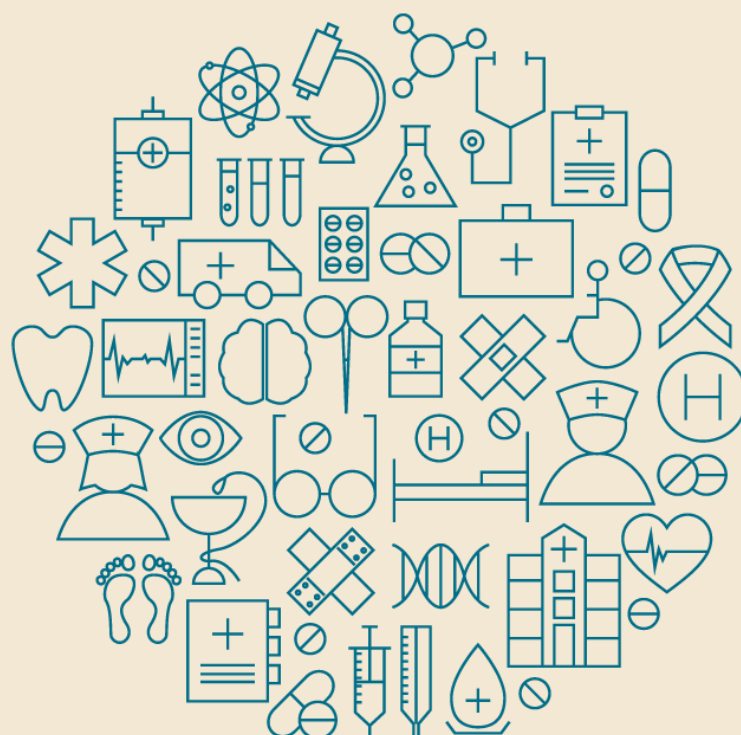


Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

**Sistema Integrado de Fotoférese para
pacientes pós-transplantados (célula
hematopoiéticas) com Doença do Enxerto
Contra o Hospedeiro (DECH) aguda e crônica
refratários a corticosteroide.**



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

Sistema Integrado de Fotoférese para pacientes pós-transplantados (célula hematopoiéticas) com Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) aguda e crônica refratários a corticosteroide.

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Mai/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2. Tratamento recomendado.....	12
4. A Tecnologia	13
4.1. Descrição	13
4.2. Ficha técnica	13
5. Análise da evidência.....	14
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	15
5.2. Avaliação crítica da demanda	16
5.3. Resultados dos estudos incluídos	21
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	23
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	25
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	28
5.7. Implementação	30
5.8. Considerações finais.....	30
6. Referências	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências (página 20)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento (página 5)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Terapia de segunda linha para DECHc (página 12)

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (página 15)

Tabela 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente (página 16)

Tabela 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (página 19)

Tabela 5– Razão de custo-efetividade incremental para DECHa do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente. (página 24)

Tabela 6– Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para DECHc do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente. (página 24)

Tabela 7. Número de pacientes que realizaram transplante de medula alogênico, a partir de uma projeção dos dados do Registro Brasileiro de Transplantes (pagina 26)

Tabela 8. Tabela custo total anual DECHa (página 27)

Tabela 9. Tabela custo total anual DECHc (página 27)

Tabela 10. Impacto orçamentário total DECHa (página 28)

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental DECHa (página 28)

Tabela 12. Impacto orçamentário total DECHc (página 29)

Tabela 13. Impacto orçamentário incremental DECHc (página 29)

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo II. Estratégia de busca

Anexo III. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo IV. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo V. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo VI. Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do SISTEMA INTEGRADO DE FOTOFÉRESE para PACIENTES PÓS-TRANSPLANTADOS (CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS) COM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO (DECH) AGUDA E CRÔNICA REFRATÁRIOS A CORTICOSTEROIDE visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

Quadro 1 – Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.312vbYQwzHNXk	9478183	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea-SBTMO
37435.20HVdAv4JIrLk	9482269	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea-SBTMO

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sistema integrado de fotoaférese extracorpórea (FEC)

Indicação: pacientes pós-transplantados (células hematopoiéticas) com doença do enxerto contra o hospedeiro (aguda e crônica), refratários a corticosteroide.

Introdução: A DECH aguda e crônica é consequência de uma resposta imunológica do tecido transplantado contra o hospedeiro. A incidência de ambos os tipos de DECH é alta na população de transplantados, chegando a cerca de 80% em transplantes alogênicos não aparentados. Menos que 50% dos pacientes com DECHa e DECHc respondem à 1ª linha de tratamento. DECH é uma das principais causas de morte em pacientes transplantados, com maior risco de infecções, morbidade, reduzida qualidade de vida e custos ao sistema de saúde. Na fase aguda, junto ao corticoide, pode-se utilizar em DECH grau II-IV: ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, anti-interleucinas 2 e timoglobulina. Em casos de refratariedade ou intolerância à terapia de 1ª linha, a 2ª linha deve consistir em mecanismo de ação diferente do que foi praticado até o momento incluindo como possibilidades: sirolimus, everolimus, basiliximab, infliximab, etanercept, micofenolato mofetil e fotoaférese extracorpórea (FEC). Na fase crônica, é possível associar dois imunossupressores aos corticosteroides, sendo considerados 1ª linha: tacrolimus ou ciclosporina. Na impossibilidade de usar essas associações (ex.: risco de infecção, lesão renal, intolerância ou refratariedade à corticoide), é necessário um tratamento de 2ª linha em 50 a 60% dos casos de DECHc.

Pergunta: O sistema integrado de fotoaférese extracorpórea (FEC), como segunda linha de tratamento, para pacientes com Doença de Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) aguda e crônica refratários a corticosteroides é eficaz, seguro e custo efetivo em relação aos tratamentos padrões ou placebo (não há tratamentos disponíveis no rol)?

Evidências científicas: Um único ensaio clínico randomizado fase 2 (Flower, 2016) patrocinado pelo fabricante, com 95 pacientes diagnosticados com DECHc refratários, dependentes, ou intolerantes ao corticoide tratados com FEC em combinação com terapia padrão (imunossupressores convencionais) vs apenas tratamento padrão com um tempo de seguimento de 12 a 14 semanas foi incluído na análise. Não houve diferença significativa na melhoria da pontuação total da pele (TSS) entre os grupos (grupo FEC (-14,5%) e controle (-8,5%) $p=0,48$; nível de certeza da evidência muito baixo). A redução de pelo menos 50% da dose diária de esteroides e uma melhora de pelo menos 25% do score cutâneo total (TSS) foi experienciado por 8,3% dos pacientes do grupo FEC. Nenhum paciente do grupo controle

alcançou essa redução, $p=0,04$; nível de certeza da evidência muito baixo. Foi observado que 20,8% dos pacientes tratados com FEC e 6,4% dos pacientes no grupo controle tiveram pelo menos uma redução de 50% na dose de esteróide e dose final de menos de 10 mg/ dia de corticoide ($P = 0,04$); nível de certeza da evidência muito baixo. O tratamento com FEC associado a terapia padrão demonstrou uma melhora das alterações da mucosa dos olhos (30% dos pacientes no grupo FEC vs 7% no braço de controle; $P = 0,04$), mucosa oral (53% dos pacientes no grupo FEC vs 27% do grupo controle ; $P = 0,06$) e sintomas articulares (22% dos pacientes versus 12% grupo controle; $P = 0,66$); nível de certeza da evidência muito baixo. Não há diferença na melhora da qualidade de vida entre os grupos pelo score TSA (20 pontos- grupo FEC vs 26 pontos grupo controle; $p=0,78$; nível de certeza da evidência muito baixo). O tratamento com FEC, se associou ao maior relato de eventos adversos graves (28,6% dos pacientes graves quando comparado a 26,0% dos indivíduos no grupo controle; $P = 0,78$; nível de certeza da evidência muito baixo). Um paciente do grupo FEC e três pacientes do grupo controle morreram durante o tratamento. A causa da morte do paciente do grupo FEC foi infecção generalizada e dos três pacientes do grupo controle foram insuficiência múltipla dos órgãos; insuficiência cardíaca e pneumonia.

Avaliação econômica: Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 73.003 para a inclusão do FEC comparado com o etanercept e um RCEI de R\$11.806 com a inclusão do FEC comparado com o MMF (micofenolato de mofetila) e um RCEI de R\$ 18.515 com a inclusão do FEC comparado ao baliximabe para DECHa em um horizonte de 6 meses.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ -124.729,849 por meses de vida ganho com a inclusão do FEC comparado com o MMF, um RCEI de R\$ -23.728,86 por meses de vida ganho com a inclusão do FEC comparado com o mTORi , um RCEI de R\$ -94.724,16 por meses de vida ganho com a inclusão do FEC comparado com o rituximabe e um RCEI de R\$ -35.595,08 por meses de vida ganho com a inclusão do FEC versus imatinibe para DECHc em um horizonte de um ano.

Avaliação de impacto orçamentário: O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 43.076 e em cinco anos de R\$ 523.115 com a inclusão do FEC para tratamento da DECHa (aguda) e uma economia com um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ -246.860,03 e de R\$ -3.980.003,06 em cinco anos com a inclusão do FEC para tratamento da DECHc (crônica). Após a análise crítica e considerando as divergências apontadas no documento apresentado pelo proponente com a tabela de AIO em Excel fornecida pelo mesmo, optou-se por realizar uma nova

análise do impacto orçamentário. O impacto orçamentário incremental em um ano para o tratamento da DECHa foi estimado em R\$252.349 mil e em cinco anos R\$ 3.466.380 milhões com a inclusão do FEC comparado com etanercept e MMF (cenário atual proposto pelo proponente). Para o tratamento com DECHc, mostrou-se uma economia com um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ -2.620.506,07 e em cinco anos de R\$ -11.059.672,28 com a inclusão do FEC comparado com MMF e mTORi (cenário atual proposto pelo proponente).

É importante destacar que esses comparadores não possuem cobertura no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS, porém, o MMF, mTORi é indicado como tratamento de DECH refratária no PCDT aprovado pela CONITEC ⁵⁶.

Experiência internacional: Atualmente as diretrizes americanas¹, europeias² e canadenses³ recomendam como segunda linha de tratamento para crianças e adultos com DECH aguda e crônica o FEC como terapia com exceção dos pacientes com intolerância aos componentes químicos de fotoaféres, infecções graves, instabilidade hemodinâmica e sangramentos graves.

Considerações Finais: A inclusão do Sistema Integrado de Fotoarese seria uma possibilidade de tratamento para pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) refratária a corticoides que falharam na primeira linha ao tratamento com imunossupressores, entretanto, essa nova tecnologia implicaria na necessidade de adequação de infraestrutura e suporte clínico específico. Esta análise crítica identificou único ensaio clínico randomizado fase 2 patrocinado pelo fabricante, com 95 pacientes com manifestações cutâneas da DECHc refratários, dependentes, ou intolerantes ao corticóide tratados com FEC em combinação com terapia padrão (imunossupressores convencionais) vs apenas tratamento padrão com um tempo de seguimento de 12 a 14 semanas foi incluído na análise. Não houve diferença significativa na melhoria da pontuação total da pele (TSS) entre os grupos. Além disso, mais pacientes no grupo FEC tiveram pelo menos 50% de redução da dose de esteróides e, pelo menos, uma redução de 25% de score cutâneo total (TSS) na semana 12. O tratamento com FEC associado a terapia padrão demonstrou uma melhora das alterações da mucosa ocular, mucosa oral e sintomas articulares, entretanto, não há diferença na melhora da qualidade de vida entre os grupos pelo score TSA. O tratamento com FEC, se associou ao maior relato de eventos adversos graves. Um paciente do grupo FEC e três pacientes do grupo controle morreram durante o tratamento. A causa da morte do paciente do grupo FEC foi infecção generalizada e dos três pacientes do grupo controle foram insuficiência múltipla dos órgãos; insuficiência cardíaca e pneumonia.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ -124.729,849 por meses de vida ganho com a inclusão do FEC comparado com o MMF, um RCEI de R\$ -23.728,86 por meses de vida ganho com a inclusão do FEC comparado com o mTORi, um RCEI de R\$ -94.724,16 por meses de vida ganho com a inclusão do FEC comparado com o rituximabe e um RCEI de R\$ -35.595,08 por meses de vida ganho com a inclusão do FEC versus imatinibe para DECHc em um horizonte de um ano. O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 43.076 e em cinco anos de R\$ 523.115 com a inclusão do FEC para tratamento da DECHa (aguda) e uma economia com um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ -246.860,03 e de R\$ -3.980.003,06 em cinco anos com a inclusão do FEC para tratamento da DECHc (crônica). Após a análise crítica e considerando as divergências apontadas no documento apresentado pelo proponente com a tabela de AIO em Excel fornecida pelo mesmo, optou-se por realizar uma nova análise do impacto orçamentário. O impacto orçamentário incremental em um ano para o tratamento da DECHa foi estimado em R\$252.349 mil e em cinco anos R\$ 3.466.380 milhões com a inclusão do FEC comparado com etanercept e MMF (cenário atual proposto pelo proponente). Para o tratamento com DECHc, mostrou-se uma economia com um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ -2.620.506,07 e em cinco anos de R\$ -11.059.672,28 com a inclusão do FEC comparado com MMF e mTORi (cenário atual proposto pelo proponente). Entretanto, é importante destacar que esses comparadores não possuem cobertura no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS, porém, o MMF, mTORi é indicado como tratamento de DECH refratária no PCDT aprovado pela CONITEC ⁵⁶.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), do inglês graft versus host disease (GVHD), é resultado da interação e ativação da resposta imunológica entre um enxerto alogênico e o receptor ⁴.

Uma das teorias mais aceitas sobre como ocorre a resposta imunológica do enxerto contra o hospedeiro em TCTH, diz que DECH se inicia no período de condicionamento do paciente, onde os agentes antineoplásicos acarretam em lesão tecidual, levando a uma grande liberação de citocinas (cytokine storm, do inglês tempestade de citocinas) no organismo e estímulo à expressão de moléculas apresentadoras de antígenos ^{4,5}. Após a infusão do tecido hematopoiético alogênico no receptor e

início da proliferação local, os linfócitos T do doador são ativados ao reconhecer os antígenos do receptor, ocasionando uma resposta imunológica contra o hospedeiro⁵.

A DECH pode ser didaticamente classificada em aguda (DECHa) ou crônica (DECHc). A doença aguda é uma síndrome que ocorre após o período de pega do enxerto no hospedeiro, ou seja, tipicamente entre o 8º ao 25º dia após a infusão das células tronco, manifestando-se por meio de sintomas cutâneos (rash maculopapular em troncos e membros), gastrointestinais (diarreia em grande volume), mucosite oral e lesão hepática⁶⁻⁸. Já a doença crônica ocorre tipicamente após o 100º dia da infusão das células tronco hematopoiéticas (comumente entre o terceiro e o 6º mês) e sua manifestação clínica envolve esclerose cutânea, alterações liquenoides em mucosa oral, manifestações pulmonares (redução da função pulmonar), alterações no sistema musculoesquelético (artrite, fasciite e miosite), olhos e entre outros^{9,10}. Importante ressaltar que a DECH crônica pode coexistir com manifestações da DECH aguda, conforme classificação do NIH, conforme classificação do National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos¹¹.

Quanto à gravidade, a DECHa é classificada em grau I (leve) a IV (muito grave), dependendo do envolvimento e sintomas em pele, fígado e intestino. Importante ressaltar que a gravidade da doença está relacionada ao prognóstico, onde 5% dos pacientes com manifestação de DECHa grau IV sobrevivem a longo prazo. De forma geral, a classificação em leve, moderada ou severa se baseia no número e gravidade dos órgãos afetados^{6,7,9,11, 14}

Como demonstram os dados de fatores de risco, a chance de desenvolver DECHa e DECHc é dependente da compatibilidade entre o enxerto e o hospedeiro, entre outras variáveis. Sendo assim, estima-se que a incidência geral de DECHa seja entre 19 a 66%, segundo dados americanos, podendo atingir 70 a 90% em casos de doadores não aparentados¹⁶. Tratada a DECHa, espera-se que até um terço responda à terapia de 1ª linha, necessitando para a outra proporção de pacientes tratamentos de 2ª ou 3ª linha. Em relação à DECHc, é esperado uma incidência de 33% a 64%, respectivamente em transplantes aparentados e não aparentados. É possível alcançar 80% em casos de transplantes não aparentados com uma incompatibilidade e apenas 1 locus do HLA¹⁷. Importante salientar que, com o avançar da ciência, mais pessoas vêm sobrevivendo ao período pós-transplante, o que naturalmente aumenta a chance de encontrar mais pacientes com DECHc, segundo os dados do Center for International Blood and Marrow Transplant Research¹⁸. Tratada a DECHa, espera-se que até um terço responda à terapia de 1ª linha, necessitando para a outra proporção de pacientes tratamentos de 2ª ou 3ª linha¹⁹.

No Brasil, a estimativa de DECH não foi definida. Especialistas na área sugerem que a DECHa ocorra em cerca de 50% dos transplantados alogênicos, e a DECHc esteja presente entre 60 a 80% dos sobreviventes ao transplante²⁰. Um dos únicos estudos retrospectivos publicados no país com dados de incidência de DECH sugere que, em uma coorte de 176 transplantados alogênicos (centro único, em Campinas, UNICAMP), 14% tiveram DECHa e a incidência acumulada de DECHc foi de 57%²¹. Tratada a DECHc, espera-se que até metade dos pacientes responda à terapia de 1ª linha, necessitando para a outra proporção de pacientes tratamentos de 2ª ou 3ª linha²².

DECHa e DECHc são doenças com elevado grau de morbimortalidade. DECHa, pela sua própria caracterização, possui notável consequência clínica. Em sua forma mais grave (grau III e IV), são esperados litros de diarreia, acometimento superior a 50% de toda a superfície corporal, entre outros²⁰. O tempo médio de internação de pacientes com DECHa pode chegar a 101 dias, e cerca de um terço dos pacientes reinternam nos primeiros 100 dias após o TCTH. Cem dias pósTCTH, a sobrevida é de aproximadamente 55% em DECHa grau I/II; e 14% nas formas mais graves, DECHa grau III/IV^{23,24}. Infecção é uma das maiores causas de morte em pacientes transplantados; 23% dos pacientes com DECHa grau II/III podem ter infecção de corrente sanguínea, sendo a mesma um importante fator para a mortalidade ($p<0,05$)²⁵.

DECHc é um importante evento clínico no período pós-TCTH, uma vez que muitos pacientes desenvolvem doença pulmonar grave, problemas psiquiátricos, lesão hepática grave, infecções, diabetes e outras complicações²⁶. A maior causa mortis no período pós-TCTH é devida à DECHc, sendo o risco relativo de morte estimado em 1,6 (IC95% 1,35 a 1,90) em comparação com pacientes transplantados que não desenvolveram DECHc²⁷. Cerca de 11 a 20% dos pacientes que desenvolvem DECHc falecem em até 4 anos²⁷.

A qualidade de vida dos pacientes com DECH é impactada pela morbidade da condição clínica aguda e crônica^{11, 28}. Na fase aguda, estima-se que a qualidade de vida dos pacientes com DECHa seja de 68 ± 31 (considerando o instrumento EORTC QLC-30, onde 100 é o melhor valor em uma escala de 0 a 100)²⁹. Na fase crônica, usando o mesmo instrumento, DECHc impacta de forma semelhante a qualidade de vida global (68 ± 28) do paciente acometido por esta doença, notandose piores escores em sintomas de fadiga ($35\pm34,8$), dispneia (24 ± 33), diarreia (17 ± 31), distúrbios do sono (28 ± 37), entre outros³⁰. Outros estudos vieram a corroborar essas informações, em que um terço dos pacientes com DECHc possuíam qualidade de vida considerada pobre, sendo que fatores de risco para piores escores foram idade acima de 25 anos ($p<0,01$) e sexo feminino ($p<0,0001$).

3.2. Tratamento recomendado

De forma geral, o tratamento de 1ª linha da DECH envolve corticosteroides (ex.: metilprednisolona 2 mg/kg/dia em duas vezes, prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia ou até mesmo esteroides tópicos como beclometasona em DECHa em pele) e a associação de um ou mais agentes imunossupressores orais ou intravenosos ³¹. O uso de cada imunossupressor disponível no mercado é específico à fase da doença, conforme explicitado a seguir:

- Na fase aguda, junto ao corticoide, pode-se utilizar em DECH grau II-IV: ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, anti-interleucinas 2 e timoglobulina. Em casos de refratariedade ou intolerância à terapia de 1ª linha, a 2ª linha deve consistir em mecanismo de ação diferente do que foi praticado até o momento incluindo como possibilidades: sirolimus, everolimus, basiliximab, infliximab, etanercept, micofenolato mofetil e fotoaférese extracorpórea (FEC) ^{10,31}.
- Na fase crônica, é possível associar dois imunossupressores aos corticosteroides, sendo considerados 1ª linha: tacrolimus ou ciclosporina. Na impossibilidade de usar essas associações (ex.: risco de infecção, lesão renal, intolerância ou refratariedade à corticoide), é necessário um tratamento de 2ª linha em 50 a 60% dos casos de DECHc. Como 2ª linha, as opções viáveis dependem da disponibilidade local, riscos relacionados à toxicidade e custos dos tratamentos ^{31,32}. A Tabela 1 ilustra algumas opções para o tratamento de DECHc, seguida pela taxa de resposta ao tratamento e sobrevida em 1 ano, segundo Mary Flowers e Paul Martin ³³.

Tabela 1. Terapia de segunda linha para DECHc

Terapia de segunda linha	Taxa de Resposta*	Sobrevida
FEC	65-70%	70%-78% em 1 ano
Rituximabe	66-86%	72% em 1 ano
Imatinibe	22-79%	75%-84% em 1 ano e meio
Pentostatina	53-56%	34%-60% em 1-3 anos
Células mesenquimais	50-74%	78% em até 2 anos
Micofenolato mofetil	26-64%	67%-96% em 1 ano
mTOR inibidor (everolimus e sirolimus)	76%	72% em 3 anos
Anti-interleucinas 2	52%	Não há dados a longo prazo

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O sistema integrado de fotoaférese é um dispositivo médico assistencial, que tem como objetivo causar a imunomodulação na resposta da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e entre outras doenças que envolvem o sistema imunológico, sem suprimi-lo. O procedimento combina a tecnologia de coleta seletiva de células sanguíneas (aférese) e a fotoativação em um circuito integrado, que contém tubos e bolsas, operacionalizado em sistema fechado, descartável e estéril. Os leucócitos são separados por centrifugação e coletados em uma bolsa específica do dispositivo, com adição posterior da solução fotossensibilizante (Uvadex®, metóxi-psoraleno), que exposto a luz ultravioleta A (UVA), desencadeia o processo de imunomodulação de leucócitos responsáveis pela doença.

4.2. Ficha técnica

Trata-se de um dispositivo com ação imunomoduladora, possui potencial de atender à demanda de pacientes que necessitam de um tratamento com taxas de sobrevida semelhantes, mas com notável segurança, do ponto de vista infeccioso.

O dispositivo está listado na tabela profissional Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos- CBHPM como Material descartável contendo kit para sistema integrado de FEC e solução fotossensibilizante (CBHPM 40402231) e Operação de processadora de sangue em fotoaférese extra corpórea (FEC) (CBHPM 40402223).

Indicação proposta pelo proponente: FEC consiste em realizar uma aférese com o objetivo de extrair, fotossensibilizar e reinfundir os linfócitos T circulantes no paciente com DECH. FEC atua como modulador negativo da DECH ao levar à apoptose as células T sensibilizadas, que possuem papel central na doença.

Contraindicações: O tratamento com o sistema integrado de fotoaférese é contraindicado em pacientes com um histórico específico de doenças de sensibilidade à luz, pacientes que não toleram perdas de volume extracorpóreo ou que tenham contagens de glóbulos brancos superiores a 25000 mm³, pacientes com distúrbios de coagulação ou sujeitos anteriormente a uma esplenectomia.

Precauções: O procedimento deve ser sempre efetuado em locais que disponham de equipamento de emergência médica padrão. Os fluidos de substituição de volume e/ou os expansores de volume devem estar disponíveis para serem prontamente utilizados durante o procedimento. Tanto os homens como as mulheres devem adotar contracepção preventiva durante e após a conclusão de fotoaférese. O metoxisaleno é contraindicado em pacientes que apresentam reações idiossincráticas ou de hipersensibilidade aos compostos de metoxisaleno, psoraleno ou qualquer um dos excipientes pacientes com melanoma coexistente, carcinoma cutâneo de células basais ou de células escamosas, pacientes sexualmente ativos e mulheres em idade fértil, a não ser que se utilize contracepção durante o tratamento e durante a gravidez e amamentação. O metoxisaleno também é contraindicado em pacientes com afacia por causa do risco significativamente acrescido de danos na retina devido à ausência de cristalino. Pacientes que recebam terapia concomitante (tanto em nível tópico como de forma sistêmica) com agentes fotossensibilizantes conhecidos devem ser acompanhados. A administração oral de metoxisaleno seguida de exposição UVA cutânea (terapêutica PUVA) é carcinogênica. Os pacientes devem ser informados para usarem óculos de sol envoltivos que absorvam os raios UVA durante 24 horas após o tratamento com metoxisaleno, sempre que se expuserem à luz solar direta ou indireta. Não se estabeleceu a segurança nas crianças.

Eventos adversos: Pode ocorrer hipotensão durante qualquer tratamento que envolva circulação extracorporeal. Deve-se monitorar o paciente durante todo o tratamento relativamente a quaisquer sinais de hipotensão. Portanto o mesmo só pode ser operado sob a supervisão ou direção de médicos especialistas em hematologia e hemoterapia, ou enfermeiros treinados para utilizar Cellex®

Foram observadas em alguns pacientes reações piréticas passageiras (37,7-38,9 °C) em um período de seis a oito horas de reinfusão do sangue enriquecido com leucócitos fotoativado. A reação pirética pode ser acompanhada de um aumento temporário da eritrodermia. A frequência de tratamento superior às recomendações da etiqueta poderá resultar em anemia. O acesso venoso poderá implicar um pequeno risco de infecção e dor.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do SISTEMA INTEGRADO DE FOTOFÉRESE para PACIENTES PÓS TRANSPLANTADOS (CÉLULA HEMATOPOIÉTICAS) COM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH) AGUDA E CRÔNICA REFRATÁRIOS A CORTICOSTEROIDE, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O presente relatório refere-se às duas propostas idênticas (9478183/9482269) apresentadas pela Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea-SBTMO.

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na tabela 2.

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes em tratamento de segunda opção de DECH (aguda e crônica) com intolerância ou refratariedade a corticosteroides associados ou não à imunossupressores como ciclosporina, tacrolimus e micofenolato.
Intervenção (tecnologia)	Operação de processadora de sangue em fotoaférese extra corpórea (FEC)
Comparação	Micofenolato de mofetila, inibidores de Mtor (everolimus e sirolimus), etanercept associados ou não a corticoides e imunossupressores de primeira linha
Desfechos (outcomes)	Mortalidade global e mortalidade atribuída à DECH, resposta completa e parcial ao tratamento, toxicidade e qualidade de vida
Tipo de estudo	ECR e estudos observacionais comparativos.

Pergunta: O uso da operação de processadora de sangue em fotoaférese extra corpórea (FEC), como segunda linha de tratamento, é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Doença de Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) aguda e crônica refratários a corticosteroides quando comparado ao tratamento disponíveis nas diretrizes nacionais.

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE, Scopus, Lilacs, CENTRAL, busca na literatura cinzenta e pesquisa manuais em referências, o proponente selecionou 29 referências para a elaboração de uma revisão sistemática com meta-análise a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: estudos eram elegíveis quando preenchiam os itens do acrônimo PICO definido (tabela 1)
- Critério de exclusão de artigos: quando os estudos se voltavam a profilaxia de DECH. Estudos de braço único para DECHa, cartas ao editor, revisões e outros formatos de artigos que não

possuíam dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse foram excluídos da revisão sistemática.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos, o demandante usou a ferramenta ROB v2.0 e para os estudos tipo coorte e estudos não randomizados a ferramenta ROBINS-I, como proposta pela Colaboração Cochrane ³⁹.

5.2. Avaliação crítica da demanda

Como atualmente as medicações utilizadas para DECH (drogas imunossupressoras, Inibidores de calcineurina-tracolimo) não estão disponíveis no rol, foi considerado, como comparador, placebo ou tratamento padrão. As estratégias realizadas pelo demandante, foram limitadas aos comparadores estabelecidos pelo proponente. Para a formulação das estratégias de busca, não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a busca ³⁹.

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no Anexo I, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- PICO (comparadores- na ausência de tratamentos disponíveis no rol, considerar placebo também)
- Estratégia de busca;
- Estudos incluídos.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas somente os ensaios clínicos randomizados que avaliaram a tecnologia de interesse quando comparada a terapias padrões ou placebo. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se na tabela 3

Tabela 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Alouisi,2009 ⁴⁰		Utiliza-se de comparadores não disponíveis no rol da ANS e não contempla a tecnologia de interesse (FEC)

Alouisi,2015 ⁴⁶		Não corresponde a população de interesse (pacientes com DECH aguda e crônica refratárias a corticosteroide)
BolañosMeade, 2016		Referência mencionada no texto como ECR fase 3 comparando micofenolato+corticosteroide com placebo. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Jagasia, 2013 ⁴¹		Utiliza-se de comparadores não disponíveis no rol da ANS e PCDT_DECH aguda e crônica.
Levine,2008 ⁴²		Não corresponde ao PICO proposto. (não considera a tecnologia proposta)
Alcindor, 2001		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Apisarthanarax,2003		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Bisaccia,2003		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Couriel,2006		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Dignan,2014 ⁴³		Coorte sem braço comparador
Dignan,2012 ⁴⁴		Coorte sem braço comparador
Flowers,2008 ⁴⁵	x	
Foss,2006		Referência mencionada no texto coorte sem comparador. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Greinix,2011		Referência mencionada no texto crossover design. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Rubegni,2005		Referência mencionada no texto como coorte não comparador. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Tsirigotis, 2011		Referência mencionada no texto como coorte não comparador. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Johnstone,2005		Referência mencionada no texto como ECR avaliando sirolimus. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.

Jedlickova, 2011		Referência mencionada no texto como coorte. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Jurado, 2007		Referência mencionada no texto como coorte não comparativa avaliando sirolimus. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Lutz, 2014		Referência mencionada no texto como coorte sem comprador, avaliando everolimus. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Mielke, 2014		Referência mencionada no texto como coorte. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Busca, 2000		Referência mencionada no texto como ECR avaliando micofenolato. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Furlong, 2009		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador avaliando o MMF. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Iida, 2011		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador avaliando MMF. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Iida, 2014		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador avaliando MMF. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Kim, 2004		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador avaliando MMF. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Krejci, 2005		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador avaliando MMF. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Onishi, 2010		Referência mencionada no texto como coorte sem comparador avaliando MMF. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.
Takami, 2005		Referência mencionada no texto como ensaio clínico avaliando MMF. Referência não encontrada no item “referencias” do proponente.

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A nova estratégia de busca (mais sensível) foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO abaixo apresentado na tabela 4.

Tabela 4 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

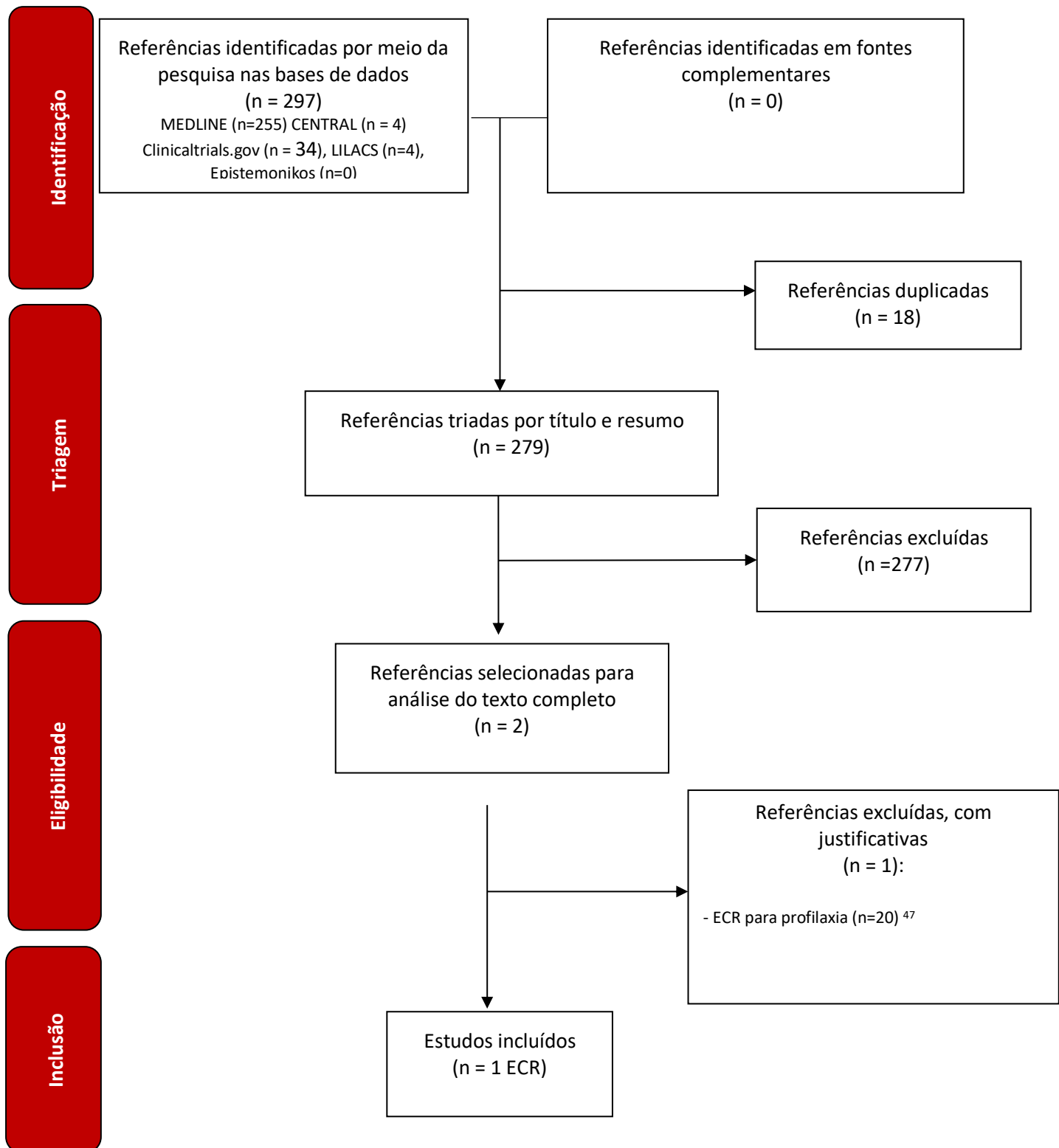
População	pacientes com Doença de Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) aguda e crônica refratários a corticosteroides
Intervenção (tecnologia)	Operação de processadora de sangue em fotoaférese extra corpórea (FEC)
Comparação	placebo ou tratamento padrão (não há medicação disponível no rol.)
Desfechos (outcomes)	Mortalidade global e mortalidade atribuída à DECH, resposta completa e parcial ao tratamento, toxicidade e qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaios Clínicos randomizados fase II/III.

Com base na pergunta PICO estabelecida, foram construídas estratégias de busca combinando vocabulário controlado da base e seus sinônimos, representando a população e a intervenção nas bases MEDLINE, CENTRAL, LILACAS, Epistemonikos e clinicaltrial.gov com limite de data de publicação até 04/05/2019. As estratégias de buscas encontram-se no **anexo 2**. A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas: (i) avaliação de títulos e resumos, com exclusão de referências não relacionadas ao tema e (ii) avaliação dos textos na íntegra. Os critérios para inclusão do estudo foram determinados com base nos elementos do PICO. Foram considerados critérios de exclusão:

- Protocolos e registros de estudos para os quais os resultados não estivessem disponíveis;
- Análises de subgrupos de estudos incluídos;

De acordo com os critérios de elegibilidade, foi incluído um ensaio clínico randomizado ⁴⁵. Foi excluído 1 referências após a avaliação do texto na íntegra ⁴⁷. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências



5.3. Resultados dos estudos incluídos

O Anexo III descreve as principais características do estudo incluído na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE)

O resultado do estudo foi descrito de acordo com os seguintes desfechos:

- Desfecho de eficácia: Resposta cutâneas avaliadas pelo score TSS; Resposta cutânea ao tratamento com FEC e poupadores de esteróides; Resposta nos órgãos extracutâneos envolvidos na DECHc ; Qualidade de vida;
- Desfecho de segurança: eventos adversos

Desfechos de eficácia

Resposta cutâneas avaliadas pelo score cutâneo TSS: definida como a fração de cada uma das 10 áreas topográficas envolvidas com 1 ou mais de 5 tipos das lesões cutâneas estimada e registrada como: 0 normal; 1 descolorido (hiperpigmentação, hipopigmentação, eritematosa) ou alopecia; 2 placa liquenóide, espessante, capaz de se mover; 3 engrossado, capaz de se mover e beliscar; 4 hidebound, incapaz de mover ou beliscar. Para cada uma das 10 áreas, uma pontuação regional foi calculada multiplicando-se as notas (0-4) pelas respectivas proporções de superfície afetada dentro da área.

As mudanças no score cutâneo TSS da linha de base até a 12 semanas entre os grupos FEC (-14,5%) e controle (-8,5%) não foram estatisticamente diferentes. $p=0,48$. Nível de certeza da evidencia foi considerado muito baixo em virtude de limitações metodológicas.

Resposta cutânea ao tratamento com FEC e poupadores de esteróides

25% dos pacientes tratados com FEC associado a terapia padrão tiveram uma redução de 50% ou mais na dose diária de corticosteroides comparado a 12,8% dos pacientes do grupo controle em um seguimento de 12 semanas. A redução de 50% ou mais na dose diária de corticosteroides e uma melhora de 25% ou mais no TSS score no seguimento de 12 semanas foi experienciado por 8,3% dos pacientes do grupo FEC. Nenhum paciente do grupo controle alcançou essa redução, $p=0,04$. Foi observado em 12 semanas que 20,8% dos pacientes tratados com FEC e 6,4% dos pacientes no grupo controle tiveram uma redução de 50% ou mais na dose de esteróide e dose final de menos de 10 mg.

/ dia de corticoide ($P = 0,04$). Nível de certeza da evidencia foi considerado muito baixo em virtude de limitações metodológicas.

Resposta nos órgãos extracutâneos envolvidos na DECHc

O tratamento com FEC associado a terapia padrão demonstrou uma melhora das alterações da mucosa dos olhos (30% dos pacientes no grupo FEC vs 7% no braço de controle; $P = 0,04$), mucosa oral (53% dos pacientes no grupo FEC vs 27% do grupo controle ; $P = 0,06$), sintomas articulares (22% dos pacientes versus 12% grupo controle; $P = 0,66$). Nível de certeza da evidencia foi considerado muito baixo em virtude de limitações metodológicas.

Qualidade de vida – avaliada pelo score Avaliação Básica dos Sintomas Direcionados (TSA). O TSA consistia em 12 perguntas abordando o impacto da pele, olhos e doenças bucais no paciente. qualidade de vida, incluindo cansaço, depressão, sono, desconforto causado por olhos secos ou com coceira, feridas orais, interferência nas atividades normais da escola ou no trabalho, atividades sexuais, efeito em outros membros da família, autoconsciência e mobilidade. As respostas da TSA usam uma escala de 5 pontos da seguinte forma: 0, nunca; 1, raramente; 2 às vezes; 3, frequentemente; 4, o tempo todo. A pontuação máxima possível na TSA foi 48. Para cada questão, “nunca” representou a melhor e “o tempo todo” representou a pior pontuação.

Os resultados foram similares na melhora da qualidade de vida entre os grupos pelo score TSA (20 pontos- grupo FEC vs 26 pontos grupo controle). Nível de certeza da evidencia foi considerado muito baixo em virtude de limitações metodológicas.

Desfecho Segurança

O tratamento com FEC, se associou ao maior relato de eventos adversos graves (28,6% dos pacientes graves quando comparado a 26,0% dos indivíduos no grupo controle; $P = 0,78$). As infecções foram os eventos adversos graves mais comuns que ocorreram em 18,4% e 16,0% dos indivíduos nos grupos FEC e controle, respectivamente. Um paciente do grupo FEC e três pacientes do grupo controle morreram durante o tratamento. A causa da morte do paciente do grupo FEC foi infecção generalizada e dos três pacientes do grupo controle foram insuficiência múltipla dos órgãos; insuficiência cardíaca e pneumonia. Nível de certeza da evidencia foi considerado muito baixo em virtude de limitações metodológicas.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O presente relatório refere-se às duas propostas idênticas (9478183/9482269) apresentadas pela Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea-SBTMO.

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade que foi avaliada a partir dos 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 avaliação encontra-se no **Anexo IV** do presente documento.

A população é composta por pacientes com DECHa e DECHc refratários ou intolerantes a corticosteroides e elegíveis ao tratamento com sistema integrado de FEC. O proponente criou dois cenários de custos: um para a DECHa(aguda) e um para DECHc (crônica). Os comparadores foram baseados em diretrizes internacionais e nacionais. Para a DECHa foram considerados: Etanercept 50mg e micofenolato de mofetila (MMF) 250MG e basiliximabe. Para a DECHc foram considerados MMF e mTORi (Inibidores do receptor dos mamíferos para Rapamicina, representado pelo sirolimus e everolimus).

O modelo utilizado foi um modelo de Markov para DECHc (crônica) com os seguintes estados de saúde: resposta ao tratamento; doença estável; progressão e morte. Para a DECHa (aguda), foi realizado uma abordagem naturalística justificada pelo proponente como ser uma opção de simplificar um modelo econômico com poucas evidências sobre os estados de transição e pela influência de diversos fatores confundidores de desfecho no período pós-transplante, incluindo da escolha do condicionamento até o perfil de compatibilidade. Os desfechos de medidas de efetividade foram retirados da literatura ^{50,51}. Para a DECHa foi utilizado a resposta ao tratamento em 30 dias e mortalidade em 180 dias e infecções. Para o DECHc, foi utilizado a resposta ao tratamento, mortalidade, progressão da doença e doença estável em 1 ano. Foi utilizado meses de vida ganho, como medida de utilidade.

Foram considerados os custos diretos, relacionados ao tratamento (CMED 2018 e CBHPM 2016), custos com infecções (fúngica invasiva, bacteriana e viral) ⁵²⁻⁵⁵, custos por estado de transição. A perspectiva da análise foi a da Saúde Suplementar. Não foi utilizado taxa de desconto.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 73.003 para a inclusão do FEC comparado com o etnercept, um RCEI de

R\$11.806 com a inclusão do FEC comparado com o MMF e uma RCEI de R\$ 18.515 com a inclusão do FEC comparado ao baliximibe para DECHa. conforme tabela 5.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ -124.729,849/MVG com a inclusão do FEC comparado com o MMF, um RCEI de R\$ -23.728,86/MVG com a inclusão do FEC comparado com o mTORi, um RCEI de R\$ -94.724,16/MVG com a inclusão do FEC comparado com o rituximabe e um RCEI de R\$ -35.595,08 com a inclusão do FEC versus imatinibe.

DECHc conforme tabela 6. O custo da RCEI não foi calculado pelo proponente para esse cenário. Os valores apresentados neste relatório foram calculados pela parecerista. A diferença de efetividade também foi recalculada pela parecerista.

Tabela 5– Razão de custo-efetividade incremental para DECHa do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade (infecção)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
FEC	2%	FEC vs MMF 68% FEC vs Etanercept 45% FEC vs Baliximibe 51%	R\$ 54.032	FEC vs MMF R\$7.517 FEC vs Etanercept R\$ 32.851 FEC vs Baliximibe R\$ 9.432	FEC vs MMF R\$ 11.806
MMF	70%		R\$ 46.515		FEC vs Etanercept R\$ 73.003
Etanercept	47%		R\$ 21.181		FEC vs Baliximibe R\$ 18.515
Baliximibe	53%		R\$ 44.600		

Tabela 6– Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para DECHc do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade MVG	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
FEC	11,56	FEC vs MMF 0,53 FEC vs RTX 1.06 FEC vs IMA 0.12 FEC vs mTORi 0,57	R\$ 343.030,00	FEC vs MMF R\$-66.106,82 FEC vs RTX R\$-100.407,62 FEC vs IMA R\$-4.271,41 FEC vs mTORi R\$-13.525,45	FEC vs MMF R\$ -124.729,849/MVG
MMF	11,03		R\$ 409.136,82		FEC vs RTX R\$ -94.724,16/MVG
RTX	10,50		R\$ 443.437,62		FEC vs IMA R\$ -35.595,08
IMA	11,42		R\$ 338.758,59		FEC vs mTORi R\$ -23.728,86/MVG
mTORi	10,99		R\$ 356.555,45		

MVG: meses de vida ganhos / RTX: rituximabe / IMA: imatinibe

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

O presente relatório refere-se às duas propostas idênticas (9478183/9482269) apresentadas pela Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea-SBTMO.

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 V** do presente documento.

O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 43.076 e em cinco anos de R\$ 523.115 com a inclusão do FEC para tratamento da DECHa (aguda) e uma economia com um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ - 246.860,03 e de R\$ -3.980.003,06 em cinco anos com a inclusão do FEC para tratamento da DECHc (crônica). A análise realizada foi detalhada considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: tratamento de pacientes transplantado que desenvolveram DECHa ou DECHc refratária a corticosteroides.
- 2) Modelo: desenvolvido em Microsoft Excel para simular o impacto financeiro da introdução do FEC no mercado de saúde privado.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação DECHa
 - Cenário referência (A): cenário atual sem a incorporação do FEC
 - MMF (micofenolato de mofetila)
 - Etanercept
 - Cenário projetado (B): cenário com a incorporação do FEC
 - FEC
 - MMF (micofenolato de mofetila)
 - Etanercept
- 6) Cenários adotados para comparação DECHc
 - Cenário referência (A): cenário atual sem a incorporação do FEC

- MMF (micofenolato de mofetila)
- mTORi
- Cenário referência (A): cenário atual sem a incorporação do FEC
 - FEC
 - MMF (micofenolato de mofetila)
 - mTORi

É importante apontar que esses comparadores não possuem cobertura no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS, porém, o MMF, mTORi é indicado como tratamento de DECH refratária no PCDT aprovado pela CONITEC ⁵⁶.

7) Participação no mercado: Não foi justificada a escolha da participação de mercado nos cenários referência e projetado. A projeção da participação do mercado variou de 10%-30% em cinco anos para DECHa e 10%-50% para DECHc.

8) Delimitação da população de interesse: A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento dos pacientes transplantados que desenvolvem DECHa ou DECHc foi realizada pelo proponente a partir da abordagem epidemiológica. Para a determinação da população, o proponente considerou o número de pacientes que realizaram transplante de medula alogênico, a partir de uma projeção dos dados do Registro Brasileiro de Transplantes ⁵⁷ realizados de 2011 a 2017, por meio de uma regressão linear apresentada na tabela Excel enviada pelo mesmo. O número de pacientes transplantado é apresentado na tabela 7. A partir da estimativa dos pacientes que realizaram o transplante, o proponente aplicou uma taxa de 22,7%, correspondente à proporção da população brasileira que é beneficiária do Sistema Suplementar de Saúde. Esse dado não está referenciado no documento enviado pelo proponente. A proporção de pacientes transplantados que desenvolvem DECHa apresentada pelo proponente é de 40%, e que desenvolvem DECHc é 30% ⁵⁸.

Tabela 7. Número de pacientes que realizaram transplante de medula alogênico, a partir de uma projeção dos dados do Registro Brasileiro de Transplantes.

2018	2019	2020	2021	2022
903	923	942	959	975

9) Custos considerados: Os custos das medicações foram baseados usando como referência as tabelas da CMED PF 18% (maio/2018). O proponente considerou, além dos custos das medicações, os custos relacionados a infecções bacterianas e infecções virais ^{54,52,59}, custos com exames laboratoriais e radiológicos, internação e administração de medicamentos foi utilizando como base a tabela CBHPM 2016, entretanto, o custo para o kit do FEC não foi encontrado nas fontes informadas pelo proponente e assim, o valor não pode ser validado. Para os custos com a DECHc, o proponente não apresentou a quantidade de ciclos utilizado na análise, apenas os valores finais. Os custos totais conforme informado pelo proponente são apresentados na tabela 8 e 9.

Tabela 8. Tabela custo total DECHa

Custo	Custo Kit ou frasco	Custo total por tratamento (com infecção)
FEC	R\$ 15.000 x 5 doses/1mês	R\$ 54.032
MMF 500mg-50cp	R\$ 953,58 diariamente/1 mês	R\$ 46.515
Etanercept	R\$ 2.422,66x 4 doses/1mês	R\$ 21.181

Tabela 9. Tabela custo total DECHc

Custo	Custo mensal (ciclos)	Custo total por tratamento (com infecção)
FEC	R\$ 28.585	R\$ 343.030,00
MMF	R\$ 34.094	R\$ 409.136,82
mTORi	R\$29.712	R\$ 356.555,45

A planilha de AIO do próprio proponente aponta alguns dados que divergem do apresentado no documento da análise de AIO (9482269_558451 e 9478183_558451) como por exemplo, os a escolha dos comparadores. O proponente no documento da análise de AIO, descreve que será considerado os mesmos comparadores apontados na tabela da análise de custo efetividade para a projeção dos cenários tanto para a DECHa quanto para a DECHc. Os dados para a DECHc estão de acordo com as fontes apontadas e o documento apresentado, entretanto o valor transferido para o documento original do proponente não confere com os apresentados na tabela de Excel AIO.

Os dados para a DECHa encontram-se divergentes do documento apresentado e a planilha de AIO. O proponente considerou comparadores diferentes. Na tabela de Excel, considerou o custo do baliximibe ao invés do etanercept (comparador apresentado no documento de análise econômica, apresentado pelo proponente). A descrição do Market share também está divergente da apresentada no documento com a planilha de AIO em Excel. Assim, optou-se por realizar uma nova análise de impacto orçamentário na própria planilha do proponente, realizando as alterações apontadas nessa análise crítica e utilizando como base o custo total por tratamento (tabela 8 e tabela 9)

O impacto orçamentário incremental em um ano para o tratamento da DECHa foi estimado em R\$252.349 mil e em cinco anos R\$ 3.466.380 milhões com a inclusão do FEC comparado com etanercept e MMF (cenário atual) **tabela 10 e 11**. Para o tratamento com DECHc, mostrou-se economia com um impacto orçamentário incremental em um ano foi de -R\$ 2.620.506,07 e em cinco anos R\$ -11.059.672,28 com a inclusão do FEC comparado com MMF e mTORi (cenário atual) **tabela 12 e 13**.

Tabela 10. Impacto orçamentário total DECHa

Período	Cenário de Referência	Cenário projetado
2018	R\$ 1.334.991,72	R\$ 1.587.340,22
2019	R\$ 1.172.187,85	R\$ 1.462.260,55
2020	R\$ 1.000.080,90	R\$ 1.729.413,46
2021	R\$ 1.011.709,75	R\$ 1.984.561,70
2022	R\$ 1.023.338,60	R\$ 2.245.113,13
Total	R\$ 5.542.308,82	R\$ 9.008.689,06

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental DECHa

Período	Cenário Referência vs Cenário planejado
2018	R\$ 252.349
2019	R\$ 290.073
2020	R\$ 729.333
2021	R\$ 972.852
2022	R\$ 1.221.775
Total	R\$ 3.466.380

Tabela 12. Impacto orçamentário total DECHc

Período	Cenário de Referência	Cenário projetado
2018	R\$ 23.736.460,44	R\$ 21.115.954,37
2019	R\$ 24.119.306,57	R\$ 18.793.761,98
2020	R\$ 24.502.152,71	R\$ 23.737.682,95
2021	R\$ 24.884.998,85	R\$ 23.849.779,38
2022	R\$ 25.267.844,98	R\$ 23.953.912,59
Total	R\$ 122.510.763,55	R\$ 111.451.091,27

Tabela 13. Impacto orçamentário incremental DECHc

Período	Cenário Referência vs Cenário planejado
2018	-R\$ 2.620.506,07
2019	-R\$ 5.325.544,59
2020	-R\$ 764.469,76
2021	-R\$ 1.035.219,47
2022	-R\$ 1.313.932,39
Total	-R\$ 11.059.672,28

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Nenhuma agencia internacional avaliou a tecnologia proposta.

A CONITEC aprovou em 2016,⁵⁶ o PCDT- Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea onde o fotoaferese extracorpórea (FEC) é utilizado para tratamento da segunda linha de DECHc nos casos de falha de resposta ou toxicidade à imunossupressão; necessidade de retirar mais rapidamente a terapia imunossupressora (por alto risco de recaída da doença de base ou toxicidades), entretanto, este procedimento exige um acesso venoso que pode ser difícil em pacientes com pele

esclerótica e podem, ocasionalmente, exigir um venoso central, que pode estar associado a complicações como infecções e trombose venosa.

5.7. Implementação

A tecnologia proposta implica na necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização como Hospitais de alta complexidade, clínicas de hematologia, terapia celular e bancos de sangue. A execução de FEC depende de suporte clínico e de enfermagem para monitorar e executar o procedimento. É necessário cateter, o kit de fotoaférese e o equipamento de fotoaférese (já aprovado pela ANVISA- registro 80554210047). Não é necessário o auxílio de outros equipamentos ou materiais para a execução do mesmo.

5.8. Considerações finais

A inclusão do Sistema Integrado de Fotoaférese seria uma possibilidade de tratamento para pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) refratária a corticoides que falharam na primeira linha ao tratamento com imunossuppressores, entretanto, essa nova tecnologia implicaria na necessidade de adequação de infraestrutura e suporte clínico específico. Esta análise crítica identificou único ensaio clínico randomizado fase 2 patrocinado pelo fabricante, com 95 pacientes com manifestações cutâneas da DECH refratários, dependentes, ou intolerantes ao corticóide tratados com FEC em combinação com terapia padrão (imunossuppressores convencionais) vs apenas tratamento padrão com um tempo de seguimento de 12 a 14 semanas foi incluído na análise. Não houve diferença significativa na melhoria da pontuação total da pele (TSS) entre os grupos. Além disso, mais pacientes no grupo FEC tiveram pelo menos 50% de redução da dose de esteróides e, pelo menos, uma redução de 25% de score cutâneo total (TSS) na semana 12. O tratamento com FEC associado a terapia padrão demonstrou uma melhora das alterações da mucosa ocular, mucosa oral e sintomas articulares, entretanto, não há diferença na melhora da qualidade de vida entre os grupos pelo score TSA. O tratamento com FEC, se associou ao maior relato de eventos adversos graves. Um paciente do grupo FEC e três pacientes do grupo controle morreram durante o tratamento. A causa da morte do paciente do grupo FEC foi infecção generalizada e dos três pacientes do grupo controle foram insuficiência múltipla dos órgãos; insuficiência cardíaca e pneumonia.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 73.003 para a inclusão do FEC comparado com o etnercept e um RCEI de R\$11.806 com a inclusão do FEC comparado com o MMF para DECHa e uma razão de custo efetividade

incremental (RCEI) de R\$ -129.621,216 por mês de vida ganho com a inclusão do FEC comparado com o MMF e um RCEI de R\$ R\$ -24.591,72 por mês de vida ganho com a inclusão do FEC comparado com o mTORi para DECHc. O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 43.076 e em cinco anos de R\$ 523.115 com a inclusão do FEC para tratamento da DECHa (aguda) e uma economia com um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ -246.860,03 e de R\$ -3.980.003,06 em cinco anos com a inclusão do FEC para tratamento da DECHc (crônica). Após a análise crítica e considerando as divergências apontadas no documento apresentado pelo proponente com a tabela de AIO em Excel fornecida pelo mesmo, optou-se por realizar uma nova análise do impacto orçamentário. O impacto orçamentário incremental em um ano para o tratamento da DECHa foi estimado em R\$252.349 mil e em cinco anos R\$ 3.466.380 milhões com a inclusão do FEC comparado com etanercept e MMF (cenário atual proposto pelo proponente). Para o tratamento com DECHc, mostrou-se uma economia com um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ -2.620.506,07 e em cinco anos de R\$ -11.059.672,28 com a inclusão do FEC comparado com MMF e mTORi (cenário atual proposto pelo proponente). Entretanto, é importante destacar que esses comparadores não possuem cobertura no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS, porém, o MMF, mTORi é indicado como tratamento de DECH refratária no PCDT aprovado pela CONITEC ⁵⁶.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do FEC para tratamento de pacientes pós transplantados (célula hematopoéticas) com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica refratários a corticosteroide é baseada em um estudo, com nível de evidência muito baixo.

6. REFERÊNCIAS

- 1- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 May 28];31(3):149–338. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jca.21470>
- 2- Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan;28 Suppl 1:1–37
- 3- Bredeson C, Rumble RB, Varela NP, Kuruvilla J, Kouroukis CT, Committee SCTS. Current oncology. [Internet]. Vol. 21, Current Oncology. Multimed Inc; 2014 [cited 2018 May 28]. 310-325 p. Available from: <http://www.currentoncology.com/index.php/oncology/article/view/1882/1484>
- 4- Socie G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood*. 2009 Nov;114(20):4327–36
- 5- Morris ES, Hill GR. Advances in the understanding of acute graft- versus -host disease. *Br J Haematol*. 2007 Apr;137(1):3–19
- 6- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-Amatched sibling donors. *Transplantation*. 1974 Oct;18(4):295–304.
- 7- Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 1999 Aug;94(4):1465–70.
- 8- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Jun;15(6):825–8
- 9- Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) pros. *Blood*. 2005 Aug;106(4):1495–500.
- 10- McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016 Mar;127(12):1544–50.
- 11- Lee SJ, Kim HT, Ho VT, Cutler C, Alyea EP, Soiffer RJ, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug;38(4):305– 10
- 12- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-Amatched sibling donors. *Transplantation*. 1974 Oct;18(4):295–304.
- 13- Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 1999 Aug;94(4):1465–70.
- 14- Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, Pidala J, Chai X, Martin PJ, et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016 Mar;22(3):449–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879115007077>

- 15- Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, Brunstein CG, MacMillan ML, Bejanyan N, et al. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. *Biol Blood*
- 16- Deeg HJ, Henslee-Downey PJ. Management of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1990 Jul;6(1):1–8
- 17- Atkinson K. Chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1990 Feb;5(2):69– 82.
- 18- Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Feb;21(2):266–74.
- 19- Antin JH, Chen AR, Couriel DR, Ho VT, Nash RA, Weisdorf D. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2004 Oct;10(10):655–68. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879104003982>
- 20- Funke VAM, Moreira MCR, Vigorito AC, Funke VAM, Moreira MCR, Vigorito AC. Acute and chronic Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Assoc Med Bras*. 2016 Oct;62(suppl 1):44–50.
- 21- Cardozo DM, Lieber SR, Marques SBD, Aranha FJ, Vigorito AC, Souza CA de, et al. Association between human leukocyte antigens and graft-versus-host disease occurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(4):219–24.
- 22- Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J, Petropoulou A, et al. SteroidRefractory Acute GVHD: Lack of Long-Term Improved Survival Using New Generation Anticytokine Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Mar;18(3):406–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879111002825>
- 23- Carnevale-Schianca F, Leisenring W, Martin PJ, Furlong T, Schoch G, Anasetti C, et al. Longitudinal Assessment of Morbidity and Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Retrospective Analysis of a Multicenter Phase III Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jun;15(6):749–56.
- 24- Dignan FL, Potter MN, Ethell ME, Taylor M, Lewis L, Brennan J, et al. High readmission rates are associated with a significant economic burden and poor outcome in patients with grade III/IV acute GVHD. *Clin Transplant*. 2013 Jan;27(1):E56–63.
- 25- Poutsika DD, Munson D, Price LL, Chan GW, Snyderman DR. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Feb;46(2):300–7.
- 26- Wood WA, Chai X, Weisdorf D, Martin PJ, Cutler C, Inamoto Y, et al. Comorbidity burden in patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Nov;48(11):1429–36.
- 27- Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Longterm survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011 Jun;29(16):2230–9.
- 28- Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, Petti AR, Van Lint MT, Lamparelli T, et al. Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(3):614–9.
- 29- Proença S de FFS, Machado CM, Coelho R de CFP, Sarquis LMM, Guimarães PRB, Kalinke LP. Quality of life of patients with graft-versus-host disease (GVHD) post-hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Esc Enferm USP*. 50(6):953–60.

- 30- Consolo LCT, Palhares DB, Consolo LZZ. Avaliação da função pulmonar de recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório em diferentes pressões finais expiratórias positivas. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 Sep;78(5):403–8.
- 31- Deeg HJ. How I treat How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007;109(10):4119–26.
- 32- Flowers MED, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Oct;112(7):2667–74.
- 33- Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015 Jan;125(4):606–15.
- 34- Inamoto Y, Flowers MED. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol*. 2011 Nov;18(6):414–20.
- 35- Kröger N. Raising the bar for chronic GVHD trials. *Blood*. 2017 Jul;130(3):241–2.
- 36- Martin PJ, Storer BE, Inamoto Y, Flowers MED, Carpenter PA, Pidala J, et al. An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* [Internet]. 2017;130(3):360–7. Available from: <http://www.bloodjournal.org/lookup/doi/10.1182/blood-2017-03-775767>
- 37- Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood*. 2014 Jul;124(3):363–73.
- 38- Weitz M, Strahm B, Meerpohl JJ, Schmidt M, Bassler D. Extracorporeal photopheresis versus standard treatment for acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Dec 15; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009759.pub3>
- 39- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- 40- Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolanos-Meade J, Carter S, DiFronzo N, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* [Internet]. 2009 Jul 16;114(3):511–7. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2009-03-212290>
- 41- Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, et al. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jul;19(7):1129–33.
- 42- Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, Braun T, Choi SW, Hutchinson RJ, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Feb;111(4):2470–5.
- 43- Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, Shaw BE, Potter MN, Cavenagh J, et al. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroidrefractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2014 May;49(5):704–8
- 44- Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* [Internet]. 2012;158(1):46–61.
- 45- Flowers MED, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Oct;112(7):2667–74

- 46- Amin M. Alousi, Roland Bassett, Julianne Chen, Bethany J Overman, Chitra M. Hosing, Uday R. Popat, Elizabeth J. Shpall, Yago Nieto, Muzaffar H. Qazilbash, Issa F. Khouri, Partow Kebriaei, Sairah Ahmed, Nina Shah, Katayoun Rezvani, Kayo Kondo, Stefan O. Ciurea, Sharon R Hymes, Joyce L Neumann, Jeffrey J. Molldrem, Tamera R Blair, Richard E. Champlin. A Bayesian, Phase II Randomized Trial of Extracorporeal Photopheresis (ECP) Plus Steroids Versus Steroids-Alone in Patients with Newly Diagnosed Acute Graft Vs. Host Disease (GVHD): The Addition of ECP Improves Gvhd Response and the Ability to Taper Steroids Blood Dec 2015, 126 (23) 854;
- 47- Michallet, Mauricette, et al. "Extracorporeal photopheresis for GVHD prophylaxis after reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective multicenter phase 2 study." *Leukemia & lymphoma* 59.2 (2018): 372-380.
- 48- Montedori, A., Bonacini, M. I., Casazza, G., Luchetta, M. L., Duca, P., Cozzolino, F., & Abraha, I. (2011). Modified versus standard intention-to-treat reporting: are there differences in methodological quality, sponsorship, and findings in randomized trials? A cross-sectional study. *Trials*, 12(1), 58.
- 49- Greinix, H. T., van Besien, K., Elmaagacli, A. H., Hillen, U., Grigg, A., Knobler, R., ... & Flowers, M. E. (2011). Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis—results of a crossover randomized study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17(12), 1775-1782.
- 50- Martin PJ, Bachier CR, Klingemann H-G, McCarthy PL, Szabolcs P, Uberti JP, et al. Endpoints for Clinical Trials Testing Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: A Joint Statement. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009;15(7):777–84
- 51- Martin PJ, Storer BE, Inamoto Y, Flowers MED, Carpenter PA, Pidala J, et al. An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*
- 52- Tuon FFB, Lino Florencio K, da Cunha CA, Lopes Rocha JL. Cost-effectiveness of posaconazole in private and public Brazilian hospitals. *Rev Iberoam Micol.* 2018 Apr;35(2):63–7
- 53- Gutman JA, Ross K, Smith C, Myint H, Lee C-K, Salit R, et al. Chronic graft versus host disease burden and late transplant complications are lower following adult double cord blood versus matched unrelated donor peripheral blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Dec;51(12):1588–93
- 54- Okumura LM, Riveros BS, Gomes-Da-Silva MM, Veroneze I. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. *Brazilian J Infect Dis.* 2016;20(3):255– 61
- 55- Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, Braun T, Choi SW, Hutchinson RJ, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2008 Feb;111(4):2470–5
- 56- PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS– Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea, 2016. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/PCDT_Imunossupressao_TransplanteMedulaOssea_CP2016.pdf
- 57- Registro Brasileiro de Transplantes Estatística de Transplantes [Internet]. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0>
- 58- Funke, V. A., Moreira, M. C. R., & Vigorito, A. C. (2016). Acute and chronic Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62, 44-50.
- 59- Garnica, Marcia, et al. "Recomendações no manejo das complicações infecciosas no transplante de células-tronco hematopoéticas." *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 32 (2010): 140-162.

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: SISTEMA INTEGRADO DE FOTOFÉRESE para PACIENTES PÓS TRANSPLANTADOS (CÉLULA HEMATOPOIÉTICAS) COM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH) AGUDA E CRÔNICA REFRATÁRIOS A CORTICOSTEROIDE

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				2
Autores	2	Identifica os autores.	x				2
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				3
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				12
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				12
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				14

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				33
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	x				33
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		33/ Apêndice 2
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		x			-
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				33
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				33
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				33
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				33
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				32
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				32

	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				37
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		x			-
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				35 e tabela 10.
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			x		40-44
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).			x		40-44
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		52-53
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			x		52-53
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			-
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			-

Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			-
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.			x		

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
7.2	Parcial	O proponente não utilizou sinônimos e utilizou comparadores. É recomendado não utilizar os itens C e O para garantir uma estratégia mais sensível.
7.3	Não	O proponente não indicou a data que a estratégia foi realizada.
8.6	Não	O proponente não apresentou os estudos excluídos.
9.3	Parcial	O proponente apresentou os resultados provenientes da metanálise realizada por ele mesmo, entretanto os estudos utilizados não comparam diretamente a tecnologia de interesse ou utilizaram comparadores para o tratamento de primeira linha e não refratário (doença de interesse).
9.4	Parcial	O proponente apresentou os resultados provenientes da metanálise realizada por ele mesmo, entretanto os estudos utilizados não comparam diretamente a tecnologia de interesse ou utilizaram comparadores para o tratamento de primeira linha e não refratário (doença de interesse).
10	Parcial	O proponente não apresenta o item discussão, apenas aponta os resultados de forma discorrida.

11	Parcial	O proponente apresenta as conclusões, porém para a recomendação utiliza as recomendações de agências de ATS e guideline. Para os resultados do desfecho mortalidade e toxicidade, o proponente apresentou resultados provenientes das metanálises, entretanto, eram metanálises de coorte sem comparador.
12	Não	O proponente apresenta as conclusões, porém para a recomendação utiliza as recomendações de agências de ATS e guideline. Para os resultados do desfecho mortalidade e toxicidade, o proponente apresentou resultados provenientes das metanálises, entretanto, eram metanálises de coorte sem comparador.
13	Não	O proponente não faz recomendações para ações futuras.
14	Não	O proponente não indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.
15	Parcial	O proponente aponta algumas referências no texto, entretanto muitas delas não foram encontradas no item referência.

(inserir outras linhas se necessário)

ANEXO II – Estratégia de busca

MEDLINE

#1 "Graft vs Host Disease"[Mesh] OR (Graft-Versus-Host Disease) OR (Disease, Graft-Versus-Host) OR (Diseases, Graft-Versus-Host) OR (Graft Versus Host Disease) OR (Graft-Versus-Host Diseases) OR (Runt Disease) OR (Disease, Runt) OR (Graft-vs-Host Disease) OR (Disease, Graft-vs-Host) OR (Diseases, Graft-vs-Host) OR (Graft-vs-Host Diseases) OR (Homologous Wasting Disease) OR (Disease, Homologous Wasting)

#2 "Photopheresis"[Mesh] OR (Extracorporeal Photopheresis) OR (Photopheresis, Extracorporeal) OR (Extracorporeal Photochemotherapy) OR (Extracorporeal Photochemotherapies) OR (Photochemotherapies, Extracorporeal) OR (Photochemotherapy, Extracorporeal)

#3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

#4 #1 AND #2 AND #3 Total : 255

CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Graft vs Host Disease] explode all trees

#2 "Disease, Graft-vs-Host" OR "Graft-vs-Host Disease" OR "Graft Versus Host Disease" OR "Disease, Runt" OR "Graft-Versus-Host Disease" OR "Graft-vs-Host Diseases" OR "Graft-Versus-Host Diseases" OR "Diseases, Graft-Versus-Host" OR "Disease, Graft-Versus-Host" OR "Diseases, Graft-vs-Host" OR "Disease, Homologous Wasting" OR "Runt Disease" OR "Homologous Wasting Disease"

#3 #1 AND #2

#4 MeSH descriptor: [Photopheresis] explode all trees

#5 "Extracorporeal Photopheresis" OR "Photochemotherapy, Extracorporeal" OR "Extracorporeal Photochemotherapy" OR "Photopheresis, Extracorporeal" OR "Photochemotherapies, Extracorporeal" OR "Extracorporeal Photochemotherapies"

#6 #4 AND #5

#7 #3 AND #6 Total 4

LILACS

#1 MH:"Doença Enxerto-Hospedeiro" OR "Doença de Perda" OR "Doença do Definhamento Homólogo" OR MH:C20.452\$

#2 MH:"Fotoferese" OR "Fotoferese Extracorpórea" OR "Fotoquimioterapia Extracorpórea" OR "E02.774.945.500.500\$" OR "E04.292.762\$"

#3 #1 AND #2 Total 4

Clinicaltrials.gov

#1 Graft vs Host Disease

#2 Photopheresis

#3 #1 AND #2 total :34

Epistemonikos

Graft vs Host Disease AND Photopheresis

Total: 0

ANEXO III – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
<p>Flower et.al, 2016 (clinicaltrial.gov: NCT00054613)</p> <p>Ensaio clínico randomizado multicêntrico fase 2 financiado pelo fabricante. (n=95)</p>	<p>Pacientes que desenvolveram DECHc com manifestações cutâneas histologicamente confirmada. Todos os pacientes tinha DECHc refratária a corticosteroides</p> <p>Duração: 12 -24 semanas.</p>	<p>Grupo FEC FEC+ terapia padrão (n=48) FEC-3x/semana – primeira semana 2x/semana em dias consecutivos durante a 2ª semana até completar 12 semanas. X Grupo controle terapia padrão (n=47)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestações cutâneas avaliadas pelo score TSS; • Taxa de resposta cutânea ao tratamento com FEC e poupadores de esteróides • Taxa de resposta órgãos extracutâneos • Qualidade de vida • Segurança • Mortalidade 	<p><u>Resposta cutânea avaliada pelo score cutâneo TSS</u> -14,5% (FEC grupo) vs -8,5 (controle grupo) p=0,48</p> <p><u>Resposta cutânea ao tratamento com ECP e poupadores de esteróides</u></p> <p>- >50% redução da dose corticoide 12 semanas 25% pacientes (FEC grupo) vs 12,8% pacientes (controle grupo) p=0,13</p> <p>- >50% redução da dose corticoide 24 semanas 39.6% pacientes (FEC grupo) vs não estimado (controle grupo)</p> <p>- > 50% redução da dose corticoide e 25% de melhora na TSS score 12 semanas 8,3% pacientes (FEC grupo) vs nenhum (controle grupo) p=0,04</p> <p>- > 50% redução da dose corticoide e 25% de melhora na TSS score 24 semanas 22.9% pacientes (FEC grupo) vs não estimado (controle grupo)</p> <p>>50% redução da dose corticoide e dose final corticoide 12 semanas 20,8% pacientes (FEC grupo) vs 6,4% pacientes (controle grupo) p=0,04</p>	<p>Muito baixo*</p> <p>Muito baixo*</p>

cGVHD : Doença do enxerto contra hospedeiro crônica/ FEC: fotoferese extracorpórea / score TSS : score cutâneo total/ terapia padrão: uso de imunossupressores convencionais // GRADE: *rebaixamento por limitação metodológica;

Avaliação do risco de viés do estudo Flowers,2008 ⁴⁵

Randomização: Baixo risco de viés. Os participantes foram randomizados de forma estratificada, por meio de sistema automatizado.

Sigilo de alocação: Risco de viés incerto. Métodos para garantir o sigilo de alocação não foram apresentados

Mascaramento de equipe e participantes: Alto risco de viés para todos os desfechos abaixo. O FEC é um tratamento invasivo que dura aproximadamente 3 horas e um braço “sham” foi considerado antiético, assim, não ocorreu o mascaramento da intervenção para o desconhecimento da equipe/participantes envolvida no protocolo do estudo a respeito do tipo de tratamento utilizado.

- Resposta cutânea avaliada pelo score cutâneo TSS
- Resposta cutânea ao tratamento com ECP e poupadores de esteróides
- Resposta em órgãos extracutâneos envolvidos no DECHc (melhora)
- Qualidade de vida
- Segurança

Mascaramento de avaliadores de desfechos: Alto risco de viés para todos os desfechos abaixo. O FEC é um tratamento invasivo que dura aproximadamente 3 horas e um braço “sham” foi considerado antiético, assim, não ocorreu o mascaramento da intervenção para o desconhecimento da equipe/participantes envolvida no protocolo do estudo a respeito do tipo de tratamento utilizado.

- Resposta cutânea avaliada pelo score cutâneo TSS
- Resposta cutânea ao tratamento com ECP e poupadores de esteróides
- Resposta em órgãos extracutâneos envolvidos no DECHc (melhora)
- Qualidade de vida
- Segurança

Dados faltantes:

- Resposta cutânea avaliada pelo score cutâneo TSS. Risco incerto. Foi utilizada análise modificada de intensão de tratamento (m ITT) compreendido como apenas a inclusão dos pacientes que tiveram pelo menos 1 TSS pós-linha de base. (ou seja, não foi incluso todos os pacientes nas análises).
- Resposta cutânea ao tratamento com ECP e poupadores de esteróides. Risco incerto. Foi utilizada análise modificada de intensão de tratamento (m ITT) compreendido como apenas a inclusão dos pacientes que tiveram pelo menos 1 TSS pós-linha de base. (ou seja, não foi incluso todos os pacientes nas análises).
- Resposta em órgãos extracutâneos envolvidos no DECHc (melhora). Risco incerto. Foi utilizada análise modificada de intensão de tratamento (m ITT) compreendido como apenas a inclusão dos pacientes que tiveram pelo menos 1 TSS pós-linha de base. (ou seja, não foi incluso todos os pacientes nas análises).
- Qualidade de vida. Risco incerto. Foi utilizada análise modificada de intensão de tratamento (m ITT) compreendido como apenas a inclusão dos pacientes que tiveram pelo menos 1 TSS pós-linha de base. (ou seja, não foi incluso todos os pacientes nas análises).
- Segurança. Risco incerto. Foi utilizada análise modificada de intensão de tratamento (m ITT) compreendido como apenas a inclusão dos pacientes que tiveram pelo menos 1 TSS pós-linha de base. (ou seja, não foi incluso todos os pacientes nas análises).

Relato seletivo de desfecho: Risco incerto. O cadastro no clinicaltrials.gov (NCT00054613) não está completo. Não há relato dos desfechos utilizados, apenas dados gerais e critérios de inclusão e exclusão.

Outras fontes de viés: Risco incerto. Este estudo foi financiado pelo patrocinador. Além de ter usado análise de modificada de intensão de tratamento. Muitos autores a relaciona com estudos associados a potenciais conflitos de interesses por serem mais propensos a realizar exclusões de pacientes pós-randomização.⁴⁸

Anexo IV : Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: SISTEMA INTEGRADO DE FOTOFÉRESE para PACIENTES PÓS TRANSPLANTADOS (CÉLULA HEMATOPOIÉTICAS) COM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH) AGUDA E CRÔNICA REFRATÁRIOS A CORTICOSTEROIDE

Seção/Item	Item nº	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				58
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				2
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				58
Antecedentes objetivos e	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				57

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				58
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				61
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				58
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				60
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				58
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				59
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				59

Mensuração e avaliação dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.	x				60,66
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				61
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				59,63
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	x				62-64

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				62
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				65-66
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				67
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				71
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				2,3
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				78-87

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, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epid.e Serv. de Saúde*. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
6	Não	O proponente não indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.
21	Não	O proponente não sumariza os achados-chave do estudo. Não há item discussão e não às conclusões alcançadas são apenas apontadas nos resultados, como os valores achados na análise. Não discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo V: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: SISTEMA INTEGRADO DE FOTOFÉRESE para PACIENTES PÓS TRANSPLANTADOS (CÉLULA HEMATOPOIÉTICAS) COM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH) AGUDA E CRÔNICA REFRATÁRIOS A CORTICOSTEROIDE

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				73
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				73
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				73
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				75
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				75
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				74-75

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.			x		74-75
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.			x		74-75
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	-
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	-
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				73-74
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				76
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				76

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				76
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).			x		61
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				73
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.		x			-
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.		x			-
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		76,77
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				3
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				87

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
7	Parcial	O proponente não descreve o cenário de referência, apenas o diferencia na tabela 19 e 20 do documento.
8	Parcial	O proponente não descreve o cenário de alternativo, apenas o diferencia na tabela 19 e 20 do documento
18	Parcial	O proponente não descreve como realizou os ajustes econômicos, apenas que converteu para a realidade do contexto brasileiro.
20	Não	O proponente não apresenta o impacto orçamentário por cenário. Apresenta tabela com o valor do impacto orçamentário por ano, sem apresentação dos cenários.
21	Não	O proponente não apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre o cenário alternativo. Apresenta tabela com o valor do impacto orçamentário por ano, sem apresentação dos cenários.
22	parcial	O proponente não apresenta as limitações da análise, apenas as considerações finais.

(inserir outras linhas se necessário)

