, VAI PROPORCIONAR MELHORIA NA QUALIDADE DE VIDA E ECONOMIA AO SUS” (Profissional de saúde)</p>
Necessidade de mais opções terapêuticas no SUS	<p>“Deveria ser incluída como mais uma opção terapêutica nos pacientes com Doença Falciforme e insuficiência renal associada.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Quanto mais opções incorporadas aos SUS para doença falciforme melhor para os pacientes.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>

Fonte: CP nº 56/2023, Conitec.

Em relação à experiência com a alfaepoetina, seis pessoas informaram possuir experiência: quatro profissionais de saúde e dois cuidadores(as) ou responsáveis. Entre os resultados positivos e facilidades relacionados ao uso da alfaepoetina, foram mencionadas a eficácia e a redução da necessidade de transfusões sanguíneas. A respeito dos resultados negativos e dificuldades, além da consideração da ausência de aspectos negativos, foi mencionado o fato de este medicamento não estar disponível via SUS. Uma pessoa mencionou a ausência de resposta satisfatória em alguns casos (**Quadro 10**).

Quadro 10 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 56/2023 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos /dificuldades relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação.

Categorias	Trechos ilustrativos
------------	----------------------

Resultados positivos e facilidades	Eficácia	“Melhora significativa níveis de Hb e Ht, da sensação de bem estar, qualidade de vida e diminuição da necessidade de transfusão de hemácias.” (Profissional de saúde)
	Redução das transfusões	Redução da necessidade de transfusões, melhoria dos sinais e sintomas relacionados à doença falciforme” (Profissional de saúde) “Aumento nos níveis de hemoglobina em grande parte dos pacientes, acompanhado da diminuição na necessidade transfusional” (Profissional de saúde) “Melhora na condição de vida” (cuidador ou responsável)
Resultados negativos e dificuldades	Sem efeitos negativos	“Nenhum” (cuidador ou responsável) “Não tive resultados negativos” (Profissional de saúde)
	Dificuldade de acesso	“A dificuldade foi o acesso à medicação” (Profissional de saúde) “DIFICULDADE E REGULARIDADE NO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 56/2023, Conitec.

No que tange à experiência com outras tecnologias, foram mencionados a hidroxiureia, as transfusões sanguíneas, o crizanlumabe, o ácido fólico, a benzilpenicilina benzatina, a fenoximetilpenicilina potássica, a glutamina, a sangria e o transplante de medula óssea. No entanto, os comentários acerca dos resultados positivos e negativos de outras tecnologias versaram basicamente sobre a hidroxiureia, mencionada por sete participantes da CP.

Neste sentido, em relação aos resultados positivos da hidroxiureia foi citada a eficácia no controle de crises e redução de transfusões. Em relação aos resultados negativos, foi mencionada a possibilidade de ocorrência de eventos adversos e ausência de resposta em alguns casos.

Quadro 11 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 56/2023 sobre resultados positivos e negativos relacionados à experiência com outras tecnologias.

Hidroxiureia		
Resultados positivos	Eficácia no controle das crises	“hidroxiureia seguramente melhora a qualidade de vida, redução de crises, aumento dos níveis de hemoglobina” (Profissional de saúde)
	Redução de transfusões	“MELHORIA NOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA E MENOR NECESSIDADE DE TRANSFUSÕES” (Profissional de saúde)

Resultados negativos	Eventos adversos	“Maior risco de efeitos adversos hematológicos e úlceras em membros inferiores” (Profissional de saúde)
	Ausência de resposta	“AUSÊNCIA DE RESPOSTA EM ALGUNS” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 56/2023, Conitec.

Em resumo, os respondentes mencionaram a eficácia da alfaepoetina, considerando a propriedade de controlar a anemia, melhorar a qualidade de vida e reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas, assim como a importância de diversificar a oferta de tratamentos para a doença falciforme no SUS, como argumentos favoráveis à sua incorporação. Como resultados positivos e facilidades, foram apontadas a eficácia do medicamento e diminuição das transfusões. A respeito dos resultados negativos e dificuldades, houve a consideração da ausência de resultados negativos ou dificuldades, assim como da falta de acesso ao medicamento por meio do SUS. Por fim, no quesito da experiência com outras tecnologias, a hidroxiureia foi mencionada por sete participantes, que reconheceram no medicamento qualidades como eficácia relacionada à possibilidade de controlar crises e reduzir transfusões. Como resultados negativos da hidroxiureia, foram mencionados os eventos adversos e falta de resposta de alguns usuários.

19. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 871/2024.

20. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 12, DE 3 DE ABRIL DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.157114/2023-56.

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 alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

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

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

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

21. REFERÊNCIAS

1. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2019;14:263–92. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>
2. Zago MA, Cristina A, Pinto S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. *bras hematol hemoter*. 2007;29:207–14.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2015;385:117–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614616822>
4. Brasil. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA No 29/2022-CGSH/DAET/SAES/MS. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde Departamento de Atenção Especializada e Temática Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. 2022;
5. 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;17:1–15.
6. Lobo CL de C, Nascimento EM do, Jesus LJC de, Freitas TG de, Lugon JR, Ballas SK. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 22];40:37–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519371/>
7. do Nascimento MI, Przibilski ALF, Coelho CSG, de Amorim Leite KF, Makenze M, de Jesus SB. Mortality attributed to sickle cell disease in children and adolescents in Brazil, 2000–2019. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 23];56:65. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/nzxd5byWkn7f5Yv4YmTdJFL/>
8. Figueiredo MS. The compound state: Hb S/beta-thalassemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 23];37:150–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.010>.
9. Lervolino LG, Baldin PEA, Picado SM, Calil KB, Viel AA, Campos LAF. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33:49–54.
10. De Cassia Mousinho-Ribeiro R, Cardoso GL, Sousa ÍEL, Martins PKC. Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme The importance of the evaluation of fetal hemoglobin in the clinical assessment of sickle cell disease.

11. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 [cited 2023 Mar 23];330:1639–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7993409/>
12. Abdulrahman IS. The kidney in sickle cell disease: Pathophysiology and clinical review. *Hong Kong J Nephrol* [Internet]. 2004;6:2–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1561-5413\(09\)60120-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1561-5413(09)60120-4)
13. Alkhunaizi AM, Al-Khatti AA, Al-Mueilo SH, Amir A, Yousif B. End-stage Renal Disease in Patients with Sickle Cell Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 10];28:751–7. Available from: <http://www.sjkdt.org>
14. Shaikh H, Hashmi MF, Aeddula NR. Anemia Of Chronic Renal Disease. *StatPearls* [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>
15. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med*. 2021;8.
16. Liem RI, Lanzkron S, D. Coates T, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv* [Internet]. 2019;3:3867–97. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3867/429210/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>
17. Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG. EPO's Alter Ego: Erythropoietin Has Multiple Actions. *Stem Cells* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 23];20:485–92. Available from: www.StemCells.com
18. Sherwood JB, Goldwasser E, Chilcote R, Carmichael LD, Nagel RL. Sickle Cell Anemia Patients Have Low Erythropoietin Levels for Their Degree of Anemia. *Blood* [Internet]. 1986 [cited 2023 Mar 24];67:46–9. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/67/1/46/1639534/46.pdf>
19. Morgan AG, Gruber CA, Serjeant GR. Erythropoietin and renal function in sickle-cell disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1982 [cited 2023 Mar 24];285:1686. Available from: [/pmc/articles/PMC1500701/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC1500701/?report=abstract)
20. Zumrutdal A. Response of patients with sickle cell anaemia and end-stage renal disease to erythropoietin treatment. *Clin Kidney J* [Internet]. 2010;3:328–30. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article-lookup/doi/10.1093/ndtplus/sfq011>
21. Blau Farmacêutica S.A. Bula do Medicamento - Alfaepoetina [Internet]. 2018. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116370059>
22. Little JA, McGowan VR, Kato GJ, Partovi KS, Feld JJ, Maric I, et al. Combination Erythropoietin-Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease: NIH experience and literature review. *Haematologica*. 2006;91:1076–83.

23. Han J, Zhou J, Kondragunta V, Zhang X, Molokie RE, Gowhari M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in sickle cell anaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2018;182:602–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14846>
24. ClinicalTrials.gov. Hydroxyurea and EPO in Sickle Cell Disease (ACHiEvE-SCD) [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05451940?term=Epoetin+Alfa&cond=Sickle+Cell+Disease&draw=2&rank=1>
25. Ferreira FA, Benites BD, Costa FF, Gilli S, Olalla-Saad ST. Recombinant erythropoietin as alternative to red cell transfusion in sickle cell disease. *Vox Sang.* 2019;114:178–81.
26. El-Hazmi MAF, Al-Momen A, Kandaswamy S, Huraib S, Harakati M, Al-Mohareb F, et al. On the use of hydroxyurea/erythropoietin combination therapy for sickle cell disease. *Acta Haematol.* 1995;94:128–34.
27. El-Hazmi M, Al-Momen A, Warsy A, Kandaswamy S, Huraib S, Harakati M, et al. The Pharmacological Manipulation of Fetal Haemoglobin: Trials Using Hydroxyurea and Recombinant Human Erythropoietin. *Acta Haematol.* 1995;13:104–16.
28. Bourantas K, Makrydimas G, Georgiou J, Tsiara S, Lolis D. Preliminary results with administration of recombinant human erythropoietin in sickle cell/ β -thalassemia patients during pregnancy [4]. *Eur J Haematol.* 1996;56:326–8.
29. Bourantas KL, Georgiou I, Seferiadis K. Fetal globin stimulation during a short term trial of erythropoietin in HbS/beta-thalassemia patients. *Acta Haematol.* 1994;92:79–82.
30. Rodgers G, Dover G, Uyesaka N, Noguchi C, Schechter A, Nienhuis A. Augmentation by erythropoietin of the fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1993;329:21–6. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309303291401>
31. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4ª edição. Brasília - DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.; 2014. 80 p.
32. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
33. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.

34. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *Br J Haematol*. 2017;176:179–91.
35. Freitas SLF de, Ivo ML, Figueiredo MS, Gerk MA de S, Nunes CB, Monteiro F de F. Quality of life in adults with sickle cell disease: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2018;71:195–205. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672018000100195&lng=en&tlng=en
36. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018;118. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
37. Wayne AS, Kevy S V, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* [Internet]. 1993;81:1109–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8443373>
38. Sharma D, Ogbenna AA, Kassim A, Andrews J. Transfusion support in patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* [Internet]. 2020;57:39–50. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2020.07.007>
39. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med* [Internet]. 1998;17:857–72. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19980430\)17:8%3C857::AID-SIM777%3E3.0.CO;2-E](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0258(19980430)17:8%3C857::AID-SIM777%3E3.0.CO;2-E)
40. Ahmed AE, Alaskar AS, Al-Suliman AM, Jazieh A-R, McClish DK, Al Salamah M, et al. Health-related quality of life in patients with sickle cell disease in Saudi Arabia. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2015;13:183. Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-015-0380-8>
41. Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value Heal* [Internet]. 2008;11:1131–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510605955>
42. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade. Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022;
43. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017;176:192–209.
44. Han H, Hensch L, Tubman VN. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. *Hematol (United States)*. 2021;2021:696–703.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Sobrecarga de Ferro. Portaria SAS/MS n 7, de 23 de fevereiro de 2018. 2018;

46. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. *Portaria Conjunta nº5*. 2018;
47. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença Falciforme: Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado. Vol. 1, Brasília, DF. 2015. 84 p.
48. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
49. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 365, DE 15 DE FEVEREIRO DE 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica. 2017;
50. Brasil. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename — Português (Brasil) [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/relacao-nacional-de-medicamentos-essenciais>
51. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página Inicial da Anvisa [Internet]. 2024 [cited 2023 Oct 4]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
52. European Medicines Agency. Página Inicial da EMA [Internet]. 2024 [cited 2023 Oct 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
53. National Library of Medicine. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. 2024 [cited 2023 Oct 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
54. Food & Drug Administration. Página Inicial do FDA [Internet]. 2024 [cited 2023 Oct 4]. Available from: www.fda.gov
55. Clarivate. Página Inicial do Cortellis [Internet]. 2024 [cited 2023 Oct 4]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
56. Scottish Medicines Consortium. Search epoetin [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=epoetin>
57. NICE. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy. 2014 [cited 2023 Mar 21]; Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta323
58. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management, Disease CK. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3:63–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615311023>
59. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* [Internet]. 2000;63:205–11. Available from:

- [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(200004\)63:4%3C205::AID-AJH8%3E3.0.CO;2-8](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8652(200004)63:4%3C205::AID-AJH8%3E3.0.CO;2-8)
60. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018;71:423–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638617310764>
 61. Nagel RL, Vichinsky E, Shah M, Johnson R, Spadacino E, Fabry ME, et al. F reticulocyte response in sickle cell anemia treated with recombinant human erythropoietin: A double-blind study. *Blood*. 1993;81:9–14.
 62. Ifeanyi OE. Erythropoietin in Sickle Cell Anaemia: A Review. *Int J Res Stud Med Heal Sci* [Internet]. 2020;5:22–8. Available from: <https://www.ijrsmhs.com/pdf/v5-i2/4.pdf>
 63. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5:210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
 64. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008;336:924–6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
 65. Bachir D, Galacteros F. Alternatives potentielles à la transfusion érythrocytaire dans les hémoglobinopathies : hydroxyurée (HU), érythropoïétine (EPO), dérivés du butyrate, substitués du sang. *Transfus Clin Biol*. 1994;1:35–9.
 66. Furness CL, O’Driscoll S, Davenport M, Morrison G, Height SE, Dick MC, et al. Hydroxycarbamide and erythropoietin in the preoperative management of children with sickle cell anaemia undergoing moderate risk surgery. *Br J Haematol*. 2009;144:453–4.
 67. Steinberg M. Erythropoietin for anemia of renal failure in sickle cell disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1991;329:977–86. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309303291401>
 68. Roger SD, Macdougall IC, Thuraishingham RC, Raine AEG, Steinberg MH. Erythropoietin in anemia of renal failure in sickle cell disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1991;329:977–86. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309303291401>
 69. Goldberg MA, Brugnara C, Dover GJ, Schapira L, Charache S, Bunn HF. Treatment of sickle cell anemia with hydroxurea and erythropoietin. *N Engl J Med* [Internet]. 1990;366. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309303291401>

70. Meenan J, Hall R, Badle S, Chatterjee B, Win N, Tsitsikas DA. Tocilizumab in the management of posttransfusion hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease: The experience so far. *Transfusion* [Internet]. 2022;62:546–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.16805>
71. Hendrickson JE, Fasano RM. Management of hemolytic transfusion reactions. *Hematology* [Internet]. 2021;2021:704–9. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2021/1/704/482978/Management-of-hemolytic-transfusion-reactions>
72. Win N. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2009;2:111–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ehm.09.2>
73. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv* [Internet]. 2020;4:327–55. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/2/327/440607/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for>
74. Santos B, Portugal R, Nogueira C, Loureiro M. Hyperhemolysis syndrome in patients with sickle cell anemia: report of three cases. *Transfusion* [Internet]. 2015;55:1394–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.12993>
75. Uhlmann EJ, Shenoy S, Goodnough LT. Successful treatment of recurrent hyperhemolysis syndrome with immunosuppression and plasma-to-red blood cell exchange transfusion. *Transfusion* [Internet]. 2014;54:384–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.12258>

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por indivíduos acima de 18 anos de idade, de ambos os sexos e que apresentavam diagnóstico de doença falciforme, declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina.

O declínio da função renal foi definido neste PTC como uma elevação nos níveis de creatinina sérica. Essa redução da função renal também pode ser relatada como uma redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), que por sua vez é calculada em função do *clearance* de creatinina, definida neste PTC como um rápido declínio na TFGe maior que 5 mL/min/1,73m² ou uma TFGe <60 mL/min/1,73m².

A piora dos níveis de Hb foi definida como redução em 2 g/mL ou queda da Hb para valores <8 g/dL em pacientes que anteriormente apresentavam valores superiores a <8 g/dL.

Intervenção

A intervenção de interesse foi a alfaepoetina (eritropoetina humana recombinante) em diferentes apresentações de solução injetável e pó liofilizado, com seis registros ativos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). As indicações previstas em bula são para o tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica, em pacientes em diálise ou em fase pré-diálise, e para o tratamento da anemia associada ao câncer não mieloide e secundária a quimioterapia mielossupressora para pacientes pediátricos. A dose inicial recomendada para pacientes com insuficiência renal crônica é de 40UI/kg três vezes por semana por via intravenosa, ou 20UI/kg três vezes por semana por via subcutânea. A dose da alfaepoetina deve ser diminuída quando o nível de hematócrito alcançar 36%. A dose de manutenção deve ser individualizada, mas sugere-se 60 UI/kg para pacientes em diálise, três vezes por semana.

Comparador

A escolha do comparador foi baseada no cuidado-padrão já realizado com estes pacientes no SUS. Entendeu-se como cuidado-padrão neste PTC o tratamento com transfusões de sangue regulares ou o uso de hidroxíureia (HU). Na ausência de estudos contemplando as transfusões de sangue ou HU, foram considerados estudos que compararam a alfaepoetina com placebo ou com ausência de tratamento. Tanto a

intervenção quanto os comparadores poderiam estar em monoterapia ou associados ao cuidado-padrão, à hidroxureia (HU) ou placebo.

Desfechos

Para este PTC, foram elencados cinco desfechos de interesse. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Primários (críticos):

- Necessidade de transfusão sanguínea: avaliada pelo número de transfusões sanguíneas realizadas e pela quantidade de pacientes necessitando de transfusões;
- Concentração de hemoglobina (Hb): avaliada em g/dL;

Secundários (importantes):

- Crises vaso-oclusivas (CVO): avaliada pela frequência de CVO e pelo número de pacientes com pelo menos um evento;
- Tromboembolismo venoso (TEV): avaliada pelo número de pacientes com pelo menos um evento;
- Níveis de hemoglobina fetal (Hb-F): avaliada pelo percentual de Hb-F sobre a Hb total;
- Eventos adversos graves: relatados como número de pacientes apresentando pelo menos um evento adverso grave.

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quase-randomizados, estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos, com ou sem grupo comparador. Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico, número mínimo de participantes ou tempo de acompanhamento. Foram excluídas as revisões sistemáticas desatualizadas ou que excluíssem estudos relevantes para a presente pergunta devido à restrição do ano de publicação e estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Fontes de informações e estratégias de busca

Também foi realizada uma busca no site clinicaltrials.gov, no dia 07 de março de 2023, para identificar os estudos em andamento sobre a alfaepoetina, utilizando os termos “sickle cell disease” AND “epoetin”.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Os estudos elegíveis foram selecionados através de leitura de título e resumo (triagem) e, em seguida, pela leitura do texto completo (elegibilidade) por um único avaliador. Foi utilizado o software Rayyan® para identificação e exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação⁶³.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos numa planilha Excel® pré-estruturada por um único avaliador. Foram extraídos os seguintes dados:

- I. Identificação do estudo: autor, ano, país e desenho do estudo;
- II. Características dos estudos, intervenções e participantes: características gerais da população; número de participantes; idade média; sexo; alternativas comparadas; cointervenções; duração do tratamento e critérios de inclusão.
- III. Desfechos e resultados: resultados médios (média final ou média da variação), os desvios-padrão (DP) e os tamanhos das amostras dos estudos.

Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos

O risco de viés foi avaliado de acordo com o delineamento do estudo, por um único avaliador. Estudos observacionais sem braço comparador – ou seja, *single arm* – ainda não possuem uma ferramenta validada e recomendada pela colaboração *Cochrane* ou pelas Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde³¹ para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés. Por isso, partiu-se da premissa de que estes estudos apresentam alto risco de viés.

Síntese e análise dos dados

As características dos estudos e dos participantes foram apresentadas de forma narrativa e por estatística descritiva, quando disponível (frequência absoluta e relativa, média \pm DP ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]). Semelhantemente, os resultados foram apresentados de maneira narrativa agrupados por desfecho ou, quando disponível, por meio das médias \pm DP ou mediana e intervalo mínimo e máximo das concentrações de Hb (g/dL) e dos níveis de Hb-F (%) antes e depois do tratamento com alfaepoetina. A partir dos valores médios da concentração de Hb reportados pelos estudos, foram estimadas as alterações percentuais tendo como referência o valor da linha de base (antes do tratamento) pela seguinte fórmula: variação (%) = ((Hb final/Hb

inicial)-1)*100. Uma vez que a Hb-F é apresentada em termos percentuais do total de Hb, a variação entre a linha de base e o final do tratamento foi estimada a partir da diferença entre as médias (Hb-F final - Hb-F inicial).

A heterogeneidade foi avaliada por métodos informais considerando análise das características e resultados e potenciais modificadores (delineamento do estudo, tempo de seguimento, idade e tempo de diagnóstico dos participantes). Não foram realizadas análises quantitativas sumarizadas dos resultados dos estudos dada a alta heterogeneidade, e as variações percentuais estimadas nos desfechos quantitativos foram apresentadas em termos da variação (mínimo-máximo).

Sempre que possível, os resultados foram estratificados por características dos participantes com base na presença de doença ou comprometimento renal.

Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos

Estudos sem braço comparador – ou seja, *single arm* – ainda não possuem uma ferramenta específica para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés validada recomendada pela colaboração *Cochrane* ou pelas Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde³¹. Por isso, partiu-se da premissa de que estes estudos apresentam alto risco de viés.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada a partir do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group*, diretrizes metodológicas: sistema GRADE⁶⁴. Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação) e aumento da qualidade (grande magnitude do efeito, controle apropriado de potenciais variáveis de confusão que produzem subestimação do efeito e avaliação ou presença de gradiente dose-resposta).

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

Foram recuperadas 623 publicações nas bases de dados, sendo incluídos oito estudos neste PTC, todos eles estudos observacionais sem grupo comparador, do tipo antes e depois (Figura a seguir).

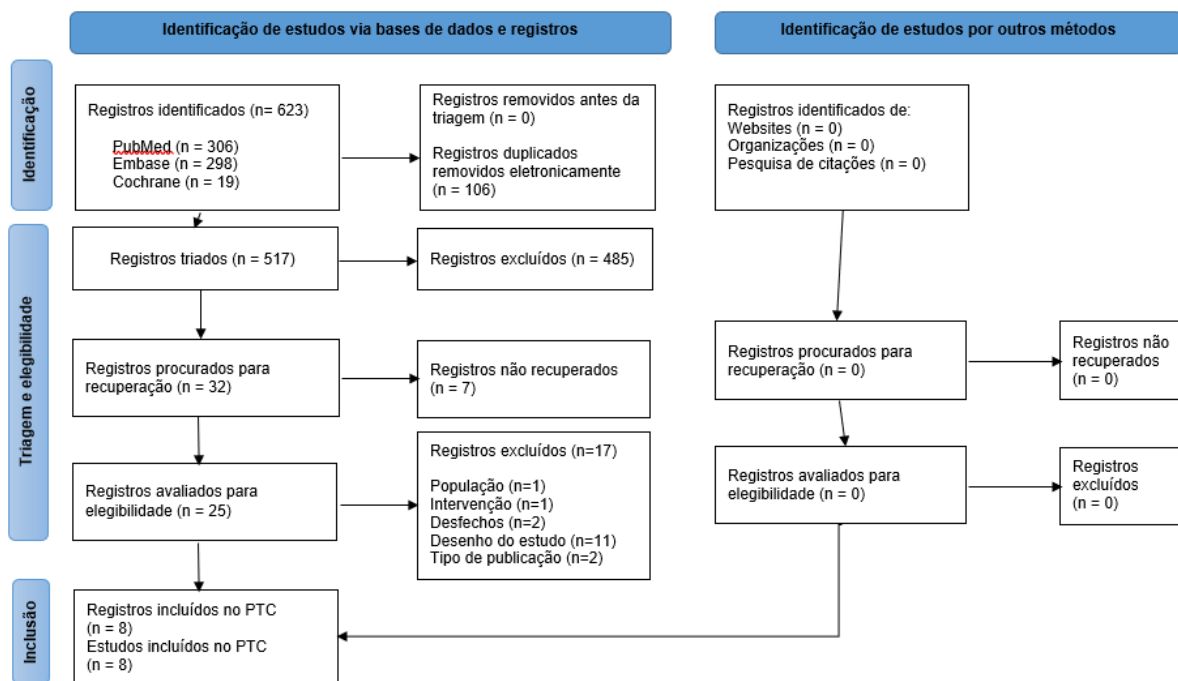


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos. Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Os estudos excluídos e os respectivos motivos de exclusão na fase de leitura na íntegra estão descritos a seguir.

Quadro 1 - Estudos excluídos na fase de elegibilidade e motivos

Primeiro autor e ano	Título	Motivo de exclusão
Nagel et al, 1993	F Reticulocyte Response in Sickle Cell Anemia Treated With Recombinant Human Erythropoietin: A Double-Blind Study	<u>Desfecho</u> : o estudo reporta apenas as alterações nos níveis de reticulócitos-F
Zumrutdal, 2010 ²⁰	Response of patients with sickle cell anaemia and end-stage renal disease to erythropoietin treatment	<u>Intervenção</u> : os pacientes receberam epoetina beta ou darbepoetina.
Bristoyiannis et al, 2005	Unit dosing of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with end-stage renal disease being switched from recombinant human erythropoietin: Results of a phase IIIb, 27-week, multicenter, open-label study in Greek patients.	<u>Tipo de população</u> : pacientes com DRC sem DF
Aqlico et al, 2009	Safe and effective administration of epoetin alfa in anemia of sickle cell disease and kidney failure	<u>Tipo de publicação</u> : resumo de congresso
Saraf, 2012	Clinical efficacy and safety of erythroid stimulating agents in sickle cell disease	<u>Tipo de publicação</u> : resumo de congresso
Al-Momen, 1991	Recombinant human erythropoietin induced rapid healing of a chronic leg ulcer in a patient with sickle cell disease	<u>Tipo de estudo</u> : relato de caso (n=1)
Vasanthamohan et al, 2020	Peripartum hyperhemolysis prophylaxis and management in sickle cell disease: A case report and narrative review	<u>Tipo de estudo</u> : relato de caso (n=1)
Schettler et al, 2009	A case report of darbepoetin treatment in a patient with sickle cell disease and chronic renal failure undergoing regular hemodialysis procedures that induce a dose-dependent extension of blood transfusion intervals	<u>Tipo de estudo</u> : relato de caso (n=1)
Tan et al, 2007	Use of erythropoietin in a pregnant Jehovah's Witness with sickle-cell disease.	<u>Tipo de estudo</u> : relato de caso (n=1)
Lascari et al, 1994	Use of gamma globulin and erythropoietin in a sickle cell aplastic crisis.	<u>Tipo de estudo</u> : relato de caso (n=1)
Thuraisingham et al, 1993	Improvement in anaemia following renal transplantation but not after erythropoietin therapy in a patient with sickle-cell disease.	<u>Tipo de estudo</u> : relato de caso (n=1)
Brooks et al, 1991	Erythropoietin therapy for sickle cell anemia in Jehovah's Witnesses.	<u>Tipo de estudo</u> : relato de caso (n=1)
Bachir et al, 1994 ⁶⁵	[Potential alternatives to erythrocyte transfusion in hemoglobinopathies: hydroxyurea (HU), erythropoietin (EPO), butyrate derivatives, blood substitutes].	<u>Tipo de estudo</u> : revisão não sistemática e relato do uso de HU em pacientes com DF
Furness et al, 2009 ⁶⁶	Hydroxycarbamide and erythropoietin in the preoperative management of children with sickle cell anaemia undergoing moderate risk surgery.	<u>Tipo de estudo</u> : série de caso (n=3)
Steinberg, 1991 ⁶⁷	Erythropoietin for anemia of renal failure in sickle cell disease	<u>Tipo de estudo</u> : série de caso (n=2)
Roger et al, 1991 ⁶⁸	Erythropoietin in anemia of renal failure in sickle cell disease	<u>Tipo de estudo</u> : série de caso (n=2)
Goldberg et al, 1990 ⁶⁹	Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin	<u>Desfecho</u> : foram reportados apenas dados individuais de três pacientes que receberam HU

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE 3 – Características dos estudos incluídos

Quadro 1- Caracterização dos estudos observacionais e participantes incluídos.

Estudo	Características da população	País	Tempo de acompanhamento	Intervenções	Desfechos reportados
Ferreira et al, 2019 ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> • N=19 • Diagnóstico de DF (HbSS, n=17 ou HbSβ+ talassemia, n=2) • Idade: 25 a 53 anos (mediana: 43 anos) • Sexo feminino: 68% 	Brasil	Pacientes foram avaliados em 3, 6 e 12 meses após o tratamento com EPO	<u>Terapia combinada:</u> HU (dose média diária de 1g) e alfaepoetina (de 30.000 a 40.000 UI/semana)	<ul style="list-style-type: none"> • Volumes de CH transfundidas; • Hb; • Reticulócitos. • Hb-F • CVO e TEV
Han et al, 2018 ²³	<ul style="list-style-type: none"> • N=42, • HbSS ou HbSβ0 • Alfaepoetina=23 e darbepoetina=9 • Idade: 21 a 63 anos (mediana: 43) • TFGe mediana variou de 78 a 122 mL/min/1,73m² entre os grupos 	Estados Unidos	Pacientes foram avaliados na linha de base (antes de iniciar o tratamento com ESA) e 12 meses após o tratamento.	Pacientes foram divididos em quatro grupos: 1) somente ESA (n=11); 2) ESA+HU recém-prescrito (n=10); 3) somente HU recém-prescrito (n=10) 4) HC em dose estável associado ESA (n=11)	<ul style="list-style-type: none"> • Hb • CVO e TEV
Little et al, 2006 ²²	<ul style="list-style-type: none"> • N=13 • HbSS, n=12; HbSC, n=1 • Idade: 24 a 60 anos (mediana: 51 anos) • TFGe mediana: 69 mL/min (intervalo: 0-128) • Alfaepoetina=8; darbepoetina=4; ambos, em sequência n=1 • Pacientes no grupo B apresentavam insuficiência renal relativa* 	Estados Unidos	Foram reportados os resultados em 11 meses ou mais de tratamento.	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo A (n=5): alfaepoetina ou darbepoetina, dose mediana 963 (327 a 2.718) U/Kg/semana • Grupo B (n=5): HU + alfaepoetina ou darbepoetina, dose mediana de 589 (107 a 734) U/Kg/semana • Grupo C (n=3): diferentes esquemas terapêuticos de HU e alfaepoetina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb • Hb-F • Reticulócitos-F • Eventos adversos (toxicidade da alfaepoetina)
Bourantas et al, 1996 ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> • N=5 • Gestantes • Idade: 18 a 40 anos 	Grécia	As pacientes receberam tratamento da 30ª semana de gestação até a 4ª semana após o parto, mas o tempo de acompanhamento total não foi informado.	<u>Terapia combinada:</u> 200 U/kg/dia de alfaepoetina + 300 mg/dia de sulfato ferroso, da 30ª semana de gestação	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de transfusões • Hb • Hb-F • VCM • HCM • CMHC
el-Hazmi et al, 1995a ²⁶	<ul style="list-style-type: none"> • N=7 (HbSS n=4; HbSbeta0 n=3) • Idade: 18 a 47 anos 	Arábia Saudita	Os parâmetros bioquímicos foram avaliados a cada 4 semanas, e os resultados apresentados após	<u>Terapia combinada:</u> HU em doses de 20 a 25mg/Kg/dia + alfaepoetina em doses de 270 a 900U/Kg/semana	<ul style="list-style-type: none"> • Hb-F • Hb • Contagem de reticulócitos • VCM • Células F

	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sem outras complicações 		<p>terapia com HU, após a terapia combinada e após a terapia de manutenção com HU.</p>	<p>durante 3 a 5 semanas.</p> <p>Antes e depois da terapia associada, os pacientes permaneciam utilizando HU diariamente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de transfusão
el-Hazmi et al, 1995b ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> • N=6 (HbSS) • Idade: 20 a 24 anos • Pacientes sem outras complicações 	Arábia Saudita	<p>Resultados foram reportados após a terapia combinada que durou 4 semanas e após a terapia de manutenção com HU que durou de 6 a 12 meses.</p>	<p><u>Terapia combinada:</u> HU em doses de 20 a 25 mg/kg/dia + alfaepoetina 400 a 800U/kg/semana durante quatro semanas.</p> <p>Após a terapia combinada, pacientes continuaram recebendo HU.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hb • Hb-F • Células F • Reticulócitos • VCM
Bourantas et al, 1994 ²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • N=6 (HbSbeta-tal) • Idade: 11 a 48 anos • Todos os pacientes apresentavam complicações crônicas da DF 	Grécia	<p>Resultados para Hb-F e Hb foram reportados graficamente até 90 dias após o início do tratamento.</p>	<p><u>Terapia combinada:</u> alfaepoetina 500 U/Kg duas vezes, durante 2 semanas, seguido por 500 U/Kg três vezes por semana, durante 11 semanas, associado a 300mg/dia de sulfato ferro durante todo o tratamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hb • Hb-F • Taxa de cadeias-gamma • VCM • HCM • CMHC • Contagem de eritrócitos
Rodgers et al, 1993 ³⁰	<ul style="list-style-type: none"> • N=4 (HbSS n=3; HbSbeta0 n=1) • Idade: 31 a 37 anos • Todos os pacientes apresentavam complicações crônicas da DF 	Estados Unidos	<p>O tempo de acompanhamento total não foi informado, mas é possível observar os resultados apresentados nos gráficos em até 200 dias após o início do tratamento com alfaepoetina.</p>	<p><u>Terapia combinada:</u> Alfaepoetina de 1000 a 3000U/kg de uma a três vezes por semana, associado a HU quatro dias por semana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hb-F • Reticulócitos-F • Células F

Legenda: **ESA:** Agentes estimulantes da eritropoetina; **alfaepoetina:** alfaepoetina; **HU:** hidroxiureia; **CH:** concentrado de hemácias; **Hb-F:** hemoglobina fetal; **Hb:** hemoglobina; **TFGe:** Taxa de Filtração Glomerular estimada; **VCM:** volume corpuscular médio; **HCM:** hemoglobina corpuscular média; **CMHC:** concentração média de hemoglobina corpuscular; **N:** número de pacientes. *Definida pelos autores como TFGe <80ml/min

Ferreira et al, (2019)²⁵ conduziram uma análise retrospectiva do tratamento de 19 pacientes com DF, acompanhados no Hospital de Campinas, São Paulo, Brasil. Os pacientes receberam alfaepoetina, de 30.000 a 40.000 UI por semana, associado a HU. Foram avaliadas as variações nos volumes de concentrado de hemácias (CH) transfundidas 6 meses anteriores à terapia e depois da administração de EPO, variações nas concentrações de Hb, na contagem de reticulócitos e nos níveis de Hb-F em 3, 6 e 12 meses após o início da EPO. Não foram reportados dados sobre o tempo de acompanhamento médio dos pacientes ou a duração do tratamento com EPO. Os autores estratificaram os pacientes em três grupos de acordo com sua resposta ao tratamento, sendo um aumento de Hb >1,5 g/dl definido como boa resposta, aumento de 0,5–1,5 g/dl como resposta parcial e, incremento <0,5 g/dl, como ausência de resposta.

Han et al, 2018²³ conduziram uma análise retrospectiva de pacientes adultos com DF que receberam tratamento com agentes estimulantes da eritropoetina (ESA), definido como um mínimo de 24 doses de alfaepoetina ou 12 doses de darbepoetina durante um período de 12 meses, com ou sem HU.

Os desfechos foram avaliados comparando as alterações entre valores na linha de base e após 12 meses de terapia pelo teste Wilcoxon Signed-Rank, e a relação entre mudança na concentração de Hb ajustada por idade e DRC e os esquemas terapêuticos com e sem ESA foram avaliados através de um modelo de regressão linear. A mudança na taxa de taxas de CVO e TEV foram avaliadas como desfechos de segurança.

Os pesquisadores também avaliaram bancos de dados do Medicare entre 2009 e 2014, e identificaram 24 pacientes com DF (HbSS, HbSC, HbSbeta-tal, HbSbeta0) que usaram um dos ESA no período, e reportaram ocorrência de CVO e TEV.

Little et al, 2006²² realizaram, além de uma busca da literatura, um estudo observacional através da revisão de prontuários de 13 pacientes com DF tratados com eritropoetina no *Vascular Medicine Branch do National Heart Lung Blood Institute (NHLBI)* do *National Institutes of Health (NIH)*. Os pacientes que apresentavam hipertensão pulmonar foram classificados como alto risco, e a “insuficiência renal relativa” foi definida como TFGe <80 ml/min.

Os autores reportaram os resultados laboratoriais e farmacológicos após 11 meses ou mais de tratamento. Também foram reportados eventos de toxicidade relacionados ao uso da alfaepoetina.

Bourantas et al, 1996²⁸ avaliaram o uso da alfaepoetina em cinco pacientes grávidas diagnosticadas com HbSbeta-thal, com sintomas como dor de longa duração, episódios hemolíticos a cada 2 a 4 anos e infecções. Três das cinco gestantes tiveram um ou mais abortos anteriormente. As pacientes receberam 200 U/kg/dia de alfaepoetina e 300 mg/dia de sulfato ferroso, da 30ª semana de gestação até a 4ª semana após o parto. Todas as pacientes apresentavam pressão arterial, função renal e hepática normais. Os resultados foram comparados com o histórico destas pacientes em gestações anteriores, e foram reportadas alterações na necessidade de transfusões, nos níveis de Hb-F e eritrócitos-F além de alterações hematológicas como volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração média de hemoglobina corpuscular (CMHC).

el-Hazmi et al, 1995a²⁶ avaliaram a associação de HU com alfaepoetina após o uso de doses diárias de HU sozinha em pacientes com DF. Os critérios de inclusão foram pacientes com HbSS ou HbSbeta0, acima de 15 anos, com Hb $\leq 10,0$ g/dL, e foram excluídos pacientes com outras doenças, como hipertensão grave, doença renal ou hepática, infecções agudas, dentre outras. O desfecho foi avaliado pelas diferenças médias dos parâmetros de Hb, contagem de reticulócitos, VMC, Hb-F, bilirrubina e

reticulócitos-F, e foram estimados pelo teste t pareado em três momentos: após uso de HU sozinha, após combinação HU + alfaepoetina e após a manutenção com HU, todos comparados com a linha de base (antes de HU sozinha).

el-Hazmi et al, 1995b²⁷ conduziram um estudo observacional com seis pacientes com DF, tratados com de HU + alfaepoetina seguido de HU sozinha. Os pacientes foram avaliados antes do tratamento e semanalmente durante o uso da terapia combinada, e a cada 4 a 8 semanas durante a terapia de manutenção com HU. Foram avaliados contagem de Hb, eritrócitos, Hb-F, células F, reticulócitos, VCM e bilirrubina.

Bourantas et al, 1994²⁹ avaliaram pacientes com HbSbeta-taal em uso de altas doses de alfaepoetina e sulfato ferroso. Os pacientes foram hospitalizados para acompanhamento, e receberam alfaepoetina em doses de 500 U/Kg duas vezes, durante 2 semanas e em seguida a mesma dose três vezes por semana, durante 11 semanas. Os pacientes receberam também 300mg/dia de sulfato ferro durante todo o tratamento. Foram avaliados os níveis de Hb, Hb-F, taxa de cadeias-gamma, VCM, HCM, CMHC e contagem de eritrócitos.

Rodgers et al, 1993³⁰ avaliaram a efetividade da associação de HU, sulfato ferroso e alfaepoetina intermitente na elevação da eritropoese fetal comparado ao uso prévio da HU sozinha. Os pacientes receberam HU quatro dias por semana, em seguida, associaram alfaepoetina de 1000 a 3000U/kg, evoluindo de uma a três vezes por semana, e sulfato ferroso na dose de 325mg três vezes ao dia, todos os dias da semana, enquanto o paciente estivesse recebendo alfaepoetina. Os principais resultados reportados foram Hb-F e reticulócitos-F e células F.

APÊNDICE 4 – Análise de sensibilidade da ACE

Tabela 1 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Custo unitário alfaepoetina 4.000 UI/mL frasco ampola ¹	R\$ 19,43	R\$ 17,50	R\$ 21,40
Peso médio do paciente ² (kg)	70,00	63,0	77,0
Proporção respondedores com alfaepoetina (%)	36,8	19,1	59,00
Utilidade em transfusão	0,57	0,55	0,59
Utilidade sem transfusão	0,66	0,64	0,69
Número de transfusões por ano	10	8	13
Necessidade de quelação em transfusão (%)	100	80	100
Custo unitário deferasirox 500 mg	R\$ 32,29	R\$ 31,00	R\$ 34,00

Fonte: elaboração própria. Legenda: ¹ Menor e maior custo de aquisição segundo BPS/SIASG foram utilizados para cálculo dos valores mínimos e máximo. ² Para estimativa dos custos com a quelação com deferasirox 500mg (20 mg/kg/dia)

Tabela 2 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Distribuição	Alfa	Beta
Custo unitário alfaepoetina 4.000 UI/mL frasco ampola ¹	Gama	100,00	0,19
Peso médio do paciente ² (kg)	Gama	100,00	0,70
Proporção respondedores com alfaepoetina (%)	Beta	7,00	12,00
Utilidade em transfusão	Beta	316,57	237,43
Utilidade sem transfusão	Beta	39,03	19,97
Número de transfusões por ano	Gama	100,00	0,10
Custo unitário deferasirox 500 mg	Gama	100,00	0,10

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade aplicando um fator de correção de 2,8 aos custos obtidos via SIGTAP. Neste cenário, a alfaepoetina representa uma economia de R\$ 11.892 (superior ao cenário sem o fator de correção) comparado ao cuidado padrão apenas, permanecendo como estratégia dominante.

APÊNDICE 5 – Análise de sensibilidade da AIO

Tabela 1 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Custo unitário alfaepoetina 4.000 UI/mL frasco ampola ¹	R\$ 19,43	R\$ 17,50	R\$ 21,40
Peso médio do paciente ² (kg)	70,00	63,0	77,0
Proporção respondedores com alfaepoetina (%)	36,8	19,1	59,00
Taxa de declínio da função renal	0,429	0,386	0,472
Taxa de piora na Hb	1,00	0,800	1,000
Número de transfusões por ano	10	8	13
Necessidade de queilação em transfusão (%)	100	80	100
Custo unitário deferasirox 500 mg	R\$ 32,29	R\$ 31,00	R\$ 34,00

Fonte: elaboração própria. Legenda: ¹ Menor e maior custo de aquisição segundo BPS/SIASG foram utilizados para cálculo dos valores mínimos e máximo. ² Para estimativa dos custos com a queilação com deferasirox 500mg (20 mg/kg/dia)

Tabela 2 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Distribuição	Alfa	Beta
Custo unitário alfaepoetina 4.000 UI/mL frasco ampola ¹	Gama	100,00	0,19
Peso médio do paciente ² (kg)	Gama	100,00	0,70
Proporção respondedores com alfaepoetina (%)	Beta	7,00	12,00
Taxa de declínio da função renal	Beta	56,67	75,43
Número de transfusões por ano	Gama	100,00	0,10
Custo unitário deferasirox 500 mg	Gama	100,00	0,10

Fonte: elaboração própria.

Tabela 3 - Resultado da análise de sensibilidade determinística para o IO acumulado em cinco anos.

Parâmetros	IO Mínimo (R\$)	IO Máximo (R\$)
Proporção respondedores com alfaepoetina	-R\$ 43.129.533,08	-R\$ 163.324.026,70
Peso médio do paciente (kg)	-R\$ 96.545.791,17	-R\$ 132.800.786,46
Necessidade de quelação em transfusão	-R\$ 74.792.793,99	-R\$ 96.545.791,17
Quelação (custo unitário deferasirox)	-R\$ 85.669.292,58	-R\$ 107.422.289,75
Taxa de piora na Hb	-R\$ 77.236.632,93	-R\$ 96.545.791,17
Taxa de declínio da função renal	-R\$ 86.891.212,05	-R\$ 106.200.370,28
Número de transfusões por ano	-R\$ 96.052.558,44	-R\$ 97.285.640,26
Alfaepoetina (custo unitário)	-R\$ 96.545.791,17	-R\$ 96.545.791,17

Fonte: elaboração própria.

Tabela 4 - Resultados da PSA para o IO em reais (R\$)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	189.335.369	198.995.528	208.655.687	218.315.846	227.976.005
Cenário proposto	183.224.611	186.150.453	188.452.736	190.131.459	191.186.624
Diff [Proposto-Atual]	-6.110.758	-12.845.075	-20.202.952	-28.184.387	-36.789.381
IC95% inf	-11.007.380	-23.137.983	-36.391.811	-50.768.863	-66.269.140
IC95% sup	-1.214.137	-2.552.167	-4.014.092	-5.599.910	-7.309.623

Fonte: elaboração própria.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

