

Transplante alogênico de  
células-tronco hematopoiéticas  
de medula óssea para  
hemoglobinuria paroxística noturna

Nº 493

Novembro/2019



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



**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 NA SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Transplante alogênico de  
células-tronco hematopoiéticas  
de medula óssea para  
hemoglobinúria paroxística noturna



2019 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 na Saúde  
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde  
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

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

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

*Elaboração do relatório técnico*

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

*Elaboração de estudos*

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

*Revisão Técnica*

Lays Pires Marra

Edison Vieira de Melo Junior

Clementina Corah Lucas Prado

*Supervisão*

Clementina Corah Lucas Prado

Vânia Cristina Canuto Santos



## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1. CONTEXTO.....  | 5  |
| 2. APRESENTAÇÃO .....                                   | 7  |
| 3. RESUMO EXECUTIVO .....                               |    |
| 4. CONDIÇÃO CLÍNICA.....                                | 10 |
| 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....                            | 10 |
| 5.1 Metodologia e estudos selecionados .....            | 10 |
| <b>5.2 SUMÁRIO DOS RESULTADOS MAIS RELEVANTES</b> ..... | 11 |
| 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO SIMPLIFICADA .....   | 13 |
| 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                           | 15 |
| 8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....              | 15 |
| 9. CONSULTA PÚBLICA.....                                | 16 |
| 8. DELIBERAÇÃO FINAL.....                               | 17 |
| 9. DECISÃO .....  | 18 |
| 10.REFERÊNCIAS.....                                     | 19 |



## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **2. APRESENTAÇÃO**

No dia 14 de dezembro de 2018, o Secretário da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde tornou pública, por meio da Portaria nº77/2018, a decisão de incorporar o medicamento eculizumabe para tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Tal incorporação, entretanto, foi atrelada a medidas condicionantes, dentre elas a elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Dessa forma, tornou-se necessário o estabelecimento dos critérios para inclusão, exclusão, acompanhamento e interrupção do tratamento destes pacientes, para viabilizar o cumprimento do disposto em lei.

Dentre tais critérios a serem definidos, o transplante para os pacientes com falha no tratamento com eculizumabe é recomendada dada a gravidade da doença. Para tal, esta nota técnica visa esclarecer as evidências acerca do tema e avaliar a sua ampliação de uso, uma vez que a tecnologia já está incorporada no SUS.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH)

**Indicação:** Tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE)

**Contexto:** No dia 14 de dezembro de 2018, o Secretário da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde tornou pública, por meio da Portaria nº77/2018, a decisão de incorporar o medicamento eculizumabe para tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Tal incorporação, entretanto, foi atrelada a medidas condicionantes, dentre elas a elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Dentre tais critérios a serem definidos, o transplante para os pacientes com falha no tratamento com eculizumabe é recomendada dada a gravidade da doença. Para tal, esta nota técnica visa esclarecer as evidências acerca do tema e avaliar a sua ampliação de uso, uma vez que a tecnologia já está incorporada no SUS.

**Evidências científicas:** Elaborou-se uma estratégia de busca de evidências nas bases de literatura científica Pubmed, Cochrane e Lilacs (Quadro 1), recuperando-se 301 artigos, sendo três selecionados para este documento. Os estudos identificados apontaram que não ocorreu evento trombótico nem rejeição ao transplante. Em outro estudo com oito pacientes, todos pacientes foram curados da doença.

**Avaliação de Impacto Orçamentário (AIO):** Foi realizada uma análise simplificada de impacto orçamentário da incorporação do transplante de células tronco hematopoiéticas para o tratamento de pacientes com HPN que evoluem para síndrome de falência medular, trombose recorrente e hemólise não controlada. Considerou-se uma série histórica com a mediana de 3 pacientes por ano. O custo cumulativo em cinco anos poderá chegar a R\$ 2 milhões.

**Considerações finais:** Após a revisão sistematizada de pacientes com HPN, constatou-se que o transplante tem um alto potencial curativo para os pacientes. Por conseguinte, inclui-se a hemoglobinúria paroxística noturna (CID 10 - D59.5) nos procedimentos existentes no SUS: 05.05.01.001-1 transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea - aparentado ou 05.05.01.002-0 transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea - não aparentado.





**Recomendação preliminar da Conitec:** Pelo exposto, a Conitec, em sua 81ª reunião ordinária, nos dias 4 e 5 de setembro de 2019, recomendou a ampliação do uso do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas no SUS, para o tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna, com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, especialmente nos casos de Síndrome de Falência Medular com citopenias graves. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 57 foi realizada entre os dias 18/09/2019 e 27/09/2019. Foram recebidas 37 contribuições, sendo 2 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 35 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Todas as 35 contribuições sobre experiência e opinião concordaram com a recomendação da Nota Técnica para ampliação do uso do TCTH para pacientes com HPN, sendo a maioria composta por familiares, amigos ou cuidadores de paciente (50%) e interessados no tema (38%). Já o formulário para contribuições técnicas contou com duas participações, sendo uma de acordo com a recomendação, e a segunda como “Não concordo nem discordo” enviada pela fabricante do medicamento eculizumabe, Alexion Pharmaceuticals. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

**Recomendação final:** Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada no dia 10 de outubro de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação do uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de medula óssea para tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 484/2019.

**Decisão:** Ampliar o uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 58, publicada no Diário Oficial da União nº 224, seção 1, página 79, em 20 de novembro de 2019.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara adquirida, caracterizada clinicamente por anemia hemolítica crônica, falência medular e trombofilia. É causada por um defeito adquirido da membrana, que afeta principalmente as hemácias, sendo esse o resultado de mutações no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (PIG-A, do inglês phosphatidylinositol glycan-class A) que resulta em uma diminuição de expressão da glicoproteína glicosilfosfatidilinositol – GPI (TAKEDA et al., 1993; ARRUDA et al., 2010). Os eritrócitos com deficiência na expressão do GPI, apresentam menor quantidade de algumas proteínas ancoradas à membrana, como o CD55 e o CD59, reguladoras do sistema de complemento. As manifestações clínicas da HPN é determinada pela ação hemolítica do sistema do complemento nos clones eritrocitários, o que pode resultar em anemia, insuficiência renal e hipertensão portal (BRODSKY, 2009).

Nos últimos anos, a utilização do eculizumabe para alguns pacientes com HPN tem se difundido. O medicamento é um anticorpo monoclonal humanizado que age diretamente contra o componente C5 do complemento, controlando a hemólise intravascular em pacientes com HPN hemolítica. HPN é uma doença de alta gravidade, portanto, terapias adicionais como o Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) pode ser necessário, pois é a única intervenção que tem potencial curativo. Os primeiros estudos descrevendo o TCTH datam do início dos anos 1992, os quais avaliam a efetividade do procedimento. Atualmente, as principais indicações para o TCTH para HPN relacionam-se com síndrome de falência medular, trombose recorrente e hemólise não controlada com o uso de eculizumabe (LEE et al., 2017).

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

### 5.1 METODOLOGIA E ESTUDOS SELECIONADOS

Elaborou-se uma estratégia de busca de evidências nas bases de literatura científica Pubmed, Cochrane e Lilacs (Quadro 1), recuperando-se 301 artigos, sendo três selecionados para este documento. Selecionou-se os estudos de maior relevância no que tange a melhor evidência disponível sobre realização de transplantes de medula óssea em pacientes com HPN.



**Quadro 1.** Estratégia de busca utilizada.

| Bases    | Estratégia de Busca  | Total |
|----------|--|-------|
| Pubmed   | ((("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh]) OR (Paroxysmal Hemoglobinuria OR Paroxysmal Cold Hemoglobinuria OR Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold OR Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold OR Cold Paroxysmal Hemoglobinuria OR Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal OR Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria OR Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal OR Marchiafava-Micheli Syndrome OR Marchiafava Micheli Syndrome OR Syndrome, Marchiafava-Micheli OR Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal OR Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal OR Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria))) AND (("Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR (Grafting, Bone Marrow OR Bone Marrow Grafting OR Transplantation, Bone Marrow OR Bone Marrow Cell Transplantation OR Transplantation, Bone Marrow Cell))  | 293   |
| Cochrane | #1 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees<br>#2 Paroxysmal Hemoglobinuria<br>#3 Cold Paroxysmal Hemoglobinuria<br>#4 Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold<br>#5 Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal<br>#6 Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold<br>#7 Paroxysmal Cold Hemoglobinuria<br>#8 Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal<br>#9 Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria<br>#10 Marchiafava-Micheli Syndrome<br>#11 Marchiafava Micheli Syndrome<br>#12 Syndrome, Marchiafava-Micheli<br>#13 Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal<br>#14 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria<br>#15 Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal<br>#16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15<br>#17 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees<br>#18 #16 AND #17 | 2     |
| Lilacs   | (tw:((mh:(Hemoglobinuria, Paroxysmal)) OR (mh:(Hemoglobinuria Paroxística )) OR (tw:(Hemoglobinúria Paroxística)))) AND (tw:((tw:("Bone Marrow Transplantation" )) OR (tw:("Trasplante de Médula Ósea"))) OR (tw:("Transplante de Medula Óssea"))))  | 6     |

## 5.2 SUMÁRIO DOS RESULTADOS MAIS RELEVANTES

Em um estudo retrospectivo realizado por Lee e colaboradores (2017), avaliou-se os desfechos em saúde de 33 pacientes com HPN, com idades que variavam entre 13 e 56 anos, que realizaram o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas entre 1998 e 2016. Os pacientes receberam o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea de doadores compatíveis aparentados ou não aparentados. O tempo médio de acompanhamento dos transplantados foi de 57 meses (4,8 anos) e a sobrevida estimada em cinco anos foi de  $87,9 \pm 5,7\%$ . Dos 33, quatro foram a óbito devido a Mortalidade Relacionada ao Transplante (MRT), sem



explicar a causa. Além disso, monitorou-se os resultados dos exames de 21 pacientes que receberam o transplante com regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC, do inglês Reduced Intensity Conditioning) durante seis meses após o transplante, sendo que, nesses pacientes, o eritrócito GPI-negativo e a população de granulócitos desapareceram após um tempo médio de 1,3 e 2,2 meses. De acordo com os autores, recomenda-se considerar o transplante com regime de condicionamento reduzido devido à gravidade de uma síndrome de falência medular.

Dezern e colaboradores (2018) realizaram um estudo retrospectivo com oito pacientes que possuíam diagnóstico confirmado de HPN. Os pacientes realizaram o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea entre 2010 e 2018 no Johns Hopkins Hospital – Estados Unidos. A idade média dos pacientes era de 24,5 anos e o tempo médio de acompanhamento foi de 37 meses. Os exames de citometria de fluxo dos pacientes pós-transplantados deram negativos, evidenciando assim a eliminação dos clones de HPN. De acordo com os autores, todos pacientes foram curados da doença. No entanto, eles afirmam existirem limitações no estudo relacionadas com a pequena amostra, além do viés de seleção, já que não houve seleção aleatória dos participantes.

Pantin e colaboradores (2014) apresentaram o resultado de um estudo retrospectivo realizado com 17 pacientes com HPN, com alta atividade da doença, sendo que oito pacientes foram aloimunizados com o antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês Human Leukocyte Antigen) anteriormente. Esses pacientes foram submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea hematopoiéticas. A mediana de porcentagem de neutrófilos negativos para GPI, antes do transplante, foi de 81,6% (variação de 5,5% a 99%). Nos primeiros dias após o transplante, esses neutrófilos puderam ser detectados em todos os pacientes, porém os níveis declinaram e desapareceram em uma mediana de 100 dias (variação de 30 a 150 dias) após o transplante. De acordo com os autores, não ocorreu evento trombótico nem rejeição ao transplante. No entanto, dois pacientes morreram cerca de 169 dias após o transplante por doença do enxerto contra o hospedeiro e o outro de complicações de uma úlcera péptica perfurada 2,8 anos depois. Os pacientes foram acompanhados por um tempo médio de quase seis anos, sendo que 15 pacientes (87,8%) sobreviveram, todos sem qualquer evidência de HPN, independentes de transfusão e anticoagulação.



## 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO SIMPLIFICADA

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o SUS referente à incorporação do transplante de células tronco hematopoiéticas para o tratamento de pacientes com HPN que evoluem para síndrome de falência medular, trombose recorrente e hemólise não controlada, foi realizada uma análise simplificada de impacto orçamentário. Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de realização do procedimento, de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), sob os códigos descritos na Quadro 2.

**Quadro 2:** Procedimentos referentes ao TCTH relacionados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)

| <b>Código</b>  | <b>Descrição</b>   | <b>Custo total hospitalar</b> |
|----------------|--|-------------------------------|
| 05.05.01.008-9 | TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO                 | 22.968,78                     |
| 05.05.01.007-0 | TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA                      | 22.968,78                     |
| 05.05.01.001-1 | TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - APARENTADO          | 54.939,27                     |
| 05.05.01.002-0 | TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - NAO APARENTADO      | 71.602,25                     |
| 05.05.01.005-4 | TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - APARENTADO     | 54.939,27                     |
| 05.05.01.006-2 | TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - NAO APARENTADO | 71.602,25                     |

Para cálculo do número de pacientes com HPN a serem submetidos ao procedimento de TCTH, foi considerada a quantidade de pacientes que realizaram qualquer um dos procedimentos listados no Quadro 2, diagnosticados com HPN (CID-10 D59.5), no período de 2000 a 2015. Estes dados foram obtidos a partir da compilação do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA-SUS) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS) - DATASUS. Foi calculada a mediana de pacientes que realizaram tais procedimentos neste período, sendo igual a 3 casos por ano (Quadro 02).



Para cálculo do valor estimado por procedimento foi utilizada a mediana dos custos unitários médios pagos no período de 2000 a 2015 (Quadro 02). Também foi realizada uma análise de sensibilidade utilizando os custos médios unitários máximos e mínimos.

**Quadro 3:** Dados de custo dos procedimentos de TCTH em paciente diagnosticados com NPH.

| <b>Ano</b>     | <b>Pacientes com HPN transplantados</b> | <b>Custo unitário total (R\$)</b> | <b>Custo unitário médio (R\$)</b> |
|----------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 2000           | 2                                       | R\$88.970,42                      | R\$44.485,21                      |
| 2001           | 1                                       | R\$44.485,24                      | R\$44.485,24                      |
| 2002           | 6                                       | R\$ 317.398,68                    | R\$52.899,78                      |
| 2003           | 1                                       | R\$44.485,24                      | R\$44.485,24                      |
| 2004           | 4                                       | R\$ 197.433,25                    | R\$49.358,31                      |
| 2005           | 3                                       | R\$ 133.455,72                    | R\$44.485,24                      |
| 2006           | 3                                       | R\$ 139.542,41                    | R\$46.514,14                      |
| 2007           | 3                                       | R\$ 129.460,49                    | R\$43.153,50                      |
| 2008           | 4                                       | R\$ 209.303,05                    | R\$52.325,76                      |
| 2009           | 1                                       | R\$54.939,27                      | R\$54.939,27                      |
| 2010           | 4                                       | R\$ 220.110,52                    | R\$55.027,63                      |
| 2011           | 4                                       | R\$ 221.521,39                    | R\$55.380,35                      |
| 2012           | 2                                       | R\$ 111.136,86                    | R\$55.568,43                      |
| 2013           | 2                                       | R\$ 203.200,11                    | R\$ 101.600,06                    |
| 2014           | 2                                       | R\$ 230.085,41                    | R\$ 115.042,71                    |
| 2015           | 3                                       | R\$ 281.401,20                    | R\$93.800,40                      |
| <b>Média</b>   | <b>3</b>                                | <b>R\$ 164.183,08</b>             | <b>R\$59.596,95</b>               |
| <b>Mediana</b> | <b>3</b>                                | <b>R\$ 168.487,83</b>             | <b>R\$52.612,77</b>               |

O valor anual estimado para realização de TCTH em pacientes com HPN foi de R\$ 52.612,77, podendo variar entre R\$ 43.153,50 a R\$ 115.042,71. No horizonte temporal de cinco anos, a estimativa média foi de R\$ 789.191,55 (Tabela 1).

**Tabela 1:** Estimativa de impacto orçamentário da incorporação de TCTH para pacientes com HPN.

| Custo unitário médio | Custo anual por | Custo anual total (3 | Custo cumulativo em |
|----------------------|-----------------|----------------------|---------------------|
|----------------------|-----------------|----------------------|---------------------|



|                | paciente       | pacientes)     | 5 anos           |
|----------------|----------------|----------------|------------------|
| <b>Mínimo</b>  | R\$ 43.153,50  | R\$ 129.460,50 | R\$ 647.302,50   |
| <b>Mediana</b> | R\$ 52.612,77  | R\$ 157.838,31 | R\$ 789.191,55   |
| <b>Máximo</b>  | R\$ 115.042,71 | R\$ 345.128,13 | R\$ 1.725.640,65 |

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Após a revisão sistematizada de pacientes com HPN, constatou-se que o transplante tem um alto potencial curativo para os pacientes. Por conseguinte, inclui-se a hemoglobinúria paroxística noturna (CID 10 - D59.5) nos procedimentos existentes no SUS: 05.05.01.001-1 transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea - aparentado ou 05.05.01.002-0 transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea - não aparentado.

## **8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a Conitec, em sua 81ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de setembro de 2019, recomendou a ampliação do uso do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas no SUS, para o tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna, com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, especialmente nos casos de Síndrome de Falência Medular com citopenias graves.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



## 9. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 57 foi realizada entre os dias 18/09/2019 e 27/09/2019. Foram recebidas 37 contribuições, sendo 2 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: a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes: 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, com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

Todas as 35 contribuições sobre experiência e opinião concordaram com a recomendação da Nota Técnica para ampliação do uso do TCTH para pacientes com HPN, sendo a maioria composta por familiares, amigos ou cuidadores de paciente (50%) e interessados no tema (38%).

*“A ABHH é favorável à proposta de ampliação de uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna, com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, especialmente nos casos de síndrome de falência medular com citopenias graves.”*

Já o formulário para contribuições técnicas contou com duas participações, sendo uma de acordo com a recomendação, e a segunda como “Não concordo nem discordo” enviada pela fabricante do medicamento eculizumabe, Alexion Pharmaceuticals, que ressaltou:





*“A Alexion reconhece que o TACTH tem papel relevante no tratamento da HPN, porém reafirma que existe a necessidade de uma melhor definição dos critérios de não resposta ao tratamento propiciando assim o adequado encaminhamento dos pacientes ao TACTH já que este é um procedimento não totalmente isento de riscos e muitas vezes limitado pela ausência de doadores compatíveis.”*

## **8. DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada no dia 10 de outubro de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação do uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de medula óssea para tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 484/2019.



## 9. DECISÃO

### PORTARIA Nº 58, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2019

Torna pública a decisão de ampliar o uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.146912/2019-76, 0012256249.

O SECRETÁRIO 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 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

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.

**DENIZAR VIANNA ARAUJO**



## 10.REFERÊNCIAS

ARRUDA, M. M. et al. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from physiopathology to treatment]. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 56, n. 2, p. 214-21, 2010 Mar-Apr 2010. ISSN 0104-4230. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498998> >.

BRODSKY, R. A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, v. 113, n. 26, p. 6522-7, Jun 2009. ISSN 1528-0020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372253> >.

DEZERN, A. E.; JONES, R. J.; BRODSKY, R. A. Eculizumab Bridging before Bone Marrow Transplant for Marrow Failure Disorders Is Safe and Does Not Limit Engraftment. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 24, n. 12, p. e26-e30, 12 2018. ISSN 1523-6536. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30055352> >.

LEE, S. E. et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia. **Eur J Haematol**, v. 99, n. 4, p. 336-343, Oct 2017. ISSN 1600-0609. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28675769> >.

PANTIN, J. et al. Long-term outcome of fludarabine-based reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for debilitating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 20, n. 9, p. 1435-9, Sep 2014. ISSN 1523-6536. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844857> >.

TAKEDA, J. et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Cell**, v. 73, n. 4, p. 703-11, May 1993. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8500164> >.