

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

HIDROXIUREIA

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

2024 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

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

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patricia Mandetta Gandara

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

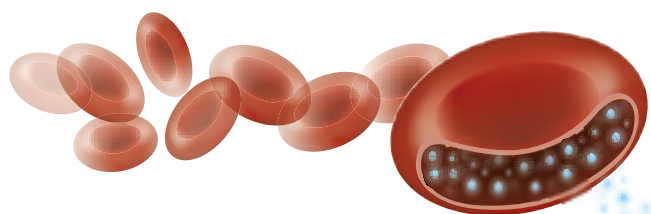
HIDROXIUREIA

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

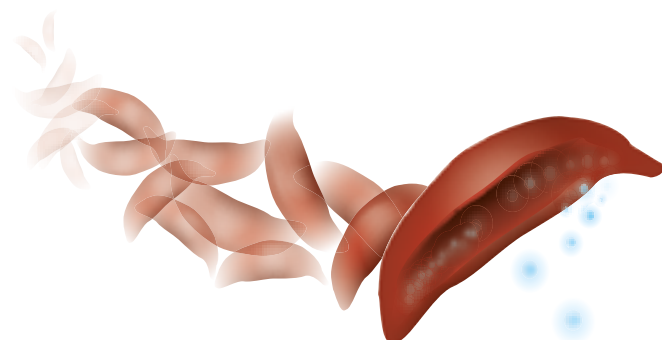
O que é a anemia falciforme?

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

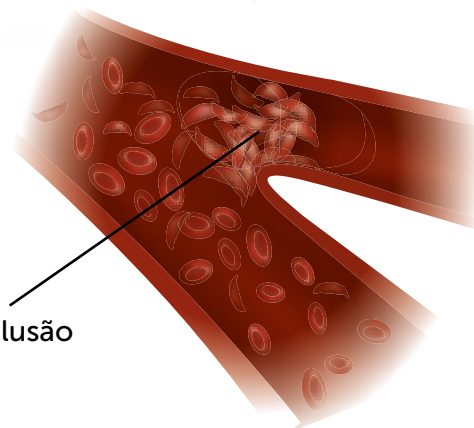
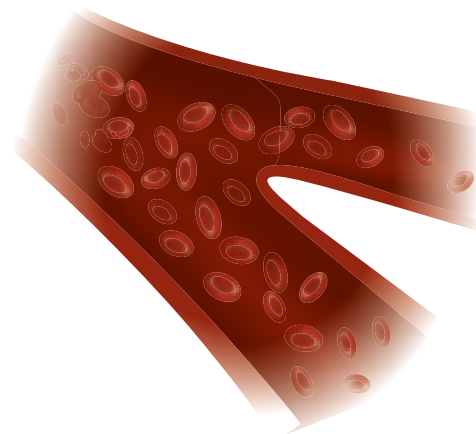
A DF é causada justamente por mutações genéticas que afetam a subunidade da hemoglobina A (Hb), de forma que, desse processo, é formada uma hemoglobina anormal: a hemoglobina S (HbS). A HbS leva à formação de células do sangue (hemácias) em formato de foice. Essas hemácias em forma de foice são rígidas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



hemoglobina normal



hemoglobina anormal



vasoclusão

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

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

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

Como os pacientes com anemia falciforme são tratados no SUS?

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

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme em sua versão vigente recomenda o tratamento com hidroxiureia para indivíduos a partir dos 2 anos de idade e em casos especiais para a faixa etária entre 9 meses e 2 anos. São também necessários cuidados abrangentes ao longo da vida, a fim de diminuir a ocorrência de manifestações clínicas e aumentar a expectativa e a qualidade de vida do paciente.

A presente análise diz respeito à incorporação de hidroxiureia para crianças com DF, entre 9 e 24 meses de idade, independentemente de terem sintomas ou complicações. Sendo assim, o que está em questão é a possível ampliação do uso da hidroxiureia na versão de cápsula de 500 mg, que é a única apresentação disponível atualmente no SUS.

Medicamento analisado: hidroxiureia

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

Quando comparada com o placebo (substância sem efeitos terapêuticos), a hidroxiureia mostrou-se mais eficaz para a manutenção dos níveis de hemoglobina e de hemoglobina fetal. Também apresentou melhor desempenho para a diminuição da dor, da taxa de transfusão de sangue, da ocorrência de síndrome torácica aguda e de dactilite. No entanto, não houve diferenças entre eles no que se refere ao funcionamento do baço e renal, como também em relação à necessidade de hospitalização.

A tecnologia avaliada mostrou-se segura ao comparar com placebo. Nesse sentido, o medicamento avaliado e o placebo apresentaram resultados semelhantes em relação à toxicidade hematológica (redução do número de plaquetas e células de defesa, bem como anemia severa) e genotoxicidade (possibilidade de levar a uma alteração do material genético devido à exposição a essa substância).

Em termos econômicos, a hidroxiureia apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação ao cuidado-padrão (tratamento adjuvante como ácido fólico, analgésicos e anti-inflamatórios). O custo estimado foi de R\$ 232,26 por crise vasclusiva evitada e de R\$ 12.257,73 por ano de vida com qualidade ganho, respectivamente. Este último valor é inferior ao que foi estabelecido pela Conitec em relação ao custo do tratamento para a obtenção de um ano de vida com qualidade.

Para o cálculo de impacto da incorporação para os cofres públicos, foram consideradas três populações:

- 1) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, com ou sem sintomas e complicações (440 a 461 indivíduos ao ano);
- 2) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, com genótipo SS, Sbeta0 e SD Punjab, com ou sem sintomas e complicações (275 a 288 indivíduos ao ano); e
- 3) Pacientes com doença falciforme entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas ou complicações (210 a 220 indivíduos ao ano).

Para tais populações, foi estimado um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 300.972 (população 1), de R\$ 188.102 (população 2) e de R\$ 139.769 (população 3).

Perspectiva do Paciente

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 21/09/2023 a 27/09/2023. 41 pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

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

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

Depois desse evento, o paciente passou a ser submetido a transfusões de sangue regulares, com intervalos inferiores a 15 dias. Ainda assim, com menos de 30 dias do começo das transfusões, ele teve um novo sequestro esplênico, quando foi novamente internado na UTI. Após essa segunda crise, os pais deram início aos trâmites junto à farmácia de alto custo do DF para que o paciente pudesse usar a hidroxiureia, pois ele já atendia aos critérios: ter tido crise de dactilite e ter o nível de hemoglobina basal sempre abaixo de 6 g/dL. Contudo, se depararam com algumas dificuldades burocráticas para obter acesso. Além disso, mesmo quando conseguiram acesso via farmácia de alto custo, o medicamento estava em falta. Com a demora para a obtenção da hidroxiureia, os pais decidiram comprar o medicamento. Nesse sentido, adquiriram por sua conta a hidroxiureia e buscaram uma farmácia de manipulação para conseguir fracionar o medicamento, de modo a obter a dose que seu filho poderia usar (atualmente ele faz uso de 250 mg, mas já chegou a usar apenas 150 mg). O paciente, então, começou a fazer uso da hidroxiureia com um ano e dezoito dias de vida.

O paciente já faz uso de hidroxiureia há quatro meses e, nesse período, ficou bastante evidente a melhora na sua qualidade de vida. Por exemplo, a criança não foi internada ou passou por serviço de pronto-atendimento desde então, mesmo apresentando sintomas gripais com

certa frequência. Vale ressaltar que ele ainda é submetido a transfusões sanguíneas, mas agora o seu nível de hemoglobina basal permanece acima de 9 g/dL. Considerando esses fatores, a mãe destaca os resultados positivos do uso do medicamento e a ausência de efeitos negativos até então. De todo modo, a mãe pontua novamente que seu filho faz uso do medicamento há apenas quatro meses e que naquele dia foram feitos exames para avaliar as funções renal e hepática. Logo, esses resultados ainda não estavam disponíveis no momento do relato.

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

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

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

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

Recomendação inicial da Conitec

O Comitê de Medicamentos recomendou inicialmente a incorporação ao SUS da hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações. Esse tema foi discutido durante a 16ª Reunião Extraordinária da Comissão, realizada no dia 1º de novembro de 2023. O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 59, durante 20 dias, no período de 26/12/2023 a 15/01/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Durante a Consulta Pública nº 59, realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024, foram recebidas 18 contribuições: 11 contribuições técnico-científicas e sete sobre experiência ou opinião.

Quanto às contribuições de caráter técnico-científico, verificou-se que todas foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec e destacaram os benefícios clínicos da tecnologia, em especial os ganhos relacionados à sobrevivência global, à qualidade de vida dos pacientes e à adesão terapêutica para essa faixa etária entre nove meses e dois anos de idade.

Vale ressaltar que a Associação Brasileira De Hematologia, Hemoterapia E Terapia Celular – ABHH, em sua contribuição, afirmou que crianças com doença falciforme Sbeta+ grave também se comportam clinicamente como SBeta0, devendo, assim, ser incluídas entre os pacientes potencialmente beneficiados pela incorporação. Levando isso em consideração, foi feito o impacto orçamentário, incluindo os genótipos SS, Sbeta0, SD Punjab e Sbeta+ grave. Verificou-se que a incorporação de hidroxiureia de 100 mg, passaria a gerar um aumento de gastos na casa de R\$ 197 mil, em vez de 188 mil, como anteriormente estimado. Dessa forma, verificou-se um aumento de 4,8%.

De forma semelhante, todas as contribuições de experiência e opinião foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec e, portanto, também à incorporação da tecnologia avaliada. Os principais argumentos colocados pelos participantes relacionavam-se à melhora da qualidade de vida de pacientes e cuidadores, à prevenção de complicações, à redução de crises, à diminuição de internações, bem como à segurança e à eficácia do medicamento. A respeito dos efeitos positivos do medicamento avaliado, foram destacadas a melhora da qualidade de vida, a diminuição de hospitalizações e de intercorrências e de morbimortalidade. Por outro lado, a dificuldade de acesso ao medicamento e de administração da hidroxiureia no tratamento de pacientes pediátricos foram elencados entre os efeitos negativos.

Além disso, fenoximetilpenicilina potássica, ácido fólico e transfusões de sangue foram citados como outras tecnologias utilizadas para a condição de saúde em foco. Nesse sentido, o controle de intercorrências e a melhora dos sintomas fizeram-se notar como efeitos positivos dessas tecnologias. Já a ocorrência de eventos adversos foi mencionada como o principal efeito negativo.

Recomendação final da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec decidiram, por unanimidade, recomendar a incorporação da hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0, Sbeta+ grave e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Para tanto, foram considerados os 12 benefícios clínicos do medicamento e o impacto orçamentário favorável da incorporação.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, no uso de suas atribuições, decidiu pela incorporação da hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0, Sbeta+ grave e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

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