

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CICLO 2019/2020

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	113	
Classificação	Ordinária	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Quantificação de TRECs e KRECs	
Indicação de uso	Rastreamento neonatal para imunodeficiência combinada grave (SCID) e agamaglobulinemia	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Procedimento diagnóstico/terapêutico	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
37435.16iLEuMGlcBPI	9708459	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

A proposta trata da incorporação do teste de quantificação de TRECKs e KRECs para o diagnóstico da Síndrome da Imunodeficiência Severa Combinada Grave (SCID) e da Agamaglobulinemia.

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

Síndrome da Imunodeficiência Severa Combinada Grave.

A SCID compreende um grupo heterogêneo de doenças que possuem como característica comum o comprometimento no desenvolvimento e função dos linfócitos T, B e em alguns casos das células *natural killer* (NK).

Múltiplos defeitos genéticos em mais de 30 genes podem causar a SCID e conseqüentemente a linfopenia de forma que existem diferentes mecanismos fisiopatológicos que causam ausência ou disfunção das células T, dependendo do defeito genético acometido. O problema pode afetar o desenvolvimento das duas linhagens de células imunológicas, "T" e "B", apenas as "T" mas com disfunção secundária da linhagem "B".

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

A SCID é considerada uma emergência pediátrica pois se não for identificada precocemente, os especialistas preconizam o intervalo máximo de 4-6 meses de idade para diagnóstico pois as taxas de mortalidade são elevadas devido à perda de anticorpos maternos protetores após esse período. Entretanto, a sobrevivência é maior que 90% se o diagnóstico for realizado dentro desse período e o paciente ainda estiver assintomático.

A incidência de SCID estimada foi de aproximadamente 1: 58.000 nascidos vivos em 2014.

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

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

O tratamento mais indicado para SCID é o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) com taxa de sobrevivência que varia de 65 a 90%, sendo influenciada por fatores como tipo de doador (irmãos compatíveis são mais recomendados), idade em que ocorreu a transplantação, tipo de SCID e presença de doenças pré-existentes.

Agamaglobulinemia.

Agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia é uma imunodeficiência primária caracterizada pela ausência ou baixa concentração de anticorpos devido à perda de linfócitos B no sangue. Conforme a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), são caracterizadas hipogamaglobulinemias não familiar e a hipogamaglobulinemia transitória da infância. Outra forma, diferente da CID, de detalhar a doença é a classificação como agamaglobulinemia ligadas ao X ou XLA, relacionadas à deficiência do hormônio do crescimento, e a agamaglobulinemia autossômica recessiva.

Devido à fragilidade do sistema imunológico, em especial das células B que ocorrem nessa doença, os indivíduos estão mais sujeitos a desenvolverem diversas infecções. São relatadas infecções pela família dos enterovírus, poliomyelitis vírus e echovirus que causam a dermatomiosite além de distúrbios gastrointestinais e doenças crônicas do pulmão. O tempo para o diagnóstico definitivo varia de 2,5 a 5 anos.

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

A incidência e prevalência da agamaglobulinemia ligada ao X varia consideravelmente entre 1 para 190.000 nascidos vivos com uma frequência de 1 para 100.000 meninos, e prevalência estimada de 1 a 9 por 100.000.

O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 6 ou 7 anos e o início dos sintomas aparecem na infância ou durante a segunda ou terceira década de vida.

A terapia de reposição de gamaglobulina intravenosa ou subcutânea é o tratamento preconizado da agamaglobulinemia. A aplicação da imunoglobulina Ig humana é feita por via intramuscular, intravenosa e subcutânea a cada 21 dias, em ambiente ambulatorial para monitorização do paciente quanto à ocorrência de reações adversas tais como calafrios, sintomas gripais, taquicardia, entre outros. Para alguns pacientes é necessária também a introdução de antimicrobianos como medida profilática. Relato de caso de pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X que se submeteram ao transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) tem mostrado resultados promissores. A sobrevivência de pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X é de até 10 anos de vida, devido às complicações pulmonares, sepses ou meningite.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

A metodologia empregada para a quantificação de TREC e KREC é realizada pela reação em cadeia da polimerase (PCR) ou por kits comerciais.

A quantificação de TREC e KREC pode ser feita por PCR em tempo real a partir de amostras coletadas em papel filtro, como o cartão de Guthrie. A partir daí ocorrerá a amplificação do DNA e posterior determinação das concentrações finais dos primers para TREC e KREC. A amplificação concomitante de beta actina para amostras com valores abaixo do limite de corte estabelecido para TREC e KREC é utilizada como controle.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Um único estudo foi incluído para análise das evidências, o de Amatuni et al, 2019 por ser o único que apresentou os desfechos de sobrevida pós transplante na população triada. O estudo foi uma coorte com risco de viés muito grave e qualidade global da evidência muito baixa pois os desfechos relacionados à sobrevida foram mencionados sem análise estatística. Apenas as alterações de TREC foram avaliadas como triagem de recém-nascidos para SCID.

Nesta pesquisa, foram triados 3.252.156 recém nascidos em um período de 2010 a 2017, encontrando 562 (1 de 5.800 nascimentos totais) pacientes com resultados anormais para TREC que posteriormente fizeram a fenotipagem por citometria de fluxo. Apesar de 9% da população corresponder a recém nascidos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) aproximadamente metade dos resultados positivos de TREC foram provenientes dessa população, porém a proporção de casos confirmados de SCID foram os mesmos entre os recém nascidos das enfermarias. Foram também identificados 162 casos de linfopenias não SCID e caracterizadas como síndromes congênitas (72 casos), incluindo anormalidades multisistêmicas, gene único não SCID, imunodeficiências primárias. Dos 50 casos identificados de SCID, 49 infantes foram imediatamente internados para realização de transplante de medula óssea, resultando em 46 sobreviventes (94%).

Existem poucos estudos relacionados à quantificação de KREC para caracterização de agamaglobulinemias e nenhum deles atendeu ao PICO proposto.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma avaliação econômica de tipo custo-benefício da introdução do rastreamento para imunodeficiências primárias e agamaglobulinemias em recém-nascidos submetidos a programas de rastreamento neonatal para condições congênitas. O estudo foi realizado na perspectiva da saúde suplementar, com horizonte temporal de cinco anos, taxa de desconto de 5% e, como comparador, o cenário sem rastreamento. Os desfechos considerados foram: rastreamento, transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) precoce, TCTH tardio, diagnóstico tardio, TCTH não rastreado, taxa de sobrevida para TCTH precoce e tardio. O modelo analítico foi o de árvore de decisão e os custos foram provenientes da literatura e do fornecedor do teste. Como resultado, o proponente indica o custo incremental de R\$ 84,00 por paciente rastreado.

Em análise crítica, os pareceristas externos apontaram que a análise econômica apresentada pelo proponente não tem embasamento válido e consistente para ser usada em uma tomada de decisão. Várias deficiências no modelo o caracterizam como uma avaliação econômica incompleta, dentre elas:

- foi realizada uma comparação simples de custos entre estratégias com efetividades presumivelmente distintas, o que impede que a análise seja caracterizada como custo-minimização;
- quanto aos desfechos, apesar de relevantes e finalísticos, não foram descritos e valorados os eventos relativos à efetividade dos tratamentos de transplante precoce com o rastreamento para SCID e agamaglobulinemias se comparado às complicações quando a terapia é realizada tardiamente;
- os valores atribuídos aos custos dos transplantes precoce e tardio referenciados pelo proponente têm fonte inadequada - estudo com pacientes adultos com média de idade de 42 anos, obviamente não tratados para SCID ou agamaglobulinemias.

Quanto à avaliação de impacto orçamentário da incorporação da quantificação de TREC e KREC para rastreamento neonatal para Síndrome da Imunodeficiência Severa Combinada (SCID) e agamaglobulinemia, foi realizada pelos proponentes em comparação ao não rastreamento. Contudo, em análise crítica, os pareceristas apontaram limitações tais como:

- foi descrita a incidência de 1,7 de SCID em 100 mil nascidos vivos, porém não foi mencionada a incidência de agamaglobulinemia, fundamental para análise do impacto orçamentário, que é estimada em 1/ 100 mil nascidos vivos;

- os custos de suporte pós tratamento com administração de imunoglobulina intravenosa, os relativos à procura de doador para o TCTH, bem como os testes confirmatórios não foram descritos na proposta do demandante;
- a taxa de 10% de TCTH em pacientes não rastreados que foi citada pelo proponente, não foi utilizada nos cálculos de impacto orçamentário.

Assim, os pareceristas recalcularam o impacto orçamentário do rastreamento neonatal, em comparação ao cenário base de não rastreamento, incluindo a revisão dos custos, incluindo dados de acompanhamento pós transplante (precoce e tardio) em pacientes com diagnóstico de SCID, com base em publicação atualizada e com valores convertidos do euro. Também foram inseridos os custos relacionados à terapia de reposição de imunoglobulina, como ferramenta terapêutica para os pacientes diagnosticados com agamaglobulinemias, tendo como fonte a tabela CMED. Assim, mantida a população elegível na saúde suplementar de 700.813 pacientes em média a cada ano, calculada pelo proponente pelo método epidemiológico, e o market share que variou de 10% a 100% em cinco anos, os pareceristas chegaram ao impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 731,3 milhões, o que corresponde à média anual de R\$ 146,3 milhões.

CAPACIDADE INSTALADA

Existente. O exame já é oferecido de forma particular. Entende-se que os laboratórios que executam a técnica de amplificação de DNA por PCR, quantitativo PCR em tempo real– biologia molecular possuem a capacidade de realização do teste.

ANÁLISE TÉCNICA

A análise das evidências se baseou em um único estudo tipo coorte que apresentou resultados promissores com a utilização do screening de TRECs para diagnóstico neonatal da SCID e realização de transplante subsequente resultando em sobrevida expressiva dos pacientes.

Observa-se que os estudos de acurácia foram de baixa qualidade metodológica, o que pode ocorrer para métodos diagnósticos, principalmente quando não existe outra tecnologia comparadora. No entanto, estudos observacionais e farmacoeconômicos já demonstraram que a sobrevida ao transplante é maior quando ocorre a detecção das imunodeficiências primárias antes dos 3 meses de idade em relação a outros períodos já considerados.

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

Existem poucos estudos relacionados à quantificação de KREC para caracterização de agamaglobulinemias e nenhum deles atendeu ao PICO proposto não sendo possível avaliar a tecnologia.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 1ª RT

Data: 04/11/2019

Vídeo Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=JefWed3-ZN4&list=PLiEVRl51iPY9RZIXG9cNZLOPP0744NNaa&index=3&t=8s>

O proponente fez uma descrição do problema de saúde, as imunodeficiências primárias, grupo de doenças graves que podem ocasionar complicações e em geral levam ao óbito, gerando elevada sinistralidade. Apresentou a tecnologia proposta e explicou que o benefício mais pronunciado do rastreamento neonatal é a implementação do tratamento precoce. Na revisão da literatura foram incluídos 12 estudos, sendo uma revisão sistemática e 11 estudos isolados, foi informado que o teste para quantificação de TRECs e KRECs possui sólido corpo de evidências, alta sensibilidade (100%) na detecção de linfopenias de células T e B (características desejáveis para um teste de triagem/rastreamento) e especificidade alta na maioria dos estudos, com alguma variabilidade decorrente da presença de falsos positivos. A análise econômica mostrou um custo incremental por pacientes

rastreado de R\$ 84,00; e um impacto orçamentário incremental acumulado de aproximadamente R\$ 159 milhões ao final de 5 anos.

O representante do Unimed Brasil fez apontamentos com relação a aspectos metodológicos dos estudos selecionados, criticou a variabilidade das taxas de falsos positivos apresentadas e a ausência da informação sobre os falsos positivos em alguns estudos. Argumentou que não houve seguimento dos recém-nascidos para o quadro de imunodeficiência para comprovar a sensibilidade do teste, tendo sido calculada a sensibilidade estimada. Acrescentou que recém-nascidos prematuros ou gravemente doentes por quaisquer causas também apresentam dosagens baixas de TRECs, e que algumas doenças e síndromes detectadas pelo rastreamento não são curáveis. Apontou que a imunização com BCG, prática recomendada pelo Ministério da Saúde (MS), pode levar à infecção disseminada tornando o rastreamento com TRECs tardio e inefetivo. Por fim, a representante alegou que as críticas apontadas impactam diretamente nos cálculos realizados na análise econômica. Seria necessário incluir nos parâmetros de cálculo a taxa de falsos positivos e os custos com tratamentos aplicados na realidade brasileira. O proponente explicou que não há necessidade de seguimento de pacientes por se tratar de um teste de rastreamento, onde uma vez quantificada baixa dosagem do marcador é realizado um teste de confirmação. Alegou que o índice de re-teste é de 0,01%, de modo que não há incidência de falsos positivos. Acrescentou que nas doenças incuráveis detectadas pelo teste, o benefício é a melhor orientação com relação aos cuidados. Com relação a interferência da vacinação BCG no rastreamento com TRECs, o proponente alegou que seria um desafio único para o país, já que nos demais países onde a tecnologia é utilizada não há programa de vacinação BCG. A representante da Fenasaúde considera um risco grande interferir no programa de vacinação BCG, devido a tecnologia proposta. Acrescentou ainda que o rastreamento, quando bem sucedido enseja realização de transplante, e que não há centros habilitados em determinadas regiões do país.

O proponente acredita que há espaço no programa de vacinação do MS para compatibilização com o rastreamento.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Não recomendar a incorporação do procedimento QUANTIFICAÇÃO DE TRECS E KRECS para o rastreamento neonatal para imunodeficiência combinada grave (SCID) e agamaglobulinemia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

DOCUMENTOS VINCULADOS

Parecer Técnico Científico Referente à Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Quantificação de TREC e KREC para rastreamento Neonatal na identificação da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) e Agamaglobulinemia. Brasília/DF. Julho 2020.