

# **Alfaepoetina para o tratamento de pacientes adultos com Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco**

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

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

***Elaboração do relatório***

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Elaboração de estudos***

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – NATSHCFMRP-USP

Altacílio Aparecido Nunes

Andrea Queiróz Ungari

Antonio Pazin Filho

Cláudia Marques Canabrava

Fabíola Traina

Leonardo Regis Leira Pereira

Luiz Fernando Bazzo Catto

Marcia Regina Godoy

Rodrigo do Tocantins Calado de Saloma Rodrigues

***Monitoramento do Horizonte Tecnológico***

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Revisão***

Daniel da Silva Pereira Curado – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Supervisão***

Vania Cristina Canuto Santos

Priscila Gebrim Louly

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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, contados a partir da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

A demanda de incorporação de 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 abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

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

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE.....</b>	<b>7</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>8</b>
<b>4. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....</b>	<b>10</b>
<b>4.2 Tratamento recomendado para Síndrome Mielodisplásica de baixo risco .....</b>	<b>11</b>
<b>5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
<b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....</b>	<b>14</b>
<b>6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....</b>	<b>19</b>
<b>6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....</b>	<b>19</b>
<b>6.3 Certeza geral das evidências (GRADE) .....</b>	<b>20</b>
<b>6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....</b>	<b>22</b>
<b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....</b>	<b>22</b>
<b>7.1 Avaliação econômica .....</b>	<b>22</b>
7.1.1 População-alvo .....	22
7.1.2 Horizonte da análise .....	22
7.1.3 Perspectiva .....	22
7.1.4 Comparadores .....	22
7.1.5 Taxa de desconto.....	23
7.1.6 Desfechos .....	23
7.1.7 Estrutura do modelo.....	23
7.1.8 Quantificação e valoração de recursos.....	24
7.1.9 Resultados .....	27
7.1.10 Análise de sensibilidade.....	28
<b>7.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>29</b>
7.2.1 Descrição da tecnologia.....	29
7.2.2 Perspectiva da análise .....	30
7.2.3 Horizonte temporal da análise .....	30
7.2.4 População elegível .....	30



7.2.5	Descrição do cenário de referência .....	31
7.2.6	Descrição dos cenários alternativos .....	31
7.2.7	Custos .....	32
7.2.8	Resultados .....	32
7.2.9	Análise de sensibilidade.....	33
7.2.10	Limitações.....	34
<b>8.</b>	<b>RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....</b>	<b>34</b>
<b>9.</b>	<b>MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....</b>	<b>34</b>
<b>10.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>36</b>
<b>11.</b>	<b>RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....</b>	<b>36</b>
<b>12.</b>	<b>CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA.....</b>	<b>36</b>
12.1	Contribuições técnico-científicas.....	37
12.2	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	39
12.3	Avaliação global das contribuições.....	42
<b>13.</b>	<b>RECOMENDAÇÃO FINAL .....</b>	<b>42</b>
<b>14.</b>	<b>DECISÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>15.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso da alfaepoetina para o tratamento de pacientes adultos com Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco (SMD-BR) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (NATS-HCFMRP/USP), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da alfaepoetina, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Alfaepoetina.

**Indicação:** Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco (SMD-BR) em pacientes adultos.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

**Introdução:** A SMD é uma neoplasia hematológica que inclui um grupo heterogêneo de doenças clonais da células-tronco hematopoiéticas (CTH) caracterizadas por hematopoiese ineficaz, citopenia(s) no sangue periférico e com potencial para evoluir para leucemia mieloide aguda. A presença de citopenia(s) no sangue periférico, definida(s) como hemoglobina <10g/L, contagem absoluta de neutrófilos <1,8x10<sup>9</sup>/L, e/ou plaquetas <100x10<sup>9</sup>/L, associada a alterações displásicas no sangue periférico e medula óssea, na ausência de outras doenças sistêmicas que justifiquem a(s) citopenia(s), são fundamentais para o diagnóstico e classificação desse grupo de doenças. Alfaepoetina é uma eritropoietina humana recombinante, que é quase idêntica ao hormônio eritropoietina endógeno (EPO). A alfaepoetina induz a eritropoiese de uma maneira dependente da dose, mas não afeta a expectativa de vida dos eritrócitos. A presente análise objetiva avaliar a ampliação de uso da alfaepoetina para o tratamento de pacientes adultos com SMD-BR e anemia, que já é utilizada no Brasil para outras indicações.

**Pergunta:** “Para pacientes adultos com SMD-BR, o uso da alfaepoetina quando comparada ao suporte transfusional é seguro, eficaz e custo-efetivo?”

**Evidências clínicas:** Dois ensaios clínicos randomizados (ECR), que utilizaram alfaepoetina subcutânea comparada com grupos placebos, foram selecionados a partir de uma busca bibliográfica conduzida nas bases PubMed, EMBASE e Cochrane Reviews. Uma metanálise foi realizada considerando esses dois estudos, totalizando 123 pacientes incluídos no grupo intervenção e 80 pacientes incluídos no grupo controle. Como resultado, a resposta eritroide alcançada foi de 33,3% no grupo intervenção e 7,5% no grupo controle, levando a um risco relativo (RR) de 4,34 (IC95% 1,91-9,85). Além da resposta eritroide a metanálise avaliou a segurança da alfaepoetina, obtendo valores semelhantes de eventos adversos no grupo intervenção e controle, alcançando RR de 0,96 (IC95% 0,69-1,34). Apenas um estudo avaliou a qualidade de vida, e não houve diferença nesse desfecho entre os grupos em qualquer período. Entretanto, a qualidade de vida na semana 24 foi significativamente diferente entre os pacientes que responderam à alfaepoetina e o grupo placebo (Escore do índice EQ-5D p = 0,034). A qualidade da evidência, segundo o GRADE, foi classificada como moderada para todos os desfechos, com exceção da sobrevida, para qual não se obteve resultados na literatura.

**Avaliação econômica:** Foi realizada uma análise de custo-efetividade por meio de árvore de decisão com cinco anos de horizonte temporal, comparando alfaepoetina com o suporte transfusional. Como resultados, observou-se uma redução de custos de R\$ 7.659,52/ano por paciente e uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de - R\$ 294,38 com alfaepoetina, havendo economia, já que o medicamento é mais eficaz e tem menor custo de tratamento na SMD-BR. Além disso, a análise de sensibilidade determinística univariada, considerando maior preço da tecnologia ou redução no percentual de pacientes em tratamento de sobrecarga de ferro, confirmou que a utilização de alfaepoetina representa menor custo de tratamento.

**Análise de impacto orçamentário:** Nos três cenários apresentados a incorporação da alfaepoetina resulta em economia de recursos de até 51,9%, em relação ao cenário referência (suporte transfusional). Em cinco anos, a incorporação da alfaepoetina pode gerar economia de recursos de até R\$ 321 milhões. Na análise de sensibilidade univariada, considerando-se dois cenários apresentados, há economia de recursos entre R\$ 32 milhões e R\$ 55 milhões, em cinco anos.

**Experiências internacionais:** Após busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no mundo, não foram identificadas quaisquer recomendações específicas sobre a utilização da alfaepoetina no tratamento da SMD-BR.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram identificados dois medicamentos no horizonte tecnológico, tais como luspatercept, aprovado em 2020 no FDA e na EMA para o tratamento de anemia em adultos com SMD de risco muito baixo a intermediário e que falharam aos estimulantes de eritropoiese, mas sem registro na Anvisa para qualquer indicação; e roxadustat, aprovado na EMA em 2021 para o tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal crônica, mas sem registro na Anvisa e FDA para qualquer indicação.

**Considerações finais:** A evidência considerada foi composta por dois ECR de qualidade moderada de acordo com o GRADE, sendo que ambos estudos apresentam resultados favoráveis quanto ao desfecho resposta eritroide e segurança, conforme metanálise condizida. A análise de custo-efetividade encontrou que em relação ao suporte transfusional, o uso da alfaepoetina proporcionaria a redução de custos de R\$ 7.659,52/ano por paciente e que a RCEI com o uso da alfaepoetina foi de - R\$ 294,38, ou seja, há uma economia com o uso dessa tecnologia para o tratamento da SMD-BR. Na avaliação de impacto orçamentário, a incorporação da alfaepoetina resulta em economia de recursos de até 51,9% (até R\$ 321 milhões), em relação ao cenário referência (suporte transfusional).

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, no dia 08 de dezembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco com indicação de uso no SUS. Os membros da Conitec consideraram os resultados apresentados (resposta eritroide, qualidade de vida, segurança e avaliação econômica), bem como os argumentos relacionados ao acesso ao medicamento, levantados pelo Plenário, para tomar essa decisão.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 119 foi realizada entre os dias 28/12/2021 e 17/01/2022. Foram recebidas 45 contribuições, sendo 10 técnico-científicas e 35 sobre experiência ou opinião. Em geral, todas as contribuições concordaram com a recomendação inicial da Conitec, principalmente reforçando a necessidade de ampliação de uso do medicamento. Assim, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar.

**Recomendação final da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a ampliação de uso da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram que as evidências científicas sobre o medicamento demonstram que sua ampliação de uso no SUS seria benéfica aos pacientes com SMD-BR. Além disso, deliberou-se que o presente Relatório de Recomendação seja encaminhado à Anvisa ao final do processo, com o intuito de se esclarecer questões relativas à utilização da alfaepoetina para o tratamento da SMD-BR no Brasil, do ponto de vista regulatório. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 694/2022.

**Decisão:** Ampliar o uso da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo risco, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS conforme a Portaria nº 45, publicada no Diário Oficial da União nº 95, seção 1, página 88, em 20 de maio de 2022.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é uma neoplasia hematológica que inclui um grupo heterogêneo de doenças clonais da células-tronco hematopoiéticas (CTH) caracterizadas por hematopoiese ineficaz, citopenia(s) no sangue periférico e com potencial para evoluir para leucemia mieloide aguda. A presença de citopenia(s) no sangue periférico, definida(s) como hemoglobina  $<10\text{g/L}$ , contagem absoluta de neutrófilos  $<1,8 \times 10^9/\text{L}$ , e/ou plaquetas  $<100 \times 10^9/\text{L}$ , associada a alterações displásicas no sangue periférico e medula óssea, na ausência de outras doenças sistêmicas que justifiquem a(s) citopenia(s), são fundamentais para o diagnóstico e classificação desse grupo de doenças (1,2). A detecção de aumento de blastos ( $\geq 5\%$  e  $< 20\%$ ) no sangue periférico ou medula óssea define um grupo de SMD com excesso de blastos e de alto risco. A evolução clonal está associada à hematopoiese cada vez mais ineficaz, comprometimento progressivo da função celular e agravamento da(s) citopenia(s) (2,3).

O curso clínico da SMD de baixo risco (SMD-BR) é altamente variável, desde doença estável por 10 ou mais anos até a morte dentro de alguns meses devido às complicações das citopenias ou transformação leucêmica (4–6). Os pacientes assintomáticos podem ser somente acompanhados sem necessidade de intervenção, pois nenhum ensaio clínico demonstrou benefício de intervenção precoce nesses pacientes (7). A morbidade e mortalidade da SMD-BR estão relacionadas com a(s) citopenia(s) sintomática(s). Os sintomas de anemia, como dispneia e fadiga, dominam o quadro clínico. A transfusão crônica de concentrado de hemácias, utilizada no tratamento de suporte de pacientes com SMD-BR e anemia, está relacionada a sobrecarga de ferro e redução da sobrevida dos pacientes(8). Complicações de sangramento e infecções, decorrentes de neutropenia e plaquetopenia, tornam-se mais pronunciadas durante o curso da doença. Os sintomas têm impacto significativo na qualidade de vida e representam um risco de complicações com desfecho fatal (2,4,5).

A estratificação do risco da doença é um dos pontos mais críticos devido à sua heterogeneidade clínica. Vários sistemas de pontuação foram projetados, com base principalmente nas características laboratoriais ao diagnóstico, para definir subgrupos prognósticos. O Índice de Prognóstico Internacional Revisado (IPSS-R) é o padrão ouro para avaliação de risco, definindo cinco grupos de risco com base na citogenética, número e gravidade da(s) citopenia(s) e porcentagem de blastos na medula óssea. A mediana de sobrevida global, de acordo com o risco definido pelo IPSS-R, é de 9,3 anos para pacientes com SMD com IPSS-R muito baixo, 6,3 anos para IPSS-R baixo, 3,4 anos para IPSS-R intermediário, 1,2 anos para IPSS-R alto, e 0,6 anos para IPSS-R muito alto (5).

Dados da população europeia indicam que a incidência anual de SMD é de 3 a 5 casos por 100.000 indivíduos (sem correção de idade), e de 20 casos por 100.000 indivíduos com idade acima de 70 anos (2,6,9). Não há dados precisos de incidência e prevalência de SMD no Brasil. Uma análise multicêntrica retrospectiva de pacientes com SMD da América

Latina avaliou pacientes com SMD diagnosticados em um período de 25 anos (1987 a 2012), e registrou 218 indivíduos com SMD de baixo risco provenientes de dois centros (Fortaleza e São Paulo ) do Brasil (10).

## 4.2 Tratamento recomendado para Síndrome Mielodisplásica de baixo risco

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos aprovado pela Portaria SAS/MS nº 113 de 4 de fevereiro de 2016, e o de Uso de Talidomida no Tratamento da Síndrome Mielodisplásica aprovado pela Portaria SAS/MS nº 493 de 11 de junho de 2015, contemplam atualmente as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes com síndromes mielodisplásicas de baixo risco assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

### **Fatores de crescimento**

O PCDT de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos aborda o uso de fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos em SMD, além do uso em outras condições clínicas específicas. O PCDT recomenda o uso de fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos (filgrastim) em pacientes adultos com SMD de baixo risco e neutropenia grave e infecção de repetição, como terapêutica de suporte isolada ou em combinação com estimuladores da eritropoiese, com contagem de neutrófilos abaixo de  $0,5 \times 10^9/L$  e infecções resistentes ou de repetição requerendo hospitalizações.

Benefícios gerais do uso do filgrastim, que é um fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), na SMD de baixo risco, indicados no PCDT, são o aumento do número de neutrófilos, redução no tempo de neutropenia; redução na incidência de neutropenia grave e redução no tempo de neutropenia febril, efeito sinérgico do uso combinado com eritropoietina na resposta eritróide e, em alguns casos, na sobrevida global. Entretanto, o acesso dos pacientes com SMD de baixo risco à alfaepoetina não é garantido pelos PCDTs vigentes.

No Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), a alfaepoetina é indicada para o tratamento de casos de Insuficiência renal crônica codificados pela CID-10 como N18.0 – Doença renal em estágio final e N18.8 – Outra insuficiência renal crônica, códigos estes vinculados ao Protocolo Clínico da Anemia em Portadores de Insuficiência Renal Crônica; Z94.8 - Outros órgãos e tecidos transplantados - intestino, medula óssea e pâncreas, e B17.1 – Hepatite aguda C e B18.2 – Hepatite viral crônica C, códigos estes. Nota-se que a alfaepoetina de 10.000UI está vinculada ao Protocolo da Hepatite Viral C.

O PCDT de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos menciona que as SMD são compatíveis com os seguintes códigos de procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS: 03.04.03.003-1 – Doença Mieloproliferativa Rara - 1ª linha e



03.04.03.004-0 – Doença Mieloproliferativa Rara - 2ª linha. O PCDT vigente complementa que, em caso de SMD, o tratamento com alfaepoetina pode ser indicado, desde que sua indicação (mesmo quando associada à quimioterapia), esteja associada (codificada e registrada) com o tratamento de um destes problemas de saúde, pois os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não estão atrelados aos medicamentos, mas as indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado. Entretanto, os pacientes com SMD de baixo risco não tem indicação de quimioterapia, portanto não se encaixam conceitualmente como Neoplasia Mieloproliferativa, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde(2) a dose recomendada de alfaepoetina para os pacientes com SMD, em diretrizes terapêuticas internacionais, não são cobertas pelos códigos de procedimentos indicados.

### **Talidomida**

Com o objetivo de melhorar as alterações hematológicas que cursam com o diagnóstico de SMD-BR refratárias à eritropoietina, a talidomida é uma opção terapêutica da Síndrome Mielodisplásica (códigos da CID-10: D46.0 – Anemia refratária sem sideroblastos, D46.1 – Anemia refratária com sideroblastos e D46.4 – anemia refratária NE – não especificada) para os pacientes refratários à alfaepoetina, tendo um protocolo de uso publicado pela Portaria SAS/MS 493, de 11/06/2015.

### **Transfusão de hemocomponentes**

O tratamento de suporte de pacientes com SMD-BR com citopenia(s) sintomática(s) inclui a transfusão crônica de hemocomponentes (concentrado de hemácias e plaquetas) modificados (desleucotizados). A transfusão crônica de concentrado de hemácias leva a uma redução na qualidade de vida, hemocromatose secundária e redução na sobrevivência dos pacientes (8). A transfusão de concentrado de plaquetas ou aférese de plaquetas é pouco efetiva na redução do risco de sangramento em longo prazo e está associada ao risco de refratariedade plaquetária (11). O suporte transfusional para pacientes do SUS é garantido e definido pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria de Consolidação GM/MS Nº 5/2017.

### **Hemocromatose secundária e quelação de ferro**

A quelação de ferro é abordada no PCDT de Sobrecarga de Ferro (Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 7, de 23 de fevereiro de 2018). Pacientes com anemia crônica não ferropriva que requeiram transfusões sanguíneas regulares (mais de seis transfusões/ano) e apresentem sobrecarga de ferro (ferritina sérica acima de 1.000 ng/mL; dentre outros critérios laboratoriais) são elegíveis para terapia medicamentosa com quelantes de ferro: desferroxamina, deferiprona e/ou deferasirox. Nota-se que pacientes com depuração de creatinina abaixo de 40 mL/min ou creatinina sérica acima de duas vezes o limite superior da normalidade tem contra-indicação de uso de desferroxamina e deferasirox; pacientes com

história de agranulocitose ou neutropenia tem contra-indicação de uso de deferiprona. Os benefícios esperados da terapia com quelante de ferro são: redução da ferritina sérica ou concentração do ferro hepático; diminuição das complicações do excesso de ferro, como insuficiência cardíaca e cirrose hepática; diminuição da mortalidade relacionada à sobrecarga de ferro(8,12,13).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A alfaepoetina é uma eritropoietina humana recombinante (rHu EPO), quase idêntica ao hormônio eritropoietina endógeno (EPO). A eritropoietina se liga a receptores específicos localizados na superfície de suas células-alvo, com consequente ativação de vias de sinalização intracelular. A ligação do ligante com o seu receptor, fosforila e ativa proteínas intracelulares citoplasmáticas com consequente ativação de fatores de transcrição que regulam a expressão gênica. A magnitude do aumento na concentração de glóbulos vermelhos após a administração de alfaepoetina depende principalmente do período de tempo que este medicamento é mantido, e não do seu nível de concentração. A alfaepoetina induz a eritropoiese de uma maneira dependente da dose, mas não afeta a expectativa de vida dos eritrócitos. Os efeitos biológicos da alfaepoetina são: estimular a proliferação de células formadoras de colônias da série eritroide, induzir a formação de hemoglobina e maturação de eritroblastos; liberar reticulócitos na circulação, seguido por um aumento nos níveis de hematócrito e hemoglobina. Um aumento clinicamente significativo na hemoglobina geralmente não é observado em menos de duas semanas devido ao tempo necessário para o processo de eritropoiese (14).

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

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Alfaepoetina
<b>Nome comercial</b>	Eritromax; Eprex; Hemax Eritron; Eritropoietina Humana Recombinante (r-HuEPO)
<b>Apresentação</b>	Forma farmacêutica: solução injetável; unidade de fornecimento seringa
<b>Detentor do registro</b>	Eritromax - BLAU FARMACÊUTICA S.A. (58.430.828/0001-60) - Registro ANVISA nº 1163700240810 Eprex - JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA (51.780.468/0001-87) - Registro ANVISA nº 1123633370224 Hemax Eritron - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A (60.659.463/0029-92) - Registro ANVISA nº 1057305300023 Eritropoietina Humana Recombinante (r-HuEPO) - BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA (53.162.095/0001-06) - Registro ANVISA nº 112130198
<b>Fabricantes</b>	ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A BLAUSIEGEL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA CHRON EPIGEN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA
<b>Indicação na Anvisa</b>	<b>aprovada</b> A alfaepoetina injetável (rHu EPO) está destinada para o tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal e que se submetem ao regime de diálise. Também é destinada para o tratamento de

	anemia associado ao câncer e utilização de quimioterápicos, anemia em portador de AIDS submetido ao AZT, em procedimentos pré e perioperatórios, em doenças crônico-degenerativas (artrite-reumatoide).
<b>Indicação proposta</b>	Alfaepoetina para o tratamento de pacientes adultos com SMD de baixo risco e anemia.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose inicial recomendada de alfaepoetina para pacientes com SMD é de 450 UI/kg/semana (máximo 40.000 UI), podendo ser aumentada, a partir da oitava semana, até 1050 UI/kg (máximo 80.000 UI), subcutâneo. Alfaepoetina deve ser suspensa se os níveis de Hb aumentaram para >12 g/L, ou se houver um rápido aumento nos níveis de Hb (> 2 g/L ao longo de qualquer período de 4 semanas).
<b>Patente</b>	
<b>Contraindicações:</b>	A alfaepoetina é contraindicada nos casos conhecidos de hipersensibilidade à alfaepoetina, a albumina sérica humana ou a produtos derivados de células de mamíferos.
<b>Cuidados e precauções</b>	Pacientes em terapia com alfaepoetina podem desenvolver deficiência de ferro absoluta ou funcional, aumento do risco de eventos cardiovasculares graves, tais como trombose venosa, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo venoso, principalmente quando níveis de Hb alvo atingem mais de 11 g/dL ou um rápido aumento na hemoglobina acima de 1 g/dL em duas semanas. A alfaepoetina pode aumentar a pressão arterial na fase inicial após a administração, quando o hematócrito está aumentando agudamente. Em pacientes com insuficiência renal crônica, as chances de encefalopatia hipertensiva e convulsões aumentam, particularmente naqueles com histórico anterior de convulsões. Também foram observadas cefaleia, náusea, falta de ar, edema, vômito, taquicardia e diarreia em alguns pacientes. Pode ocorrer eritema no local da injeção e sintomas semelhantes aos da gripe (como artralgias e mialgias), que duram de 2 a 4 horas.

**Fonte:** bula do medicamento e Consulta aos produtos regularizados na Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/>).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para a busca e seleção de evidências, utilizou-se a estrutura do acrônimo PICO (Quadro 2).

**Quadro 2** - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

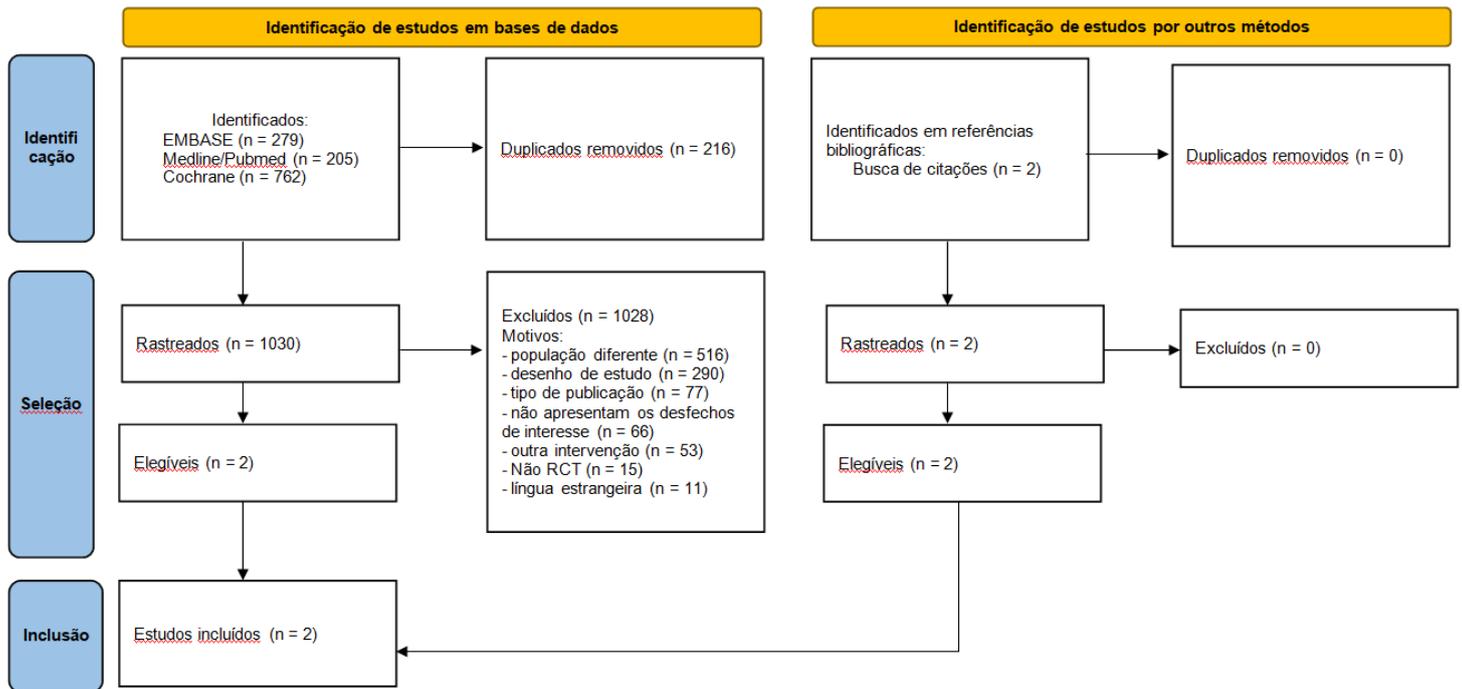
<b>População</b>	<b>Indivíduos adultos diagnosticados com SMD-BR</b>
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Alfaepoetina
<b>Comparador</b>	Suporte transfusional
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia: Resposta eritróide (15); Sobrevida; Qualidade de vida. Segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões sistemáticas com ou sem metanálise de ECR

Para realizar a análise de evidências, utilizou-se a estratégia ilustrada na Figura 1, com a finalidade de se elaborar uma síntese de evidências atualizadas. Além de consultar as referências citadas, foi realizada a busca bibliográfica nas bases PubMed, EMBASE e Cochrane Reviews (Quadro 3). Os resultados dessas bases foram exportados para a base RAYYAN®, permitindo que dois observadores independentes fizessem a avaliação dos artigos encontrados, sendo que as

divergências foram posteriormente resolvidas após a abertura do cegamento em reunião presencial, e um terceiro pesquisador serviu para auxiliar em casos específicos. Além dessa estratégia citada anteriormente, os dois avaliadores consultaram as referências bibliográficas utilizadas para a composição das duas revisões sistemáticas (RS) publicadas recentemente sobre o tema (16,17), com a finalidade de identificar alguma publicação que não tenha sido evidenciada pela estratégia de busca inicial. Durante a busca manual, observou-se que essas revisões citavam um artigo que não tinha sido identificado pela estratégia de busca inicial. Sendo assim, o mesmo foi incluído após a leitura. Dessa forma, três artigos do tipo ensaio clínico randomizado e controlado foram avaliados nesse primeiro momento para a síntese de evidências (18–20) que está descrita na Figura 1.

**Quadro 3** – Descritores utilizados e número de publicações identificadas nas bases de dados consultadas.

Base de dados	Termos	Publicações
<b>PUBMED (Medline)</b>	(EPO or epoetin or "erythropoietin stimulating proteins" or "erythropoietin stimulating agents" or ea or "epoetin alfa" or "epoetin alfa"[Mesh ]) AND (" Low risk Myelodysplastic syndromes"[Mesh] or "Myelodysplastic syndrome" or myelodysplasia)	205
<b>Embase</b>	#1 (epo OR 'epoetin'/exp OR epoetin OR 'erythropoietin stimulating proteins' OR 'erythropoietin stimulating agents' OR esa OR 'epoetin alfa'/exp OR 'epoetin alfa' OR 'recombinant erythropoietin'/exp OR 'recombinant erythropoietin') 76102 hits #2 ("Myelodysplastic syndromes"/exp or "Myelodysplastic syndrome" or MDS or myelodysplasia) 102703 hits #3 ("Blood transfusion"/exp or "Blood transfusion") 247134 hits #4 'clinical trial'/exp AND topic OR ('phase 3 clinical trial':ab,ti AND topic:ab,ti) OR ('phase 2 clinical trial':ab,ti AND topic:ab,ti) OR 'randomized controlled trial'/exp OR ('randomized controlled trial'/exp AND topic) 695009 hits #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	279
<b>Cochrane Reviews</b>	#1 EPO 2319 hits #2 epoetin 1628 hits #3 "erythropoietin stimulating proteins" 1 hits #4 "erythropoietin stimulating agents" 65 hits #5 ESA 1021 hits #6 "epoetin alfa" 1094 hits #7 MeSH descriptor: [Epoetin Alfa] explode all trees 697 hits #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 6113 hits #9 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees 727 hits #10 "Myelodysplastic syndrome" 1727 hits #11 MDS 5622 hits #12 myelodysplasia 286 hits #13 #10 OR #11 OR #12 OR #13 6684 hits #14 MeSH descriptor: [Blood Transfusion] explode all trees 3646 hits #15 "Blood transfusion" 9374 hits #16 MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees 48407 hits #17 ("Controlled Clinical Trial"):pt 90431 hits #18 ("randomized controlled trial"):pt 518722 hits #19 ("clinical trial"):pt 328394 hits #20 MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees 119 hits #21 MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees 20643 hits #22 MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees 48407 hits #23 (placebo):ti,ab,kw 321949 hits #24 (randomly):ti,ab,kw 264798 hits #25 "clinical trial" 680104 hits #26 MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees 142481 hits #27 ("double-blind"):ti,ab,kw 298459 hits #28 #15 OR #16 10330 hits #29 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 1132401 hits #30 #9 AND #14 AND #29 AND #30	762
<b>Total</b>	-	<b>1246</b>



**Figura 1** – Fluxograma de busca, localização, seleção e inclusão de estudos no presente relatório, segundo recomendações PRISMA.

Dois ECR identificados utilizaram alfaepoetina subcutânea comparada com grupo placebo, sendo que o estudo realizado em 2018 foi considerado o mais adequado, pois apresentava os resultados clínicos de acordo com a classificação atual da SMD e de resposta eritroide esperada, além de ter sido realizado em 27 centros colaboradores. Esse estudo considerou os resultados de 128 pacientes, apresentando resposta eritroide para alfaepoetina em 31,8% dos pacientes do grupo intervenção, em comparação a 4,6% dos pacientes do grupo placebo ( $p < 0,01$ ), após seguimento de 24 semanas. Além desse estudo, recuperou-se uma pesquisa publicada em 1988 que considerou os resultados de 75 pacientes, alcançando resposta eritroide plena ou parcial combinadas em 36,8% dos indivíduos do grupo intervenção e em 10,8% dos pacientes do grupo placebo ( $p < 0,05$ ), após seguimento de oito semanas.

Inicialmente, um terceiro estudo, realizado em 2000, também foi incluído para análise, o qual utilizou 66 pacientes e não apresentou diferença significativa na resposta eritroide após seguimento de oito semanas. Em análise mais detalhada, além de apresentar o menor número de pacientes acompanhados, quando comparado aos dois ECR citados anteriormente, observou-se que esse estudo incluiu fator estimulador de crescimento no grupo intervenção e placebo, o que pode ter reduzido o efeito da alfaepoetina. Entretanto, o ponto mais crucial foi que cerca de 60% dos pacientes incluídos não apresentavam SMD de baixo risco, que é a população desejada pela pergunta PICO deste relatório. Diante dessas considerações, os pacientes acompanhados ainda foram estratificados pela dose de eritropoietina, sendo que para aqueles que receberam valores inferiores a 500 mU/mL, a resposta da alfaepoetina foi de 60%, enquanto que 92% dos

pacientes do grupo de pacientes que receberam o suporte transfusional, com valores semelhantes de eritropoietina, alcançaram a resposta ( $p=0,051$ ). Sendo assim, decidiu-se pela exclusão desse estudo publicado em 2000, mantendo para a realização da metanálise os estudos publicados em 1998 e 2018.

Quanto às RS recentes encontradas, Affentranger et al incluíram apenas dois ECR em seu estudo (17), os quais foram buscados, visando compor a síntese das evidências deste relatório. Apesar de estar listado na Tabela 1 da revisão sistemática, um dos ECR, atribuído a Nair et al 2019, não está listado nas referências e não pôde ser localizado nas buscas realizadas, sendo assim desconsiderado. O outro ECR, de Balleari et al (21), também foi desconsiderado devido ao seu desenho metodológico, que envolvia o uso de doses crescentes de alfaepoetina e o cruzamento de pacientes entre os dois braços do estudo.

A RS realizada por Park et al localizou sete ECRs de interesse, sendo que três estudos correspondiam aos que já haviam sido incluídos neste relatório. Dos outros quatro, três envolviam o uso de darbepoetina e foram excluídos. O último estudo, de Greenberg et al (22), foi recuperado para análise, mas estudou a associação ou não de fatores estimuladores de crescimento à alfaepoetina, ou seja, a alfaepoetina estava incluída nos dois grupos de comparação e, portanto, o estudo foi desconsiderado.

A descrição dos ECR identificados para este relatório está detalhada no Quadro 4.

**Quadro 4** – Características dos estudos na composição da síntese de evidências.

Autor (ano)	Delineamento	N	Intervenção vs comparação	Resultados/Desfecho	Observações	Conclusão dos Autores
<b>Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes (1998)</b> (18)	ECR	87	Alfaepoetina 150 U/Kg/dia (n=44) x Placebo (n=43)	Resultado: 36,8% intervenção vs 10,8% placebo de resposta plena ou parcial combinadas (p<0,05). Desfecho: resposta plena (aumento da hemoglobina $\geq$ 2 g/dl ou sem necessidade de transfusão por duas semanas); resposta intermediária (aumento da hemoglobina entre 1 e 2 g/dl e 50% de diminuição da necessidade de transfusão por 2 meses). Seguimento por 8 semanas.	O estudo envolveu duas fases. A primeira foi duplo-cego com duração de 8 semanas e a segunda foi aberta com duração de 24 semanas. Apenas os dados da primeira fase são considerados para a análise desse relatório.	Alfaepoetina foi eficaz e segura no tratamento de SMD de baixo risco.
<b>Fenau P. et al (2018)</b> (20)	ECR	130	Alfaepoetina 450 UI/Kg sc uma vez por semana (n=85) vs placebo (n=45)	Resultado: Resposta eritróide - Alfaepoetina 31,8% vs placebo 4,4% (p<0,01) Desfecho de acordo com a recomendação de Cheson et al 2000(15). Seguimento por 24 semanas.	Após 24 semanas, 24,4% do grupo placebo e 17,6% do grupo alfaepoetina descontinuaram o seguimento. Os motivos mais comuns para descontinuar o estudo foram efeitos adversos (7,1% alfaepoetina vs. 13,3% no placebo) e retirada do consentimento (4,7% alfaepoetina vs. 6,7% placebo).	A alfaepoetina é segura e eficaz no tratamento dos pacientes com SMD de baixo risco

**Legenda:** ECR = ensaio clínico randomizado.

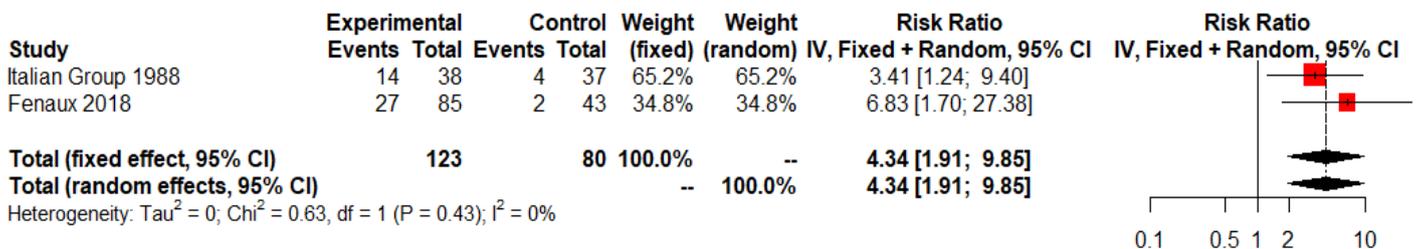
## 6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Considerando os estudos publicados em 1998 e 2018 (18,20) uma metanálise foi realizada, totalizando 123 pacientes incluídos no grupo intervenção e 80 pacientes incluídos no grupo controle.

### Resposta eritroide

A resposta eritroide alcançada, conforme definido por consenso internacional (15), foi de 33,3% no grupo intervenção e 7,5% no grupo controle. O risco relativo (RR) obtido foi de 4,34 (IC95%: 1,91-9,85), como apresentado pela Figura 2.

**Figura 2** - Forest plot da comparação alfaepoetina vs. Placebo, para o desfecho resposta eritroide.



### Sobrevida

Não foram identificados estudos que avaliaram a sobrevida.

### Qualidade de vida

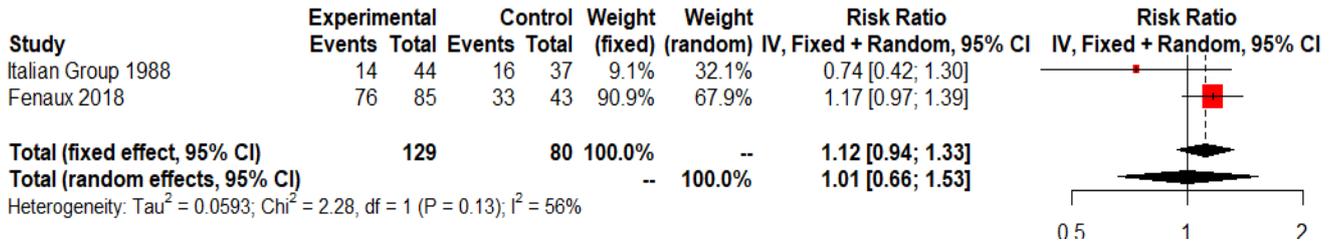
Apenas um estudo avaliou a qualidade de vida, e não houve diferença nesse desfecho entre os grupos em qualquer período. Entretanto, a qualidade de vida na semana 24 foi significativamente diferente entre os pacientes que responderam à alfaepoetina e o grupo placebo (Escore do índice EQ-5D p = 0,034).

## 6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Representados pelas reações locais da injeção subcutânea, que foram similares ao placebo nos estudos avaliados, os eventos adversos graves estiveram relacionados a tromboembolismo venoso (1 caso em 130 pacientes - Fenaux et al; 1 caso em 87; Italian Cooperative) e arterial/AVC (1 em 67; Thompson et al) e foram de ocorrência muito baixa.

A partir da metanálise dos estudos que avaliaram a segurança da alfaepoetina, obteve-se valores semelhantes de eventos adversos no grupo intervenção e controle, alcançando RR de 0,96 (IC95%: 0,69-1,34), como pode ser observado na Figura 3.

**Figura 3** - Forest plot da comparação alfaepoetina vs. Placebo, para o desfecho eventos adversos gerais.



### 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada pela ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0) conforme pode ser observado na Figura 4.

**Figura 4** – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pelo RoB 2.0.

Intenção de tratar ("Intention to treat")

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
Italian Cooperative (1998)	Alfaepoetina	Placebo	Resposta eritróide	+	+	+	+	+	+	+	● Baixo Risco
Fenaux et al (2018)	alfaepoetina	placebo	Resposta eritróide	+	+	+	+	+	+	+	● Pontos a serem considerados
											● Alto Risco

Nota: D1 - Processo de aleatorização; D2- Desvios da intenção de tratamento; D3 - Perda de dados referentes ao desfecho; D4 - Mensuração do desfecho; D5 - Seleção dos resultados reportados.

Com base nos resultados da metanálise dos dois estudos incluídos (Figuras 2 e 3), a qualidade das evidências para os desfechos resposta eritroide, sobrevida, qualidade de vida e segurança foi avaliada, utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (23). Como pode ser observado quanto aos desfechos primários, a certeza geral das evidências foi considerada moderada (Quadro 5), e como anteriormente discutido, considerada significativa a favor da intervenção nos dois maiores estudos (18,20).

**Quadro 5** - Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, para a comparação alfaepetina vs. placebo.

Avaliação do Grau de Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alfaepetina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Resposta Eritróide</b>												
2	ECR	não grave	não grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	41/123 (33.3%)	6/80 (7.5%)	<b>RR 4.34</b> (1.91 para 9.85)	<b>251 mais por 1.000</b> (de 68 mais para 664 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Sobrevida (seguimento: média 24 semanas)</b>												
0	ECR						Não foram encontrados estudos que analisaram sobrevida.			-		
<b>Qualidade de Vida</b>												
1	ECR	não grave	grave <sup>c</sup>	c	c		A qualidade de vida na semana 24 foi significativamente diferente entre os pacientes que responderam à alfaepetina e o grupo placebo (Escore do índice EQ-5D p = 0,034).			-	IMPORTANTE	
<b>Segurança (seguimento: média 24 semanas)</b>												
2	ECR	não grave	grave <sup>d</sup>	não grave	não grave	nenhum	108/123 (87.8%)	71/80 (88.8%)	<b>RR 1.01</b> (0.66 para 1.53)	<b>9 mais por 1.000</b> (de 302 menos para 470 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

**Legenda** – ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo. Explicações: a. Amplo intervalo de confiança - 1.91 a 9.85; b. Reduzido um nível devido ao número de eventos e ao tamanho amostral; c. Análise de um único estudo.d. Não foi realizado meta-análise



## 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Apesar da literatura não apresentar evidências relacionadas ao aumento de sobrevida para os pacientes tratados com a tecnologia avaliada, os resultados verificados sugerem que a alfaepoetina oferece benefícios clínicos importantes na resposta eritroide em comparação ao suporte transfusional isolado. Dessa forma, indica-se que os benefícios clínicos com o medicamento superam seus efeitos indesejáveis, retratados pelo desfecho de segurança, além do fato de que essa ocorrência de eventos adversos graves se mostrou semelhante entre os grupos comparados.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

Com base nos resultados obtidos a partir da literatura (Quadros 4 e 5), que demonstraram diferença estatisticamente significativa entre a alfaepoetina e o suporte transfusional, em termos de resposta eritroide, um modelo de custo-efetividade foi construído.

#### 7.1.1 População-alvo

A população considerada foi a mesma da busca de evidências (Quadro 2), sendo pacientes adultos com anemia primária decorrente de SMD-BR.

#### 7.1.2 Horizonte da análise

Para a presente análise, considerou-se o horizonte de tempo de cinco anos, que é a sobrevida média dos pacientes com SMD-BR (24).

#### 7.1.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados apenas os custos dos medicamentos, exames e transfusões.

#### 7.1.4 Comparadores

A tecnologia avaliada neste estudo é a alfaepoetina para tratamento da anemia em pacientes com SMD-BR, e o comparador é o cuidado de suporte feito com transfusão de concentrado de hemácias desleucotizadas.

### 7.1.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada aos custos e resultados em saúde é de 5% ao ano, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

### 7.1.6 Desfechos

A taxa de resposta eritroide é o critério recomendado pelo *International Working Group* (IWG) para avaliação da resposta hematológica de tratamentos para a SMD (25). Assim, os resultados dos dois ECR identificados na busca desse relatório (20,26), que avaliaram a eficácia do tratamento com a alfaepoetina *versus* suporte transfusional em pacientes com SMD-BR, foram utilizados para esta avaliação econômica. A taxa média de resposta eritroide encontrada nesses estudos é de 33,33% para alfaepoetina e de 7,31% para suporte transfusional, conforme observado na Tabela 1.

**Tabela 1** – Comparação no desfecho resposta eritroide entre alfaepoetina e suporte transfusional, segundo a literatura.

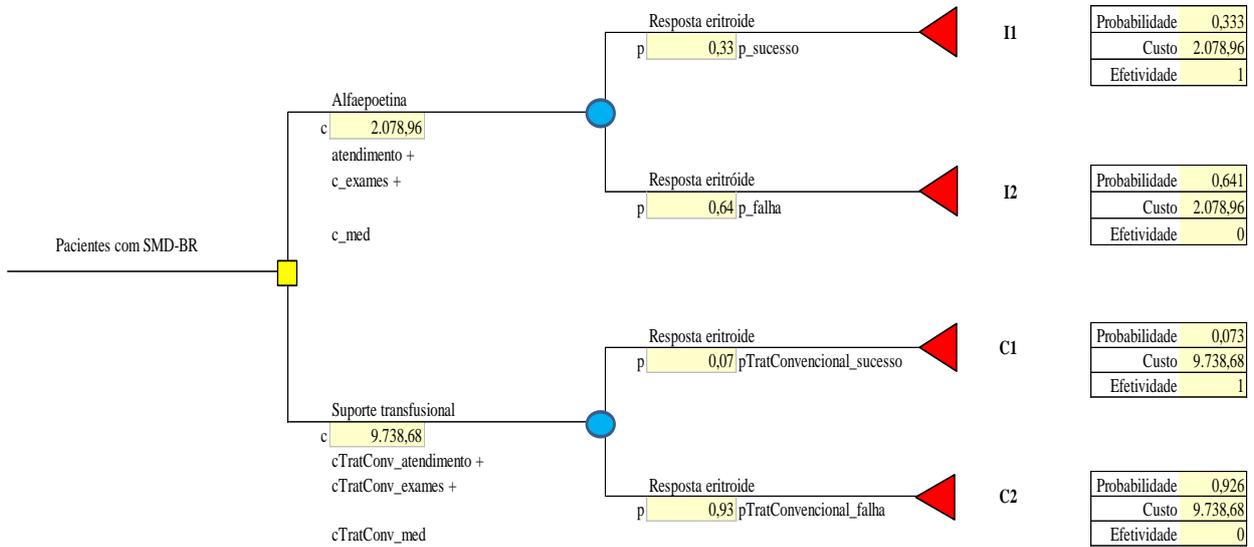
Estudo	Suporte transfusional isolado*	Alfaepoetina*
Italian Group (1988)(26)	4/37 = 10,8%	14/38 = 36,8%
Fenaux et al (2018)(20)	2/45 = 4,4%	27/85 = 31,8%
Taxa de resposta eritroide (média)	6/82 = 7,31%	41/123 = 33,33%

\* Número de pacientes com resposta eritroide/número de pacientes = percentual.

### 7.1.7 Estrutura do modelo

Para a análise de custo-efetividade proposta, foi desenvolvido um modelo de árvore de decisão no *software* Excel® 2013 para simular o tratamento de pacientes anêmicos com SMD-BR no horizonte de cinco anos. Neste modelo, foram calculados os custos trimestrais e anuais dos tratamentos. Em cada um dos braços da árvore, os pacientes podiam apresentar resposta eritroide ou não, de maneira dicotômica.

**Figura 5 –** Árvore de decisão representativa do modelo utilizado.



### 7.1.8 Quantificação e valoração de recursos

#### Custo de tratamento

Os custos médicos diretos foram estimados com base nos exames recomendados no PCDT de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos aprovado pela Portaria SAS/MS nº 113 de 4 de fevereiro de 2016, e o de Uso de Talidomida no Tratamento da Síndrome Mielodisplásica aprovado pela Portaria SAS/MS nº 493 de 11 de junho de 2015. Os preços dos medicamentos e exames foram extraídos em bancos de dados do Ministério da Saúde: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, e OPM do SUS (SIGTAP), tabela de setembro de 2021; e Banco de Preços em Saúde (BPS) (27), o último preço de compra pública registrado.

#### Gastos com medicamentos

O valor do gasto com o medicamento alfaepoetina foi estimado considerando o uso de 4 ampolas de 10.000 UI, durante 12 semanas. Considerou-se que a duração da resposta eritroide é de 24 semanas (28) e, após este período, os pacientes voltariam a utilizar alfaepoetina, ou seja o paciente hipotético recebe anualmente dois ciclos de tratamento, totalizando 96 ampolas/ano. No BPS (27) há registro de compra efetuada de alfaepoetina 40.000 UI por R\$ 774,61, em 19/04/2021. Entretanto, a alfaepoetina 10.000 UI/mL (código BR 0465320) integra a lista do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (29) e é adquirida pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da

Saúde por R\$ 14,77, conforme registro no BPS/Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Por isso, optou-se por considerar apenas a apresentação de 10.000 UI/mL nesta avaliação econômica.

A adição de filgrastim ao tratamento com alfaepoetina pode ter efeito sinérgico e aumentar a taxa de resposta eritroide em pacientes refratários (30). Assim, na composição dos custos com o tratamento com alfaepoetina considerou-se que 20% dos pacientes elegíveis ao tratamento poderão necessitar de filgrastim. Assim, o custo médio estimado com medicamentos no tratamento com alfaepoetina é de R\$ 1.594,90/ano/paciente (Tabela 2).

O tratamento da SMD com suporte transfusional é feito com a infusão de concentrado de hemácias (CH) a cada 4 semanas, ou seja, 13 doses anuais. O valor unitário do CH é R\$ 17,04. A Tabela 2 apresenta os gastos anuais com medicamentos e hemocomponentes utilizados para o tratamento da anemia em pacientes com SMD-BR.

**Tabela 2** - Gastos com medicamentos para o tratamento da anemia em pacientes com SMD-BR.

	Qtde anual	Preço Unitário	Alfaepoetina	ST	Fonte	Código
			Gasto anual (R\$)	Gasto anual (R\$)		
Alfaepoetina - 10.000 UI (x4) – 48 ampolas/ciclo	96	14,77	1.417,92	-	BPS/SIASG 14/04/20	BR04465320
Filgrastim	24	36,87	884,88 * 20% <sup>1</sup> = 176,98	-	BPS/SIASG 31/05/21	BR0268118
Transfusão de hemácias desleucotizadas	13	17,04	-	221,52	SIGTAP 09/2021	03.06.02.012-2
<b>Custo médio estimado</b>			<b>1.594,90</b>	<b>221,52</b>		

<sup>1</sup> Percentual de pacientes com necessidade de filgrastim; ST = suporte transfusional.

### Gastos com exames de monitorização

Os exames de rotina computados nos gastos são aqueles recomendados pelas portarias do Ministério da Saúde para o acompanhamento de tratamento da SMD e de suas complicações (14,30). A Tabela 3 apresenta os gastos anuais com exames de monitorização. Para fins de cálculo, considerou-se que o ano possui 52 semanas.

**Tabela 3** - Gasto anual com exames de monitorização de pacientes com SMD.

	Custo unitário (R\$)	Alfaepoetina (R\$)	ST (R\$)	Código SIGTAP
<b>Exames semanais (52x ao ano)</b>	-	-	<b>96,20</b>	-
Creatinina	1,85	-	96,20	02.02.01.031-7
<b>Exames mensais (12x ano ano)</b>	-	<b>240,00</b>	<b>335,27</b>	-
Dosagem sérica de ferritina	15,89	190,68	206,57	02.02.01.038-4
Hemograma completo	4,11	49,32	53,43	02.02.02.038-0
Exame de pesquisa de anticorpos irregulares - PAI	5,79	-	75,27	02.02.12.005-8
<b>Exames trimestrais (4x ano)</b>	-	<b>196,96</b>	<b>164,48</b>	-
Creatinina	1,85	7,40	7,40	02.02.01.031-7
Aminotransferases/transaminase – AST/TGO	2,01	8,04	8,04	02.02.01.064-3
Aminotransferase/transaminase - ALT/TGP	2,01	8,04	8,04	02.02.01.065-1
Gamaglutamiltransferase [Gama-GT]	3,51	14,04	14,04	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	2,01	8,04	8,04	02.02.01.042-2

Bilirrubinas	2,01	8,04	8,04	02.02.01.020-1
Ferritina sérica	15,59	62,36	62,36	02.02.01.038-4
Ferro sérico	3,51	14,04	14,04	02.02.01.039-2
Tempo de tromboplastina parcial ativada	5,77	23,08	23,08	02.02.02.013-4
Tempo de Protrombina –TP	2,85	11,40	11,40	02.02.02.012-6
Dosagem de albumina	8,12	32,48	-	02.02.05.009-2
<b>Exames anuais (1x ao ano)</b>	-	<b>47,10</b>	<b>52,25</b>	-
Sorologia para HIV	10,00	10,00	10,00	02.02.03.102-0
Sorologia para Hepatite C - ANTI-HCV	18,55	18,55	18,55	02.02.03.067-9
Sorologia para Hepatite B - HbsAg	18,55	18,55	18,55	02.02.03.063-6
Eletrocardiograma	5,15	-	5,15	02.11.02.003-6
<b>Total anual</b>	-	<b>484,06</b>	<b>648,20</b>	-

ST = suporte transfusional.

O custo com acompanhamento laboratorial dos pacientes no regime suporte transfusional é mais elevado, principalmente pela necessidade de monitorização de efeitos adversos, como a sobrecarga de ferro e aloimunização. Ressalta-se que não foram considerados os gastos com avaliação de monitorização da acuidade visual e auditiva, pois no PCDT de Sobrecarga de Ferro, isto é recomendado apenas para os pacientes que usam desferroxamina.

#### Gastos com tratamento de sobrecarga de ferro

Um estudo retrospectivo conduzido em 47 hospitais da Espanha com 263 pacientes com SMD-BR, mostrou que a sobrecarga de ferro (ferritina sérica >2500 ng/L), ocorre em 36% dos pacientes que são dependentes de transfusão de concentrado de hemácias (31). Assim, hipoteticamente, considerou-se que 36% dos pacientes em suporte transfusional necessitarão de tratamento com quelante de ferro.

A Portaria nº 7/2018 do Ministério da Saúde institui o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Sobrecarga de Ferro no SUS e estabelece o fornecimento dos seguintes quelantes de ferro: desferroxamina; deferiprona; e deferasirox. No presente estudo, optou-se pela utilização do deferasirox, pois é o quelante de ferro mais utilizado em pacientes com SMD, promovendo a quelação por 24 horas com dose única diária oral e a redução progressiva da concentração do ferro livre plasmático (12,13), com a dose de 20 mg/kg/dia de deferasirox, de acordo com a Portaria nº 7/2018. Desta forma, considerando que o peso médio do brasileiro adulto é de 63 quilos, a dose necessária de deferasirox seria de 1250 mg/dia (32). Para estimativa do gasto médio com o tratamento de sobrecarga de ferro, considerou-se a utilização de quelante de ferro durante 300 dias por ano, pois a Portaria nº7/2018 possibilita o seu uso contínuo. A Tabela 4 mostra que o gasto médio estimado, por paciente/ano, com tratamento de sobrecarga de ferro é de R\$8.868,96.

**Tabela 4** - Gasto médio anual com tratamento de sobrecarga de ferro (R\$).

	Valor unitário (R\$)	Suporte transfusional		Fonte	Código
		Qtde	Gasto anual R\$		
Deferasirox 250 mg - comprimido	54,00	300	16.200,00	BPS - compra 17/11/20	BR0325836
Deferasirox 500 mg - comprimido	14,06	600	8.436,00	BPS - compra 22/12/20	BR0325837
Probabilidade de ocorrência de sobrecarga de ferro		36%		Remacha et al (2014)	
<b>Gasto médio estimado</b>			<b>R\$ 8.868,96</b>		

### 7.1.9 Resultados

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.5** apresenta os custos anuais do tratamento da anemia em pacientes com SMD de baixo risco com alfaepoetina e suporte transfusional.

**Tabela 5** - Custo anual de tratamento da SMD-BR, considerando-se o uso de alfaepoetina vs. suporte transfusional

Custo médio anual	Alfaepoetina	Suporte transfusional
Medicamentos e hemocomponentes	R\$ 1.594,90	R\$ 221,52
Exames laboratoriais	R\$ 484,06	R\$ 648,20
Tratamento sobrecarga de ferro	-	R\$ 8.868,96
<b>Total</b>	<b>R\$ 2.078,96</b>	<b>R\$ 9.738,68</b>

A taxa média de resposta eritroide do tratamento com alfaepoetina é de 33,33% (IC95% 31,8% - 36,8%) e do tratamento com suporte transfusional é de 7,31% (IC95% 4,4% - 10,8%) (26,28). Assim, o custo por paciente respondedor é de R\$ 6.237,49 e R\$133.224,08, respectivamente. Os resultados indicam que o tratamento com alfaepoetina é custo-efetivo, pois possui menor custo e maior efetividade. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.6** apresenta os custos anuais descontados à taxa de 5% ao ano para o período de 5 anos, que é a expectativa de sobrevida mediana dos pacientes com SMD-BR.

**Tabela 6** - Custo anual descontado, em Reais (R\$).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaepoetina	2.078,96	1.885,68	1.795,88	1.710,37	1.628,92
Suporte Transfusional	9.738,68	8.833,27	8.412,64	8.012,04	7.630,51

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.7** apresenta o custo incremental para o tratamento com alfaepoetina. Em relação ao suporte transfusional, o uso da alfaepoetina proporcionaria a redução de custos de R\$ 7.659,52/ano por paciente.

**Tabela 7** - Custo incremental anual do tratamento com alfaepoetina vs. suporte transfusional (R\$)

	Custo anual	Custo Incremental Anual
Suporte transfusional (ST)	9.738,68	

Alfaepoetina	2.078,96	-7.659,52
--------------	----------	-----------

Diante desses dados, a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) com o uso da alfaepoetina foi de - R\$ 294,38 por resposta eritroide obtida, ou seja, há uma economia com o uso dessa tecnologia para o tratamento da SMD-BR, conforme pode ser observado na tabela a seguir.

**Tabela 8** - Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do tratamento com alfaepoetina vs. suporte transfusional (R\$)

	Custo	Efetividade (%)	dc	de	RCE	RCEI
<b>Alfaepoetina</b>	R\$ 2.078,96	33,33			R\$ 62,38	- R\$ 294,38
<b>Suporte transfusional</b>	R\$ 9.738,68	7,31	- R\$ 7.659,72	26,02	R\$ 1.332,24	

dc: diferença de custo; de: diferença de efetividade; RCE: razão de custo-efetividade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

### 7.1.10 Análise de sensibilidade

Com o objetivo de avaliar a robustez dos resultados da avaliação econômica conduzida, quantificando suas incertezas e identificando as variáveis que mais a afetaram, uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada com dois parâmetros que representam mais de 70% do custo total das alternativas avaliadas, a saber: percentual de pacientes em tratamento para sobrecarga de ferro e preço da alfaepoetina.

O cenário 1 considerou que o preço da alfaepoetina pode ser alterado de R\$ 14,77 (registro de preço em vigor) para R\$ 70,31, valor da última compra registrada no BPS, realizada pelo Instituto Nacional de Traumatologia, em 03/09/2021. No cenário 2 foi alterado o percentual de pacientes em tratamento para sobrecarga de ferro de 36% no cenário base para 19% (menor valor encontrado na literatura) (33). **A Erro! Fonte de referência não encontrada.9** apresenta os resultados da análise de sensibilidade univariada conduzida para verificar o comportamento dos custos totais em função de alteração do custo unitário da alfaepoetina e necessidade de tratamento da sobrecarga de ferro.

**Tabela 9** - Parâmetros alterados na análise de sensibilidade.

Parâmetro	Alfaepoetina	Suporte transfusional
Preço do medicamento	Alfaepoetina; R\$70,31 (valor da última compra registrada no BPS - Instituto Nacional de Traumatologia)	Mantido
Preço dos Exames	Mantido	Mantido
Percentual de pacientes em tratamento de sobrecarga de ferro	-	19% (menor percentual encontrado na literatura)

**A Erro! Fonte de referência não encontrada.0** apresenta o custo médio estimado no cenário base e em dois cenários alternativos, cujos parâmetros sofreram variações para avaliar se aumentos no preço da alfaepoetina e alterações na proporção de pacientes tratados com quelante de ferro podem afetar a robustez dos resultados da avaliação econômica. Nos três cenários, o tratamento com alfaepoetina tem menor custo.

**Tabela 10** - Análise de sensibilidade univariada, custo médio estimado do tratamento da anemia (R\$).

	Alfaepoetina	Suporte Transfusional	Custo Incremental
Cenário base	<b>R\$ 2.078,96</b>	<b>R\$ 9.738,68</b>	<b>- R\$ 7.659,72</b>
Cenário 1: Preço da alfaepoetina de R\$ 14,77 para R\$ 70,31.	R\$ 7.410,80	R\$ 9.738,68	- R\$ 2.327,88
Cenário 2: Redução de 36% para 19% dos pacientes em tratamento de sobrecarga de ferro	R\$ 2.078,96	R\$ 5.550,56	- R\$ 3.471,60

O Quadro 6 resume as principais características do estudo de avaliação econômica apresentado neste relatório.

**Quadro 6** - Resumo das características do estudo de avaliação econômica.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
<b>1. Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade
<b>2. Tecnologia/intervenção</b>	Alfaepoetina
<b>3. Comparador</b>	Transfusão de concentrado de Hemácias
<b>4. População-alvo</b>	Pacientes adultos com anemia primária decorrente de SMD-BR
<b>5. Desfecho</b>	Taxa de resposta eritroide
<b>6. Horizonte temporal</b>	Cinco anos
<b>7. Duração de cada ciclo</b>	1 ano
<b>8. Taxa de desconto</b>	5%
<b>9. Perspectiva</b>	SUS
<b>10. Modelo</b>	Árvore de decisão
<b>11. Tipos de custos</b>	Diretos
<b>12. Quantidade anual do medicamento de acordo com a dose</b>	Alfaepoetina 40.000 UI/por semana = <b>96 ampolas de 10.000 UI/ano</b>
<b>13. Origem dos dados econômicos</b>	Custos diretos obtidos do SIGTAP/SUS e Banco de Preços em Saúde (valor pago da última compra).
<b>14. Origem dos dados de efetividade</b>	Literatura médica (26,28)
<b>15. Razão de custo-efetividade incremental</b>	- R\$ 294,38 por resposta eritroide obtida (mais efetivo e com menor custo)
<b>16. Análise de sensibilidade</b>	Determinística univariada
<b>17. Resultado das análises de sensibilidade</b>	Em qualquer cenário projetado, o custo da nova tecnologia foi menor do que o tratamento disponível no SUS.

## 7.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da ampliação de uso da alfaepoetina no SUS, para tratamento da SMD-BR, foi conduzida uma análise de impacto orçamentário (AIO), de acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

### 7.2.1 Descrição da tecnologia

Atualmente, a alfaepoetina já é fornecida pelo SUS para o tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal crônica e hepatite viral C, para imunossupressão em transplantados de medula óssea ou pâncreas e para pacientes

em quimioterapia, por meio do grupo 1A da lista de medicamentos do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) do Ministério da Saúde. Assim, o presente estudo avaliou o impacto orçamentário da **ampliação de uso da alfaepoetina** no SUS.

### 7.2.2 Perspectiva da análise

Neste estudo de AIO, os custos diretos foram mensurados sob a perspectiva do SUS.

### 7.2.3 Horizonte temporal da análise

O horizonte temporal da AIO foi de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

### 7.2.4 População elegível

A população elegível ao tratamento com alfaepoetina, composta por pacientes anêmicos e sintomáticos com SMD-BR de acordo com o escore do IPSS-R, foi calculada utilizando dados epidemiológicos da doença em outros países, pois não há dados de incidência e prevalência para o Brasil. O percentual da população acima de 18 anos (72%) e as projeções sobre a estimativa populacional brasileira, no período 2021 a 2025, foram obtidos no Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia (IBGE). O número de pacientes elegíveis ao tratamento é restrito pela presença de sintomas da anemia (80%) e percentual de pacientes com SMD-BR (77%) (24,34). Dessa forma, a prevalência estimada da SMD é de 0,00833%, que foi ajustada para considerar que a prevalência é mais elevada entre pessoas acima de 65 anos (50 casos/100.000 habitantes). A Tabela 11 sintetiza os critérios utilizados para definição do número de pacientes elegíveis ao tratamento na presente análise.

**Tabela 11** - Definição da população da população de interesse.

Descrição da população de estudo	Valores	Medida	Fonte
Tamanho total da população de origem no Brasil	213.491.379	Indivíduos	IBGE – População estimada 2021
Porcentagem da população elegível, em termos de idade	72,0%	Adultos > 18 anos	IBGE - Percentual da População acima de 18 anos
Prevalência da doença (em %)	0,00834879%	%	Greenberger et al. (2012) (24)
Número estimado de indivíduos com SMD	13.047	Indivíduos	Estimativa população com SMD
Percentual de pacientes SMD com anemia	80%	%	Davidoff et al. (2013) (34)
Percentual de pacientes com SMD-BR	77%	%	Greenberger et al. (2012) (24)
Percentual de pacientes tratados no SUS	67%	%	ANS-Taxa de cobertura dos planos de saúde, setembro/2021 (35)
<b>População estimada</b>	<b>5.398</b>	<b>Indivíduos</b>	

### 7.2.5 Descrição do cenário de referência

No cenário de referência, considera-se que 5.398 pacientes serão tratados com suporte transfusional, ao custo anual por paciente de R\$ 9.738,68, tendo impacto orçamentário estimado de pouco mais de R\$ 52,5 milhões. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.**7 apresenta o cenário de referência para o ano 1.

**Quadro 7** - Cenário de referência - Ano 1.

Ano 1	
Número médio de pessoas com SMD-BR	5.398
Custo cenário 1 por indivíduo/ano – R\$	9.738,68
Impacto Orçamentário Bruto Cenário 1	R\$ 52.565.761,45

### 7.2.6 Descrição dos cenários alternativos

Os cenários alternativos foram construídos considerando diferentes taxas de difusão, com base no uso das tecnologias avaliadas em outros países. Um estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que 62% dos pacientes com SMD utilizam agentes estimuladores de eritropoiese (34). Na Dinamarca, um estudo mostrou que 59% dos pacientes com SMD recebem transfusão de sangue (36). A Tabela 12 apresenta a composição dos cenários de referência e alternativos utilizados na AIO.

**Tabela 12** - Padrões de uso das tecnologias avaliadas nos cenários alternativos.

Composição do cenário	Alfaepoetina	Suporte Transfusional
Cenário Referência	0%	100%
Cenário 1	90%	10%
Cenário 2	62%	38%
Cenário 3	41%	59%

Considerando que a alfaepoetina já está disponibilizada no SUS para outras condições clínicas, no primeiro ano é plausível que a taxa de difusão (*market share*) para a intervenção proposta seja maior do que 50%. Como mostra a Tabela 13, na AIO considerou-se que no quinto ano haverá difusão de 90% da alfaepoetina no SUS.

**Tabela 13** - População elegível e taxa de difusão da tecnologia avaliada.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes elegíveis	5.398	5.431	5.468	5.504	5.538
<i>Market share</i> para alfaepoetina	54%	63%	72%	81%	90%
<i>Market share</i> para suporte transfusional	46%	37%	28%	19%	10%

### 7.2.7 Custos

Foram computados os custos médicos diretos: medicamentos e hemocomponentes, exames, e tratamento de sobrecarga de ferro. Os gastos com exames foram estimados com base nas recomendações contidas no PCDT de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos. Os preços dos medicamentos e exames foram extraídos da SIGTAP - setembro de 2021 e do BPS, sendo o último preço de compra pública registrado. Os itens de custos estão descritos em mais detalhes na seção **Erro! Fonte de referência não encontrada..** Já os custos totais da intervenção proposta e do comparador são apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14.** Custo médio anual do tratamento da anemia em pacientes com SMD-BR.

Custo médio anual	Alfaepoetina	Suporte transfusional
Medicamentos e hemocomponentes	R\$ 1.594,90	R\$ 221,52
Exames laboratoriais	R\$ 484,06	R\$ 648,20
Tratamento sobrecarga de ferro	-	R\$ 8.868,96
<b>Total</b>	<b>R\$ 2.078,96</b>	<b>R\$ 9.738,68</b>

Ressalta-se que o tratamento com suporte transfusional apresenta maior custo com exames laboratoriais e de tratamento da sobrecarga de ferro decorrente das sucessivas transfusões.

### 7.2.8 Resultados

No cenário de referência, o tratamento de 5.398 pacientes custaria pouco mais de R\$ 266 milhões no acumulado de cinco anos, considerando o custo anual médio por paciente de R\$ 9.738,68 para o suporte transfusional. A Tabela 15 apresenta o impacto orçamentário estimado para os cinco primeiros anos após a ampliação de uso da alfaepoetina no SUS.

**Tabela 15 -** Impacto orçamentário incremental da incorporação e ampliação de uso da alfaepoetina, considerando-se a taxa de difusão ao longo do período

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com suporte transfusional *	Taxa de difusão	Impacto orçamentário com alfaepoetina ** + Suporte transfusional*	Impacto orçamentário incremental com alfaepoetina ***
<b>2021</b>	5.398	R\$ 52.565.761,45	54%	R\$ 32.166.555,76	- R\$ 20.399.205,69
<b>2022</b>	5.431	R\$ 52.890.771,08	63%	R\$ 28.946.862,60	- R\$ 23.948.134,09
<b>2023</b>	5.468	R\$ 53.253.425,70	72%	R\$ 25.698.668,77	- R\$ 27.554.756,93
<b>2024</b>	5.504	R\$ 53.598.180,66	81%	R\$ 22.398.395,42	- R\$ 31.199.785,24
<b>2025</b>	5.538	R\$ 53.929.255,16	90%	R\$ 19.048.693,54	- R\$ 34.880.561,62
<b>Total – 5 anos</b>		<b>R\$ 266.245.772,52</b>		<b>R\$ 128.259.176,09</b>	<b>- R\$137.986.596,43</b>

\* Custo de tratamento com suporte transfusional, por paciente = R\$ 9.738,68; \*\* Custo de tratamento com alfaepoetina, por paciente = R\$ 2.078,96;

\*\*\* Custo incremental com alfaepoetina, por paciente = - R\$ 7.659,72.

No cenário 1 estimou-se uma economia de R\$ 137 milhões, em relação ao cenário de referência. A composição dos demais cenários está descrita na Tabela 16.

**Tabela 16** - Impacto orçamentário incremental nos três cenários considerados, em R\$.

Ano	Cenário Referência	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
<b>2021</b>	52.565.761,45	32.166.555,76	36.699.712,58	41.232.869,40
<b>2022</b>	52.894.996,69	28.946.862,60	34.268.670,18	39.590.477,75
<b>2023</b>	53.253.425,70	25.698.668,77	31.821.948,09	37.945.227,41
<b>2024</b>	53.598.180,66	22.398.395,42	29.331.681,03	36.264.966,64
<b>2025</b>	53.929.255,16	19.048.693,54	26.799.929,46	34.551.165,37
<b>Custo total do cenário</b>	<b>266.249.998,13</b>	<b>128.259.176,09</b>	<b>158.921.941,33</b>	<b>189.584.706,57</b>

Os resultados sugerem que quanto maior a taxa de difusão da alfaepoetina, menor será o custo total com o tratamento da anemia em pacientes com SMD-BR no SUS. Os cenários 1, 2 e 3 resultaram em impactos incrementais de - R\$ 137 milhões, - R\$ 107 milhões e - R\$ 76 milhões, respectivamente, em comparação com o cenário de referência. Assim, em cinco anos, a incorporação e ampliação de uso da alfaepoetina pode gerar economia de recursos de até R\$ 321 milhões.

### 7.2.9 Análise de sensibilidade

Para testar a robustez do modelo de impacto orçamentário, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada com variações nos componentes que mais afetam os tratamentos: preço da alfaepoetina e percentual de pacientes tratados com sobrecarga de ferro.

No cenário 1 supõe-se que o preço da alfaepoetina aumente de R\$14,77, preço do registro de preço em vigor, para R\$ 70,31, preço pago pelo Instituto Nacional de Traumatologia, em 03/09/2021. No cenário 2 presume-se que o percentual de pacientes tratados para sobrecarga de ferro seja de 19%, tal como observado em um estudo realizado no Brasil (33). Os resultados estão apresentados na **Erro! Fonte de referência não encontrada**.17.

**Tabela 17** - Resultado da análise de sensibilidade univariada.

Cenário	Impacto Orçamentário Incremental em 5 anos
<b>Cenário 1: Aumento do preço da alfaepoetina de R\$14,77 para R\$70,31</b>	- R\$ 32.862.696,57
<b>Cenário 2: Redução do percentual de pacientes em tratamento para sobrecarga de ferro de 36% para 19%</b>	- R\$ 55.411.677,23

Em ambos os cenários, estimou-se economia de recursos entre R\$ 32 milhões e R\$ 55 milhões, em cinco anos de ampliação de uso da alfaepoetina para SMD-BR no SUS.

### 7.2.10 Limitações

A SMD é considerada uma doença rara, assim, os estudos de avaliação econômica e de análise de impacto orçamentário, frequentemente, sofrem limitações devido à escassez de informações acerca da prevalência e incidência da doença, subdiagnóstico da doença, heterogeneidade dos grupos e de pacientes envolvidos em ensaios clínicos, e estudos sem braço controle.

Na presente AIO os custos foram mensurados a partir de dados de prevalência da doença e foi demonstrado que a ampliação de uso da alfaepoetina pode economizar recursos financeiros. Uma das limitações metodológicas dessa abordagem é que pode ocorrer sobrestimação do número de pacientes elegíveis e impacto orçamentário, pois na prática nem todos os pacientes serão diagnosticados e tratados (37). Entretanto, todos os cenários apresentados mostraram que é vantajoso ampliar o uso da alfaepoetina para o tratamento de pacientes anêmicos com SMD-BR, pois o tratamento é mais efetivo e apresenta menor custo, quando comparado com o suporte transfusional.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Após busca realizada nos sítios eletrônicos de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no mundo, não foram identificadas quaisquer recomendações específicas sobre a utilização da alfaepoetina no tratamento da SMD-BR, decorrentes do processo de ATS conduzido nas agências.

Entretanto, verificou-se que o *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE), agência de ATS da Inglaterra, publicou uma diretriz em 2014 recomendando o uso de agentes estimuladores de eritropoiese (epoetina e darbepoetina) em pacientes com câncer com anemia em quimioterapia, mas sem recomendação específica para os pacientes com SMD (38). Além disso, a *Network Site Specific Group (NSSG) Haematology* da Universidade de Oxford possui diretriz específica mais recente (2017) que recomenda o uso de agentes estimuladores de eritropoiese em pacientes com SMD-BR que tenham dosagem sérica de epoetina < 500 UI/mL ou que requeiram transfusão de menos de 2 unidades por mês (39).

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com SMD-BR e anemia. A busca foi realizada no dia 25 de novembro de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Myelodysplastic syndrome** | Adult, Older Adult | Phase 3, 4; e (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Myelodysplastic syndrome**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **duas** tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com SMD-BR e anemia (Quadro 8).

**Quadro 8:** Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com SMD-BR e anemia.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para adultos com SMD-BR e anemia
Luspatercept	Modulador de GDF Antagonista do receptor TGF- $\beta$	Subcutânea	Fase 3 <sup>a</sup>	<u>FDA/EMA/ Anvisa</u> Sem registro
Roxadustat	Inibidor de HIF-PH	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em dezembro de 2021.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; GDF – Fator de crescimento e diferenciação; HIF-PH – Prolil hidroxilase do fator induzível por hipóxia; TGF- $\beta$  – Fator de transformação do crescimento beta.

<sup>a</sup> Recrutando

Luspatercept é uma proteína de fusão recombinante, constituída por um domínio de receptor extracelular de ativina tipo IIb humana ligado a um domínio Fc de IgG1 humana. O mecanismo de ação da tecnologia se dá pela modulação de ligantes e receptores de GDF (fator de crescimento e diferenciação). Assim, por meio da inibição dos membros da superfamília da proteína TGF- $\beta$  (fator de transformação do crescimento beta), luspatercept aumenta de forma seletiva o crescimento de eritrócitos e a produção de hemoglobina (40). Foi aprovado em 2020 no FDA e na EMA para o tratamento de anemia em adultos com SMD de risco muito baixo a intermediário e sideroblastos em anel que falharam aos estimulantes de eritropoiese (41,42). Não possui registro na Anvisa para qualquer indicação (43). Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento de SMD de risco baixo a intermediário e virgens para tratamento com estimulantes de eritropoiese. No ensaio clínico, que tem previsão de término para setembro de 2020, está sendo utilizado por via subcutânea a cada três semanas e comparado ao tratamento com alfaepoetina (44).

Roxadustat é um inibidor de prolil hidroxilase do fator induzível por hipóxia (HIF-PH), enzima envolvida no processo de modulação da expressão de genes da eritropoiese e na resposta adaptativa à hipóxia. Por meio da inibição de HIF-PH, a tecnologia estimula uma resposta eritropoiética coordenada, aumentando a biodisponibilidade de ferro e a produção de hemoglobina e eritrócitos. Foi aprovado na EMA em 2021 para o tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal crônica (42). Não possui registro na Anvisa e FDA para qualquer indicação (41,43). Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento clínico para o tratamento de anemia em pacientes SMD de risco muito baixo a intermediário. O ensaio clínico tem previsão de término para julho de 2022 (44).

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência considerada foi composta por dois ECR de qualidade moderada de acordo com o GRADE, sendo que ambos estudos apresentam resultados favoráveis quanto ao desfecho resposta eritroide e segurança, conforme metanálise condizida. A análise de custo-efetividade encontrou que em relação ao suporte transfusional, o uso da alfaepoetina proporcionaria a redução de custos de R\$ 7.659,52/ano por paciente e que a RCEI com o uso da alfaepoetina foi de - R\$ 294,38, ou seja, há uma economia com o uso dessa tecnologia para o tratamento da SMD-BR. Na avaliação de impacto orçamentário, a incorporação da alfaepoetina resulta em economia de recursos de até 51,9% (até R\$ 321 milhões), em relação ao cenário referência (suporte transfusional).

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, no dia 08 de dezembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco com indicação de uso no SUS. Os membros da Conitec consideraram os resultados apresentados (resposta eritroide, qualidade de vida, segurança e avaliação econômica), bem como os argumentos relacionados ao acesso ao medicamento, levantados pelo Plenário, para tomar essa decisão.

## 12. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 119 foi realizada entre os dias 28/12/2021 e 17/01/2022. Foram recebidas 45 contribuições, sendo 10 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 35 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

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 quantitativamente e 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>).

## 12.1 Contribuições técnico-científicas

Todas as 10 contribuições de cunho técnico-científico recebidas foram analisadas, pois apresentaram informação ou argumentação técnica sobre as evidências. Além disso, todas as contribuições concordaram com a recomendação inicial da Conitec.

### Perfil dos participantes

Entre as 10 contribuições recebidas relacionadas ao tema técnico-científico, destaca-se que 9 foram de pessoas físicas e 1 de pessoa jurídica. A contribuição oriunda de pessoa jurídica foi de uma Associação de Pacientes, e entre as pessoas físicas, 8 foram de profissionais de saúde, todas do sexo feminino e das Regiões Sudeste e Sul.

Tabela 18 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 119, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	9 (90,0)
Paciente	0 (0,0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (11,1)
Profissional de saúde	8 (88,9)
Interessado no tema	0 (0,0)
Pessoa jurídica	1 (10,0)
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0,0)
Sociedade médica	0 (0,0)
Outra	1 (100,0)

Tabela 19 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 119, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
----------------	---------------------

Sexo	
Feminino	9 (100,0)
Masculino	0 (0,0)
Cor ou Etnia	9 (100,0)
Amarelo	1 (11,1)
Branco	6 (66,7)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	2 (22,2)
Preto	0 (0,0)
Faixa etária	9 (100,0)
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	0 (0,0)
25 a 39 anos	2 (22,2)
40 a 59 anos	4 (44,5)
60 anos ou mais	3 (33,3)
Regiões brasileiras	10 (100,0)
Norte	0 (0,0)
Nordeste	0 (0,0)
Sul	4 (40,0)
Sudeste	6 (60,0)
Centro-oeste	0 (0,0)

### **Evidências clínicas**

Em relação às evidências clínicas, destaca-se o único comentário recebido:

*“É de extrema importância que todos saibam de todas informações.”*

### **Avaliação econômica**

Sobre a avaliação econômica foram recebidos dois comentários:

*“A avaliação econômica deve partir de negociação entre os Ministérios da Saúde e da Fazenda junto a indústria farmacêutica”.*

*“O paciente com certeza tem contribuição econômica, uma vez que tem uma maior independência qto à dependência de transfusão”.*

### **Contribuição além dos aspectos citados**

Observa-se um comentário sobre aspectos gerais:

*“A fim de otimizar recursos a inclusão na tabela SUS deve ser em código específico da tabela SUS para cada doença. Seria completo se estiver incluído diretrizes para prescrição (DUT)”*

### **Recomendação preliminar da Conitec**

Comentários referente à recomendação preliminar da Conitec foram enviadas três contribuições:

*“Uso EPO para nossos pacientes com SMD há muitos anos (dentro do orçamento do hospital) e sei a importância do paciente ficar independente de transfusão. Excelente este trabalho do Ministério da Saúde”.*

*“Por endosso ao parecer técnico-científico da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) à esta Consulta Pública, a Abrale considera que o uso da alfaepoetina deve ser ampliado no SUS, para aumentar as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da Síndrome Mielodisplásica.”.*

*“A medicação promove uma maior independência transfusional para o controle da doença”.*

## **12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião**

Todas as 35 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema foram analisadas, pois apresentaram informação sobre o tema. No total, 34 concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 1 não tinha opinião formada.

### **Perfil dos participantes**

Entre os participantes que responderam a consulta pública, todos foram identificados como pessoa física, predominantemente do sexo feminino (21), da Região Sudeste (23) e profissionais de saúde (19).

Tabela 20 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 119, de acordo com a origem.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	35 (100,0)

Paciente	4 (11,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	9 (25,7)
Profissional de saúde	19 (54,3)
Interessado no tema	3 (8,6)
<hr/>	
Pessoa jurídica	0 (0,0)
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0,0)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0,0)

Tabela 21 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 119, no formulário técnico-científico.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Sexo	35 (100,0)
Feminino	21 (60,0)
Masculino	14 (40,0)
<hr/>	
Cor ou Etnia	35 (100,0)
Amarelo	1 (2,9)
Branco	31 (88,5)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	2 (5,7)
Preto	1 (2,9)
<hr/>	
Faixa etária	34 (100,0)
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	1 (2,9)
25 a 39 anos	5 (14,7)
40 a 59 anos	20 (58,9)
60 anos ou mais	8 (23,5)
<hr/>	
Regiões brasileiras	35 (100,0)
Norte	0 (0,0)
Nordeste	2 (5,7)
Sul	9 (25,7)
Sudeste	23 (65,7)
Centro-oeste	0 (0,0)
País estrangeiro	1 (2,9)

### **Experiência com a tecnologia**

Destaca-se três contribuições recebidas de profissionais de saúde durante a consulta pública que mostraram experiência na utilização da tecnologia e com o tema do inquérito:

*“A utilização da alfaepoetina trará benefícios ao paciente com SMD quando comparado a transfusão sanguínea como também uma redução de custos ao longo dos anos para o SUS”.*

*“Trata-se de uma condição em que há necessidade de disponibilização deste medicamento no âmbito do SUS e como os dados são favoráveis, entendo como muito positiva a proposta encaminhada no parecer”.*



*“Como demonstrado nos relatórios, há estudo de fase 3 com benefício para a independência transfusional quando comparada com placebo. A outra alternativa de primeira linha é apenas o suporte transfusional, com os riscos relacionados à sobrecarga de ferro. Não há como não indicar a eritropoetina para os pacientes com boa chance de resposta (valor de eritropoetina basal e número de transfusão em 4 semanas) por pelo menos 12 semanas. A dose mínima recomendado é a de 40.000U/semana”*

## Experiência como paciente

Destaca-se duas contribuições relatadas por pacientes que apresentam diagnóstico de SMD-BR:

*“Como paciente posso afirmar que é muito importante o tratamento com a medicação indicada ao tratamento para Síndrome Mielodisplásica para a melhora na condição de vida dos pacientes acometidos por esta Síndrome”.*

*“Medicação que pode facilitar a vida dos pacientes, evitando as transfusões de sangue e efeitos colaterais das mesmas”*

## Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Também se observou um comentário de um familiar (filho) de uma paciente:

*“Minha mãe é paciente de MM numa reicidiva e não tem acesso as medicações mais novas”*

## **Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec**

Houve 45 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 44 concordaram, 1 não apresentou opinião formada sobre o tema e nenhum participante discordou. Todas as 45 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Os assuntos abordados pelos participantes foram: favoráveis pela ampliação do uso da tecnologia para pacientes diagnosticados com SMD-BR, onde destacaram a efetividade e segurança da alfaepoetina para esse tratamento, inclusive com diversas manifestações de profissionais de saúde, familiares e pacientes que já possuem experiência com esse medicamento.

*Concordância – “Uso EPO para nossos pacientes com SMD há muitos anos (dentro do orçamento do hospital) e sei a importância do paciente ficar independente de transfusão. Excelente este trabalho do Ministério da Saúde”.*

*“Por endosso ao parecer técnico-científico da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) à esta Consulta Pública, a Abrale considera que o uso da alfaeopetina deve ser ampliado no SUS, para aumentar as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da Síndrome Mielodisplásica.”.*

### **12.3 Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar, a qual foi favorável à ampliação de uso da alfaeopetina para o tratamento de pacientes com SMD-BR com indicação de uso no SUS.

## **13. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a ampliação de uso da alfaeopetina para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Os membros da Conitec consideraram que as evidências científicas sobre o medicamento demonstram que sua ampliação de uso no SUS seria benéfica aos pacientes com SMD-BR. Além disso, deliberou-se que o presente Relatório de Recomendação seja encaminhado à Anvisa ao final do processo, com o intuito de se esclarecer questões relativas à utilização da alfaeopetina para o tratamento da SMD-BR no Brasil, do ponto de vista regulatório. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 694/2022.

## 14. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 45, DE 18 DE MAIO DE 2022

Ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo risco, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.172821/2021-19, 0026832399.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da alfaepoetina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo risco, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

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

Art. 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 <http://conitec.gov.br/>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

## 15. REFERÊNCIAS

1. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: Recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2943–64.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4t. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. 581 p.
3. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*. 2014;383(9936):2239–52.
4. Steensma DP. Graphical representation of clinical outcomes for patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia and Lymphoma*. 2016 Jan 2;57(1):17–20.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454–65.
6. Bonadies N, Feller A, Rovo A, Ruefer A, Blum S, Gerber B, et al. Trends of classification, incidence, mortality, and survival of MDS patients in Switzerland between 2001 and 2012. *Cancer Epidemiology*. 2017 Feb 1;46:85–92.
7. Chanas I, Stojkov K, Stehle GT, Daskalakis M, Simeunovic H, Njue LM, et al. Myelodysplastic Syndromes in the Postgenomic Era and Future Perspectives for Precision Medicine. *Cancers*. 2021 Jan;13(13):3296.
8. Hoeks M, Bagguley T, van Marrewijk C, Smith A, Bowen D, Culligan D, et al. Toxic iron species in lower-risk myelodysplastic syndrome patients: course of disease and effects on outcome. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1745–50.
9. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia Research*. 2011 Dec;35(12):1591–6.
10. Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y, Larripa IB, da Silva Tanizawa RS, Alfonso G, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: A multinational study of 1080 patients. *American Journal of Hematology*. 2015 Oct 1;90(10):851–8.
11. Bowen D, Karakantza M. Thrombocytopenia and platelet transfusion in myelodysplastic syndromes. *Transfusion*. 2020 Oct;60(10):2164–7.
12. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol*. 2018 Jan 1;107(1):55–63.

13. Liu H, Yang N, Meng S, Zhang Y, Zhang H, Zhang W. Iron chelation therapy for myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2020 Feb;20(1):1–9.
14. Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*. 2021;194(2):267–81.
15. Cheson BD. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 96:3671–4.
16. Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O’Neill F, De Oliveira Brandao C, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):134–60.
17. Affentranger L, Bohlius J, Hallal M, Bonadies N. Efficacy of granulocyte colony stimulating factor in combination with erythropoiesis stimulating agents for treatment of anemia in patients with lower risk myelodysplastic syndromes: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019 Apr;136:37–47.
18. ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP FOR rHuEpo IN MYELODYSPLASTIC SYNDROMES. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes: rHuEpo in Low-risk Myelodysplastic Syndromes. *British Journal of Haematology*. 1998 Dec;103(4):1070–4.
19. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2000 Feb 15;95(4):1175–9.
20. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- $\alpha$  in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2648–58.
21. Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol*. 2006 Mar;85(3):174–80.
22. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2393–400.

23. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014 Jul;67(7):760–8.
24. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454–65.
25. Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019 Mar 7;133(10):1020–30.
26. Ferrini PR; et al. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*. 1998;103(4):1070–4.
27. BRASIL. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2021 Oct 28]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
28. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- $\alpha$  in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32(12):2648–58.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 217 p.
30. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Annals of Oncology*. 2021 Feb;32(2):142–56.
31. Remacha A, Arrizabalaga B, Villegas A, Durán M, Hermosín L, de Paz R, et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Annals of hematology*. 2014 Dec 18;94.
32. Souza R, Fraga JS de, Gottschall CBA, Busnello FM, Rabito EI. Avaliação antropométrica em idosos: estimativas de peso e altura e concordância entre classificações de IMC. *Rev bras geriatr gerontol*. 2013 Mar;16:81–90.
33. Amaral GP. Avaliação da resposta à eritropoetina no tratamento de pacientes portadores de síndrome mielodisplásica [Internet]. [Fortaleza]: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA; 2019. Available from: [http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/51583/1/2016\\_dis\\_gpamaral.pdf](http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/51583/1/2016_dis_gpamaral.pdf)

34. Davidoff AJ, Weiss SR, Baer MR, Ke X, Hendrick F, Zeidan A, et al. Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use among Medicare beneficiaries with myelodysplastic syndromes and consistency with clinical guidelines. *Leuk Res.* 2013 Jun;37(6):675–80.
35. TabNet Linux 2.6a: Taxa de Cobertura de Planos de Saúde [Internet]. [cited 2021 Nov 10]. Available from: [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet\\_tx.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def)
36. Lauritsen TB, Nørgaard JM, Grønbaek K, Vallentin AP, Ahmad SA, Hannig LH, et al. The Danish Myelodysplastic Syndromes Database: Patient Characteristics and Validity of Data Records. *Clin Epidemiol.* 2021 Jun 14;13:439–51.
37. Rueda J-D, Sieluk J, Sandhaus RA, Mullins CD. Limitations and Challenges of Conducting Budget Impact Analyses in Rare Diseases: A Case Study of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Value Health Reg Issues.* 2020 Dec;23:70–6.
38. NICE. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy [Internet]. NICE. [cited 2021 Nov 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta323>
39. MHS. GUIDELINE ON THE USE OF ERYTHROPOIETIN IN MDS [Internet]. MHS. 2021. Available from: <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/myeloid/guidelines/ML-26-use-of-erythropoietin-in-mds.pdf>
40. Cortellis [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
41. FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
42. EMA – European Medicines Agency [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
43. ANVISA [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 16]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
44. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>

