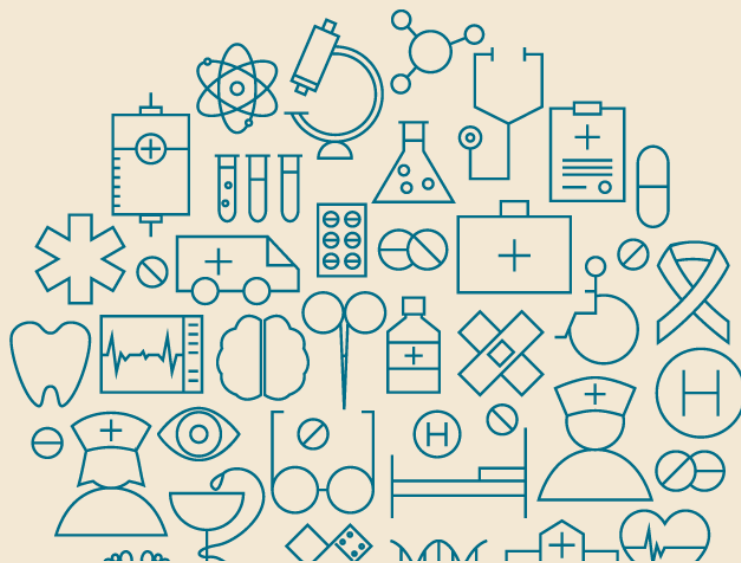


PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Referente à Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Quantificação de TREC e KREC para rastreamento Neonatal na identificação da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) e Agamaglobulinemia



Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde



**Quantificação de TREC e KREC para rastreamento
neonatal na identificação da Imunodeficiência Combinada
Grave (SCID) e Agamaglobulinemia**

Elaborado por: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

Brasília/DF

Julho/2020

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE QUADROS.....	5
LISTA DE TABELAS	5
2. RESUMO EXECUTIVO.....	7
3. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	8
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	9
3.2 TRATAMENTO RECOMENDADO.....	15
4. PERGUNTA DE PESQUISA (“QUESTÃO PICO”)	17
5. POPULAÇÃO.....	18
6. TECNOLOGIA.....	Erro! Indicador não definido. 8
7. TECNOLOGIAS COMPARADORAS.....	Erro! Indicador não definido. 8
8. DESFECHOS	18
9. METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS	18
9.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS.....	18
9.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS	22
9.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS	22
9.4. FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.....	22
10. RESULTADOS.....	23
10.1. RESULTADOS DA BUSCA	23
10.2. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	23
10.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	24
10.4 SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO (GRADE)	24
11. SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO	25
12. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	26
13. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	28
14. ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO.....	33
15. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
ANEXOS	40
Anexo 1: Fluxograma de seleção dos estudos.....	41
Anexo 2: Relação dos estudos excluídos na fase 3 da seleção das evidências.	42
Anexo 4: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIO	Análise do Impacto Orçamentário
AMSTAR	Assessing the Metodological Quality of Systematic Reviews
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BTk	<i>Bruton's tyrosine kinase</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GVHD	<i>Grast versus host Disease</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IUIS	<i>International Union of Immunological Societies</i>
KREC	Kappa-Deleting Recombination Excision Circles
NIH	<i>National Institute of Allergy and Infection Diseases</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTC	Parecer Técnico Científico
RCEI	Razão de Custo Efetividade Incremental
SCID	<i>Severe combined immunodeficiency disease</i>
TREC	<i>T cell excision circle</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
SSS	Sistema de Saúde Suplementar
TCTH	Transplante de células tronco hematopoéticas
PCR	Polimerase chain reaction
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>

LISTA DE FIGURAS

	Pag
FIGURA 1: Fluxograma da seleção das evidências	40
FIGURA 2- Classificação de SCID	10
FIGURA 3 - Impacto Orçamentário	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO Indicador não definido. ⁷	Erro!
Quadro 2: Estratégias de busca de evidências	19

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (SUMMARY OF FINDINGS (SOF) DO SOFTWARE GRADE PRO	
TABELA 2 – DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL	28
TABELA 3- CALCULO DOS CUSTOS DIRETOS	29
TABELA 4 – CÁLCULO DOS CUSTOS DIRETOS ANUAIS	30

1. APRESENTAÇÃO

Esse PTC se refere à proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à melhoria dos desfechos clínicos, avaliação econômica e do impacto orçamentário da **Quantificação de TREC e KREC para o Rastreamento Neonatal na Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) e agamaglobulinemia** para orientar as estratégias clínicas e terapêuticas disponíveis visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Quantificação de TREC e KREC

Indicação: Rastreamento neonatal para Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) e agamaglobulinemia

Introdução: O rastreamento neonatal para identificação de imunodeficiências primárias é uma necessidade latente no contexto de saúde. A Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) possui uma incidência de 1,7 doentes para cada 100 mil nascidos vivos sendo caracterizada por um conjunto de mais de 20 doenças genéticas que causam redução da capacidade imunológica e consequentemente maior suscetibilidade a infecções, resultando assim em óbito antes dos 12 meses de vida nos bebês que forem diagnosticados tardiamente e que não obtiveram tratamento iniciado. A agamaglobulinemia também é um distúrbio do sistema imune que causa alterações na quantidade e função principalmente dos linfócitos B e uma das linhas de tratamento é a terapia parenteral de reposição de imunoglobulina. Portanto, a quantificação de TREC e KREC no rastreamento neonatal é uma proposta para identificação de SCID e agamaglobulinemia respectivamente.

Pergunta: a quantificação de TREC e KREC para o diagnóstico de SCID e agamaglobulinemia, quando incluída no rastreamento neonatal, melhora desfechos clínicos?

Evidências científicas: Uma busca de evidências foi realizada de forma sistemática nas bases de dados Medline (Pubmed), LILACs, *Cochrane Library* recuperando 1835 publicações. Dessas, 27 publicações foram analisadas em sua íntegra por meio dos critérios de elegibilidade, sendo 26 estudos excluídos. O estudo de Amatuni et al, 2019 foi o único que apresentou os desfechos de sobrevida pós transplante na população triada. Dos 50 casos identificados de SCID, 49 infantes foram imediatamente internados para realização de transplante de medula óssea, resultando em 46 sobreviventes (94%). Esse estudo foi avaliado pelo QUADAS-2 e escala de Newcastle como qualidade metodológica incerta.

Avaliação econômica: O proponente utilizou um caso-base genérico, representativo da saúde suplementar como um todo, analisando por meio do estudo de custo benefício. Todavia, o modelo em questão não constitui uma avaliação econômica completa. Em relação aos desfechos em saúde, apesar de serem considerados relevantes e finalísticos, não foram descritos e valorados os eventos em relação a efetividade dos tratamentos de transplante precoce com o rastreamento neonatal para SCID e agamaglobulinemia se comparado as complicações quando a terapia é realizada tardiamente. O modelo analítico (árvore de decisão) e a análise de sensibilidade desenvolvida pelo proponente foi desnecessário diante da falta de informações mais completas sobre os desfechos em saúde apresentados.

Avaliação de impacto orçamentário (AIO): a análise realizada pelo proponente considerou o cenário base e de referência na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar. Após a atualização dos dados para 2020, observou-se que a incorporação da quantificação de TREC e KREC para rastreamento neonatal implicará em aproximadamente R\$ 732 milhões em cinco anos.

Experiência internacional: o programa de rastreamento neonatal com a quantificação de TREC está inserido nos estados de Wisconsin, Nova Iorque e Delaware dentre outras localidades dos Estados Unidos. Alguns países desenvolveram estudos pilotos para incorporação desses testes na triagem neonatal como Espanha, Irã, China, entre outros. Contudo, a quantificação de KREC é mensurada apenas em estudos pilotos e em menor quantidade se comparado ao TREC. Nas operadoras de planos de saúde Aetna, New York Medicaid/Medicare existe cobertura para identificação e tratamento das SCID, enquanto nas operadoras Blue Federal, Cigna e outras não foram encontradas informações a respeito da cobertura da triagem neonatal e tratamento das imunodeficiências.

Considerações Finais: a quantificação de TREC e KREC para rastreamento neonatal é uma estratégia importante para identificação de SCID e agamaglobulinemia, podendo associar a maior sobrevida para os pacientes que iniciarem a transplantação de células tronco hematopoiéticas e/ou terapia de reposição de imunoglobulina precocemente. O estudo de Amatuni et al, 2019 foi o único que apresentou os desfechos de sobrevida pós transplante na população triada para SCID por meio do programa neonatal, descrevendo 94% de sobrevivência após o procedimento nos recém nascidos previamente diagnosticados. Além disso, foram encontrados poucos estudos que avaliassem desfechos clínicos quando a quantificação de KREC é realizada para identificação das agamaglobulinemias, sendo também uma limitação significativa. No entanto, como se trata da única evidência disponível e da relevância clínica em sua implantação, notadamente na quantificação de TREC, conclui-se pela utilidade do teste. Assim, considerando aspectos da tecnologia avaliados neste parecer, se recomenda apenas a incorporação da quantificação de TREC para triagem de SCID, com nível de evidência muito baixa e grau de recomendação fraco a favor.

3.CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 - ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS

Programa de Rastreamento

O programa de rastreamento neonatal brasileiro tem como objetivo identificar precocemente distúrbios e doenças do recém nascido a fim de instituir a terapia mais adequada. No contexto nacional, o programa envolve o chamado teste de pezinho, da orelhinha e da linguinha (BRASIL, 2012).

Pelo sistema de saúde público brasileiro, o rastreamento neonatal possibilita o diagnóstico precoce de pelo menos 6 doenças de origem metabólica, hormonal e distúrbios congênitos, com tratamento contemplado para todas elas. No entanto, a lista de doenças cobertas pelo sistema público nas unidades federativas pode diferir. Enquanto em Minas Gerais são contempladas 6 doenças no rastreamento neonatal, no Distrito Federal, o teste do pezinho já realiza a triagem de 30 doenças pelo serviço público (FEDERAL,2020; BRASIL, 2012).

Pelo sistema privado de saúde e por financiamento próprio da família, existe o teste do pezinho ampliado que detecta entre 48 e 60 doenças, além de outro específico para as imunodeficiências primárias como SCID e agamaglobulinemia, mediante a detecção de TREC e KREC respectivamente (TESTE DO PEZINHO EXPANIDO; SCID AGAMA).

TREC, do inglês “*T-cel receptor excision circles*” são subprodutos da reestruturação genômica que ocorre durante a maturação dos linfócitos T, sendo que a diminuição do número dessas cópias é observada em recém nascidos com SCID. KREC do inglês “*Kappa-Deleting Recombination Excision Circles*” são círculos de excisão da recombinação deletéria de Kappa” e estão relacionados a produção de linfócitos B circulantes no sangue sendo que o baixo valor ou ausência dessas cópias é observado em neonatos com agamaglobulinemia.

Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID)

A Síndrome da Imunodeficiência Severa Combinada vem do termo em inglês *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (SCID), compreendendo um grupo heterogêneo de doenças que possuem como característica comum o comprometimento no desenvolvimento e função dos linfócitos T, B e em alguns casos das células *natural killer* (NK) (PFISTERER et al,2014; DVORAK et al,2013; BUCKLEY, 2004).

Existem diferentes mecanismos fisiopatológicos que causam ausência ou disfunção das células T, dependendo do defeito genético acometido. Se o problema afetar o desenvolvimento das duas linhagens de

células imunológicas, a SCID é classificada como T⁻B. Se comprometer apenas as células T, com disfunção secundária da linhagem B é caracterizada como T⁺B⁻ SCID. Isso porque múltiplos defeitos genéticos em mais de 30 genes podem causar a SCID e consequentemente a linfopenia (PFISTERER et al, 2014; BOUSFIHA et al, 2013; AL HERTZ et al, 2011).

A SCID é tipicamente classificada conforme o linfócito acometido. Aproximadamente metade de todos os casos dessas imunodeficiências primárias são relacionadas ao X, enquanto outras se referem a mutações no gene que codifica as interleucinas IL2 e a adenosina deaminase (ADA) (KELLY et al, 2013), conforme figura 1.

FIGURA 1 – Classificação da SCID conforme população linfocitária

População linfocitária	Doença	Gene	Porcentagem de casos
T ⁺ B ⁺ NK ⁺	IL-7R α	<i>IL7RA</i>	10
	Deficiência de CD3 δ	<i>CD3D</i>	
	Deficiência de CD3 ϵ	<i>CD3E</i>	
	Deficiência de CD3 ζ	<i>CD3Z</i>	
	Deficiência de CD45	<i>PTPRC</i>	
	Deficiência de ZAP70	<i>ZAP70</i>	
	Deficiência de CD25	<i>IL2RA</i>	
	Deficiência da proteína anti reguladora da coronina1A	<i>COORO1A</i>	
T ⁺ B ⁺ NK ⁻	Deficiência da cadeia γ	<i>IL2RGa</i>	50
	Deficiência da proteína Janus kinase 3	<i>JAK3</i>	6.5
T ⁻ B ⁻ NK ⁺	Deficiência do gene recombinase 1	<i>RAG1</i>	3
	Deficiência do gene recombinase 2	<i>RAG2</i>	3
	Deficiência de Artemis	<i>DCLRE1C</i>	
	Deficiência γ de DNA ligase IV	<i>LIG4</i>	
	Deficiência de Cernunnos	<i>NHEJ1</i>	
	Deficiência da subunidade catalítica de DNA	<i>PRKD</i>	
T ⁻ B ⁻ NK ⁻	Deficiência da Adenosina deaminase	<i>ADA</i>	15
	Deficiência fosforilase purina nucleosídeo	<i>PNP</i>	
	Disgenesia Reticular	<i>AK2</i>	

Fonte: Adaptado de Kelly, et al. (2013).

Os sintomas clássicos da SCID são decorrentes da baixa imunidade causada pela pouca produção de células imunitárias. Sendo assim, é frequente infecções recorrentes, diarreia crônica e dificuldade do recém nascido em se recuperar clinicamente. A apresentação clínica e a severidade das manifestações variam em detrimento das causas moleculares, das alterações na codificação de proteínas, proporcionando redução ou ausência de algumas funções (NIAID, 2020; MARCIANO, 2014).

Sabe-se que as crianças com SCID nascem aparentemente saudáveis, mas altamente suscetíveis a infecções severas. Também se observa uma maior vulnerabilidade para infecções oportunistas nos primeiros três meses de vida, principalmente após a administração da vacina BCG, comprometendo o prognóstico e influenciando drasticamente na sobrevida do bebê. Nesse sentido, infecções virais que resultam em pneumonia e diarreia são as mais frequentes, seguindo por candidíase oral (CLÉMENT et al, 2015; MARCIANO, 2014). Ademais, as infecções são identificadas em pelo menos 71% dos infantes, em especial pelo *Pneumocystis jirovecii* além de viroses respiratórias persistentes, herpes simples e aquelas que afetam o DNA como o citomegalovírus, adenovírus e varicela zoster. Infecções bacterianas são menos frequentes devido à presença de IgG materno na primeira infância (MARCIANO, 2014; PAI et al, 2014).

Mais de 80% dos pacientes com SCID não possuem histórico familiar dessa condição, e aproximadamente 15% dos genes identificados na triagem neonatal são desconhecidos nesses doentes. A triagem neonatal para SCID foi desenvolvida pelo *National Institute of Allergy and Infection Diseases* (NIH), por meio da mensuração de TREC sendo que indivíduos com SCID apresentam pouca ou nenhuma células T, e para confirmar a doença, os profissionais clínicos devem pesquisar o número de células T e B e a funcionalidade delas (BARREIROS, 2019).

Caso não seja identificada precocemente, e os especialistas preconizam o intervalo máximo de 4-6 meses de idade, as taxas de mortalidade são elevadas, devido à perda de anticorpos maternos protetores. Entretanto, a sobrevida é maior que 90% se o diagnóstico for realizado dentro desse período e o paciente ainda estiver assintomático. Devido às essas características, a SCID é considerada uma emergência pediátrica (MARCIANO et al, 2014; BUCKLEY et al, 2004).

Dados epidemiológicos

A incidência de SCID estimada foi de aproximadamente 1: 58.000 nascidos vivos em 2014 (MEEHAN et al, 2018; PAI et al, 2014;). Na Holanda, no período entre 1998 a 2013 foram diagnosticados 43 pacientes, sendo uma incidência de aproximadamente 1: 63.000. Os dados desse estudo apontam que, mesmo a SCID sendo diagnosticada após o início dos sintomas, a mortalidade não pode ser prevenida devido ao curso

fulminante da infecção desenvolvida, principalmente porque na maioria delas se evolui para sepse bacteriana (VOGEL et al, 2014).

A incidência de SCID avaliada na Califórnia nos primeiros anos após a implementação da triagem neonatal foi de 1: 54.000 e a frequência nos Estados Unidos foi duas vezes maior. Essa discrepância pode ser explicada, pois um número de infantes nascidos com a doença foi a óbito antes do diagnóstico, levando a uma estimativa menor (VERBSKY et al, 2012).

Indicadores epidemiológicos baseados no estudo populacional são poucos, porém apontam para uma estimativa em torno de 1:50.000 a 1:100.00 nascidos vivos que pode ser interpretado como 10 a 20 crianças nascidas por ano nos países europeus como França, Reino Unido, Alemanha e Itália (DE PAGTER et al, 2015; KOHN et al, 2014).

No Brasil, um estudo multicêntrico comprovou o grave problema do subdiagnóstico das SCID. Em 15 anos (1996 a 2010), apenas 70 casos foram diagnosticados em 23 centros contatados no país. Considerando a provável incidência de 0,17 caso de SCID para 10.000 nascidos vivos (1:58.000) e a média de 2.900.000 nascidos vivos/ano de 1996 a 2010, esperava-se 750 casos de SCID nesse período. Como somente 70 foram documentados, mais de 90% dos casos não tiveram o diagnóstico adequado (KANEGAE et al, 2016).

Crianças diagnosticadas com algum tipo de SCID morrem no primeiro ano de vida se não tiverem o tratamento adequado, que na maioria das vezes, se refere ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Por isso, a detecção precoce e a viabilidade da estratégia terapêutica são fatores cruciais para a sobrevivência do bebê (DE PAGTER et al, 2015).

Impacto econômico

Pesquisadores brasileiros relatam que o rastreamento neonatal para identificação de bebês com SCID são menos dispendiosos se comparado aos cuidados médicos que serão necessários para tratar as complicações infecciosas nos pacientes sintomáticos. Também descrevem que os custos em curto prazo seriam uma barreira, mas que esses seriam justificados pela diferença financeira para o tratamento de crianças com SCID com e sem infecções presentes (PFISTERER et al, 2014).

Estudos realizados nos Estados Unidos em 2014 demonstraram gastos quatro vezes maiores nos pacientes que foram submetidos a transplante tardio se comparado à terapia iniciada precocemente, resultados também visto na França (KOHN et al, 2014;BUCKLEY et al, 2004).

Em uma revisão da literatura sobre a avaliação econômica do tratamento precoce da SCID, os resultados mostraram que o diagnóstico precoce traz mais benefícios e menos custo quando instituído de modo apropriado, principalmente no que se refere ao uso de antibióticos e imunoglobulina. Também reforçam que o diagnóstico precoce e o transplante de medula óssea são essenciais para a sobrevivência, ao passo que a detecção tardia aumenta as taxas de mortalidade. Os autores relataram diferentes períodos para se considerar diagnóstico precoce (ELSINK et al, 2020).

3.1.2- Agamaglobulinemia

Agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia são imunodeficiências primárias caracterizadas pela ausência ou baixa concentração de anticorpos devido à perda de linfócitos B no sangue. Conforme a CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID) , são caracterizadas hipogamaglobulinemias não familiar e a hipogamaglobulinemia transitória da infância (CID-10) (OMS, 1994).

Todavia, existem outros detalhes dessa doença além da classificação adotada pelo CID-10. Sendo assim, os tipos de agamaglobulinemia são: ligadas ao X ou XLA, proveniente do inglês *X-linked agammaglobuline*, relacionados à deficiência do hormônio do crescimento e autossômica recessiva (MAZHAR et al, 2020; OMS, 1994).

A hipogamaglobulinemia ligada ao X também possui outros sinônimos na prática clínica, a saber: agamaglobulinemia de Bruton, agamaglobulinemia tirosina quinase de Bruton, agamaglobulinemia de Btk e agamaglobulinemia congênita (MAZHAR et al, 2020).

A agamaglobulinemia XLA, que afeta exclusivamente a população masculina, é causada pela presença de mutações no gene BTK (do inglês *Bruton's tyrosine kinase*), que codifica a proteína responsável pela funcionalidade dos linfócitos B sendo inferior a 1% do valor normal. A doença tem sido associada com 544 mutações que incluem missense (alteração do aminoácido), inserções e deleções. Além disso, pacientes com essa doença também apresentam diminuição de IgG <200mg/dL, IgM e IgA <20mg/dL (MAZHAR et al, 2020; OMS, 1994).

A agamaglobulinemia autossômica recessiva envolve outros genes mapeados em diferentes cromossomos 22q11.21 (IGLL1), 14q32.33 (IGHM) e 9q34.13 (LCRR8)(MAZHAR et al, 2020).

Dados brasileiros mostram uma prevalência dessa doença de 1: 66.000 – 75:000, porém esses parâmetros podem ser alterados devido à acessibilidade aos serviços de saúde, tempo para diagnóstico e diferenças genéticas (IDF, 2020).

Devido a fragilidade do sistema imunológico, em especial das células B que ocorrem nessa doença, os indivíduos estão mais sujeitos a desenvolverem diversas infecções. São relatadas infecções pela família dos enterovírus, poliomyelitis vírus e echovirus que causam a dermatomiosite além de distúrbios gastrointestinais e doenças crônicas do pulmão (LAKEY et al, 2019; GOUDORIS et al, 2017).

Pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X normalmente apresentam um histórico recorrente de infecções do trato respiratório, incluindo também sinusite e otite média, iniciando após 6 a 9 meses quando os anticorpos maternos estão praticamente ausente no organismo. Porém, o tempo para o diagnóstico definitivo varia de 2,5 a 5 anos, o que impacta significativamente a probabilidade de causar danos irreversíveis aos órgãos afetados (GOUDORIS et al, 2017).

Infecções por bactéria do tipo micoplasma nos pacientes com agamaglobulinemia podem levar ao desenvolvimento de artrite severa, causando dores e inchaço nas articulações. Esses pacientes também podem desenvolver infecções de repetição com *Pneumococos*, *Streptococci* e *Staphylococci* e menos frequente pelas *Pseudomonas* (ELSINK et al, 2020; MAZHAR et al, 2020).

Inicialmente, os sintomas aparecem na infância ou durante a segunda ou terceira década de vida, porém o diagnóstico será finalizado 6 ou 7 anos depois. Sendo assim, o critério diagnóstico para hipogamaglobulinemias foi estabelecida pela *European Society Immunodeficiency* (ESI) como um decréscimo significativo da concentração de IgG, redução dos níveis séricos de pelo menos IgM ou IgA, idade menor que dois anos, ausência de resposta a algumas vacinas. A avaliação da resposta humoral mediante contagem de células B e T que podem ser aferidas por citometria de fluxo ou pela quantificação de KREC no rastreamento neonatal (IDF, 2020).

O diagnóstico é feito a partir da suspeita de histórico familiar condizente, exames físicos e genéticos. Os primeiros exames laboratoriais incluem contagem com diferenciação das células sanguíneas, níveis de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM. E pacientes com agamaglobulinemia do tipo XLA, os níveis séricos de imunoglobulinas são muito baixos ou perto do indetectável, o que prediz uma ausência de anticorpos frente a vacinação (MAZHAR et al, 2020; GORDOURIS et al 2017).

Sabe-se também que o diagnóstico tardio pode aumentar a morbidade e mortalidade dessas doenças, principalmente pelas complicações desenvolvidas no trato respiratório (CHAN, 2004). Devido a isso, testes de rastreamento têm sido desenvolvidos para o diagnóstico de XLA por meio da quantificação de KREC para verificar defeitos na maturação das células B (HOENIG et al, 2019).

Dados epidemiológicos

A agamaglobulinemia de Bruton ocorre em todos os grupos raciais com prevalência de 2 a 8 pacientes por 1.000.000 (CONLEY,1998). A incidência e prevalência da agamaglobulinemia ligada ao X varia consideravelmente entre 1 para 190.000 nascidos vivos com uma frequência de 1 para 100.000 meninos, e prevalência estimada de 1 a 9 por 100.000. Aproximadamente 50% dos pacientes tem história em que 15 a 20 % ocorrem mutações (MAZHAR et al, 2020).

3.2. Tratamento recomendado

SCID

Quando existe a suspeita de SCID, as estratégias terapêuticas devem ser implementadas o mais rápido possível. Dessa forma, as infecções devem ser investigadas (incluindo medidas invasivas como biópsia ou lavagem broncoalveolar) para prover a terapia específica. Outras medidas incluem o a profilaxia com antimicrobianos e isolamento dos pacientes para evitar novos eventos infecciosos (VAN DER BURG et al, 2019).

O tratamento mais indicado para SCID é o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) com taxa de sobrevida que varia de 65 a 94%, sendo influenciada por fatores como tipo de doador (irmãos compatíveis são mais recomendados), idade em que ocorreu a transplantação, tipo de SCID e presença de doenças pré-existentes (IDF, 2020; HOENIG et al, 2019; BUCKLEY et al, 1999).

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) vem sendo estudado desde 1968, ano em que o pesquisador Shortly descobriu a importância da compatibilidade mediada pelo sistema HLA. No início dos anos de 1980, o desenvolvimento de técnicas terapêuticas permitiu a depleção completa das células T e consequentemente restauração do sistema imune, viabilizando a transplantação (HOENIG et al, 2019; BUCKLEY et al, 1999).

Desde então, pesquisas envolvendo um pequeno grupo de pacientes com SCID mostraram taxa de sobrevida significativa. Os resultados de Buckley et al em 1999 mostraram que 81% dos 89 pacientes com SCID que se submeteram ao transplante continuavam vivos após três meses de idade e permaneceram até aos 16,5 anos de seguimento da pesquisa (IDF, 2020; BUCKLEY et al, 1999).

Dados de 240 crianças com SCID avaliadas em um intervalo entre 2000 e 2009 mostraram que a sobrevida após cinco anos foi 90% para infantes com até 3,5 meses de idade, e de 82% naqueles pacientes com infecções já resolvidas (HOENIG et al, 2019).

Outros estudos demonstraram uma taxa de sobrevida cumulativa de 94% no pré e pós transplante precoce sendo que esse parâmetro pode variar de 78 par 69% no pré e pós procedimento realizado tardiamente (DING et al, 2016).

Existem três formas de transplante e a compatibilidade entre doadores e receptores é um fator crucial de sucesso dessa terapia. O TCTH de doadores compatíveis é a combinação mais indicada, mas é possível executar o procedimento naqueles com pouca compatibilidade, com outros doadores ou sem relação de parentesco (BESSEY et al, 2019; MEEHAN et al, 2018).

Algumas condições para esse transplante incluem a depleção das células T pelo método de aglutinação além da possibilidade de inserir uma quimioterapia antes do procedimento e posteriormente profilaxia devido a probabilidade de desenvolvimento da doença do hospedeiro versus doador entre outras complicações (GVHD - *Grast versus host Disease*) (BESSEY et al, 2019; BUCKLEY et al, 1999).

Outro método de transplante é feito pela mobilização do sangue periférico do doador sendo possível fazer sem compatibilidade entre os indivíduos mediante a transferência de células do cordão umbilical de doadores não relacionados (VAN DER BURG et al, 2019).

Após a transplantação é fundamental observar os parâmetros de sucesso do tratamento, pois uma das complicações mais graves é a doença do hospedeiro versus doador (GVHD), que se manifesta em até 100 dias após o procedimento (classificação aguda) ou pode permanecer por até dois anos (classificação crônica). Nessas situações, um segundo transplante é indicado e as taxas de sobrevivência diminuem para 56% (VAN DER BURG et al, 2019).

No entanto, nas crianças que foram submetidas ao transplante de doadores compatíveis, o percentual de reconstituição dos linfócitos T e B e consequentemente da restauração do sistema imune foi de 92% quando avaliadas entre dois e cinco anos após o procedimento, principalmente naquelas com diagnóstico de SCID clássica (VAN DER BURG et al, 2019; CLEMENT et al, 2015).

Agamaglobulinemia

A terapia de reposição de gamaglobulina intravenosa ou subcutânea é o tratamento preconizado da agamaglobulinemia. A aplicação da imunoglobulina Ig humana é feita por via intramuscular, intravenosa e subcutânea a cada 21 dias, em ambiente ambulatorial pra monitorização do paciente quanto a ocorrência de reações adversas tais como calafrios, sintomas gripais, taquicardia, entre outros. Para alguns pacientes é necessária também a introdução de antimicrobianos como medida profilática (GOUDORIS et al, 2017).

Para a agamaglobulinemia XLA é preconizada a terapia regular de reposição de imunoglobulina administrada na forma subcutânea ou intravenosa, que é a mais recomendada. A dose inicial varia de 400 a 800mg/dia administrando de três a quatro vezes semanais ou até estabilizar o nível de IgG, porém o ajuste deve ser feito em casos de aparecimento de infecções refratárias como a meningoencefalite ou a bronquiectasia. Relato de caso de pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X que se submeteram ao transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) tem mostrado resultado promissores (ABU-ARJA, et al, 2015)

Também são indicados antibióticos profiláticos e terapêuticos para prevenção de infecções bacterianas, monitoramento das reações adversas as infusões, complicações de infecções além de suporte nutricional, psicológico, social e educacional, orientações sobre imunizações e aconselhamento genético(MAZHAR, 2020; GOUDOURIS et al, 2017). Ressalta-se que as vacinas contendo microrganismos atenuados são contraindicadas para essa população. Todavia, apesar da reposição imunológica ser a linha de tratamento mais recomendada, a sobrevida de pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X e de até 10 anos de vida, devido as complicações pulmonares, sepses ou meningite (GOUDOURIS et al, 2017).

4. PERGUNTA DE PESQUISA (“QUESTÃO PICO”)

O propósito desse documento técnico foi avaliar as evidências científicas sobre acurácia, custo, efetividade e impacto orçamentário da inclusão da quantificação de TREC e KREC para SCID e agamaglobulinemia no Programa de Rastreamento Neonatal no contexto do Sistema de Saúde Suplementar.

Para tanto, formulou-se a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidência, que se encontra estruturada no quadro 1.

Pergunta: a quantificação de TREC e KREC para o diagnóstico de SCID e agamaglobulinemia, quando incluída no rastreamento neonatal, melhora desfechos clínicos?

Quadro 1 - Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

População	Neonatos até o 5º dia de vida
Intervenção (tecnologia)	Quantificação laboratorial de TREC e KRECS para SCID e agamaglobulinemia

Comparações	Cenário sem o rastreamento neonatal das imunodeficiências combinadas graves e agamaglobulinemia
Desfechos	Sensibilidade, valores preditivos, taxa de diagnóstico precoce, tempo até o diagnóstico da doença, taxa de sobrevida.
Desenho dos estudos	Revisões sistemáticas com e sem metanálise; estudos primários: acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados ou controlados, estudos de coorte.

5. POPULAÇÃO

Foram selecionados estudos com recém-nascidos de qualquer sexo e condição socioeconômica, submetidos ao programa de triagem neonatal para identificação de imunodeficiências primárias.

6 - TECNOLOGIA

A metodologia empregada para a quantificação de TREC e KREC é realizada pela reação em cadeia da polimerase (PCR) ou por kits comerciais. A quantificação de TREC e KREC pode ser feita por PCR em tempo real a partir de amostras coletadas em papel filtro, como o cartão de Guthrie. A partir daí ocorrerá à amplificação do DNA e posterior determinação das concentrações finais dos primers para TREC e KREC. A amplificação concomitante de beta actina para amostras com valores abaixo do limite de corte estabelecido para TREC e KREC é utilizada como controle.

7 – TECNOLOGIAS COMPARADORAS

Cenário sem o rastreamento neonatal das imunodeficiências combinadas graves e agamaglobulinemia.

8- DESFECHOS

Para a seleção dos estudos, foram incluídas publicações que analisassem a sensibilidade dos métodos, valores preditivos, taxa de diagnóstico precoce, tempo até o diagnóstico da doença e taxa de sobrevida.


9. METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS


9.1- ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASE DE DADOS PESQUISADAS

As estratégias de busca e pesquisa nas bases de dados foram realizadas entre o período de dezembro de 2019 a janeiro de 2020, conforme informações do quadro 2. A fim de não perder nenhum estudo importante, a busca não restringiu ao desfecho tampouco foi limitada a data ou idioma das publicações. Para tanto foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (Pubmed), LILACS, Cochrane Library, no banco de teses e dissertações da CAPES e nas referências bibliográficas dos estudos incluídos para identificar artigos elegíveis não levantados pela estratégia de busca. Na ausência de revisões sistemáticas, foram feitas buscas na base ClinicalTrials.gov para verificação de estudos primários em andamento.

QUADRO 2 – Estratégia de busca de evidências para revisões sistemáticas e estudos primários

Base	Data	Estratégia	Número de publicações recuperadas
MEDLINE (via Pubmed)	02/02/2020	Search (((((((("Infant, Newborn"[Mesh]) OR ((Infants, Newborn[Text Word] OR Newborn Infant[Text Word] OR Newborn Infants[Text Word] OR Newborns[Text Word] OR Newborn[Text Word] OR Neonate[Text Word] OR Neonates[Text Word])))) AND (("Neonatal Screening"[Mesh]) OR ((Neonatal Screenings[Text Word] OR Screening, Neonatal[Text Word] OR Screenings, Neonatal[Text Word] OR Infant, Newborn, Screening[Text Word] OR Newborn Infant Screening[Text Word] OR Newborn Infant Screenings[Text Word] OR Screening, Newborn Infant[Text Word] OR Screenings, Newborn Infant[Text Word] OR Newborn Screening[Text Word] OR Newborn Screenings[Text Word] OR Screening, Newborn[Text Word] OR Screenings, Newborn[Text Word])))) OR (("Diagnostic Screening Programs"[Mesh]) OR ((Diagnostic Screening Program[Text Word] OR Program, Diagnostic Screening[Text Word] OR Programs, Diagnostic	214

		<p>Screening[Text Word] OR Screening Program, Diagnostic[Text Word] OR Screening Programs, Diagnostic[Text Word]])) AND (("Severe Combined Immunodeficiency"[Mesh]) OR ((Combined Immunodeficiencies, Severe[Text Word] OR Combined Immunodeficiency, Severe[Text Word] OR Immunodeficiencies, Severe Combined[Text Word] OR Severe Combined Immunodeficiencies[Text Word] OR Immunodeficiency Syndrome, Severe Combined[Text Word] OR Severe Combined Immunodeficiency Syndrome[Text Word] OR Severe Combined Immunologic Deficiency[Text Word] OR Immunologic Deficiency, Severe Combined[Text Word] OR Severe Combined Immune Deficiency[Text Word] OR Immunodeficiency, Severe Combined[Text Word] OR Bare Lymphocyte Syndrome[Text Word] OR Bare Lymphocyte Syndromes[Text Word] OR Lymphocyte Syndrome, Bare[Text Word] OR Lymphocyte Syndromes, Bare[Text Word] OR Syndrome, Bare Lymphocyte[Text Word] OR Syndromes, Bare Lymphocyte[Text Word] OR Omenn Syndrome[Text Word] OR Syndrome, Omenn[Text Word] OR Reticuloendotheliosis, Familial[Text Word] OR Familial Reticuloendothelioses[Text Word] OR Familial Reticuloendotheliosis[Text Word] OR Reticuloendothelioses, Familial[Text Word] OR Omenn's Syndrome[Text Word] OR Omenns Syndrome[Text Word] OR Syndrome, Omenn's[Text Word])) OR (("Agammaglobulinemia"[Mesh]) OR ((Agammaglobulinemias[Text Word] OR Hypogammaglobulinemia[Text Word] OR Hypogammaglobulinemias[Text Word])) AND (((T cell excision circle[Text Word]) OR TREC[Text Word]) OR TREC[Text Word]) OR (((Kappa-Deleting Recombination Excision Circles[Text Word]) OR KREC[Text Word]) OR KREC[Text Word])</p>	 <p>Agência Nacional de Saúde Suplementar</p>
LILACS	02/02/2020	<p>Infant, newborn OR recién nacido OR recém-nascido [Palavras] AND neonatal screening OR tamizaje neonatal OR</p>	1

		 <p> triagem neonatal AND Severe Combined Immunodeficiency OR Immunodeficiencia Combinada Grave OR Imunodeficiência Combinada Severa OR agammaglobulinemia OR agammaglobulinemia OR agammaglobulinemia [Palavras] AND T cell excision circle OR TREC OR TREC OR Kappa-Deleting Recombination Excision Circles OR KREC OR KREC [Palavras] </p>	
Cochrane	02/02/2020	<p>MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees 15549</p> <p>#2 Neonates OR Infants, Newborn OR Newborn OR Newborn Infant OR Neonate OR Newborn Infants OR Newborns 29927</p> <p>#3 #1 OR #2 30025</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Neonatal Screening] explode all trees 127</p> <p>#5 Screening, Newborn OR Screening, Neonatal OR Newborn Infant Screening OR Screenings, Neonatal OR Screenings, Newborn Infant OR Newborn Screenings OR Newborn Screening OR Newborn Infant Screenings OR Infant, Newborn, Screening OR Screening, Newborn Infant OR Neonatal Screenings OR Screenings, Newborn 2032</p> <p>#6 #4 OR #5 2032</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Diagnostic Screening Programs] explode all trees 2</p> <p>#8 Diagnostic Screening Program OR Screening Program, Diagnostic OR Program, Diagnostic Screening OR Screening Programs, Diagnostic OR Programs, Diagnostic Screening 2406</p> <p>#9 #7 OR #8 2406</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Severe Combined Immunodeficiency] explode all trees 5</p> <p>#11 Omenn Syndrome OR Syndrome, Omenn's OR Omenns Syndrome OR Familial Reticuloendothelioses OR Reticuloendothelioses, Familial OR Syndrome, Omenn OR Familial Reticuloendotheliosis OR Reticuloendotheliosis, Familial OR Omenn's Syndrome OR Immunodeficiency Syndrome, Severe Combined OR Combined Immunodeficiency, Severe OR Combined Immunodeficiencies, Severe OR Severe Combined</p>	1595

		<p>Immunodeficiencies OR Immunodeficiency, Severe Combined OR Immunodeficiencies, Severe Combined OR Severe Combined Immunologic Deficiency OR Severe Combined Immunodeficiency Syndrome OR Immunologic Deficiency, Severe Combined OR Severe Combined Immune Deficiency OR Bare Lymphocyte Syndromes OR Syndrome, Bare Lymphocyte OR Syndromes, Bare Lymphocyte OR Lymphocyte Syndrome, Bare OR Bare Lymphocyte Syndrome OR Lymphocyte Syndromes, Bare 527</p> <p>#12 #10 OR #11 527</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Agammaglobulinemia] explode all trees 43</p> <p>#14 Hypogammaglobulinemias OR Hypogammaglobulinemia OR Agammaglobulinemias 81</p> <p>#15 #13 OR #14 108</p> <p>#16 T-cell receptor excision circles 26</p> <p>#17 TREC 283</p> <p>#18 #16 OR #17 297</p> <p>#19 Kappa-Deleting Recombination Excision Circles 2</p> <p>#20 KREC 4</p> <p>#21 #19 OR #20 4</p> <p>#22 #3 AND #6 OR #9 AND #12 OR #15 AND #18 OR #21 1659</p>	
--	--	--	--

9.2- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram considerados nesta pesquisa, estudos clínicos (revisão sistemática, ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e de acurácia) que respondam à pergunta PICO.

9.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Estudos que apresentaram apenas a descrição do método (validação da técnica) relacionando a quantificação de TREC e KRECS, que relataram previamente uso de medicamentos imunossupressores na mãe que pudessem alterar o quantitativo de células do sistema imune após o nascimento foram excluídos.

Também foram descartados os estudos que não evidenciavam os desfechos descritos na pergunta PICO, conforme Anexo 2.

9.4. FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Para avaliação das evidências foram utilizadas as ferramentas de acordo com o delineamento da pesquisa. Assim, estudos observacionais foram analisados pela *Newcastle-Ottawa Scale*, ensaios clínicos randomizados pela *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB. A avaliação da qualidade metodológica e os riscos de viés dos estudos de acurácia foi realizada por meio da aplicação da ferramenta QUADAS-2 (WHITING et al, 2011) e revisões sistemáticas pela *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR 2)

A qualidade da evidência dos desfechos foi avaliada pelo método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), proposto por (Guyatt et al, 2008).

10. RESULTADOS

10.1. RESULTADOS DA BUSCA

A partir da pergunta PICO foram recuperadas um total de 1810 referências, sendo 214 no MEDLINE, 1 na LILACS, 1595 na COCHRANE LIBRARY conforme Anexo 1. Importante mencionar que foram encontradas apenas 06 publicações sobre a quantificação do KREC conforme estratégia de busca, sendo dois deles em mensuração conjunta com TREC. Foram excluídas 39 duplicatas, totalizando 1771 para leitura de títulos e resumo concomitantemente. Desse total, 27 publicações foram lidas na íntegra para confirmação da elegibilidade. Desses 26 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão (Anexo 2).

10.2. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O estudo de Amatuni et al, 2019 foi o único que apresentou os desfechos de sobrevida pós transplante na população triada. Nesta pesquisa, foram triados 3.252.156 recém nascidos em um período de 2010 a 2017, encontrando 562 (1 de 5.800 nascimentos totais) pacientes com resultados anormais para TREC que posteriormente fizeram a fenotipagem por citometria de fluxo. Apesar de 9% da população corresponder a recém nascidos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) aproximadamente metade dos resultados positivos de TREC foram provenientes dessa população, porém a proporção de casos confirmados de SCID foram os mesmos entre os recém nascidos das enfermarias. Foram também identificados 162 casos de linfopenias não SCID e caracterizadas como síndromes congênitas (72 casos), incluindo anormalidades

multisistêmicas, gene único não SCID, imunodeficiências primárias. Dos 50 casos identificados de SCID, 49 infantes foram imediatamente internados para realização de transplante de medula óssea, resultando em 46 sobreviventes (94%).

10.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

O estudo de acurácia diagnóstica avaliado pela ferramenta QUADAS-2 demonstrou qualidade incerta, uma vez que não foram explicitados os valores encontrados no teste sobre eventos falso positivo, falso negativos, dentre outros impossibilitando uma conclusão pela sensibilidade e especificidade do teste. Em relação ao desfecho taxa de sobrevida após ao transplante, observou que neste quesito também houve uma baixa qualidade metodológica mensurada pela *Newcastle-Ottawa Scale* (Anexo 3).

10.4. SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO (GRADE)

A qualidade da evidência foi avaliada pela metodologia GRADE (do Inglês – *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach*)(GUYATT et al., 2008).

TABELA 1: Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Summary Of Findings (SOF) do software GRADE PRO).

Avaliação da certeza							Impacto	Qualidade global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Desfecho :Sensibilidade									
Amatuni et al 2019	Estudo coorte	muito grave ^a	muito grave ^b	Não grave	muito grave ^d	nenhum	Os desfechos em relação a sobrevida dos paocientes foram mencionados, mas não houve análise estatística sobre isso.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

11. SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO

O kit de reagente TREC (círculos excisados de receptores de linfócitos T) com o nome comercial EnLite Neonatal TREC®, possui registro (10298910129) na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com validade até 13/04/2025, na classificação de alto risco para o indivíduo e ou médio risco para a saúde pública. Também possui registro na *Food and Drug Administration* (FDA).

O kit de reagente KREC (Kappa cadeia leve reagentes) com o nome comercial Freelite Kappa Latex® possui registro (8.01.465-0) na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com a classificação de produto de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco para a saúde pública.

A inclusão da quantificação de TREC para SCID dentro do rastreamento neonatal é realizada em Wisconsin desde 2008 e cinco anos depois foi incorporada nos exames de neonatos nascidos na Califórnia, Nova Iorque, Delaware, Michigan, Colorado, Conecticute, Florida, Mississippi, Texas e Nação Navajo (VAN DER BUG *et al*, 2019).

Estudos piloto sobre rastreamento de SCID pela quantificação de TREC já foram executados em Israel, Nova Zelândia, Taiwan, algumas províncias do Canadá, Suécia, Alemanha, Islândia, Itália (Toscana), Espanha (Catalunha) e algumas regiões da Austrália (VAN DER BUG *et al*, 2019).

Todavia, não existem informações sobre o teste de quantificação de TREC e KREC na CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) e no NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*).

No IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) da Alemanha / Áustria é apresentado um parecer sobre a importância de detectar SCID no rastreamento neonatal, porém devido aos dados insuficientes na qualidade diagnóstica apresentados nos 5 estudos clínicos não randomizados, ainda não existe um parecer final sobre o assunto.

O sistema Medicare/ Medicaid e Aetna cobrem o diagnóstico das imunodeficiências primárias, terapia de reposição enzimática e de imunoglobulina (quando aplicável) além do transplante de células tronco hematopoiéticas.

Não foram encontradas informações referentes ao diagnóstico e tratamento das imunodeficiências primárias nas operadoras de seguros de saúde Cigna, UnitedHealthcare, Kaiser Permanente, Anthem/WellPoint, Humana, Blue Cross Federal.

12. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A avaliação econômica enviada pelo proponente não apresentou um embasamento válido e consistente para ser usada em uma tomada de decisão. Foi descrita como uma análise de custo benefício, porém apenas apresentou valores planilhados e comparados, o que dificulta uma interpretação mais completa dos custos.

Efetivamente, foi realizada uma comparação simples de custos (avaliação econômica parcial) entre estratégias com efetividades presumivelmente distintas (o que impede que a análise seja caracterizada como custo-minimização).

Na interpretação do documento enviada pelo proponente, observa-se um misto entre os conceitos e aplicabilidade dos estudos de impacto orçamentário, custo benefício e custo-efetividade. Sabe-se que estudos de custo benefício, os resultados são descritos como proporção (quociente custo/ benefício) ou com valor do lucro líquido, valores não apresentados pelo proponente.

A proposta econômica descrita no documento enviado se mostrou adequada em relação a população, comparador, horizonte temporal, taxa de desconto e perspectiva de análise, porém não apresentou todos os desfechos em saúde a serem considerados nesta análise, conforme apresentado na quadro 3.

Quadro 3 – Análise da avaliação econômica enviada pelo proponente

Parâmetro	Avaliação	Comentário
Tipo de estudo	Custo benefício	Trata-se de uma avaliação econômica parcial
População-alvo	Recém-nascidos submetidos a programas de rastreamento neonatal para condições congênitas.	Adequada
Horizonte temporal	5 anos	Por se tratar de uma doença crônica, um horizonte lifetime numa análise econômica completa seria desejável. Mas nesse contexto é aceitável.
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar	Adequado
Comparador	Cenário sem rastreamento para imunodeficiências primárias e agamaglobulinemias	Adequado

Taxa de desconto	5%	Adequado. Conforme Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde
Desfecho	Rastreamento TCTH precoce TCTH tardio Diagnóstico tardio TCHT não rastreado Taxa de sobrevivência TCHT precoce e tardio	Incompleta. Faltou descrever o tratamento precoce e tardio para agamaglobulinemia e as taxas de mortalidade dos TCHT precoce e tardio

Em relação aos desfechos em saúde, apesar de serem considerados relevantes e finalísticos, não foram descritos e valorados os eventos em relação a efetividade dos tratamentos de transplante precoce com o rastreamento neonatal para SCID e agamaglobulinemia se comparado as complicações quando a terapia é realizada tardiamente. Além disso, os valores atribuídos aos custos do transplantes precoce e tardio referenciados pelo proponente trata-se de um estudo com pacientes adultos com média de idade de 42 anos, obviamente não tratados para SCID ou agamaglobulinemia (KERBAY et al, 2012).

Nos estudos de custo efetividade sobre o rastreamento neonatal de SCID utilizando o teste TREC descrito por Clement et al, 2015 e Chan et al, 2011 na realidade francesa e americana respectivamente, os autores utilizaram o QUALYS como desfecho dos TCTH (CLEMENT et al, 2015 ; CHAN et al, 2011). A diferença no custo entre o cenário com e sem rastreamento foi dividida pela diferença no resultado da saúde nos QUALYS para medir o custo por ano de vida salvo, expresso como a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). A equação inserida na proposta do demandante, apesar de descrito como custo incremental, não condiz com esse conceito. Dessa forma, análise incremental denominada pelo proponente, revela um cálculo matemático pouco elaborado e não considerou os desfechos relevantes.

O modelo analítico (árvore de decisão) e a análise de sensibilidade desenvolvida pelo proponente que foi bastante similar ao estudo de Modell et al, 2014, foi desnecessário diante da falta de informações mais completas sobre os desfechos em saúde apresentados (MODELL et al, 2014).

13. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo 3 do presente documento.

13.1. População elegível

O proponente adotou uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao rastreamento. O quantitativo de neonatos descrito pelo proponente foi estimado a partir do número total de nascidos vivos, para o período entre 2020 e 2024, segundo projeção do IBGE tendo como referência o ano de 2018. Para atualização dos dados utilizou-se uma estimativa de nascidos vivos mais atualizada e aplicada a taxa de cobertura de planos de saúde atualizada, segundo a ANS, em janeiro de 2020. Portanto os valores da população elegível e a taxa de cobertura são diferentes em relação à proposta do proponente.

A Tabela 2 detalha o cálculo atual da população elegível ao rastreamento.

TABELA 2. Definição da população elegível.

Parâmetro	2020	2021	2022	2023	2024
Nascidos vivo	2.942.121	2.921.370	2.897.539	2.871.011	2.843.515
Taxa de cobertura da ANS (40)	24,2%	24,2%	24,2%	24,2%	24,2%
Neonatos elegíveis ao rastreamento no SSS	711.993	706.971	701.204	694.784	688.130

SSS: sistema suplementar de saúde.

Foi descrito pelo proponente a incidência de 1,7 de SCID em 100 mil nascidos vivos. Porém, o proponente não mencionou a incidência de agamaglobulinemia, fundamental para análise do impacto orçamentário, que é estimada em 1/ 100 mil nascidos vivos.

13.2- Participação de mercado

O proponente assumiu que a utilização do teste seria gradual, após sua incorporação ao *rol* de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS, conforme apresentado no tabela 3.

TABELA 3. Evolução da participação de mercado.

	2020	2021	2022	2023	2024
Com rastreamento	10%	30%	60%	80%	100%
Sem rastreamento	90%	70%	40%	20%	0%

13.3- Custos do tratamento

O proponente considerou a análise de impacto orçamentário para um horizonte de 5 anos, que foi aceitável mesmo se tratando de uma doença crônica, em que o mais adequado seria o período *lifetime*.

Os custos descritos pelo proponentes e embasados no estudo neozelandês incluíam: custos relacionados ao tratamento, custos pela procura do doador para o TCTH para o primeiro procedimento, custos pós TCTH, suporte pós tratamento (principalmente com imunoglobulina intravenosa), exame de TREC e posterior teste confirmatório (contagem de sangue total e citometria de fluxo). Contudo, os custos sobre a suporte pós tratamento com administração de imunoglobulina intravenosa, aqueles relacionados à procura do doador para o TCTH bem como os testes confirmatórios não foram descritos na proposta do demandante. Ademais, os autores desse estudo optaram por não utilizar o QUALYS, pois segundo eles, poderiam favorecer o cenário sem rastreamento (HEALTH PARTNERS CONSULTING GROUP, 2014). A taxa de 10% de TCTH em pacientes não rastreados foi citada pelo proponente, mas não foi utilizada nos cálculos de impacto orçamentário.

Outro ponto a ser observado, é a inclusão dos custos sociais e de bem estar, que já foram considerados em outros estudos, sendo aqueles relacionados ao pagamento das famílias por cuidarem desses doentes, despesas com deslocamento até os centros de tratamento, entre outras variáveis que podem ser contextualizadas na perspectiva do contexto de saúde suplementar brasileiro (CLEMENT et al, 2015).

O cálculo do impacto orçamentário referente aos anos de 2020 a 2024 não foram acrescidos de desconto ou ajustes inflacionários conforme recomendações das diretrizes internacionais e do Ministério da Saúde sobre esse tipo de estudo.

Para atualizar os dados sobre TCTH e incluir informações relacionadas ao acompanhamento pós transplante, optou-se por referenciar a pesquisa de BESSEY *et al*, 2019, com valores relacionados ao transplante precoce (incluindo tempo de internação de 29 dias de cuidados não intensivos e 2,6 dias de

cuidados intensivos) e transplante tardio (incluindo 90 dias de cuidados não intensivos e 3,8 dias de cuidados intensivos) em pacientes com diagnóstico de SCID, considerando a taxa de conversão de R\$ 5,57 (valor médio da cotação do euro, no período de 13/03/2020 a 16/03/2020).

Ademais, foram inseridos os custos relacionados a terapia de reposição de imunoglobulina, como ferramenta terapêutica para os pacientes diagnosticados com agamaglobulinemias. De acordo com o II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana e o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA COM PREDOMINÂNCIA DE DEFEITOS DE ANTICORPOS recomenda-se a administração de imunoglobulina na concentração de 21/21 dias de forma subcutânea ou endovenosa. A dose endovenosa recomendada para início de tratamento é de 400 a 600mg/kg a cada 21 dias sendo a dose máxima recomendada é de 600mg/kg a cada 3 semanas ou 800mg/kg a cada 4 semanas, conforme avaliação do padrão laboratorial das imunoglobulinas. Além disso, em recém nascidos e crianças devem ser avaliados o medicamento quanto ao volume, osmolaridade, nível de sódio e pH. (GOUDOURIS et al, 2017, BRASIL, 2017). Os custos desse medicamento, na apresentação da solução injetável 50mg/mL em frasco ampola de 100mL com o kit de infusão foi baseado como fonte única na Tabela CMED (PF 17%) (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). Considerando o custo unitário de R\$1.191,40 para um tratamento de 21/21 dias, o valor anual é de R\$ 14.296,80. O cálculo dos custos diretos está descrito na tabela 4.

TABELA 4. Cálculo dos custos diretos

Parâmetro	Valor	Referência
Teste TREC/KREC	R\$ 240	Custo fornecido pelo proponente
Diagnóstico tardio (custo anual)	R\$ 1.893.717	<i>Microcosting</i> calculado pelo proponente
TCTH (precoce) – para 1 paciente	R\$ 714,98	Valores convertidos em Reais: 1€ = R\$ 5,57
TCTH (tardio) – para 1 paciente	R\$ 1.287,70	Valores convertidos em Reais: 1€ = R\$ 5,57
Terapia de reposição de imunoglobulina (para 1 paciente)	R\$ 14.296,80	Calculado

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Diante da atualização da população elegível e dos novos valores atribuídos ao transplante precoce e tardio, foi necessário refazer os cálculos para delinear o impacto orçamentário.

Refazendo os cálculos do cenário sem rastreamento tem-se: a população, custo do diagnóstico tardio (R\$ 1.893.717) e custo do transplante tardio (R\$ 1.287,70) acrescido do custo do tratamento com imunoglobulina para 1 paciente tratado (R\$ 14.296,80) considerando 11 pacientes tratados para SCID em 5 anos. Para o cenário com rastreamento tem-se: população (análise na população de 2020 = 711.993), custo do teste (R\$240) fornecido pelo proponente e custo do transplante precoce (R\$714,98) em 11 pacientes tratados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento descritos pelo proponente foram refeitos e virtude das questões levantadas acima e estão descritos na tabela 5.

TABELA 5. Cálculo dos custos diretos (em 5 anos)

	Com rastreamento	Sem rastreamento
Custo com rastreamento	170.878.320	0
TCTH precoce	7.864,78	0
TCTH tardio		14.164,70
Custo do diagnóstico tardio		20.830.887
Terapia com imunoglobulina (1 paciente tratado)		14.296,80
Custo Anual	170.886.184,78	107.856.707,50

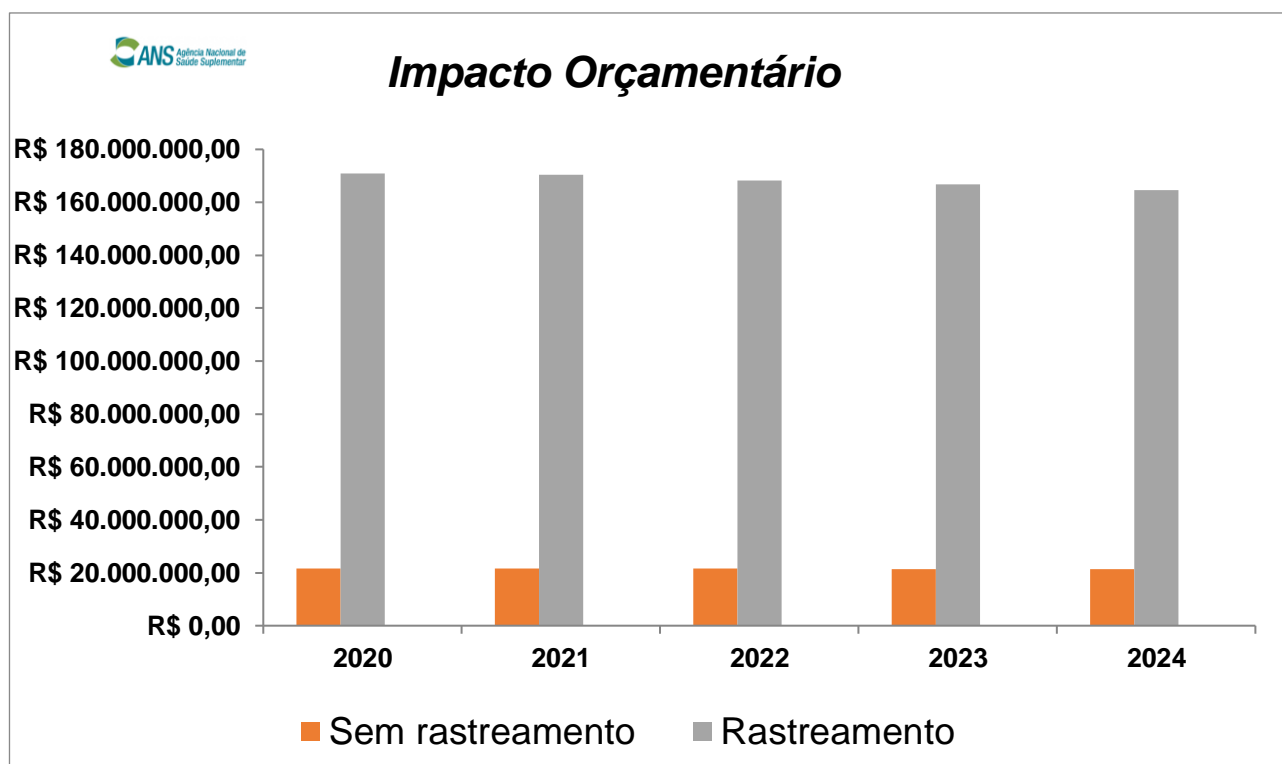
Outro ponto considerável é que não foram mencionados pelo proponente os custos indiretos e nem o motivo de exclusão desses parâmetros.

Sendo assim, o cenário proposto foi reajustado conforme tabela 6.

Tabela 6 - Cenário proposto

	Sem rastreamento	Com rastreamento	Diferença
2020	R\$ 21.571.341,50	R\$ 170.886.184,78	R\$ 149.314.843,28
2021	R\$ 21.566.319,50	R\$ 169.680.904,78	R\$ 148.114.585,28
2022	R\$ 21.560.552,50	R\$ 168.296.824,78	R\$ 146.736.272,28
2023	R\$ 21.554.132,50	R\$ 166.756.024,78	R\$ 145.201.892,28
2024	R\$ 21.547.478,50	R\$ 163.479.064,78	R\$ 141.931.586,28
Total		R\$ 839.099.003,90	R\$ 731.299.179,40

Considerando os cálculos realizados pelo proponente referente ao impacto orçamentário no cenário base, conclui-se que houve falta e clareza na descrição adequada dos custos. Pelas limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados nas Figuras [2] e [3], que utilizaram como parâmetros e fontes de dados os disponíveis na tabela 3 e 4.

FIGURA 3 - Impacto Orçamentário


Sendo assim, a partir dos novos cálculo, a incorporação do rastreamento para SCID e agamaglobulinemia proporcionará no ano de 2020, aproximadamente R\$ 150 milhões, em um coorte de quase 712 mil nascidos vivos rastreados, o que resulta em um custo adicional de aproximadamente R\$ 210 por paciente testado. De acordo com os novos cálculos, esse montante máximo será de R\$150 milhões até aproximadamente R\$732 milhões no total acumulado em 5 anos

O proponente realizou uma análise de sensibilidade univariada e concluiu que o parâmetro de maior influência nos resultados finais foi o custo do teste diagnóstico, seguido pelo custo do diagnóstico tardio. Em sua última consideração enfatiza que, caso o custo do teste de quantificação de TREC e KREC para rastreamento neonatal seja definido entre R\$ 0 e R\$150 ocorreria economia de recursos, porém não demonstrou esses cálculos.

14. ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO

Para a implementação da tecnologia se faz necessária a capacitação de recursos humanos para a realização da quantificação do TREC e KREC, definição do ponto de corte para a população brasileira e equipamentos para PCR em tempo real.

15. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

As imunodeficiências primárias são condições clínicas pediátricas que quando detectadas precocemente pode aumentar a sobrevida por meio do transplante de células tronco hematopoiéticas ou terapia de reposição de imunoglobulina.

A quantificação de TREC e KREC para detecção precoce de SCID e agamaglobulinemia é uma proposta diagnóstica relevante no contexto de saúde. Diante da pesquisa realizada, observa-se claramente que os estudos de acurácia foram de baixa qualidade metodológica, o que é esperado para métodos diagnósticos, principalmente quando não existe outra tecnologia comparadora. No entanto, estudos observacionais e farmacoeconômicos já demonstraram que a sobrevida ao transplante é maior quando ocorre a detecção das imunodeficiências primárias antes dos 3 meses de idade em relação a outros períodos já considerados.

Como desvantagem, citam-se as experiências internacionais com a inclusão em sua maioria da quantificação de TREC, mediante a publicação de estudos pilotos e de rastreamento que atestaram o desempenho do teste bem como a investigação e tratamento dos casos.

É notório observar também que até o momento a quantificação desses fragmentados é o único teste disponível, porém existe uma frequência maior de publicação de estudos sobre validação da técnica e

utilidade diagnóstica do TREC em detrimento do KREC. Esse fato corrobora com a pouca quantidade de estudos recuperados sobre a mensuração de KREC para caracterização de agamaglobulinemias.



O ponto de corte é outra questão de grande limitação dessa tecnologia, visto a variabilidade de intervalo entre o que se considera confirmatório nos estudos encontrados, o que impacta na identificação do valor preditivo positivo e na sensibilidade do teste, concluindo que até o momento não existe um limiar estabelecido pela literatura científica.

Diante do contexto, entende-se que a incorporação apenas de TREC é mais plausível e fundamentada se comparada a inserção integrada ao KREC, pois esse último demanda por estudos e evidências mais confiáveis.

Com base no acima exposto, considerando aspectos da tecnologia avaliados nesse parecer, a incorporação da tecnologia no rol da ANS é:

- ☐ Recomendada
- ☐ Não recomendada
- ☒ Recomendada com ressalvas.

16. REFERÊNCIAS

1. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC, Gaspar HB. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *Journal of clinical immunology*. 2014 Apr 1;34(3):323-30.
2. AL-HERZ, Waleed et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. **Frontiers in immunology**, v. 5, p. 162, 2014.
3. Al-Mousa H, Al-Dakheel G, Jabr A, Elbadaoui F, Abouelhoda M, Baig M, Monies D, Meyer B, Hawwari A, Dasouki M. High incidence of severe combined immunodeficiency disease in Saudi Arabia detected through combined T cell receptor excision circle and next generation sequencing of newborn dried blood spots. *Frontiers in immunology*. 2018 Apr 16;9:782.
4. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AA, Agarwal-Hashmi R, Aznar CP, Butte MJ, Cowan MJ, Dorsey MJ. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010–2017. *Pediatrics*. 2019 Feb 1;143(2):e20182300.
5. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, Marín-Soria JL, López-Galera RM, Pajares-García S, González de Aledo-Castillo JM, Martínez-Gallo M, García-Prat M, Colobran R, Riviere JG, Quintero Y. First Universal

Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-years' Experience in Catalonia (Spain). *Frontiers in immunology*. 2019;10:2406.



6. Audrain MA, Léger AJ, Hémond CA, Mirallié SM, Cheillan D, Rimbart MG, Le Thuaut AM, Sébille-Rivain VA, Prat A, Pinel EM, Divry E. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: analytic and clinical performance of the T cell receptor excision circle assay in France (DEPISTREC Study). *Journal of clinical immunology*. 2018 Oct 1;38(7):778-86.
7. Baker, Mei Wang et al. Implementing routine testing for severe combined immunodeficiency within Wisconsin's newborn screening program. **Public health reports**, v. 125, n. 2_suppl, p. 88-95, 2010.
8. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J, Winiarski J, von Döbeln U, Hammarström L. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden—A 2-year pilot TREC and KREC screening study. *Journal of clinical immunology*. 2017 Jan 1;37(1):51-60.
9. Barreiros, Lucila Akune. **Investigação genético-molecular de pacientes com imunodeficiência combinada grave**. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
10. Barry, Jessica C. et al. Identification of 22q11. 2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. **Journal of clinical immunology**, v. 37, n. 5, p. 476-485, 2017.
11. Bessey, Alice et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the UK. **International Journal of Neonatal Screening**, v. 5, n. 3, p. 28, 2019.
12. Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, Sack U, Pan-Hammarström Q, Borte M, Hammarström L. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012 Mar 15;119(11):2552-5.
13. BOUSFIHA, Ahmed Aziz et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. **Journal of clinical immunology**, v. 33, n. 1, p. 1-7, 2013.
14. BROWN, Lucinda et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 117, n. 11, p. 3243-3246, 2011.
15. BUCKLEY, Rebecca H. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 7, p. 508-516, 1999.
16. BUCKLEY, Rebecca H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 22, p. 625-655, 2004.

17. CAN, Ceren; HAMILÇIKAN, Şahin; CAN, Emrah. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID) in Turkey: a pilot study. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 31, n. 24, p. 3238-3242, 2018.
18. CARNEIRO-SAMPAIO, Magda et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. **Journal of clinical immunology**, v. 33, n. 4, p. 716-724, 2013.
19. CHAN, Kee; PUCK, Jennifer M. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 2, p. 391-398, 2005.
20. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, Hsu LW, Hu MH, Hwu WL. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2015 Jan 1;114(1):12-6.
21. Clément, M. C., Mahlaoui, N., Mignot, C., Le Bihan, C., Rabetrano, H., Hoang, L., ... & Fischer, A. (2015). Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(6), 1589-1593 e americana Chan, K., Davis, J., Pai, S. Y., Bonilla, F. A., Puck, J. M., & Apkon, M. (2011). A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Molecular genetics and metabolism*, 104(3), 383-389.
22. CLÉMENT, Marie Caroline et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 6, p. 1589-1593, 2015.
23. CONLEY, Mary Ellen et al. Mutations in btk in patients with presumed X-linked agammaglobulinemia. **The American Journal of Human Genetics**, v. 62, n. 5, p. 1034-1043, 1998.
24. DASOUKI, Majed et al. Deficient T cell receptor excision circles (TRECs) in autosomal recessive hyper IgE syndrome caused by DOCK8 mutation: implications for pathogenesis and potential detection by newborn screening. **Clinical immunology**, v. 141, n. 2, p. 128-132, 2011.
25. de Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J, Salamanca C, Soler-Palacin P, Gonzalez-Granado LI, Antolin LF, Borte S. Prospective neonatal screening for severe T-and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016 Feb;27(1):70-7.
26. DE PAGTER, Anne PJ et al. Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening. **European journal of pediatrics**, v. 174, n. 9, p. 1183-1188, 2015.
27. DE, TERAPÊUTICAS—IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA COM PREDOMINÂNCIA; DE, DEFEITOS. PORTARIA Nº 495 DE 11 DE SETEMBRO DE 2007.

- ~~27-28.~~ DING, Yao et al. Cost-effectiveness/cost-benefit analysis of newborn screening for severe combined immune deficiency in Washington State. **The Journal of pediatrics**, v. 172, p. 127-135, 2016.
- ~~28-29.~~ DO BRASIL, Ministério reforça a importância do teste do pezinho entre o 3 e 5 dia de vida do recém-nascido.2012. Disponível em : <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45503-ministerio-da-saude-reforca-a-importancia-do-teste-do-pezinho-entre-o-3-e-5-dia-de-vida>. Acesso em 23 de março de 2020.
- ~~29-30.~~ DVORAK, Christopher C. et al. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. **Journal of clinical immunology**, v. 33, n. 7, p. 1156-1164, 2013.
- ~~30-31.~~ ELSINK, Kim et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. **Clinical Immunology**, p. 108359, 2020.
- ~~31-32.~~ EnLite_Neonatal_TREC_BRO_(ROW)_1599-9774-01. Disponível [http://newbornscreening.perkinelmer.com/files/358/EnLite_Neonatal_TREC_BRO_\(ROW\)_1599-9774-01 .pdf](http://newbornscreening.perkinelmer.com/files/358/EnLite_Neonatal_TREC_BRO_(ROW)_1599-9774-01.pdf) . Acesso em 01/05/2020.
- ~~32-33.~~ FEDERAL, Distrito. Programa de Triagem Neonatal. Disponível em : http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2017/09/PROGRAMA_DE_TRIAGEM_NEONATAL_DO_DF.pdf Acesso em 23 de março de 2020.
- ~~33-34.~~ FROŇKOVÁ, Eva et al. The TREC/KREC assay for the diagnosis and monitoring of patients with DiGeorge syndrome. **PLoS One**, v. 9, n. 12, 2014.
- ~~34-35.~~ FULLERTON, Brenna S. et al. High rates of positive severe combined immunodeficiency screening among newborns with severe intestinal failure. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 42, n. 1, p. 239-246, 2018.
- ~~35-36.~~ GERSTEL-THOMPSON, Jacalyn L. et al. High-throughput multiplexed T-cell–receptor excision circle quantitative PCR assay with internal controls for detection of severe combined immunodeficiency in population-based newborn screening. **Clinical chemistry**, v. 56, n. 9, p. 1466-1474, 2010.
- ~~36-37.~~ GOUDOURIS, Ekaterini Simões et al. II Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 1, p. 1-3, 2017.
- ~~37-38.~~ GRUMACH, A. S.; AJ, Silva Duarte. Imunodeficiências primárias-noções gerais. **Alergia e imunologia na infância e na adolescência. São Paulo: Atheneu**, p. 519-32, 2009.
- ~~38-39.~~ GUYATT et al. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, 336(April).

~~39-40.~~ Health Partners Consulting Group (2014). Cost-effectiveness of newborn screening for Severe Combined Immune Deficiency. A Report prepared for the National Screening Unit.



~~40-41.~~ Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency Disorders Aetna. Disponível em: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0830.html. Acesso em 01/05/2020.

~~41-42.~~ HITZIG, W. H. et al. Agammaglobulinemia & alymphocytosis with atrophy of lymphatic tissue. **Helvetica paediatrica acta**, v. 13, n. 6, p. 551, 1958.

~~42-43.~~ HOENIG, Manfred; HADDAD, Elie. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, p. 481, 2019.

~~43-44.~~ Immune Deficiency Foundation . Disponível em <https://primaryimmune.org/scid-compass/news/all-50-states-now-screening-newborns-severe-combined-immunodeficiency-scid>. Acesso em 30/12/2019.

~~44-45.~~ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>

~~45-46.~~ Kanegae, M. P. P., Barreiros, L. A., Mazzucchelli, J. T. L., Hadachi, S. M., Guilhoto, L. M. D. F., Acquesta, A. L., ... & Santos, A. M. N. D. (2016). Triagem neonatal para imunodeficiência combinada grave no Brasil. *Jornal de Pediatria*, 92(4), 374-380.

~~46-47.~~ KANEGAE, Marilia Pyles P. et al. Triagem neonatal de imunodeficiências graves combinadas por meio de TREC e KREC: segundo estudo piloto no Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 1, p. 25-32, 2017.

~~47-48.~~ http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_tx.def

~~48-49.~~ KELLY, Brian T. et al. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. **Clinical epidemiology**, v. 5, p. 363, 2013.

~~49-50.~~ KERBAUY, Fábio Rodrigues et al. Preditores de mortalidade e custo de transplante de célula-tronco hematopoéticas. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, n. 1, p. 82-85, 2012.

~~50-51.~~ KOHN, Donald B. Eliminating SCID row: new approaches to SCID. **Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book**, v. 2014, n. 1, p. 475-480, 2014.

~~51-52.~~ Kwan A, Hu D, Song M, Gomes H, Brown DR, Bourque T, Gonzalez-Espinosa D, Lin Z, Cowan MJ, Puck JM. Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation. *Clinical Immunology*. 2015 May 1;158(1):29-34.

~~52-53.~~ LACKEY, Alexandra E.; AHMAD, Faran. X-linked Agammaglobulinemia. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2019.

~~53-54.~~ Liao HC, Liao CH, Kao SM, Chiang CC, Chen YJ.



Detecting 22q11. 2 deletion syndrome in newborns with low T Cell receptor excision circles from severe combined immunodeficiency screening. *The Journal of pediatrics*. 2019 Jan 1;204:219-24.

~~54-55.~~ MARCIANO, Beatriz E. et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 133, n. 4, p. 1134-1141, 2014.

~~55-56.~~ MARTIN-NALDA, Andrea et al. Identification of 22q11. 2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. Two years' experience in Catalonia (Spain). **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 7, n. 12, p. e1016, 2019.

~~56-57.~~ MAZHAR, Mutahera; WASEEM, Muhammad. Agammaglobulinemia. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2020.

~~57-58.~~ MEEHAN, Cristina et al. In time: importância e implicações globais da triagem neonatal para a imunodeficiência grave combinada. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 4, p. 388-397, 2018.

~~58-59.~~ Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Taxa de Cobertura - ANS TABNET [Internet]. 2018. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/notas_taxa_cobertura.htm

~~59-60.~~ Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

~~60-61.~~ Ministério da Saúde (Brasil). Painel de monitorização de nascidos vivos. Disponível em <http://svs.ans.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/nascidos-vivos/>.

~~61-62.~~ MODELL, Vicki; KNAUS, Megan; MODELL, Fred. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. **Immunologic research**, v. 60, n. 1, p. 145-152, 2014.

~~62-63.~~ National Institute of Allergy and Infectious Disease – Diseases and Conditions – Primary Immune Deficiency Disease (PIDDs) – Types of PIDDs – SCID. Disponível em <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/severe-combined-immunodeficiency-scid>. Acesso em 06/01/2020.

~~63-64.~~ Nourizadeh M, Shakerian L, Borte S, Fazlollahi M, Badalzadeh M, Houshmand M, Alizadeh Z, Dalili H, Rashidi-Nezhad A, Kazemnejad A, Moin M. Newborn screening using TREC/KREC assay for severe T and B cell lymphopenia in Iran. *Scandinavian journal of immunology*. 2018 Aug;88(2):e12699.

~~64-65.~~ Olbrich P, de Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, Marquez J, Casanovas J, Sánchez B, Lucena JM, Ybot-Gonzalez P. Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal

de las inmunodeficiencias primarias: TRECS y KRECS
identifican linfopenias T y B graves. In *Anales de Pediatría*
2014 Nov 1 (Vol. 81, No. 5, pp. 310-317). Elsevier Doyma.



- ~~65-66.~~ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças com disquete Vol. 1.** Edusp, 1994.
- ~~66-67.~~ PAI, Sung-Yun et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 5, p. 434-446, 2014.
- ~~67-68.~~ PFISTERER, Juliana Cantagalli et al. Imunodeficiência combinada grave: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal Allergy and Immunology**, v. 2, n. 2, p. 56-65, 2014.
- ~~68-69.~~ ROXO JÚNIOR, Pésio. Imunodeficiências primárias: aspectos relevantes para o pneumologista. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 10, p. 1008-1017, 2009.
- ~~69-70.~~ Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria. [cited 2008 May 6]. Quando pensar em Imunodeficiência Primária; [about 8 screens]. Available from: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=89&id_detalhe=2667&tipo_detalhe=5.
- ~~70-71.~~ SOTTINI, Alessandra et al. Simultaneous quantification of recent thymic T-cell and bone marrow B-cell emigrants in patients with primary immunodeficiency undergone to stem cell transplantation. **Clinical Immunology**, v. 136, n. 2, p. 217-227, 2010.
- ~~71-72.~~ Tagliaferri L, Kunz JB, Happich M, Esposito S, Bruckner T, Hübschmann D, Okun JG, Hoffmann GF, Schulz A, Kappe J, Speckmann C. Newborn screening for severe combined immunodeficiency using a novel and simplified method to measure T-cell excision circles (TREC). *Clinical Immunology*. 2017 Feb 1;175:51-5.
- ~~72-73.~~ Test Definition: TREC -Mayo Clinic Laboratories. Disponível em https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/download-setup.php?format=pdf&unit_code=87959. Acesso em 30/12/2019.
- ~~73-74.~~ Teste do pezinho expandido. Disponível em https://dle.com.br/images/DLE/PDF/livretos/teste_pezinho_expandido.pdf. Acesso em 02 de abril de 2020.
- ~~74-75.~~ TOBLER, R.; COTTIER, H. Familial lymphopenia with agammaglobulinemia & severe monilia: the essential lymphocytopenia as a special form of early childhood agammaglobulinemia. **Helvetica paediatrica acta**, v. 13, n. 4, p. 313-338, 1958.
- ~~75-76.~~ VAN DER BURG, Mirjam et al. Universal newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, p. 373, 2019.

~~76-77.~~ VAN DER SPEK, Jet et al. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. **Journal of clinical immunology**, v. 35, n. 4, p. 416-430, 2015.



~~77-78.~~ VAN ZELM, Menno C. et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. **The Journal of experimental medicine**, v. 204, n. 3, p. 645-655, 2007.

~~78-79.~~ VERBSKY, James W. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011). **Journal of clinical immunology**, v. 32, n. 1, p. 82-88, 2012.

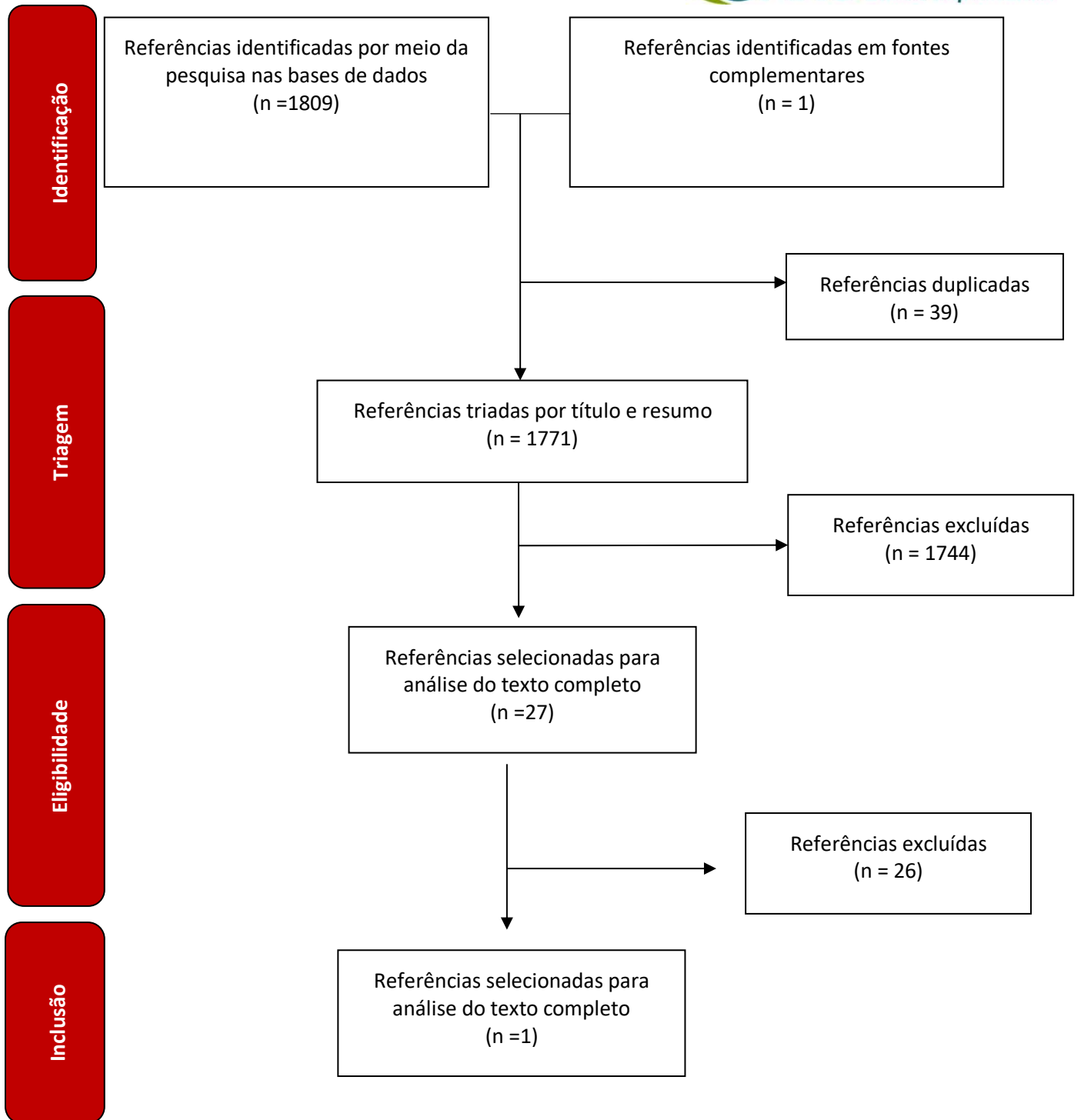
~~79-80.~~ VOGEL, Beth H. et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. **Journal of clinical immunology**, v. 34, n. 3, p. 289-303, 2014.

~~80-81.~~ WHITING, Penny F. et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Annals of internal medicine**, v. 155, n. 8, p. 529-536, 2011.

~~81-82.~~ YU, Hui et al. Rapid molecular diagnostics of severe primary immunodeficiency determined by using targeted next-generation sequencing. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 138, n. 4, p. 1142-1151. e2, 2016.

17. ANEXOS

ANEXO 1 - FIGURA 1 – Fluxograma da seleção das evidências



**ANEXO 2: Relação dos estudos excluídos na fase 3 da
seleção das evidências**

Adam et al, 2014	Tipo de estudo: validação da técnica
Al Mousa et al, 2018	Tipo de estudo: avaliar incidência de SCID na Arábia Saudita
Argudo et al, 2019	Tipo de estudo: relatar a experiência do programa de rastreamento por SCID na Catalunha
Audrian et al, 2018	Tipo de estudo : validação da técnica
Baker et al 2010	Tipo de estudo: O artigo trata apenas das informações referentes a rotina para implantação da quantificação de TREC dentro do rastreamento neonatal e Wisconsin
Barbaro et al, 2017	Tipo de estudo: validar técnica de quantificação simultânea de TREC e KREC
Barry et al 2017	Tipo de população: Serie de casos 11 pacientes que já avia sido caracterizados com scid e faria a identificação das doenças por eio da citometria de fluxo
Borte et al, 2012	Tipo de estudo: validar técnica de quantificação simultânea de TREC e KREC
Can et al 2017	Tipo de estudo: trata-se da mensuração da linfopenia por meio da citometria de fluxo
Chien et al, 2015	Tipo de estudo : validação da técnica

De Felipe et al, 2015	Tipo de estudo : validação da técnica
Dasouki et al, 2011	Tipo de desfecho : mensuração de TREC para outras linfopenias
Fronkova et al, 2014	Tipo de população: Serie de casos com 32 crianças com Síndrome de George com idade entre 1,5 a 18 anos
Fullerton et al 2012	Tipo de estudo :revisão não sistemática de pacientes cm SCID e complicações intestinais
Gerstel-Thompson et al, 2011	Tipo de estudo : validação da técnica
Kanegae et al 2017	Tipo de estudo: série de casos
Kanegae et al, 2016	Tipo de estudo : validação da técnica
Kwan et al, 2015	Tipo de estudo: avaliar incidência de SCID na Califórnia
Liao et al, 2019	Tipo de estudo : validação da técnica
Martin Nalda et al 2019	Tipo de estudo: relatar a experiência do programa de rastreamento por SCID na Catalunha
Nourizadeh et al 2018	Tipo de população: pacientes com idade superior a 30 dias
Olbrich et al, 2014	Tipo de estudo : calcular limite de corte de TREC na realidade espanhola
Tagliaferri et al, 2017	Tipo de estudo : validação da técnica
Thomas et al 2019	Tipo de estudo: avaliação econômica do teste de TREC

Vogel et al, 2014	Tipo de estudo: relato da experiência do programa de rastreamento neonatal
Yu et al, 2016	Tipo de estudo: método para detecção de linfopenias não relacionado a mensuração de TREC

ANEXO 3 – QUADAS – 2

Estudo/critério	Amatuni et al, 2019
Seleção dos pacientes	
Risco de viés: o método de seleção dos pacientes pode ter introduzido viés?	
Foi incluída uma amostra de pacientes consecutiva ou aleatória?	Sim – baixo risco
Um desenho caso-controle foi evitado?	Não é possível responder risco incerto
O estudo evitou exclusões inapropriadas	Não é possível responder risco incerto
Aplicabilidade	
Há preocupações de que os pacientes e cenários incluídos não correspondam à questão de pesquisa?	Não é possível responder risco incerto
Teste de interesse	
Risco de viés: a realização e/ou interpretação do teste de pode ter introduzido viés?	
Os resultados do teste de interesse foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste referência?	Não é possível responder risco incerto

Se um limiar foi utilizado, ele foi pré-estabelecido?	Sim – baixo risco
Aplicabilidade	
Há preocupação que o teste índice (incluindo sua condução e aplicabilidade) diferem da questão de pesquisa?	Não é possível responder risco incerto
Teste referência	
Risco de viés: o teste referência utilizado, assim como sua realização e/ou interpretação pode ter introduzido viés?	
O teste referência provavelmente classifica corretamente a condição clínica de interesse?	Não é possível responder risco incerto
Os resultados do teste referência foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste de interesse?	Não é possível responder risco incerto
Aplicabilidade	
Há preocupações de que a doença de interesse conforme definida pelo teste referência, não corresponda à definição da questão de pesquisa?	Não é possível responder risco incerto
Fluxo e momento de realização do teste	
Risco de viés: o fluxo de pacientes pode ter introduzido viés?	
Houve um intervalo apropriado entre a realização do teste de interesse e do teste referência?	Não é possível responder risco incerto

Todos os pacientes realizaram o mesmo teste referência?	Não é possível responder risco incerto
Todos os pacientes foram considerados na análise?	Sim – baixo risco

NEWCASTLE-OTAWA SCALE

Estudo coorte	Seleção				Comparabilidade	Desfecho			Total
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise.	Determinação do desfecho	O seguimento foi suficiente para ocorrência dos desfechos	Adequação de acompanhamento da coorte	
Amatuni et al 2019	★	★		★			★	★	5

ANEXO 3 – Análise da avaliação econômica enviada pelo proponente

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.				x	
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.			x		
Antecedentes e objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		x			
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				
Perspectiva do estudo	7	Descreve e apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar (Genericamente ou de uma ou mais operadoras de saúde específicas). Descreve os custos a ela relacionados.	x				
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.		x			
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.			x		
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				x	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			x		
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.	x				
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.		x			
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio duto, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.			x		

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			x		
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.		x			
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.				x	
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	
Referências	23	Infoma as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *PanAm Salud Publica*. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Huserau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epid. Serv. de Saúde*. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3 - Resumo	Parcial	O resumo do parecer precisa ser expandido para que seja mais facilmente compreensível o cenário clínico em questão.
4 - Antecedentes e objetivos	Não	O texto do PTC elaborado pelo parecerista não descreve claramente o cenário de análise. É preciso explicar melhor a doença em questão, descrevendo as características clínicas e curso das Imunodeficiências Combinadas Graves, bem como suas possibilidades de tratamento.
11 - Escolha dos desfechos de saúde	Não	Embora os eventos em saúde estejam bem descritos no que tange o eixo de custos, não estão descritos e valorados no que tange o eixo de resultado ao paciente (efetividade / utilidade). - vide comentário sobre o item 16 e 19.
12 - Mensuração da efetividade	Parcial	A efetividade do rastreio está bem descrita, porém faltam informações e referências adequadas sobre a efetividade dos tratamentos (precoce, no cenário de rastreamento, e das complicações, no cenário atual).
14 - Estimativa de recursos e custos	Parcial	Embora os eventos em saúde estejam bem descritos no que tange o eixo de custos, as referências e pressupostos para incidência de desfechos não estão bem escritas (vide item 12).
16 - Método de modelagem	Não	O demandante descreve a análise como "custo-benefício", porém o apresentado não é uma análise econômica completa, e sim uma análise parcial apenas da perspectiva de custos, pois apenas esse eixo é considerado na análise; não há valoração e mensuração dos desfechos diretos para os pacientes.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
17 - Métodos analíticos de apoio	Parcial	Foram apresentados dados para a análise parcial de custos apresentada, mas faltam diversos dados necessários para execução e compreensão de uma análise econômica completa (que considere dois eixos de desfechos, custos e resultados ao paciente)					
18 - Parâmetros do estudo	Parcial	Foram apresentados dados para a análise parcial de custos apresentada, mas faltam diversos dados necessários para execução e compreensão de uma análise econômica completa (que considere dois eixos de desfechos, custos e resultados ao paciente)					
19 - Estimativa de custos e desfechos incrementais	Não	<p>O estudo não permite cálculo de índice de custo-efetividade incremental ou de custo-utilidade incremental, pois trata-se de análise parcial (apenas do eixo de custos).</p> <p>Cabe comentar que a auto-descrição do estudo como "custo-benefício" não está adequada. Em um estudo de custo-benefício há mensuração do eixo de consequências e sua posterior conversão à unidades monetárias, através de técnicas como capital humano ou disposição a pagar (entre outras). O resultado final dessas análises usualmente é apresentado como "valor líquido atual" (net present value, NPV), obtido subtraindo o custo total em valor presente do benefício total em valor presente; outras opções são apresentar razão de custo-benefício (cost-benefit ratio, CBR), ou a taxa de retorno interna (internal rate of return, IRR).</p> <p>O estudo apresentado estaria mais próximo de um estudo de custo-minimização, quando realiza-se apenas a comparação entre custos de cada alternativa. No entanto, estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de efetividade equivalente entre alternativas concorrentes, e apenas quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários, o que não é o caso dos cenários propostos pelo demandante.</p> <p>Finalmente, é importante considerar que os estudos econômicos recomendados pela Diretriz de Avaliação Econômica nacional são as análises de custo-utilidade, ou, na impossibilidade/dificuldade de realização dessas, as análises de custo-efetividade com desfechos finais de relevância clínica.</p>					
21 - Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	Parcial	Os achados, conclusões e discussão do estudo apresentado ficam limitados por se tratar de análise parcial, não de análise econômica completa.					

(Inserir outras linhas se necessário)