

Imunossupressores pós transplante de Médula Óssea

Novembro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	1
2. INTRODUÇÃO	3
3. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS	8
3.1 Tacrolimo.....	8
3.2 Introdução dos inibidores da rapamicina (mammalian target of rapamycin inhibitors, mTOR), Sirolimo	9
4. OBJETIVOS/ QUESTÕES CENTRAIS	10
5. MÉTODOS.....	10
6. RESULTADOS	12
6.1 Efeito das Terapias Convencionais, com Ciclosporina: resultados da experiência no Registro da SBTMO, HC-UNICAMP e da Coorte Multicêntrica Publicada	13
6.2 Efeito do Tacrolimo	19
6.2.1. Mortalidade.....	19
6.2.2. Eventos de «Doenças do Enxerto Contra o Hospedeiro»	20
6.3. Efeito dos Micofenolatos	22
6.4. Efeito dos Inibidores mTOR.....	25
6.5. Em Resumo.....	30
7. ANÁLISE DOS GASTOS NA PRÁTICA.....	30
8. CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO POTENCIAL	34
8.1 CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO POTENCIAL DO TACROLIMO	35
8.2. IMPACTO POTENCIAL DO USO DE Micofenolatos NO TCTH ALOGÊNICO	37
8.3. POTENCIAL de IMPACTO do USO de mTORs no TCTH ALOGÊNICO	38
9. MODELO PARA ANÁLISE DE TCTHs	39
10. LIMITAÇÕES.....	41
11. CONCLUSÕES.....	42
12. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	42
ANEXO I – Estudos sobre profilaxia em TCTHS	43
ANEXO II – Estudos sobre tratamento de Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa):	50



ANEXO III – Estudos sobre tratamento de Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc):.....	53
ANEXO IV - Tabela do Sistema Único de Saúde – Procedimentos Hospitalares Principais e Compatíveis em Transplantes de Medula Óssea, SIH/TMO	55
ANEXO V - Transplantes de Medula Óssea, SIH/TMO - Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil	62
ANEXO VI - Memória de cálculo: Ressarcimento médio por Procedimento = Valor aprovado/ Qtd. apresentada Produção Ambulatorial do SUS relativas ao programa de transplantes - Brasil	66
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Tacrolimo, Micofenolato de mofetila ou sódico e Sirolimo

Indicação: Imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratárias, no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas.

Demandante: Secretaria de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde/SCTIE/MS.

Contexto: Os transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas salvam mais de 600 vidas por ano reembolsadas pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, SUS. Entretanto, embora todos imunossupressores estejam regularmente disponibilizados durante a admissão hospitalar, apenas uma gama restrita de estão disponíveis quando os pacientes saem de alta hospitalar. Quase a metade deles apresenta episódios de doença do enxerto contra o hospedeiro que pode não responder aos tratamentos disponíveis no nível ambulatorial pelo SUS. Estima-se que cerca de 300 transplantados por ano poderão ser beneficiados mediante resgate com alternativas terapêuticas.

Perguntas: A incorporação de alternativas terapêuticas no nível ambulatorial para a profilaxia e manutenção da imunossupressão em pacientes com transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, tais como tacrolimo e sirolimo, podem auxiliar a resgatar e diminuir a ocorrência ou gravidade de episódios da doença do enxerto contra o hospedeiro refratária, e eventos adversos graves, a qual impacto orçamentário para o SUS?

Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise dos gastos atuais, expressados no ressarcimento para os procedimentos “tratamento de intercorrência pós transplante” e potenciais, de acordo com a probabilidade de ocorrência de eventos de complicações com a adoção das alternativas terapêuticas, tacrolimo, micofenolatos e sirolimo, permitiu estimar que o gasto do SUS pode ser elevado em cerca de R\$ 06 milhões por ano nos ressarcimentos totais anuais do programa de seguimento para os 1.000 potenciais pacientes prevalentes no último triênio.

Conclusão: O uso das alternativas terapêuticas varia com a tolerância dos pacientes e também podem causar eventos adversos. Por isto, observa-se uma dinâmica de trocas entre as alternativas visando evitar e superar os episódios da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratários. Embora a síntese da literatura não mostre taxa diferente de mortalidade entre os



esquemas alternativos, cerca de 300 a 500 transplantados poderiam ser mantidos com alternativas e apresentar menores taxas de morbidade.

Decisão: Na 51ª Reunião da CONITEC realizada nos dias 30 de novembro e 1 de dezembro de 2016, os membros presentes deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos medicamentos para imunossupressão em Transplante de Médula Óssea.



2. INTRODUÇÃO

Os transplantes figuram entre as terapias mais dispendiosas acessíveis universalmente a toda população brasileira, reembolsadas pelo sistema público de saúde do Brasil, o SUS. Frente à responsabilidade fiscal no uso dos recursos públicos e à crítica auto-limitação, devido à escassa disponibilidade de doadores, os transplantes se tornam ainda mais “preciosos”, justificando esforços e a busca de novas estratégias para proteger, melhorar e aumentar a sua sobrevida.

O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas – TCTH (denominado genericamente de transplante de medula óssea) é um tipo de tratamento proposto, em sua maioria, para algumas doenças que afetam as células do sangue. Consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição da hematopoese.

O transplante pode ser autogênico; quando a medula ou as células precursoras de medula óssea provêm do próprio indivíduo transplantado (receptor), ou alogênico; quando as células provêm de outro indivíduo (doador). O transplante também pode ser feito a partir de células precursoras de medula óssea obtidas do sangue circulante de um doador, do sangue de cordão umbilical ou da própria medula óssea, retirada por meio de punção aspirativa.

O transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico é utilizado como terapia curativa para um grande número de doenças hematológicas ou não, de natureza maligna ou benigna. Em sua maioria, entretanto, os TCTH alogênicos estão indicados em doenças hematológicas malignas (leucemias, linfomas) ou que tenham comportamento maligno (como leucemias, linfomas) ou não malignas (como anemias hereditárias, anemia aplástica grave, anemia falciforme, talassemias e imunodeficiências primárias).

Desde a inclusão dos TCTH nos regulamentos do Ministério da Saúde, e seguindo a tendência natural de atualização das normas existentes, o grupo de doenças tratáveis com TCTH vem sendo intensamente debatido à luz dos novos conhecimentos adquiridos e sua ampliação ocorreu com a publicação de três portarias ministeriais, a partir do ano de 2000, que atualizaram o antigo regulamento técnico específico para os TCTH, definido na portaria GM nº 1.217/99 (portarias GM nº 1.316/2000, 2.480/2004 e 931/2006), incluindo a indicação de TCTH em doenças como Linfomas Não-Hodgkin, Talassemia Major, Síndrome Mielodisplásica, Imunodeficiências primárias, entre outras.



Nas doenças malignas, o sistema imunológico do doador reconhece células tumorais residuais como “estranhas” do ponto de vista imune e é capaz de erradicá-las do organismo, configurando o que se descreve como efeito do “enxerto *versus* tumor” (EVT)¹. Dessa forma, o TCTH é considerado uma forma eficaz de imunoterapia no tratamento das neoplasias humanas.

Mais de 20.000 TCTH são realizados anualmente em diversos centros mundiais, primariamente para tratamento das neoplasias hematológicas. Modificações nos esquemas terapêuticos e de tratamento de suporte implementados nas décadas passadas foram capazes de reduzir a mortalidade pós transplante não relacionada à recaída da doença maligna (TRM)². Essas abordagens aumentaram significativamente a sobrevida global pós TCTH. Paralelamente a prática clínica do TCTH evoluiu de um contexto onde eram utilizados principalmente doadores HLA idênticos e aparentados com esquemas citoredutores e mieloablativos, predominante há 20 anos, para um cenário atual bem mais complexo e diversificado.

A introdução de fontes alternativas de células progenitoras como sangue periférico, cordão umbilical, doadores haploidênticos e regimes de condicionamento de toxicidade reduzida (não mieloablativos) contribuíram para essa mudança. Apesar desse novo cenário, a presença do efeito EVT permanece como um fator determinante para a erradicação da doença maligna e maior sobrevida livre de recaída em longo prazo.

Infelizmente, parte das células imunocompetentes do doador, responsáveis pelo EVT, também reconhecem como “estranhas” células dos diferentes sistemas orgânicos e tecidos do receptor (exemplo: pele, fígado), gerando desordens multissistêmicas denominadas «Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro» Aguda e Crônica (DECHa e DECHc). Ambas as manifestações representam atualmente umas das principais barreiras para a utilização mais eficiente e bem sucedida dessa modalidade de terapia celular e contribuem significativamente para a mortalidade relacionada ao TCTH.

Recentemente foi publicada uma comparação entre os principais desfechos e resultados do TCTH em diferentes períodos de tempo (1993-1997 e 2003-2007)³. Considerando todas as indicações para transplante, 70% dos pacientes da coorte mais recente evoluíram com a forma mais grave de DECHa (grau II-IV) em comparação com 77% no grupo do primeiro período, o que expressa a alta incidência dessa complicação sem melhora significativa nas últimas décadas mediante o uso dos imunossuppressores convencionais. Os dados publicados, quanto à incidência e gravidade da DECHc, são mais heterogêneos, mas estima-se que 60 a 80% dos



sobreviventes após longo prazo do TCTH podem apresentar algum grau de atividade da doença com indicação de terapia imunossupressora por longos períodos pós transplante⁴.

Avanços, entretanto, foram possíveis com esquemas profiláticos e de condicionamento. A DECH é uma causa importante de morbidade e mortalidade após o TCTH alogênico. A DECHa moderada (grau II) ou grave (grau III-IV) está associada com o aumento da morbidade e, por sua vez, a manifestação grave com a diminuição da sobrevida. Outro ponto de destaque é a possibilidade de não resposta ao tratamento da DECH no momento da sua apresentação. São estes os motivos que justificam a profilaxia. Sem a profilaxia, a incidência da DECHa, clinicamente significativa, pode variar entre 70 a 100%, a depender do grau de incompatibilidade do HLA e do tipo de transplante⁵.

A profilaxia da DECHa tem como foco principal a imunossupressão das células do doador. Não existe um regime (e intensidade) padrão. O condicionamento mieloablativo que inicia a imunoprofilaxia pode ser menos ou mais intenso, entretanto, é necessário consistentemente para todos os pacientes que recebem transplantes alogênicos de doadores aparentados ou não (Figura 1). A escolha deve ser baseada considerando a doença de base, o grau de incompatibilidade do HLA, o regime de condicionamento e as características do paciente⁶.

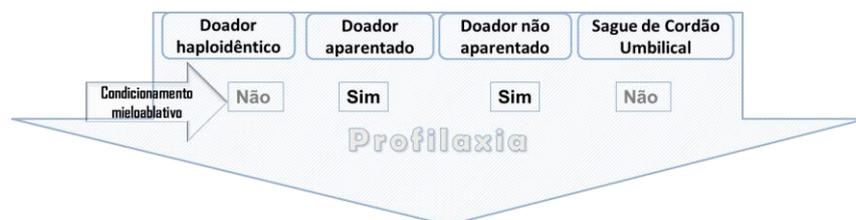


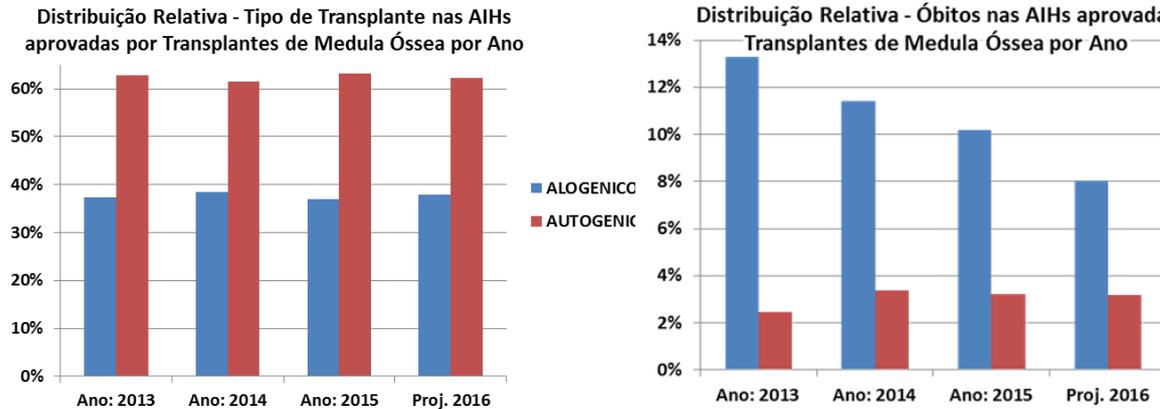
Figura 1. Esquema de requerimento de Condicionamento mieloablativo para iniciar a profilaxia em pacientes pediátricos ou adultos <70 anos recebendo TCTH alogênico

Mesmo com o uso profilático de drogas imunossupressoras, ainda há aproximadamente 50% dos receptores de TCTH que desenvolvem DECH, com variados graus de severidade e mortalidade, podendo atingir 20% dos pacientes transplantados⁷.

No Brasil, 638 transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas (37% TCTHs dentre o total de 1.729) foram realizados no ano de 2015, um crescimento de 1% comparativamente ao ano de 2013. (A taxa de crescimento média dos três últimos anos foi de 2%). A mortalidade durante a internação peri-operatória, estimada segundo a base de dados



administrativa pública do Sistema Único de Saúde, SUS, do Brasil, DATASUS, Sistema de Informações Hospitalares, SIH, vem decrescendo e foi de cerca de 10% no ano de 2015 comparativamente a 13% no ano de 2013⁸ (Figura 2.).



Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Figura 2. Distribuição Relativa - Tipo de Transplante e proporção de Óbitos nas AIHs aprovadas por Transplantes de Medula Óssea por Ano

Menor mortalidade e morbidade também estiveram refletidas em 15% menor uso de recursos de permanência hospitalar em 2015 comparativamente a 2013 (Figura 3.).

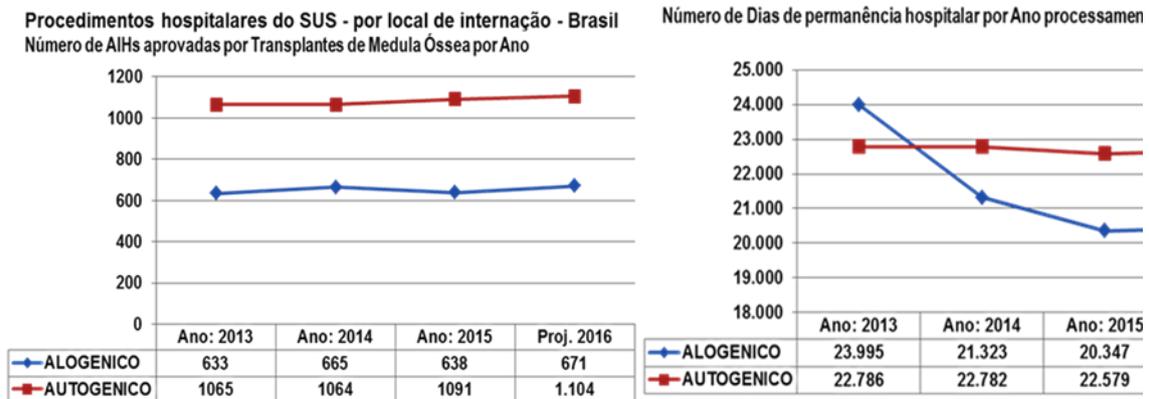
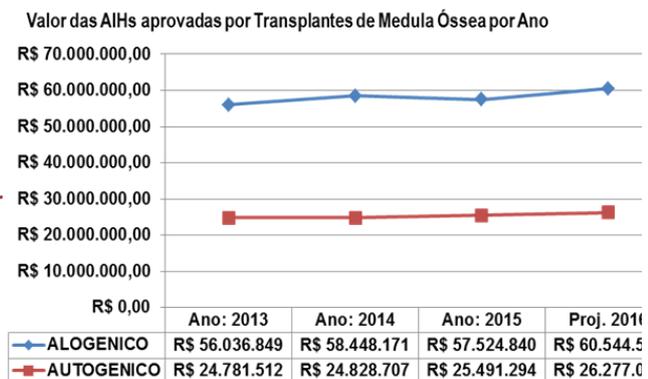


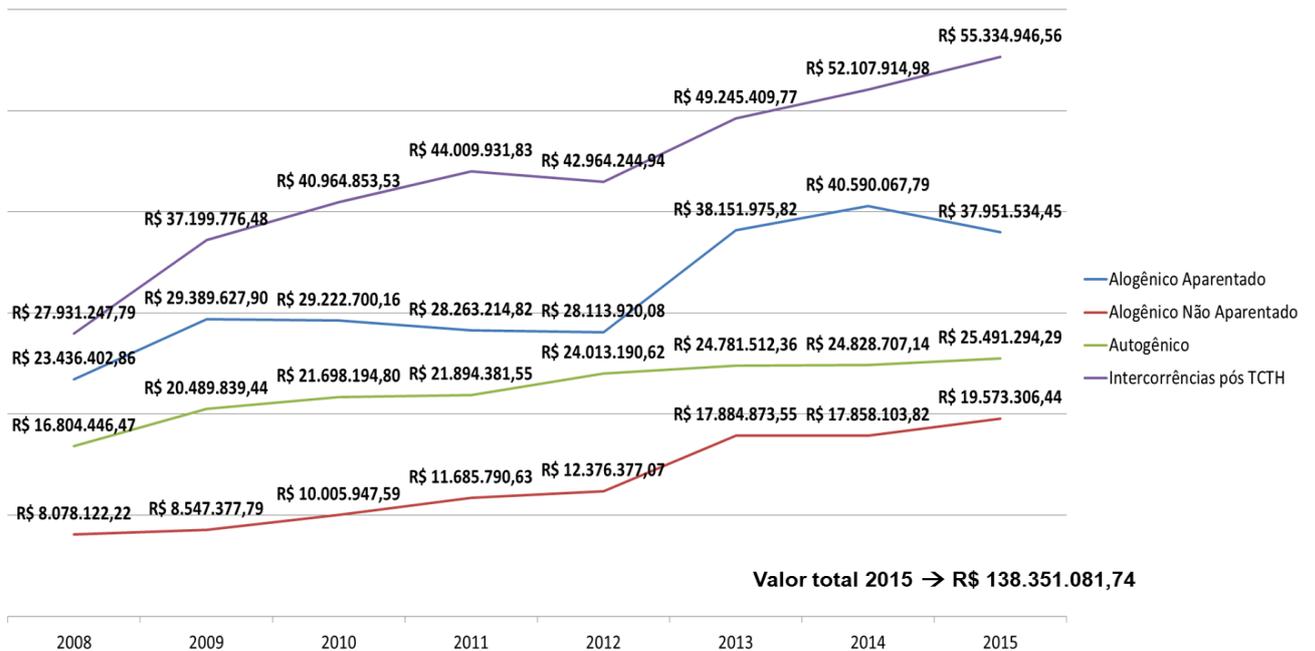
Figura 3. Distribuição Absoluta – Uso de recursos hospitalares por tipo de Transplante nas AIHs aprovadas por Transplantes de Medula Óssea por Ano



Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)



Pacientes que evoluem com as formas moderada ou grave da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (graus II-IV global) apresentam uma taxa de mortalidade significativamente maior que àqueles com forma leve. As formas moderada e grave ocorrem aproximadamente em 40% de todos os TCTH alogênicos e sem a profilaxia efetiva torna-se uma grave complicação especialmente ao se utilizarem doadores não aparentados ou familiares HLA não idênticos (exemplo: haplo TCTH)^{9,10,11}.



Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Figura 4. Distribuição Absoluta – Gastos públicos totais no SUS, Brasil, DATASUS, por ano no programa de TCTH

O desenvolvimento dos transplantes foi baseado no uso de imunossupressores que possibilitaram a tolerância do enxerto em relação ao hospedeiro. O uso da ciclosporina tem grande parte do crédito neste desenvolvimento e ainda permanece, só ou associada a outros fármacos, a terapia imunossupressora pós-transplante disponível no sistema público de saúde do Brasil.

DECH aguda e crônica consistem importantes causas de mortalidade não atribuídas à recidiva da doença primária, mesmo sob o uso contínuo de ciclosporina.

No total, estas complicações, estimadas segundo a base de dados administrativa pública do Sistema Único de Saúde, SUS, do Brasil, DATASUS, Sistema de Informações



Hospitalares, SIH, e Ambulatoriais, SIA-SUS, adicionaram mais de R\$ 19 milhões de gastos públicos por ano, em 2015 (Figura 4.).

Isto favoreceu uma intensa pesquisa farmacológica visando encontrar alternativas mais eficazes e efetivas.

3. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

3.1 Tacrolimo

Um dos fármacos assim desenvolvidos foi o *tacrolimo* (FK506), utilizado pela primeira vez em 1989. Embora desenvolvido em modelo animal de coração¹², o *tacrolimo* foi atualmente generalizado para resgatar rejeição dos demais transplantes¹³.

No Brasil, o *tacrolimo* aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, para a comercialização desde junho de 2008. Nas indicações das bulas publicadas, apesar de claramente explicitadas nas características farmacológicas e propriedades farmacodinâmicas do tacrolimo, enunciando os efeitos de prolongar a sobrevida do receptor e dos órgãos e células transplantados, não há a indicação específica de resgate como profilaxia e tratamento da DECH em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas. Porém, este também foi aprovado para o uso intra-hospitalar desde 2008 pelo programa de transplantes do Ministério da Saúde para a indicação específica de resgate como tratamento da DECH em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas em ambiente hospitalar. Entretanto, desde o início da década de 1990-2000, em outras jurisdições, o *tacrolimo* tem sido utilizado em vários centros também para prevenir rejeição de quaisquer transplantes, tanto como terapia de resgate ou como imunossupressor de primeira linha.

A tecnologia possui atratividade elevada, pois modifica as taxas de rejeição aos órgãos e tecidos transplantados, constituindo-se em instrumentação crítica à sobrevivência dos pacientes mais “preciosos”: Esta é uma casuística que traz prestígio e reconhecimento internacional às equipes transplantadoras do Brasil. Desta forma, as equipes permanecem estáveis e com forte liderança, facilitando a continuidade do programa.

No caso de adoção desta tecnologia no ambiente hospitalar, houve a probabilidade *a priori* de substituição parcial da necessidade de outras admissões hospitalares nos pacientes com rejeição crônica e evitou-se a morte de alguns destes pacientes com rejeição aguda.



Um fator facilitador da decisão de adoção da tecnologia foi sua base em uma legislação, a Portaria Conjunta da Secretaria Executiva e Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, N°. 028, de agosto de 1999, que autorizou a cobertura do *tacrolimo* como medicamento especial no procedimento de “Acompanhamento Pós-Transplante de Rim, Fígado, Pulmão, Coração e Medula Óssea” incluindo os códigos 99.885-01-terminações 2, 5, 6, 7 e 8, respectivamente para as apresentações de ampolas de 0,5mg/mL, cápsulas de 10 mg, de 5mg, cápsulas de 1 mg e dosagem sérica de *tacrolimo*, para as mesmas indicações que a ciclosporina, considerando-o sua alternativa e restringindo seu uso concomitante com esta.

Esta legislação, entretanto, foi eventualmente revogada, transformando-se em fator de barreira à adoção da tecnologia. Na época, o medicamento só possuía registro na ANVISA para estar sendo comercializado no Brasil, aprovado para as indicações de rejeição de rins e fígados transplantados.

3.2 Introdução dos inibidores da rapamicina (mammalian target of rapamycin inhibitors, mTOR), Sirolimo

Vários estudos têm sido publicados sobre os efeitos dos *mTOR*s. O sirolimo (SRL) é o derivado hidroxietil da rapamicina. Existe um derivado sintético do sirolimo, o everolimo, que ainda não foi estudado e utilizado em TCTH.

A rapamicina e derivados produzem efeitos de imunossupressão e antiproliferação, com ação sobre as células T via o receptor-alvo da rapamicina nos mamíferos, *mTOR*s do inglês *mammalian Target Of Rapamycin*, bloqueando o ciclo celular na fase G1. Eles inibem a proliferação de fibroblastos e células de músculo liso vascular, bem como interferem nos fatores de crescimento dos linfócitos (tais como as interleucinas, *interleukin-2* (IL-2), IL-4 e IL-6) e fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF), e aumentam a produção de óxido nítrico. O metabolismo ocorre predominantemente por meio do sistema enzimático do citocromo P450 hepático, utilizando 3A4, 3A5 e 2C8, e é reduzido quando há disfunção hepática moderada. Portanto, não possuem efeito nefrotóxico característico dos inibidores da calcineurina (ICNs). Os *mTOR*s funcionam como um substrato para estas enzimas hepáticas, bem como para a glicoproteína P.

Regimes com uma dose inicial fixa (administração de 2 mg de sirolimo duas vezes por dia) e subsequente dosagem para monitoramento de nível mínimo terapêutico, entre 5 a 15



ng/dL, tornaram-se estabelecidos após os estudos em receptores de transplantes cardíacos e renais. As concentrações-alvo de sirolimo podem ser verificadas usando imunoenaios comercialmente aprovados.

As ações anti-inflamatória e anti-fibrose foram evidenciadas em estudos experimentais e clínicos que estão descritos nas seções abaixo. Estes efeitos resultantes favoreceram sua inclusão em múltiplas jurisdições e empírica para uso em combinação com doses reduzidas da imunossupressão de base em vários centros transplantadores do Brasil.

Sob a demanda da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias, CONITEC, do Ministério da Saúde, esta avaliação atual foi realizada para abordar os dois seguintes objetivos.

4. OBJETIVOS/ QUESTÕES CENTRAIS

1. A incorporação de alternativas terapêuticas, tais como *tacrolimo* e *sirolimo* podem auxiliar a resgatar episódios de doença do enxerto contra o hospedeiro e eventos adversos graves? E, a qual custo?
2. Qual seria a estimativa de impacto orçamentário para o SUS se *tacrolimo* e *sirolimo* forem incorporados para a imunossupressão ou sua manutenção em pacientes com transplante de células tronco hematopoiéticas?

5. MÉTODOS

A literatura científica sobre o tacrolimo e o sirolimo foi revisada de maneira sistemática por quatro pesquisadores nas bases MedLine e Pré-MedLine 1966-2005 da *National Library of Medicine* do *National Institutes of Health*, NIH, do governo dos Estados Unidos; *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) – último *issue*, da *International Cochrane Collaboration*; Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde, LiLacs, da Biblioteca Regional de Medicina, BIREME, colaboração do Ministério da Saúde, MS, Escola Paulista de Medicina, EPM e Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde, OPAS/OMS; Lista de Periódicos Científicos CAPES/ MCT e MEC; e entre as publicações indexadas pelas bases Embase e Ovid™ com subscrição e acesso pleno na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP (Anexo 0).



Os critérios de inclusão incluíram os nomes dos medicamentos/* uso em humanos, /* uso terapêutico ou /*eventos adversos ou /*custos, indicação para “*Graft versus Host Disease*” [Mesh] AND “*Prophylaxis*” [Mesh], “*Acute and Chronic Graft versus Host Disease*” [Mesh] AND “*Treatment*” [Mesh], tipo de publicação (apenas metanálises e estudos clínicos randomizados ou não, restringindo-se aos idiomas português, espanhol, inglês ou francês), sem restringir por período, sexo ou grupos etários. Outros tipos de publicações foram excluídas. Todos os artigos com estes critérios de inclusão foram recuperados em texto pleno e suas referências foram examinadas para completar a lista de estudos clínicos randomizados relevantes.

Um instrumento estruturado em planilha matricial no *software* Microsoft Excel™ v.10 permitiu a entrevista de cada estudo selecionado elicitando os resultados das variáveis e testes, bem como sua síntese descritiva e verificação de potenciais vieses.

A análise empírica de efeito abrangeu os últimos 1.040 transplantes de medula óssea cadastrados no Registro da Sociedade Brasileira de Transplantes de Medula Óssea, SBTMO. Estes foram contra-validados mediante comparação com os dados individuais do Sistema de Informação de pacientes, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas, HC-UNICAMP e com os dados das publicações da coorte multicêntrica brasileira^{14,15}.

A efetividade empírica do tratamento imunossupressor foi avaliada mediante seu impacto na sobrevida ao longo do período de seguimento de transplantes de medula óssea. As curvas de sobrevida foram construídas de acordo com o método teórico de Kaplan Meyer, K-M, onde a probabilidade de sobrevida da coorte após cada óbito decresce de acordo com o valor probabilidades conjuntas, multiplicando-se a «probabilidade observada no dia anterior» e a «fração de 1/número total de pacientes à risco neste dia específico». Da mesma maneira, a experiência local da UNICAMP foi verificada segundo o tipo de condicionamento imunossupressor observado. Uma primeira análise apresentou a curva K-M total e o seu detalhamento para a sobrevida durante os primeiros 100 dias. Após, a curva K-M foi recalculada após completar o primeiro e o quinto ano após o transplante.

As informações registradas na base de dados administrativa pública do Sistema Único de Saúde, SUS, do Brasil, DATASUS, Sistema de Informações Hospitalares, SIH, sobre o uso de recursos (número de procedimentos, valores ressarcidos e permanência hospitalar) permitiu aproximar as estimativas médias de gastos públicos, com base nas informações disponíveis.



Para o modelo simples de aplicação destes gastos utilizou-se uma árvore de decisão visando calcular a relação de custo-efetividade. Esta foi construída com o auxílio do *software* TreeAge™ utilizando as probabilidades de ocorrência de eventos sintetizadas da literatura e das experiências observadas. O modelo simples foi construído para cálculo da relação entre os gastos e respectivos efeitos das estratégias de imunossupressão comparativamente à ciclosporina.

O modelo foi utilizado para estimar os valores da coorte de potenciais pacientes conforme número de intercorrências e óbitos publicados no DATASUS. Foram utilizados detalhes de ocorrência de complicações da estratégia usando ciclosporina, disponível no SUS. O modelo multiplica as probabilidades conjuntas de ocorrência de eventos. Assim, diante de cada complicação, também se assume que o paciente perde parte deste efeito de acordo com as probabilidades de ocorrência destes eventos.

O impacto orçamentário para o SUS foi estimado de acordo com as Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, elaborado pelo Ministério da Saúde.

6. RESULTADOS

O objetivo principal da imunoprofilaxia ou da terapia imunossupressora em episódios de «Doenças do Enxerto Contra o Hospedeiro» Aguda e Crônica (DECHa e DECHc), é a imunossupressão das células do doador. Esta análise mostra o efeito observado na vida real com a terapia convencional disponível no SUS e o compara aos dados publicados sobre as 02 alternativas terapêuticas internacionalmente preconizadas para a profilaxia quando há falha ou intolerância com a terapia convencional, o tacrolimo e os micofenolatos. Entretanto, quando se abrange a terapia para as «Doenças do Enxerto Contra o Hospedeiro» Aguda e Crônica (DECHa e DECHc), a análise aborda a comparação do tratamento convencional com as 02 alternativas terapêuticas acima citadas e uma 3ª., o sirolimo, e principais efeitos relatados.

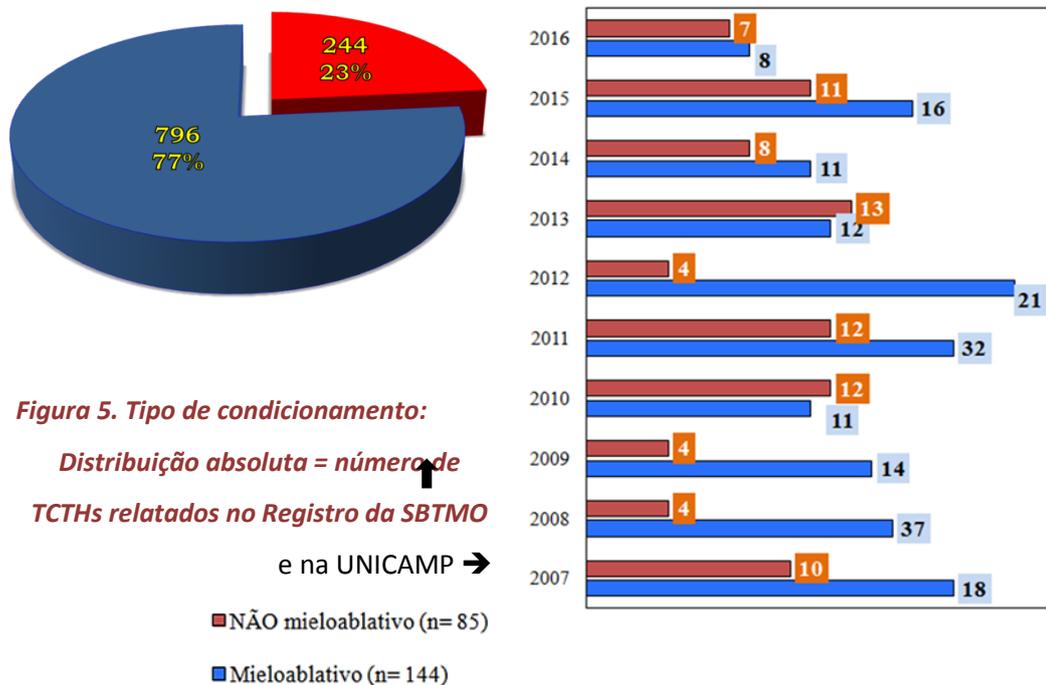
Ao lado desta literatura, apresenta-se a seguir a observação do efeito e probabilidade de ocorrência de DECHa e DECHc para os pacientes transplantados na nossa realidade, cuja experiência se encontra relatada no Registro da SBTMO (que inclui os pacientes transplantados no HC-UNICAMP), bem como o efeito documentado na publicação da coorte multicêntrica.



6.1 Efeito das Terapias Convencionais, com Ciclosporina: resultados da experiência no Registro da SBTMO, HC-UNICAMP e da Coorte Multicêntrica Publicada

No Brasil, descreve-se a seguir como parâmetro de **base** dos resultados observados mediante a profilaxia e tratamento com os imunossuppressores convencionais disponíveis, sem uso de alternativas terapêuticas, a experiência observada no REGISTRO da SBTMO, do HC-UNICAMP e da publicação da coorte multicêntrica publicada.

Dentre os últimos 1.040 transplantes em pacientes consecutivos com 1º TMO, TCTH Alogênico, observados desde 2007 a setembro de 2016 relatados no Registro da SBTMO, 229 destes foram transplantados e reportados pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemocentro do HC-UNICAMP. A distribuição dos tipos de transplantes referentes a profilaxia com condicionamento mieloablativo na amostra da UNICAMP, entretanto, diferiu em aproximadamente 10% menos TCTHs mieloablativos (Figura 5. 63% vs. 77% na população relatada à SBTMO).



Entre estes, a curva atuarial de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier, curva K-M, linha de base para as análises do efeito da ciclosporina, está apresentada na Figura 6 incluindo a sobrevida dos pacientes transplantados e observados no Registro dos 1ºs TMO



(2007-2016) da SBTMO, TCTHs Alogênicos, bem como a sobrevida daqueles transplantados e reportados pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemocentro do HC-UNICAMP.

O detalhamento da curva K-M de sobrevida apresentado na Figura independente do tipo de condicionamento utilizando-se o apenas o imunossupressor convencional, a ciclosporina e sem alternativas, mostra que a metade dos pacientes apresenta desfecho fatal durante os primeiros 05 anos após o transplante, TCTH. Esta curva K-M também evidencia que as taxas de óbitos são agudamente mais elevadas no primeiro ano, e se amenizam substantivamente ao longo dos anos para aqueles que sucederam sobreviver a esta fase inicial.

Estas curvas K-M de sobrevida, quando separadas por tipo de condicionamento permitem de apreciar visualmente que o condicionamento mieloablativo proporciona um efeito substancial de “equiparação” com os transplantes haploidênticos (onde não há necessidade do condicionamento mieloablativo), reduzindo as diferenças entre estas populações de maneira significativa. Internacionalmente⁷, também se observou que a fonte dos progenitores (MO, SP ou cordão) pode influenciar a ocorrência das formas graves da DECH e a sobrevida resultante. A variação deste efeito, então, pode ser igualmente observada ao comparar estas populações segundo a fonte das células que proporcionaram o transplante na curva K-M de sobrevida após o transplante (Figura 7.).

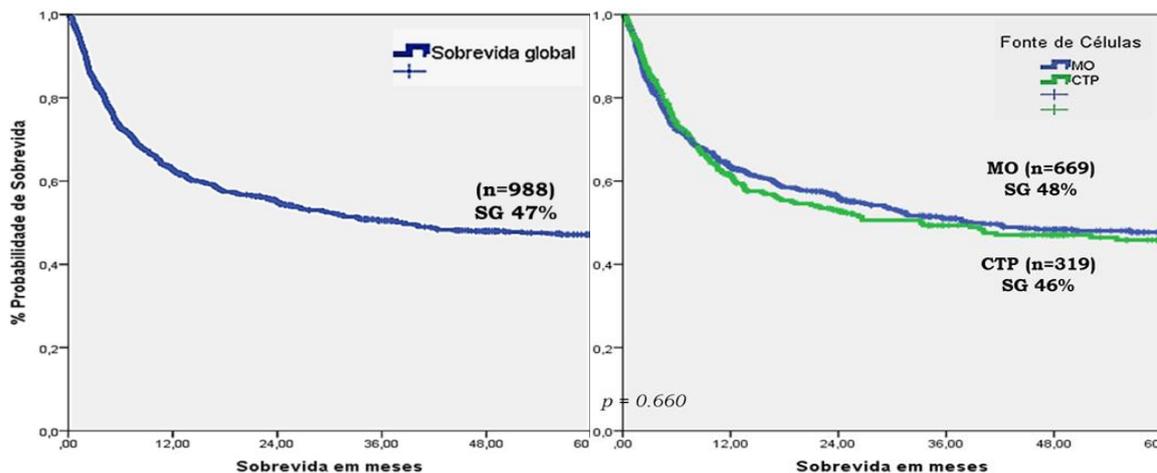


Figura 6. Sobrevida global de 1º TMO por período de seguimento no grupo de transplantes alogênicos relacionados à SBTMO (2007-2016)

Figura 7. Curva K-M de sobrevida por meses nos primeiros 05 anos segundo a origem das células que proporcionaram o transplante nos pacientes transplantados e observados no Registro dos 1ºs TMO (2007-2016) da SBTMO



As curvas K-M de sobrevida, separadas por tipo de condicionamento estão apresentadas na Figura 6. A. Curva K-M de sobrevida tipo de condicionamento dos pacientes transplantados e observados no Registro dos 1^{os} TMO (2007-2016) da SBTMO, TCHTs Alogênicos, e B. sobrevida daqueles transplantados e reportados pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemocentro do HC-UNICAMP.

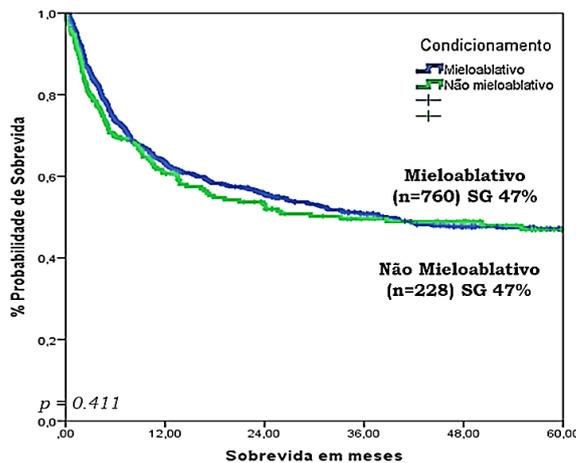


Figura 8.A. Curva K-M de sobrevida por meses nos primeiros 05 anos e por tipo de condicionamento dos pacientes transplantados e observados no Registro dos 1^{os} TMO (2007-2016) da SBTMO, TCHTs Alogênicos

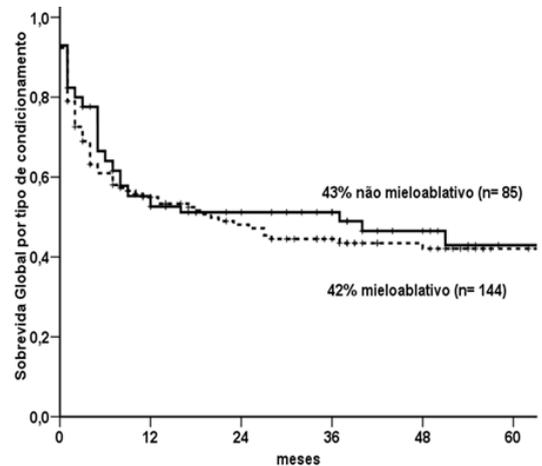
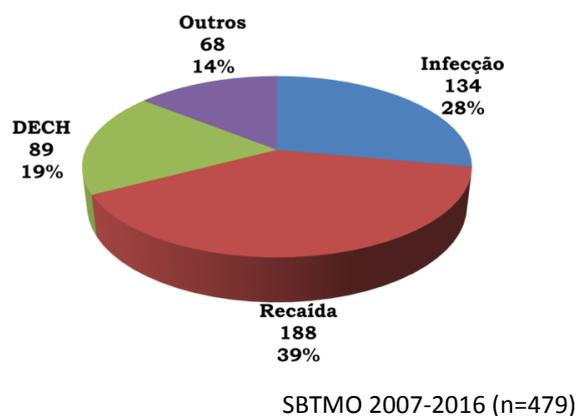


Figura 8.B. Curva K-M de sobrevida tipo de condicionamento dos pacientes transplantados e reportados pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemocentro do HC-UNICAMP.

Múltiplas causas concorrem para a mortalidade identificada nestas curvas K-M da ciclosporina. Isto reflete as graves condições de deterioro clínico e complicações nestes pacientes, onde se evidencia que, segundo a literatura acima revisada, cerca de um terço poderiam ser diminuídas mediante o uso de alternativas terapêuticas.



Causa de óbito	Total
Recidiva ou progressão	37 (29,5%)
Infecção	62 (49,5%)
DeCH aguda	06 (4,5%)
DeCH crônica	04 (3%)
Outras causas não relacionadas à recidiva*	17 (13,5%)
Nº.Total óbitos/229 1 ^{os} TMO (UNICAMP 2007-2016)	126 (100%)

* VOD; Hemorragia

Figura 9. Causas de óbitos observados em transplantes alogênicos: números absolutos e proporções do total de óbitos



Curvas K-M também foram utilizadas para refinar o entendimento da distribuição temporal das probabilidades de ocorrência destas complicações. A incidência cumulativa de DECH aguda se concentra significativamente no período durante os primeiros 100 dias após os transplantes. A Figura 10.A. apresenta a incidência cumulativa de DECHa nas Curvas K-M durante os primeiros 100 dias após os transplantes, segundo a classificação da gravidade da ocorrência nos pacientes transplantados e observados no Registro dos 1^{os} TMO (2007-2016) da SBTMO, TCHs Alogênicos, e, comparativamente, na Figura 10.B., estão apresentados os 53 casos incidentes de DECHa de grau II a IV naqueles 190 transplantados sobreviventes à risco e reportados pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemocentro do HC-UNICAMP.

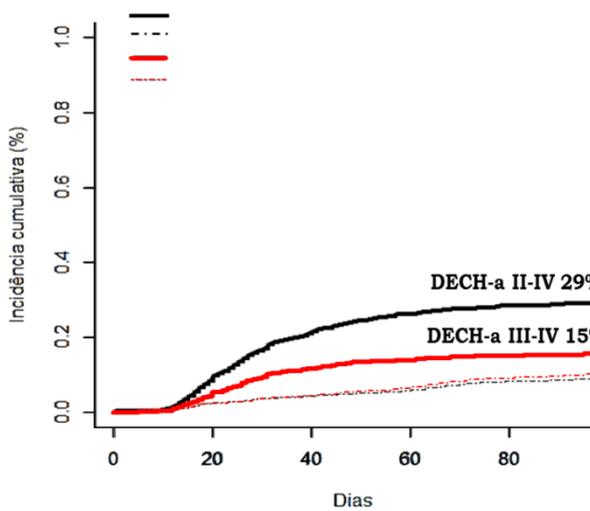


Figura 10.A. Distribuição relativa e temporal, em Curva K-M, da incidência cumulativa de DECHa durante os primeiros 100 dias, segundo a classificação da gravidade da ocorrência nos TCHs Alogênicos observados no Registro dos 1^{os} TMO (2007-2016) da SBTMO.

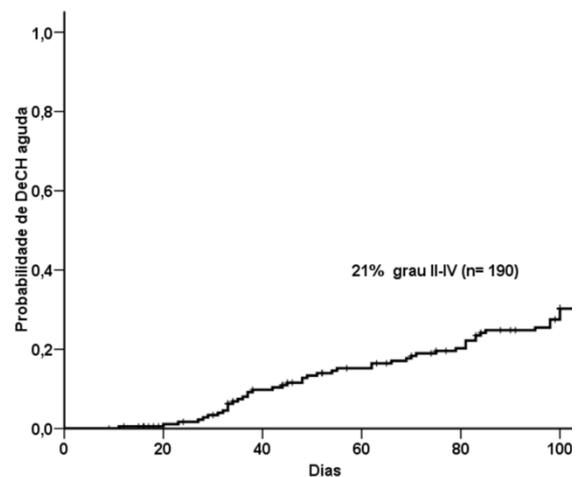


Figura 10.B. Distribuição relativa e temporal, em Curva K-M, da incidência cumulativa de DECHa, de grau II a IV ocorridos nos TCHs Alogênicos observados nos sobreviventes dos 1^{os} TMO da UNICAMP (2007-2016) durante os primeiros 100 dias.

A fonte dos progenitores (MO, SP ou cordão) pode influenciar a ocorrência das formas graves da DECH crônica e a sobrevida global resultante (Figura 11.).

Da mesma maneira, mediante o uso das curvas K-M é possível melhor entender a dispersão temporal de ocorrência das complicações crônicas. A Figura 12.A. apresenta as Curvas K-M de incidência cumulativa de ocorrência de DECH crônica, DECHc, em pacientes submetidos a TCHs alogênicos e observados no Registro dos 1^{os} TMO (2007-2016) da SBTMO, e, comparativamente, na Figura 12.B., a incidência cumulativa de DECHc de grau II a IV



naqueles transplantados e reportados pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemocentro do HC-UNICAMP.

Figura 11. Distribuição relativa e temporal, em Curva K-M, da incidência cumulativa global de DECHs, segundo fonte dos progenitores, da ocorrência de DECHc nos TCHs Alogênicos observados no Registro dos 1^{os} TMO (2007-2016) da SBTMO.

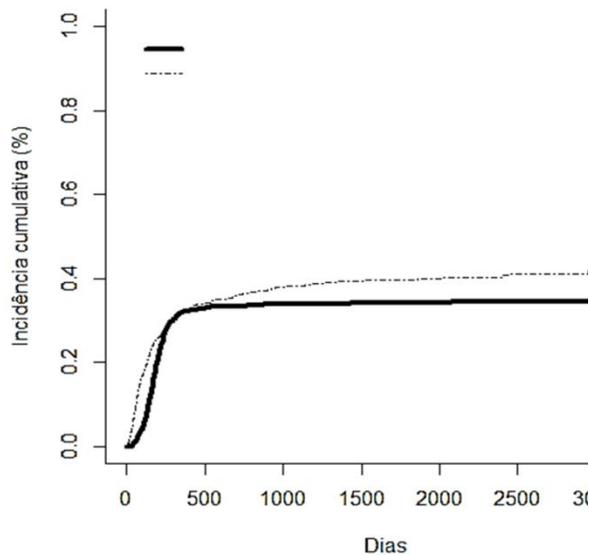
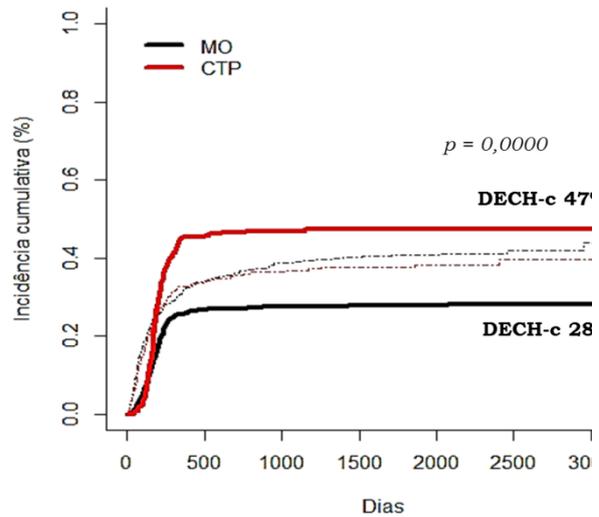


Figura 12.A. Distribuição relativa e temporal, em Curva K-M, da incidência cumulativa global de DECHs, nos TCHs Alogênicos observados no Registro dos 1^{os} TMO (2007-2016) da SBTMO.

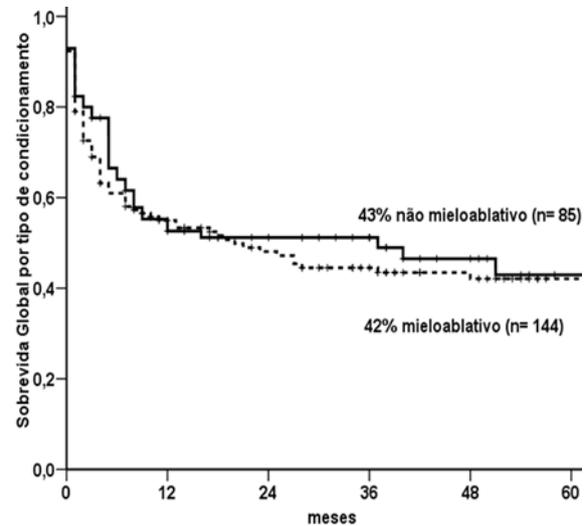


Figura 12.B. Distribuição relativa e temporal, em Curva K-M, de sobrevida dada a incidência cumulativa de DECHc, de acordo com condicionamento ablativo ocorrido, ou não, nos TCHs Alogênicos observados na UNICAMP (2007-2016).

Estes dados e resultados são comparáveis em magnitude e intensidade das complicações observadas na vigência de imunossupressão convencional, baseada apenas em ciclosporina disponível no SUS. Conforme evidenciado na revisão da literatura e nas extensas revisões nos demais transplantes, no Brasil¹⁶ e internacionalmente⁷, o uso de



imunossupressores alternativos pode auxiliar a desacelerar ou “desligar” os episódios de doença do enxerto contra o hospedeiro, DECH, tanto aguda como crônica.

No Brasil, ainda como parâmetro de **base** dos resultados observados mediante a profilaxia e tratamento com os imunossupressores convencionais disponíveis, um estudo de coorte de 334 casos consecutivos de 07 centros transplantadores entre 2008 a 2009¹⁴, documentou o TCTH usando medula óssea doada (n=239, TCTH-MO) e os comparou com TCTH observados simultaneamente e realizados com células progenitoras de sangue periférico (n=95, TCTH-CPSP). Esta publicação proporcionou a observação direta, na vida real, da incidência das complicações nos pacientes transplantados e tratados com os imunossupressores convencionais disponíveis. Ressaltou-se que os 95 pacientes que foram submetidos à TCTH-CPSP possuíam média de idade mais elevada (37 anos, desde 07 a 75 anos) e havia 46,2% que eram de alto risco, enquanto que entre os 239 que tiveram TCTH-MO (média de idade de 31 anos, de 01 a 60) houve 26,9% com doenças de alto risco (p<0,001). Os pacientes foram observados por uma média de 32 meses de seguimento (de 4 a 55 meses)¹⁵. Esta publicação, que serve como linha de **base**, observou os seguintes desfechos:

Incidência cumulativa por desfecho	Tempo-Seguimento / Intervenção:	TCTH-MO	TCTH-CPSP	Estatística publicada
DECHa grau II a IV	12 meses	36,7%	34,4%	p>0,5
DECHa grau III-IV	12 meses	9,7%	15,1%	p>0,5
DECHc	36 meses	53,7%	79,8%	[RR=1,93 IC95%:1,38-2,69] p<0,001
Recidiva do cancer	36 meses	34,7%	34,0%	[RR=0,98 IC95%:0,63-1,52] p=0,91
Mortalidade sem ser Recidiva	36 meses	21,9%	26,6%	[RR=1,15 IC95%:0,70-1,89] p=0,58
Mediana de Sobrevida livre de progressão de todos	4-55 meses	29,76 meses	26,16 meses	[RR=1,07 IC95%:0,77-1,48] p=0,70
Mediana de Sobrevida livre de progressão só de alto risco	4-55 meses	5,52 meses	6,96 meses	[RR=1,15 IC95%:0,70-1,89] p=0,58
Mediana de Sobrevida global só de alto risco	4-55 meses	25,2 meses	20,6 meses	[RR=1,18 IC95%:0,73-1,91] p=0,50
Mediana de Sobrevida global de todos	4-55 meses	34,2meses	28,7meses	[RR=1,19 IC95%:0,84-1,68] p=0,34



6.2 Efeito do Tacrolimo

Os estudos randomizados, 09 ECRs, 01 meta-análise e 02 coortes que proporcionam evidências científicas sobre estes efeitos foram descritos na forma de Anexo desta proposta de Portaria para formalizar a solicitação e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão em Transplante de Medula Óssea, o PCDT proposto. As Tabelas de Evidências foram separadas para as indicações de profilaxia e tratamento e estão apresentadas nos Anexos I a III. Apenas a descrição das sínteses necessárias sobre mortalidade, DECH (para esta avaliação estão apresentadas nas secções a seguir.

6.2.1. Mortalidade

Desfecho discriminado:	Tempo de Seguimento	Intervenção	N _i =	Taxa _i %	Comparador	N _c =	Taxa _c %	Estatística publicada	Risco de Viés	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
Mortalidade relacionada ao transplante	30 dias e 3 anos	Tac+MTX	43	14% e 32%	CSA+ MTX	-	-	Curva K-M IC95%= 18% a 46%	4/10	C	Nash RA, 1992 ¹⁷ , 1995 ¹⁸ e 1996 ¹⁹
Mortalidade não associada a recidiva	100 dias	TAC+ MTX	292	4,8%	CSA+ MTX	164	-	RR=1.12; IC 95%: 0.80-1.55; P = 0.52	-	C	Inamoto Y, 2011 ²⁰
Mortalidade não associada a recidiva em 3 anos	3 anos	TAC+ MTX	54	13.0%	CSA+ MTX	53	35,6%	95%CI: 5,6 a 23,4% e 22,9 a 48,5%, respectivamente	8/10	B	Kanda 2016 ²¹ PMID: 26437063
Mortalidade não associada a recidiva em 2 anos	2 anos	Tac+MMF	42	10,2%	Sem Tac+MTX difer.	47		(RR 1.21; 95% CI 0.62 a 2.36; P = 0.57)	5/10	B	Perkins J, 2010 ²² PMID: 20102746
	2 anos	CsA+MMF	46	23%						C	Nash RA, 2005 ²³
	2 anos	ICNs+MMF	13/42	25,5%	ICNs+MTX	12/47	30,9%	(RR 1.21; 95% CI 0.62 a	5/10	A	Perkins 2010 ²² , Kharfan-Dabaja M, 2014 ²⁴



Desfecho discriminado:	Tempo de Seguimento	Intervenção	N_i	Taxa _i %	Comparador	N_c	Taxa _c %	Estadística publicada	Risco de Viés	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
								2.36; P = 0.57)			
Doença não avançada	2 anos	TAC+ MTX	97	26,8%	CSA+ MTX	116	26,7%	P =0,99	7/10	A	Ratanatharathorn
Doença avançada	2 anos	TAC+ MTX	68	41,1%	CSA+ MTX	48	25,0%	P =0,05	7/10	A	1998 ²⁵

Durante os estudos sistematizados, os números de óbitos não diferiram significativamente de acordo com o tratamento de manutenção imunossupressor com inibidores de calcineurina, tacrolimo ou ciclosporina, associados aos demais medicamentos estudados. A média de diferença de mortalidade estimada foi similar nos grupos tratados. A incidência de mortalidade nestes estudos para o tacrolimo ou ciclosporina variou entre os períodos de observação relatados.

6.2.2. Eventos de «Doenças do Enxerto Contra o Hospedeiro»

Da mesma forma, os números de eventos de «Doenças do Enxerto Contra o Hospedeiro» Aguda e Crônica (DECHa e DECHc), após transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico não diferiram significativamente de acordo com o tratamento de manutenção imunossupressor tacrolimo ou ciclosporina nos estudos.

A experiência observada nos estudos comparativos entre tacrolimo e ciclosporina permite agrupá-los por tipo de tratamento e desfechos. A tabela que segue mostra a probabilidade de eventos de «Doenças do Enxerto Contra o Hospedeiro» Aguda e Crônica (DECHa e DECHc) observados após transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico.

Desfechos discriminados:	Tempo de Seguimento	Intervenção	N_i	Taxa _i %	Comparador	N_c	Taxa _c %	Estadística publicada	Risco de Viés	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
Incidência de DECHa	100 dias	TAC	66	17.5%	CSA	65	48.0%	P < 0.0001	7/10	B	Hiraoka ²⁶ 2001 PMID: 11509936
Incidência de DECHa grau II-IV	100 dias	TAC+ MTX	54	33.3%	CSA+ MTX	53	39.6 %	P=0.41	8/10	B	Kanda 2016 ²¹ PMID: 26437063
	100 dias	TAC+ MTX	90	56%	CSA+ MTX	90	74%	P=.0002	8/10	A	Nash 2000 ²⁷ PMID: 10979948
Incidência de DECHa grau II-IV	2 anos	TAC+ MTX	165	31,9%	CSA+ MTX	164	44,4%	Diferença absoluta 12.5% (IC 95%: 23.9 a 1.2) P =	5/10	A	Ratanatharathorn 1998 ²⁵



Desfechos discriminados:	Tempo de Seguimento	Intervenção	N _i =	Taxa _i %	Comparador	N _c =	Taxa _c %	Estatística publicada	Risco de Viés	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
Meta-análise ¹⁷⁴ participantes (3 estudos)								0.01 RR 1.25 (0.75 to 2.09)			Kharfan-Dabaja M, 2014 ²⁴ Meta-análise
Incidência de DECHa grau III-IV aparentado		TAC+ MTX	54	13.3%	CSA+ MTX	53	41.3%	P = 0.015	8/10	B	Kanda 2016 ²¹ PMID: 26437063
Incidência de DECHa grau III-IV não aparentado		TAC+ MTX	54	21.4%	CSA+ MTX	53	53.8%	P= 0.0029	8/10	B	Kanda 2016 ²¹ PMID: 26437063
	100 dias	TAC+ MMF +Ciclofos-famida(Ci)	41	17%	TAC+ MTX + ATG	72	12%	P = 0.5	Coorte consec.	C	Mehta 2016 ²⁸ PMID: 26947769
Incidência de DECHa grau II-IV não aparentado haploidentico	100 dias	TAC+ MMF+ Ciclofos-famida	41	37%	TAC+ MTX + ATG	72	36 %	P=0.8	Coorte consec.	C	Mehta 2016 ²⁸ PMID: 26947769

A probabilidade de incidência de eventos de DECHa é maior no primeiro período, por isto, vários dos estudos randomizados usaram as medidas de desfechos durante os primeiros 100 dias. Existe também variabilidade entre as populações incluídas nos estudos iniciais e nos mais recentes.

A probabilidade de incidência de eventos de DECHc e de outros desfechos estão resumidas a seguir.

Desfechos discriminados:	Tempo de Seguimento	Intervenção	N _i =	Taxa _i %	Comparador	N _c =	Taxa _c %	Estatística publicada	Risco de Viés	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
129 participantes (2 estudos)								RR 0.92 (0.65 to 1.3)	5/10	A	Kharfan-Dabaja M, 2014 ²⁴
Incidência de DECHc	2 anos	TAC + MTX	165	55,9%	CSA+MTX	164	49,4 %	Diferença absoluta 6.5% (95% CI 23.9 a 1.2 P = .01	5/10	A	Ratanatharathorn 1998 ²⁵
Incidência de DECHc	100 dias	TAC	54	47.3%	CSA	53	47.8 %			B	Hiraoka 2001 ²⁶ PMID: 11509936



Outros Desfechos discriminados:	Tempo de Seguimento	Intervenção	N _i =	Taxa _i %	Comparador	N _c =	Taxa _c %	Estatística publicada	Risco de Viéses	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
Uso de altas doses de corticoides	100 dias	TAC + MTX	90	65%	CSA + MTX	90	81 %	P = .019			Nash 2000 PMID: 10979948
Uso de diálise	100 dias	TAC + MTX	90	10%	CSA + MTX	90	8,9 %	P= n.s.			Nash 1996 ¹⁹ ; Nash 2000 PMID: 10979948
Sobrevida global 129 participantes (2 estudos)		CSA/TAC +MMF			CSA/TAC + MTX			HR 0.73 (0.45 to 1.17)	5/10	A	Kharfan-Dabaja 2014 ²⁴ Metanálise
Recidiva 129 participantes (2 estudos)								RR 0.84 (0.52 to 1.38)			
Sobrevida global Kaplan-Meier	100 dias	TAC		62.9%	CSA		65.2 %	P= n.s.			Hiraoka 2001 ²⁶ PMID: 11509936
Sobrevida global	2 anos	TAC + MTX	165	46,9 %	CSA + MTX	164	57, 2%	Diferença absoluta 10.3%; 95% CI. 21.1 a 0.5) P = .02	5/10	A	Ratanatharathorn 1998 ²⁵

Outros Desfechos discriminados:	Tempo de Seguimento	Intervenção	N _i =	Taxa _i %	Comparador	N _c =	Taxa _c %	Estatística publicada	Risco de Viéses	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
Uso de diálise	100 dias	TAC + MTX	90	10%	CSA + MTX	90	8,9 %	P= n.s.			Nash 1996 ¹⁹ ; Nash 2000 PMID: 10979948
Mucosite grave 174 participantes (3 estudos)		CSA/TAC +MMF			CSA/TA C+ MTX			RR 0.48 (0.32 to 0.73)	5/10	A	Kharfan-Dabaja 2014 ²⁴ Meta-análise

6.3. Efeito dos Micofenolatos

Os micofenolatos (de mofetila, MMF, ou sódico, MMS) possuem efeito imunossupressor importante para a medula óssea, são os citostáticos com maior ação nos linfócitos que em outras células, pois os linfócitos T e B são extremamente dependentes da via de novo da síntese das purinas para a sua proliferação, ao passo que outras células podem utilizar vias alternativas.

Desde o início do programa de TCTHs alogênicos, o uso de metotrexato melhorou significativamente os regimes de profilaxia quando associado aos inibidores de calcineurina, ciclosporina ou tacrolimo para a prevenção de DECHa (RR=0,49 Intervalo com 95% de Confiança- IC95% de 0,38 a 0,65; NNT=4, IC95% de 3 a 7; em 06/13 estudos controlados



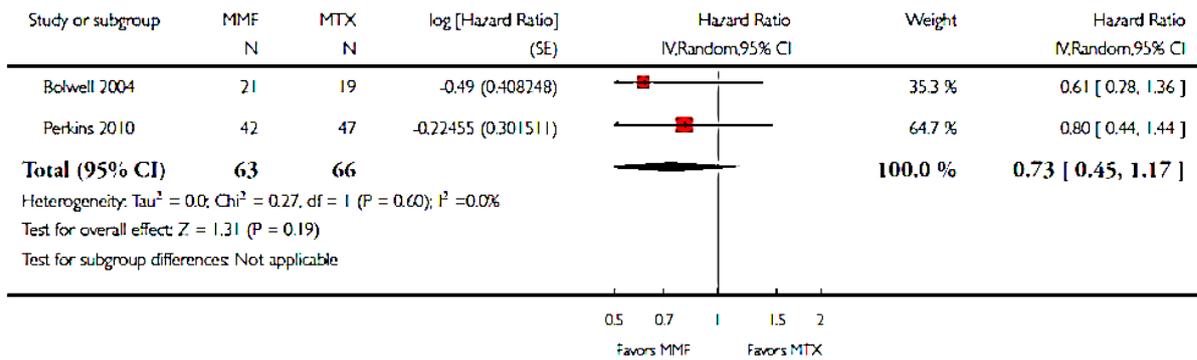
randomizados (n=1.439, de 18 a 329) seguindo os pacientes por 24 a 96 meses, com baixa heterogeneidade, I=5%)²⁹. Entretanto, a toxicidade do metotrexato produz vários eventos adversos graves, tais como hepatotoxicidade e grave exacerbação de mucosite (impondo a necessidade de alimentação parenteral e uso de analgésicos).

Mais recentemente, começou a ser mostrado que os micofenolatos podem ser utilizados nos regimes de profilaxia associado aos inibidores de calcineurina, ciclosporina ou tacrolimo, como resumido a seguir.

Desfecho discriminado	Tempo Seguimento	Intervenção	N _I	Taxa %	Comparador	N _C	Taxa _c %	Estatística publicada	Risco de Viéses	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
Mucosite	22 meses	CSA+ MMF	21	0.25 (0–1.25)	CSA+ MTX	19	1.0 (0–2.0)	P = 0.004	5/10	A	Bolwell 2004 ^{30,30}
DECHa II-IV				48			37	P = 0.49			
DECHc				63			64	P = NS			
SG				52			68	P = 0.23			
SLD				48			53	P = 0.53			
Mucosite 3-4	3 anos	TAC+ MMF	42	33	TAC e MTX	47	53	P = .06	5/10	A	Perkins 2010 ²²
DECHa II-IV				78			79	P = .8			
DECHc				38			45	P = .71			
SG				54.3			42.4	P = .58			
SLD				41.6			40	P = .49			

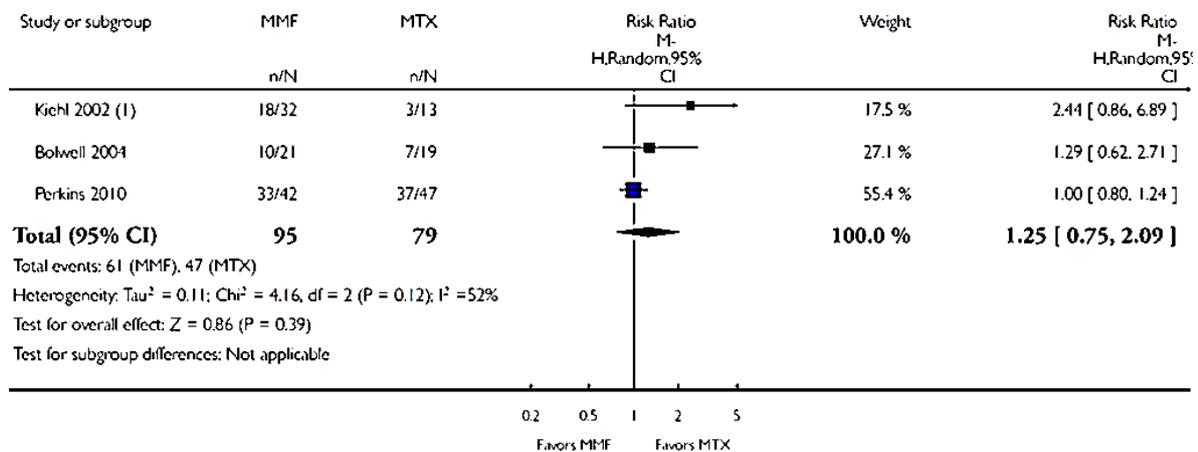
Nestes regimes, uma meta-análise²⁴ mostrou que micofenolatos podem diminuir exacerbações de mucosite grave (RR=0,48; 95% CI 0,32 a 0,73; P value = 0,0006), uso de nutrição parenteral (RR=0,48; 95% CI 0,26 a 0,91; P value = 0,02) e requerimento de medicamentos analgésicos (RR=0,76; 95% CI 0,63 a 0,91; P value = 0,002), e, embora estas evidências ainda foram de baixa qualidade pelo número insuficiente das amostras dos estudos, estes efeitos mostraram-se consistentes entre os estudos.

Nesta meta-análise mais recente²⁴, os 03 estudos clínicos randomizados^{22,23,31}, com riscos de vieses 5/10 e propósito específico de comparar MMF e metotrexato (MTX), sugere-se que um precursor do ácido micofenólico associado a um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) é tão efetivo quanto a associação de MTX e inibidor de calcineurina para a prevenção de mortalidade excluindo as recidivas nos pacientes tratados (Risco com MMF de 30,9% (15,8 a 60,3%) vs. MTX 25,5% e RR 1.21; 95% CI 0.62 a 2.36; P=0.57).



Fonte: Analysis 1.2. Comparison 1 Mycophenolate mofetil versus methotrexate, Outcome 2 Overall survival. In: Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Cochrane Review)²⁴

Relativamente à prevenção de DECHA grau II a IV, os resultados são igualmente similares (Risco com MMF de 46,0% a 74,4% (27,6 a 100%) nos pacientes tratados em TCTH na população de moderado risco ou risco-padrão, respectivamente, vs. MTX 36,8% a 59,5% e RR 1.25; IC95%: 0.75 a 2.09; P= 0.57).



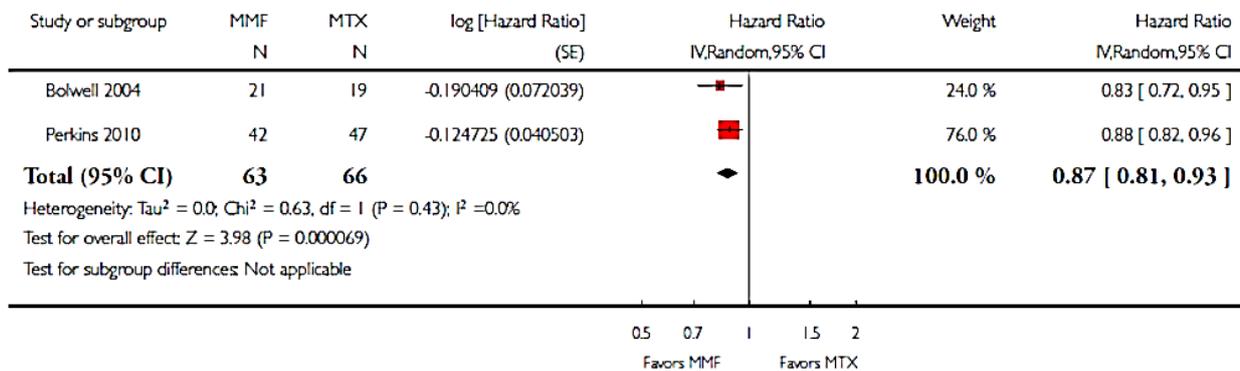
Fonte: Comparison 1 Mycophenolate mofetil versus methotrexate, Outcome 1 Prevention of acute GVHD grade II to IV. In: Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Cochrane Review)²⁴

(1) The treatment arms (MMF) of 2g and 3g are combined

Esta análise demonstra, entretanto, benefícios adicionais que o uso de MMF proporciona. O MMF está significativamente associado com 27% a 68% de redução de toxicidade expressa na mucosite grave (Risco com MMF de 26,7% a 27,8% (17,8 a 42,3%) em pacientes tratados em TCTH na população de moderado risco ou -padrão, respectivamente, vs.



MTX 36,8% a 59,5% e RR=0,48; IC95%: 0.32 a 0,73; P<0.05) e de significativa redução pela metade dos requerimentos consequentes de nutrição parenteral (Risco com MMF de 29% (16 a 56%) vs. MTX 61% e RR=0,48; 95% CI 0.26 a 0,7391; P<0.05), bem como da significativa redução de um terço dos requerimentos em uso de narcóticos para o controle da dor (Risco com MMF de 70% (57 a 84%) vs. MTX 91% e RR=0,76; IC95% 0.63 a 0.91; P<0.05). Outro benefício observado na análise²⁴ e outro estudo^{30,24} foi a melhora da enxertia.



Fonte: Analysis 1.4. Comparison 1 Mycophenolate mofetil versus methotrexate, Outcome 4 Time to platelet engraftment. In: Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Cochrane Review)²⁴

Os estudos prospectivos randomizados e metanálise²⁴ sugeriram que a combinação do micofenolato e ciclosporina tem eficácia similar aos regimes com ciclosporina e metotrexato para a prevenção da DECHa também nos pacientes submetidos a condicionamento mieloablativos^{21,22,23,30}, embora esta combinação é/seja, geralmente, mais recomendada³² para os pacientes que recebem regime de condicionamento não mieloablativo e de intensidade reduzida.

Outros efeitos colaterais também são baixos e apenas a neutropenia é o maior efeito indesejado. Entre os outros efeitos colaterais descritos, foi observado o aumento da incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, TGI, incluindo casos pouco frequentes de ulceração do trato gastrintestinal, hemorragia e perfuração. O medicamento deve ser administrado com cuidado em pacientes com disfunções ativas graves do sistema digestivo³³.

6.4. Efeito dos Inibidores mTOR

As ações, anti-inflamatória e anti-fibrose, evidenciadas em estudos experimentais e clínicos, permitiriam resgatar ou evitar vasculopatias, sobretudo coronariana e renal. Estes



efeitos resultantes favoreceram sua inclusão para uso em combinação com doses reduzidas da imunossupressão de base nos diversos tipos de transplantes. Em TCTHs seu uso é recente e o *mTOR* mais estudado tem sido o sirolimo.

A revisão da literatura até outubro de 2016 identificou 01 revisões sistemáticas ou meta-análises³⁴ e 11 estudos controlados randomizados, ECRs^{35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45}, para o sirolimo associado à ciclosporina ou ao tacrolimo, como resumido a seguir.

Desfecho discriminado	Tempo Seguimento	Intervenção	N _r =	Taxa %	Comparador	N _c =	Taxa _c %	Estatística publicada	Risco de Viéses	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
DECHa II -IV	2 anos	TAC+ SRL	85	43						B	Rodriguez 2010 ³⁸
DECHc				46							
SLD				58							
SG				66							
Mortalidade não associada a recidiva				10,2							
DECHa II - IV	1 ano	TAC+ SRL	41	26						B	Antin 2003 ³⁶
DECHc				42							
SLD		+e		45							
SG		baixa dose de MTX		52							
DECHa II	1 ano	TAC+ SRL	30	10						B	Cutler 2004 ³⁷
SLD			71								
SG			67								
DECHa II -IV	2 anos	TAC+ SRL	83	20.5						B	Cutler 2007 ³⁵
DECHc				59.1							
SLD				68.5							
SG				72.2							
Morte não associada a recidiva	(100 dias)			4.8							
Sobrevida livre de DECHa II -IV	2 anos	TAC+ SRL	151	67	TAC e MTX	153	62, IC 95%: 54-70	P = .38	8/10	A	Cutler 2014 ⁴⁰
DECHc				53			45, IC 95%: 39-58.5	P = .06			
Mucosite				70 (SD = 0.51)			96 (SD = 0.63)	P < .001			
SLD				53			54, IC 95%:46-62	P = .77			
SG				59			63, IC 95%: 55-70	P = .36			



Desfecho discriminado	Tempo Seguimento	Intervenção	N _i =	Taxa %	Comparador	N _c =	Taxa _c %	Estatística publicada	Risco de Viéses	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
DECHa II-IV	2 anos	TAC+ MTX e SRL	74	18	TAC e MTX	70	31	P = .04	5/10	A	Pulsipher 2014 ⁴³
DECHc				24			30	P = .59			
SLE				46			56	P = .28			
SG				55			65	P = .23			
Toxicidade: -síndrome de obstrução sinusoidal -trombose de veia porta - alteração do estado mental -retardo de cicatrização		SRL+ MMF	11	4/11	CSA	15	Não descrito			B	Johnston 2012 ⁴⁵
DECHa II-IV				6/11			7/15				
Morte não associada a recidiva				2/11			Não descrito				
Morte associada a recidiva				2/11			Não descrito				

Os estudos apresentados na metanálise³⁴ coincidiram com outros 02 dos 11 estudos controlados randomizados (referenciados respectivamente no resumo tabular que segue) para o sirolimo obtidos com as estratégias de busca detalhada no Anexo 0, adicionados de estudos observacionais⁴⁶ que aqui não foram considerados. Os dados sintetizados nesta metanálise estão apresentados aqui a seguir e esta foi considerada para resumir os resultados observados.

Desfechos discriminados:	Tempo de Seguimento	Intervenção	N _i =	Taxa _i %	Comparador	N _c =	Taxa _c %	Estatística publicada	Risco de Viéses	Clas. GRADE	Citações Bibliográficas
Incidência de DECHa grau II-IV		SRL/TAC/MTX	73	17,8%	TAC/MTX	70	31,4%				Pulsipher MA 2014
		SRL/TAC	37	43,2%	TAC/MTX	37	89,1%				Pidala J 2012
Incidência de DECHa grau III-IV		SRL/TAC/MTX	73	9,6%	TAC/MTX	70	12,9%				Pulsipher MA 2014 ⁴³
		SRL/TAC	37	13,5%	TAC/MTX	37	10,8%				Pidala J 2012 ⁴³



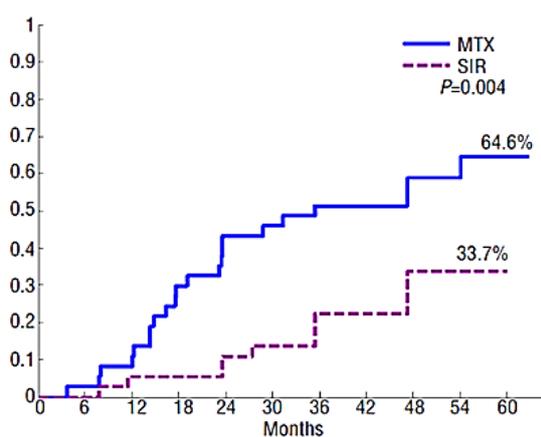
Fonte: Fig. 2. Forest plot of direct comparisons for the primary outcome (II-IV GvHD). In: Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis after Transplantation: A Network Meta-Analysis³⁴



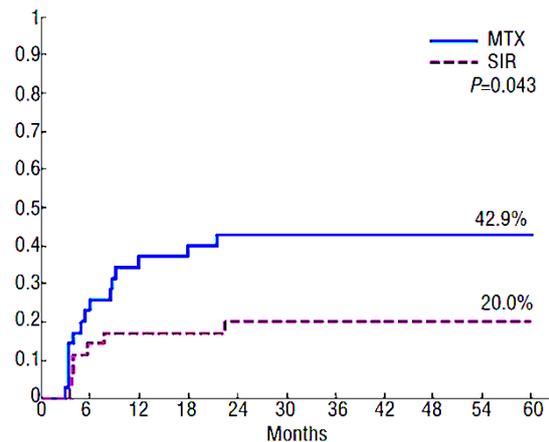
Author	Year	OR (95% CI)	% Weight
Sirolimu/Tacrolimus(+/-)MTX vs. Tacrolimus/MTX			
Pulsipher MA	2014	0.72 (0.25, 2.05)	64.18
Pidala J	2012	1.29 (0.32, 5.24)	35.82
Subtotal		0.89 (0.38, 2.05)	100.00

Fonte: Fig. 3. Forest plot of direct comparisons for the secondary outcome (III-IV GvHD). In: *Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis after Transplantation: A Network Meta-Analysis*³⁴

Na sequência destas análises de comparação direta, a meta-análise³⁴ sintetizou os efeitos indiretos observados entre os grupos de tratamento, e descreve o efeito de impacto em DECh II-IV no grupo tratado com Tacrolimus/Sirolimus(±MTX) vs. CsA/MTX com um *Odds Ratio* de 0.10 (IC95%: 0.02–0.49), denotando significativa melhor prevenção nos pacientes tratados; como por exemplo, a incidência cumulativa de DECH crônica foi reduzida na metade no estudo randomizado mais longo⁴⁷, em continuidade do estudo dos grupos dos Estados Unidos⁴³.

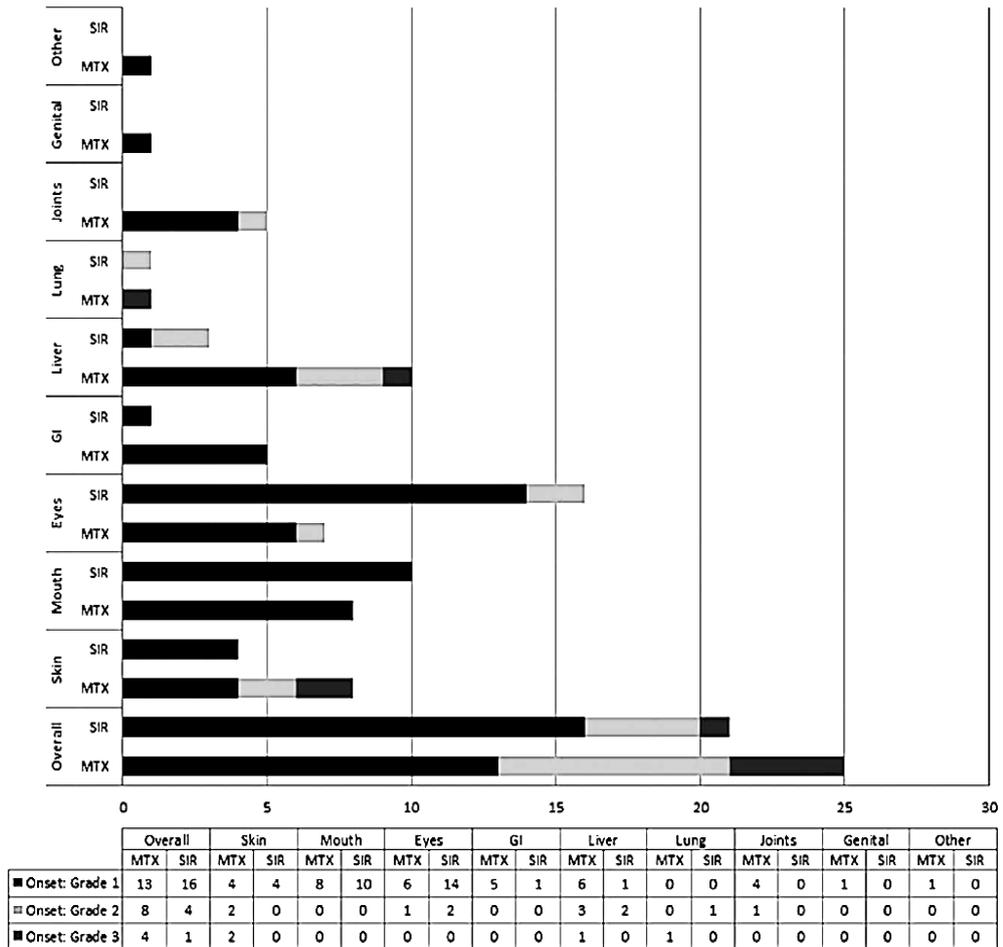


Fonte: Figure 1. Cumulative incidence of NIH Consensus moderate-severe chronic graft-versus-host disease⁴⁷.

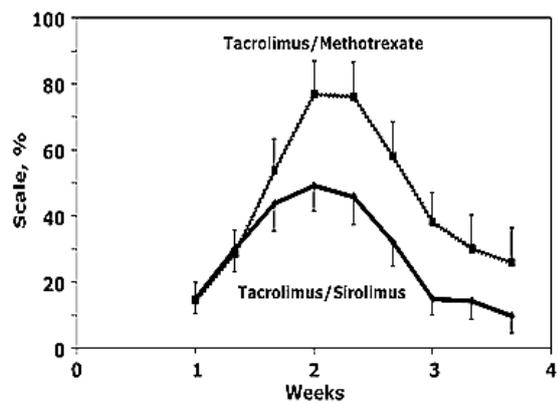


Fonte: Figure 3. Cumulative incidence of late acute graft-versus-host disease⁴⁷.

Grande parte desta redução observada, de acordo com os autores^{40,42,47}, foi devida à diminuição da incidência, magnitude e gravidade dos eventos adversos e envolvimento múltiplos órgãos, como testemunham os dois gráficos copiados da sua publicação, a seguir.



Fonte ↑: Figure 2. Comparative distribution of maximal chronic graft-versus-host disease organ involvement and severity⁴⁷.



Fonte: Figure 3. Oral mucositis outcomes. Mean oral mucositis assessment scores after HSCT⁴⁰. →



6.5. Em Resumo

- ⇒ Existem evidências consistentes que a alternativa terapêutica com tacrolimo pode desacelerar os eventos adversos e crises agudas de DECH que não estão respondendo à terapia convencional de ciclosporina e metotrexato.
- ⇒ Existem evidências consistentes, embora ainda escassas, que a introdução de micofenolato no esquema de associação com inibidores de calcineurina apresenta significativa redução de eventos adversos, aumenta a segurança dos pacientes e reduz o uso de recursos assistenciais.
- ⇒ Existem evidências consistentes que a associação de tacrolimo e micofenolato pode auxiliar na profilaxia da DECHa de grau II-IV em comparação com a associação convencional de ciclosporina e metotrexato, embora não tenha efeito significativo na taxa de mortalidade ou sobrevida global.
- ⇒ Existem evidências consistentes que a associação de sirolimo ao tacrolimo pode auxiliar na resolução de DECHa de grau II-IV, com ênfase em casos cortico-refratários, e prevenção de DECHc em comparação com a associação possível de inibidores de calcineurina e metotrexato, bem como apresenta significativa redução de eventos adversos, aumentando a segurança dos pacientes mais complexos.

7. ANÁLISE DOS GASTOS NA PRÁTICA

Na prática assistencial de rotina, em 53% a 72% dos casos em que não há complicações, o acompanhamento dos pacientes pós-transplante TCTHs [0506010023 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS-TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORACAO PULMAO CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS E/OU PANCREAS R\$ 135,00], compreende 04 visitas regulares onde o médico realiza a anamnese e exame físico, testes laboratoriais comprobatórios (*kit1*) da evolução, a entrevista com o farmacêutico clínico e, caso necessário com o assistente social, são realizados. A redução lenta do tratamento imunossupressor profilático com o inibidor da calcineurina, ciclosporina, disponível no SUS, implica no gasto de R\$ 565,00 (adultos ≈ 70kg) nas 02 primeiras visitas pós-TCTHs, após as quais este gasto



decrece 10% mensalmente (gasto total no 1º. ano em 0603080030, CICLOSPORINA 100 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA) R\$ 6,58 = R\$ 1.713,32, sendo suspensa 03 meses após).

Nos casos que permanecem sem complicações, os medicamentos são dispensados ou ajustes requeridos são realizados, totalizando o gasto de R\$ 2.253,32 no 1º. ano pós-TCTH. Após, no 2º. Ano, apenas os 03 meses finais do tratamento imunossupressor profilático (adultos ≈ 70kg R\$ 101,70 em 0603080030, CICLOSPORINA 100 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA) R\$ 6,58) e um múltiplo do valor dos acompanhamentos conformam os gastos de R\$ 641,70 públicos.

Classe Item	Itens Ambulatoriais - Rotina de <i>Follow-up</i>	Cd Tab SUS	Kit 1 Itens Tabela SUS	R\$/unidade
BIOQUIMICA	ACIDO URICO	0202010120	DOSAGEM DE ACIDO URICO	1,85
	ALBUMINA	0202010619	DOSAGEM DE PROTEINAS TOTAIS	1,4
	BILIRRUBINAS	0202010201	DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES	2,01
	CALCIO / SORO	0202010210	DOSAGEM DE CALCIO	1,85
	CALCIO IONIZADO	0202010228	DOSAGEM DE CALCIO IONIZAVEL	3,51
	CICLOSPORINA	0501080031	DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	52,33
	CREATININA / SORO	0202010317	DOSAGEM DE CREATININA	1,85
	FOSFATASE ALCALINA	0202010422	DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	2,01
	GAMA GT (GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE)	0202010465	DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)	3,51
	GLICOSE / SORO	0202010473	DOSAGEM DE GLICOSE	1,85
	LDH (DEHIDROGENASE LATICA)	0202010376	DOSAGEM DE DESIDROGENASE LATICA (ISOENZIMAS FRACIONADAS)	3,68
	MAGNESIO / SORO	0202010562	DOSAGEM DE MAGNESIO	2,01
	POTASSIO / SORO	0202010600	DOSAGEM DE POTASSIO	1,85
	SODIO / SORO	0202010635	DOSAGEM DE SODIO	1,85
	TGO (TRANSAMINASE GLUTAMICO OXALACETICA)	0202010643	DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)	2,01
	TGP (TRANSAMINASE GLUTAMICO PIRUVICA)	0202010651	DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)	2,01
	UREIA / SORO	0202010694	DOSAGEM DE UREIA	1,85
HEMATOLOGI A	HEMOGRAMA COMPLETO + CONTAGEM DE PLAQUETAS	0202020380	HEMOGRAMA COMPLETO	4,11
	CONTAGEM DE RETICULOCITOS	0202020037	CONTAGEM DE RETICULOCITOS	2,73
	CONTAGEM DE PLAQUETAS	0202020029	CONTAGEM DE PLAQUETAS	2,73
Apoio multiprofissional	CONSULTA MEDICA			
	CONSULTA ASSISTENCIA FARMACEUTICA			
	CONSULTA SERVIÇO SOCIAL			

Em 28 a 47% dos casos, entretanto, os gastos são bem mais elevados devido às complicações. E, 85% das intercorrência mais agudas afetam os pacientes desde o primeiro



semestre, <180 dias (Figuras 6. a 12. Distribuição relativa e temporal, em Curva K-M, da incidência cumulativa global de DECHs). Nestes casos, as intercorrências adicionaram >R\$ 55 milhões no ano de 2015.

Considerando-se estes gastos públicos⁸, em 2015, nas 27.500 intercorrências com TCTHs, estimou-se um ressarcimento médio de R\$ 3.046,57. Isto pode ser contrastado com a rotina de tratamento preconizado em casos de DECHa e DECHc. Nos casos de DECHa, uma avaliação agressiva se impõe, e a rotina inicial de testes **Kit 1** [R\$ 135,00] acima descritos se adiciona de uma segunda lista, o **Kit 2** [R\$ 911,77/ série com 01 unidade de cada exame] descrito a seguir. O tratamento de primeira linha é com pulsos de corticóides, metilprednisolona, MP [0603010016, METILPREDNISOLONA 500 MG INJETAVEL (POR AMPOLA) R\$ 20,96 X 3= R\$62,88] sistêmicos, 1 mg/kg ou o dobro em casos mais graves, DECHa grau: IIb-III-IV, associados à ciclosporina [0603020054, CICLOSPORINA 50 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) R\$ 10,95 e 0603080030, CICLOSPORINA 100 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA) R\$ 6,58 = R\$ 35,08]. Dentre estes 28 a 47% de casos complexos, 50% dos pacientes apresentam apenas 01 intercorrência e esta responde à terapia, reiniciando-se uma profilaxia para manutenção [R\$ 1.713,32].

Nestes casos complexos, além dos gastos acima descritos, entre outros, adiciona-se uma rotina de reposição mensal de imunoglobulina standard [0603030033, IMUNOGLOBULINA HUMANA 1,0 G INJETAVEL (POR FRASCO) R\$ 41,24] que soma R\$ 494,88 anualmente.

Isto, acima posto, soma uma média aproximada de R\$ 3.352,93 de gastos ao SUS no ano, por paciente e por intercorrência.

Classe Item	Itens Ambulatoriais - Rotina de <i>Follow-up</i>	Cd SUS	Kit 2 Itens Tabela SUS	R\$/unidade
HE- MATO	HEMOGRAMA COMPLETO	0202020380	HEMOGRAMA COMPLETO	4,11
	COAGULOGRAMA	0202020495	PROVA DE RETRACAO DO COAGULO	2,73
BIOQUIMICA	HAPTOGLOBINA	0202010490	DOSAGEM DE HAPTOGLOBINA	3,68
	HEMOGLOBINA / SORO	0202020304	DOSAGEM DE HEMOGLOBINA	1,53
	ISOENZIMAS DE LDH			
	CLORO IONIZADO / SORO			
	CAPACIDADE TOTAL DE FIXACAO DO FERRO	0202010023	DETERMINACAO DE CAPACIDADE DE FIXACAO DO FERRO	2,01
	FERRO	0202010392	DOSAGEM DE FERRO SERICO	3,51
	FOSFORO	0202010430	DOSAGEM DE FOSFORO	1,85
	O BI O	CULTURAS BACTERIANAS	0202080129	CULTURA PARA BACTERIAS ANAEROBICAS



Classe Item	Itens Ambulatoriais - Rotina de <i>Follow-up</i>	Cd SUS	Kit 2 Itens Tabela SUS	R\$/unidade
	PCR VIRAIS	0202080129	CULTURA PARA BACTERIAS ANAEROBICAS	4,33
PROCS	BIOPSIA (TMO)	0201010275	BIOPSIA DE MEDULA OSSEA	200,00
	CITOLOGICO	0203010035	EXAME DE CITOLOGIA (EXCETO CERVICO-VAGINAL)	10,65
PATOLOGIA	IMUNOPEROXIDASE	0202030229	IMUNOELETROFORESE DE PROTEINAS	17,16
	HE BIOPSIA	0203020049	IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR)	92,00
	COLORAÇÃO ESPECIAL, CADA			
RADIO-GRAFIA	RADIOGRAFIA DE TORAX - PA E LATERAL	0204030153	RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)	9,5
	RADIOGRAFIA DE SEIOS DA FACE	0204010144	RADIOGRAFIA DE SEIOS DA FACE (FN + MN + LATERAL + HIRTZ)	7,32
	RAIO-X PERI-APICAL	0204010187	RADIOGRAFIA PERI-APICAL INTERPROXIMAL (BITE-WING)	1,75
EC G	ELETROCARDIOGRAMA	0211020036	ELETROCARDIOGRAMA	5,15
EXAMES DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DOS SEIOS PARANASAIS	0206010044	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE FACE / SEIOS DA FACE / ARTICULACOES TEMPORO-MANDIBULARES	86,75
	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO DO TORAX	0206020031	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	136,41
	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	0206030010	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	138,63
	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN TOTAL	0206030037	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE Pelve / BACIA / ABDOMEN INFERIOR	138,63
UL-TRA-SOM	ULTRA-SOM DOS RINS	0205020054	ULTRASSONOGRRAFIA DE APARELHO URINARIO	24,20
	ULTRA-SOM DAS VIAS BILIARES	0205020038	ULTRASSONOGRRAFIA DE ABDOMEN SUPERIOR	24,20

Infelizmente, na outra metade dos 28 a 47% de casos complexos, a DECHa progride nos primeiros 3 dias (72h) ou não melhora após 5-7 dias do início da terapia inicial com MP 2mg/kg/dia mais inibidor de calcineurina, onde o Basiliximabe [0603080014, BASILIXIMABE 20 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) P/ TRANSPLANTE R\$ 2.581,87] e fotoaferése conformam a segunda linha de ataque. Nestes casos complexos com DECHa corticorefratária⁴⁸, observam-se vários episódios, 2,75 em média [com 27% permanecendo até 7 dias de internação, 18% de 7 a 14 dias em média de permanência] e 55% destes pacientes



apresentam média de 3,82 episódios de hospitalização [durando entre 9 a 33 dias, média ≥ 15 dias cada paciente].

Desta forma, os episódios repetidos DECHa graves impõem gastos de, ao menos, $\approx R\$ 4.236,06$ a cada evento. Ressalta-se que, mesmo com esta segunda linha agressiva, com as tecnologias disponíveis atualmente no SUS, se observam altas taxas de insucesso, e que, aproximadamente, 70 a 80% dessa população com DECHa corticorefratária grave vai a óbito em um ano.

8. CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO POTENCIAL

A profilaxia/manutenção da imunossupressão com o uso do tacrolimo pode elevar os custos anuais do tratamento medicamentoso. O custo do medicamento sirolimo, da classe *mTOR* é, em geral, um custo aditivo. Não há pacientes transplantados e tratados no Brasil apenas com medicamentos da classe *mTOR*.

A Tabela do SUS já possui os imunossupressores incorporados para transplante no âmbito hospitalar, com os valores descritos a seguir. A estimativa de ressarcimento mensal considerando a posologia média preconizada e estimativa média anual no caso em que seu uso fosse contínuo no 1º. ano e de período de manutenção, 35% inferior, foram elencados na Tabela a seguir e Tabelas «Transplantes de Medula Óssea, SIH/TMO - Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil» e «Memória de cálculo: Ressarcimento médio por Procedimento = Valor aprovado/ Qtd. apresentada Produção Ambulatorial do SUS relativas ao programa de transplantes - Brasil», respectivamente, nos Anexos V e VI, segundo os ressarcimentos previstos e observados na Tabela do SUS, tanto pagos nas guias AIHs referentes às internações aprovadas quanto nas APACS por intercorrências em transplantados TCTHs.

Medicamento Profilaxia*	Doses	Posologia Profilaxia*	Forma Farmacêutica	Ressarcim o Unitário Tabela SUS	Gasto regular/ mês	Σ Gastos/ primeiro ano	Gasto anual em 2 anos [#] e +	<u>Diferença/</u> <u>2º.ano e + com</u> Tacrolimo +MMF ou MMS
Ciclosporina, CsA	[0,06 a 0,12 mg/kg/d]	≈ 100 mg/die	25, 50 e 100 mg	R\$5,65	R\$ 169,50	R\$ 1.713,27	<u>R\$ 101,70</u>	
Metotrexate, MTX	5-15 mg/m ²	≈ 60 mg/dias 1, 3, 6 e 11	2,5 mg e 25 mg/ml	R\$0,37	R\$ 35,27			



			injetável ampola de 2 ml					
Tacrolimo, Tac	5 a 20 ng/mL [0,1 a 0,12 mg/kg/d]	2x 5mg	1 mg	R\$ 3,61	R\$ 1.083	R\$ 10.721,70	R\$ 649,80	R\$ 548,10
- Adultos:	70 kg ≈ 10,5 mg/dia	2x 5mg	5mg	R\$ 17,95	R\$ 1.077	R\$ 10.662,30	<u>R\$ 646,20</u>	R\$544,50
- Crianças:		1 a 2 X 1mg	1mg	R\$ 3,61	R\$ 108,30 a R\$216,60	R\$ 1.072,17	R\$ 64,98	-R\$ 36,72
Micofenolato, MMF ou MMS	de mofetila [§] : 30-45 mg/Kg/dia 30-90 dias ou de sódio: 1.440 mg/d	2x 2.500 mg 2x 1800 mg	MMF [§] : 500mg ou MMS:180 ou 360 mg	R\$ 3,90	R\$ 1.170,00	R\$ 1.170,00 [§] a R\$ 3.510,00		R\$ 1.134,73 [§]
Sirolimo, SRL	6-8 (ou 15*) ng/mL	2x 1 mg	1 mg	R\$ 11,84	R\$ 710,40	R\$ 7.032,96	R\$ 426,24	Diferença a CsA+MTX
+ Tacrolimo reduzido	dose reduzida 8-10 ng/mL (-1/4) ≈ 2,5 mg/dia	1 X 5mg	5mg	R\$ 17,95	R\$ 538,50	R\$ 5.331,15	R\$ 323,10	R\$ 11.218,43

* Duração e [#] Dose de profilaxia: 3-6 meses e reduzida de 10% a cada mês, [§] usado por 35 dias.

Somam-se a estes gastos, com os medicamentos, os valores habituais das dosagens séricas necessárias com os medicamentos: R\$ 52,33 para cada dosagem de Ciclosporina ou alternativamente do tacrolimo, bem como o mesmo valor adicional para a dosagem do sirolimo.

AIH	Código SUS	Descrição Meds e Procedimentos	Total na	#/ Posologia	Primeiro ano	Manutencao ^{2º} . ano e +
(Esp./ APAC (Sec.)		Tabela Hosp				
	501080031	DOSAGEM DE CICLOSPORINA	R\$ 52,33	4 - 4	R\$ 209,32	R\$ 209,32
	501080058	DOSAGEM DE TACROLIMO	R\$ 52,33	6 - 4	R\$ 313,98	R\$ 209,32
	501080040	DOSAGEM DE SIROLIMO	R\$ 52,33	10 - 4	R\$ 523,30	R\$ 209,32

8.1 CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO POTENCIAL DO TACROLIMO

A experiência relatada na literatura e nas avaliações de uso nos demais transplantes¹⁶, mostra que o uso dos imunossupressores e de alternativas é uma dinâmica, varia de acordo com a condição e a resposta de cada paciente nos diversos ciclos de seguimento. Apesar disso, a análise de base para estimar o impacto orçamentário para o SUS foi realizada com as diferenças máximas, acima estimadas para a profilaxia, que refletem a premissa de uso decrescente no 1º. ano e sem período de manutenção para os casos em que não há complicações. Nos casos em que há complicações, os respectivos tratamentos foram



incorporados no modelo de impacto orçamentário, de acordo com as probabilidades observadas no Registro da SBTMO e estimadas segundo os ressarcimentos compatíveis para os recursos assistenciais requeridos. Isto permitiu de parametrizar o máximo gasto adicional que o SUS dispenderá, se as alternativas forem incorporadas.

Nesta análise de base para estimar o impacto orçamentário para o SUS, assumiu-se igualdade de efeito entre os inibidores de calcineurina com metotrexato, ciclosporina e tacrolimo. As demais alternativas, substituição do metotrexato pelo micofenolato ou a adição do sirolimo, estão apresentadas nas secções subsequentes.

O número de candidatos à imunoprofilaxia ambulatorial estimado segundo a taxa de mortalidade por período de seguimento, pessoas com TCHs alogênicos após a alta hospitalar e dentre os transplantados de 2013 a 2016, seria aproximadamente de 2.000 pacientes, resumidos como segue.

		Ano: 2013	Ano: 2014	Ano: 2015	Proj. 2016	Nº. pacientes prevalentes
<u>Nº. pacientes sobreviventes TCHs^{alogênicos} pós-alta:</u>		<u>549</u>	<u>589</u>	<u>573</u>	<u>617</u>	2.328
Mortalidade/Probabilidade						
Mortalidade não associada a recidiva em 100 dias	0,048	523	561	545	587	2.216
Mortalidade não associada a recidiva em 2 anos	0,102	469	504	490	527	<u>1.990</u>

Os recursos assistenciais requeridos para o seguimento não diferem, nos casos em que não há complicações, entre os pacientes sob imunoprofilaxia com ciclosporina ou tacrolimo, exceto os gastos incrementais dos medicamentos e dosagens dos respectivos níveis séricos. Este incremento nos primeiros 100 dias para os 2.328 candidatos que iniciariam a imunoprofilaxia ambulatorial, assumindo que os 4,8% óbitos durante estes 100 dias ocorrem no meio do período, seria da ordem de R\$ 6.740.587,49 $([2.328 - (2.328 * 0,048)] \times [R\$ 3.554,10^{Tac} - R\$ 565,00^{CsA}] + [R\$ 52,33 \text{ de } 01 \text{ dosagem adicional de tacrolimo}])$. Nos 2.216 casos em que não há complicações de 101 dias ao final do 2º. ano de seguimento, assumindo também que os 10,2% óbitos ocorrem no meio do período, o gasto incremental seria da ordem de R\$ 13.047.852,90 $([2.216 - (2.216 * 0,102)] \times [R\$ 7.754,40^{Tac} - R\$ 1.254,02^{CsA}] + [R\$ 52,33 \text{ de } 01 \text{ dosagem adicional de tacrolimo}])$.



Isto permite estimar que o impacto orçamentário para o SUS poderia se elevar, no máximo, a R\$ 19.788.440,39 gastos incrementais para o seguimento dos casos em que não há complicações, se todos os pacientes fossem submetidos à imunoprofilaxia com tacrolimo.

Como extensamente descrito nas secções VI.1. EFEITO DO TACROLIMO e VIII. RESULTADOS DA EXPERIÊNCIA SEM USO DE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS NO REGISTRO DA SBTMO E DO HC-UNICAMP, apenas 53% dos pacientes evoluem sem complicações.

A presente solicitação de incorporação se refere à indicação do uso desta alternativa para resgate nos casos em que os pacientes apresentem episódios de refratariedade ou eventos adversos graves. Portanto, o impacto orçamentário para o SUS deve ser estimado para os pacientes evoluem com complicações (1 - 53%), ou seja, 47% dos valores máximos para a substituição total acima descritos, no máximo, R\$ 9.300.566,98 (= 0,47 X R\$ 19.788.440,39).

Em resumo, o ressarcimento para os procedimentos de acompanhamento de TCHs pode se elevar em aproximadamente R\$ 9,3 milhões mediante resgate por substituição da ciclosporina pelo tacrolimo nos 47% dos casos em que os pacientes apresentem episódios de refratariedade ou eventos adversos graves. No empenho de nos esforçarmos para proteger, melhorar e aumentar a sobrevida dos enxertos e pacientes, observa-se que o tacrolimo pode ser uma alternativa terapêutica relativamente eficiente.

8.2. IMPACTO POTENCIAL DO USO DE Micofenolatos NO TCTH ALOGÊNICO

Na mesma proporção de candidatos ao resgate, em 47% dos casos em que os pacientes apresentem episódios de refratariedade ou eventos adversos graves, o uso de metotrexato está sendo solicitado de ser substituído com a alternativa para uso de micofenolatos.

O regime de profilaxia com uso de micofenolatos associado aos inibidores de calcineurina, ciclosporina ou tacrolimo, está preconizado por 30 a 90 dias após os TCHs. Ao ressarcimento unitário de R\$ 3,90 e doses de 5g de micofenolato de mofetila (30-45 mg/Kg/dia) ou de 3.600 mg/d de micofenolato de sódio, durante 30 a 90 dias para uso nesta população (2.328 X 0,47= 1.094), esta profilaxia pode elevar os gastos SUS em R\$ 1.280.167,20



(= 1.094 X (R\$ 3,90 X 300 comprimidos de 500 mg de micofenolato de mofetila ou 360 mg de micofenolato de sódio)).

8.3. POTENCIAL DE IMPACTO DO USO DE MTORS NO TCTH ALOGÊNICO

Os inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimo, possuem efeitos adversos comuns tais com a nefrotoxicidade. Em presença de insuficiência renal, medicamentos alternativos devem ser utilizados como, por exemplo, sirolimo e ácido micofenólico em substituição ao metotrexato. A associação com sirolimo permite reduzir a dose de inibidor de calcineurina⁴⁹, visando evitar a progressão da insuficiência e requerimento de transplante renal. O sirolimo, entretanto, pode potencializar a nefrotoxicidade da ciclosporina. Por isto, desde os estudos iniciais aponta-se que a associação de sirolimo ao tacrolimo³⁴, sem metotrexato, apresenta menor nefrotoxicidade. Estudos também descrevem 81% de sucesso em tratamento com sirolimo para resgatar DECHc refratárias⁵⁰.

O impacto orçamentário para o SUS relativo ao programa de TCTHs alogênicos ao selecionar esta associação de sirolimo com dose reduzida pela metade de tacrolimo para, no máximo, os 15% (N=100/ano) potenciais pacientes com DECHc grave, III e IV segundo Registro da SBTMO. Desta forma, o impacto orçamentário para o SUS pode se elevar a R\$ 1.186.343,00 (100 X [9.590,40 + R\$ 7.269,75 /13 meses: 03 meses com doses plenas e 10 até completar a redução de 10% mensal]). Relativamente às DECHcs refratárias, uma fração desconhecida em nosso meio, a abordagem com sirolimo pode proporcionar o resgate efetivo de mais de 3/4 das complicações em comparação com R\$ 55 milhões atualmente ressarcidos para o procedimento “tratamento de intercorrência pós transplante - pós transplante crítico” (Figura 4. e Tabela no Anexo V.: soma do valor total em 2015 dos procedimentos 0506020010, 0506020029, 0506020037, 0506020045, 0506020100 e 0506020118 ≈ R\$ 55 milhões, segundo dados públicos do DATASUS⁸).

Desta forma com as estratégias assim distribuídas e com o cálculo dos limites máximos de impacto orçamentários, estima-se que o programa passaria a gastar, no máximo, R\$ 10.580.734,18 adicionais utilizando resgate com tacrolimo e micofenolatos em 47% (N≈ 2.000) dos casos evoluindo com DECH sob tratamento com ciclosporina e metotrexato e, em R\$ 1.186.343,00, no máximo, para os 15% (N=100/ano) potenciais pacientes com DECHc grave.

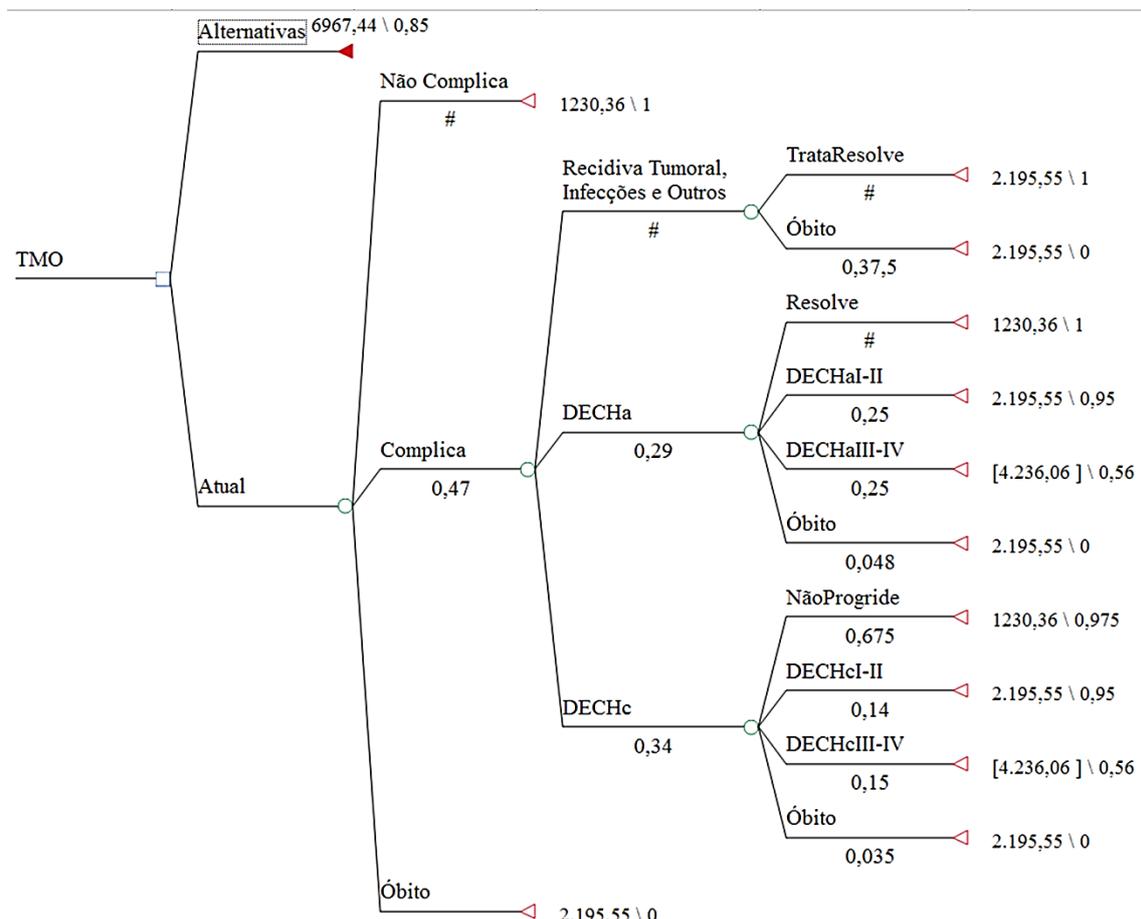


A soma total do impacto, no máximo, portanto, R\$ 11.767.077,18 no orçamento do SUS. Estas estratégias favorecem a Política Pública Nacional de des-hospitalização e podem contribuir para melhorar a saúde dos pacientes transplantados.

9. MODELO PARA ANÁLISE DE TCTHs

A rotina dos gastos no programa impactou o SUS em R\$ 54.752.599,52 em 24.938 episódios de intercorrências pós-TCTHs. Globalmente, então, cada episódio de intercorrência pós-TCTHs impactou em média em R\$ 2.195,55 (Figura 4. e Tabela no Anexo V.: soma do valor total em 2015 dos procedimentos 0506020010, 0506020029, 0506020037, 0506020045, 0506020100 e 0506020118 \approx R\$ 55 milhões, segundo dados públicos do DATASUS⁸).

Assumindo que os eventos repetitivos podem indicar ou levar à cronicidade, DECHc, e atribuindo-se este gasto médio de R\$ 2.195,55 aos eventos de DECHc, bem como as probabilidades de eventos observados no Registro da SBTMO e da UNICAMP, permitiram aproximar um modelo, como segue.



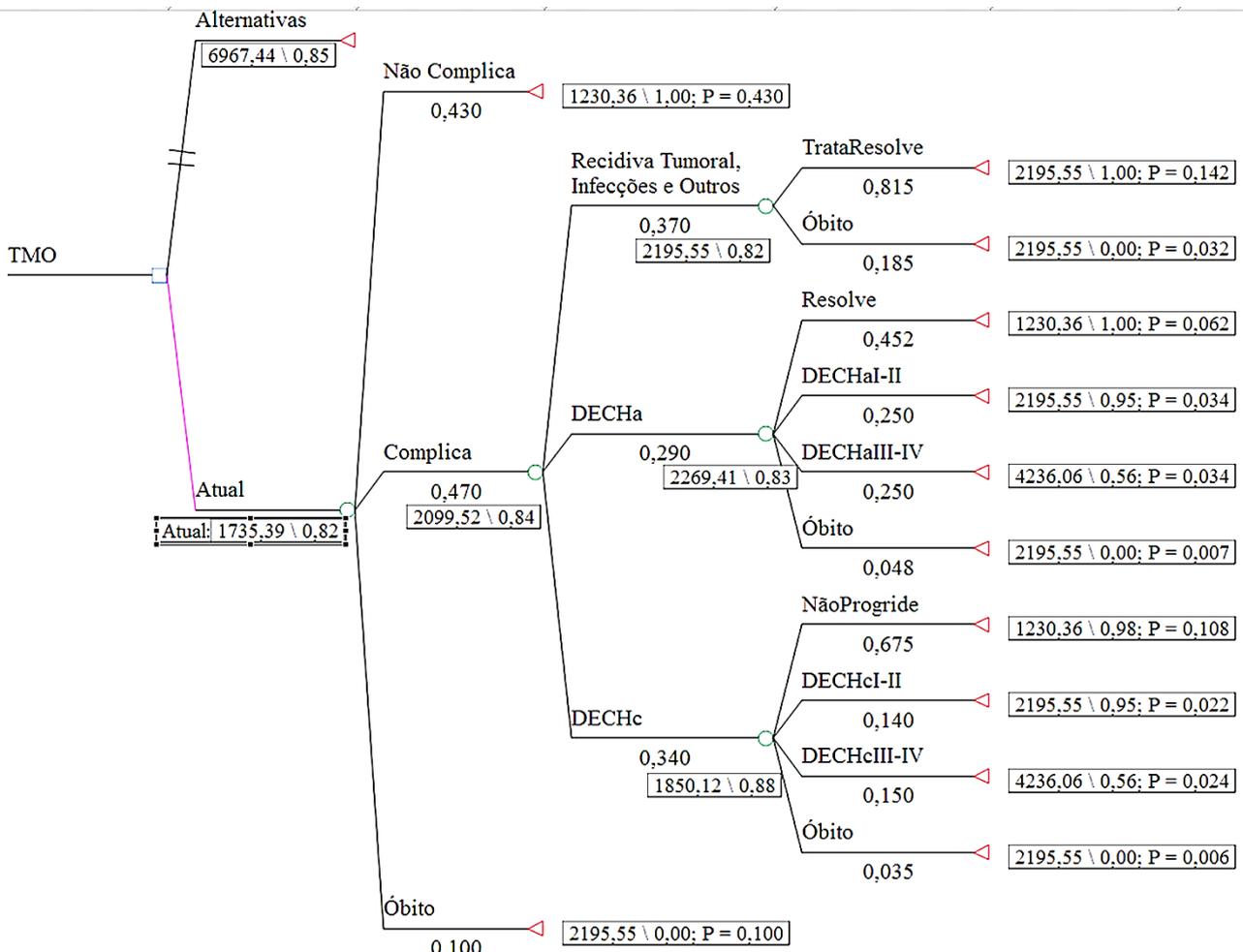


Causas de óbito (UNICAMP 2007-2016) SBTMO

	Pop%Total	Óbitos relatados	229	1040
Recidiva ou progressão**	0,18	37 (29,5%)	16,2%	18,1%
Infecção#	0,27	62 (49,5%)	27,1%	12,9%
DeCH aguda: 4,8% vidas perdidas	0,29	06 (4,5%)	2,6%	8,6%
DeCH crônica: perde 44% do tempo/diálise	0,34*	04 (3%)	1,7%	8,6%
Outras causas não relacionadas à recidiva**		17 (13,5%)	7,4%	6,5%
Nº.Total óbitos/229 1ºs TMO		126 (100%)		

*Curva K-M da SBTMO com 34% de incidência; ** agregados para simplificar com #as infecções, pois não são mutuamente exclusivas, os pacientes que foram a óbito foram contados.

Neste modelo simplificado e estático, com os custos médios dos medicamentos para os pacientes sem complicações foram calculados como a metade dos 02 primeiros anos [CsA=2.460,72/2= R\$ 1.230,36/ano e Tac+MMF= R\$ 13.934,87/2=R\$ 6.967,44]. Desta forma, o programa proporciona 82% de sobrevida aos pacientes favorecidos com TCTHs alôgenicos, mediante o uso das estratégias atualmente disponíveis no SUS.





Dados os gastos estimados conforme descritos, a estratégia convencional com ciclosporina se estima a R\$ 2.116,33 [CsA= R\$ 1.735,39/0,82]. Assim, o gasto incremental para adotar os imunossuppressores alternativos para o SUS se estima a R\$ 6.080,65 [R\$ 6.967,44/0,85= R\$ 8.196,98 - R\$ 2.116,33] por paciente por ano nos 02 primeiros anos. Desta forma, estima-se que o programa com a possível incorporação impactaria o orçamento do SUS em cerca de R\$ 06 milhões por ano para os potenciais 1.094 pacientes.

10. LIMITAÇÕES

As análises de impacto orçamentário foram calculadas com as probabilidades ao máximo devido aos dados disponíveis, apenas dados agregados dos maiores centros transplantadores do Estado de São Paulo. Entretanto, os dados do Registro da SBTMO possui contribuições de mais centros e consiste uma fonte de dados mais representativo. As análises de sensibilidade foram modeladas de acordo com as Boas Práticas de assistência, onde existe variabilidade inter-centros e inter-pacientes consideráveis. As fontes para validação destes dados estão restritas aos gastos e ressarcimentos do SUS já incorridos, pois ainda não houve experiência documentada em publicações de estudos de custo-efetividade com TCTHs em nosso meio.

Ainda não há imunossuppressores ideais que possam efetivamente diminuir todas as intercorrências sem causar efeitos tóxicos adicionais. As estratégias alternativas de imunossupressão consistem uma dinâmica variável entre os centros transplantadores e entre os grupos de pacientes com resultados igualmente variáveis e escassamente documentados.

Ainda não há avaliação sistemática dos microcustos nos centros transplantadores no Brasil. Isto poderia auxiliar a comparar as experiências entre os centros e avaliar o impacto em ganhos para a saúde e custos na vida real das estratégias alternativas de imunossupressão para prevenção e controle de morbidade de maneira mais abrangente.

Antecipando o futuro com maior necessidade destes procedimentos, bem como a rápida evolução que deve haver na especialidade, nestes aspectos, os assistentes ainda devem contribuir de maneira substancial para seu desenvolvimento, para a saúde da sociedade e sustentabilidade do SUS.



11. CONCLUSÕES

- ⇒ Os transplantes alogênicos de células tronco hematopoiéticas salvam mais de 600 vidas por ano reembolsadas pelo SUS e a incorporação de alternativas terapêuticas no nível ambulatorial para a profilaxia e manutenção da imunossupressão em pacientes com transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, tais como *tacrolimo*, *micofenolatos* e *sirolimo*, podem sim auxiliar a resgatar 10 a 20% ou diminuir a ocorrência ou gravidade de episódios da doença do enxerto contra o hospedeiro refratária, e eventos adversos graves.
- ⇒ O impacto médio orçamentário para o SUS desta decisão se aproxima de R\$ 06 milhões por ano para os 1.000 pacientes prevalentes a cada triênio.

12. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Na 51ª Reunião da CONITEC realizada nos dias 30 de novembro e 1 de dezembro de 2016, os membros presentes deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos medicamentos para imunossupressão em Transplante de Médula Óssea.



ANEXO I – Estudos sobre profilaxia em TCTHS

Os principais estudos clínicos estão descritos a seguir:

Estudo	Desenho	Desfechos	Resultados	Limitações
Nash RA, et al 1996 (76)	Estudo clínico prospectivo de fase II para avaliar a associação do FK506 ao metotrexato na prevenção da DECH em 43 pacientes que receberam transplantes de medula óssea com doadores não aparentados idênticos.	- Pega - Eventos adversos - Doença do enxerto aguda e crônica - Mortalidade relacionada ao transplante - Sobrevida livre de doença	- Mediana de pega de neutrófilos - 21 dias (14 a 30) - - Nefrotoxicidade 74% - Hipertensão - n = 27 - Hiperglicemia - n = 27 - Neurotoxicidade - n = 9 - Purpura trombocitopênia trombótica - n= 2 - VOD grave - 21% - DECHa II-IV - 42% - DECHa III-IV - 12% - DECHc – 48% - Incidência cumulativa de mortalidade relacionada ao transplante - 37% - Sobrevida livre de doença em 2a para doença de baixo risco, alto risco e todos os pacientes 65%, 4% e 32%	Número pequeno de pacientes
Ratanathorn V, et al 1998 (77)	Estudo clínico de fase III, randomizado, multicêntrico, que compara tacrolimo/metotrexato com ciclosporina/metotrexato para a profilaxia da DECH após transplante de medula óssea com doadores irmãos idênticos em 332 pacientes com neoplasias hematológicas	- DECHa - DECHc - recidiva - Sobrevida livre de doença - Sobrevida global	- Incidência Cumulativa de DECHa II-IV: 31,9% no grupo do tacrolimo; 44,4% com ciclosporina (P = .01). - Incidência cumulativa de DECHa III-IV similar: 17.1% com ciclosporina; 13.3% com tacrolimo - Incidência cumulativa de DECHc - sem diferenças entre tacrolimo e ciclosporina (55.9% e 49.4%, P = .8) - Mais DECHc extensa no grupo da ciclosporina (P = .03) - Recidivas similares nos dois grupos - Sobrevida Livre de doença e Sobrevida Global em 2a - melhor para ciclosporina 50.4% versus 40.5% (P = .01) e 57.2% versus 46.9% (P = .02). Para doença avançada, melhor	



			para ciclosporina 41.7% versus 24.8% (P = .006) e 28% versus 20.4% (P = .007. Sem diferença na sobrevida livre de doença e sobrevida global nas doenças não avançadas.	
Inamoto Y, et al 2011 (78)	Estudo retrospectivo que compara os resultados com tacrolimo versus ciclosporina associados ao metotrexato para imunossupressão após transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico com sangue periférico estimulado com G-CSF em 456 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - DECHa II-IV - DECHa III-IV - DECHc - Fim tratamento da DECHc - Mortalidade global - Sobrevida livre de doença - Recidiva - Mortalidade não associada a recidiva 	A análise de regressão de Cox multivariada não mostrou diferença estatística significativa entre tacrolimo e ciclosporina em nenhum dos desfechos avaliados	Tamanho do grupo não suficiente para excluir diferenças nos desfechos
Rodriguez R, et al 2010 (80)	Estudo clínico prospectivo de fase II que avalia a associação de tacrolimo e sirolimo na profilaxia da DECH em 85 pacientes que receberam transplante de células tronco hematopoiéticas com doador irmão idêntico	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidade - Incidência e gravidade da DECHa - Incidência da DECHc - Sobrevida em 100 dias, 1 ano e 2 anos 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidência cumulativa de DECHa II-IV – 43% - Incidência cumulativa de DECHa III-IV – 19% - Incidência cumulativa de DECHc em 2 anos – 46% - Sobrevida livre de doença – 58% - Sobrevida global – 66% - Mortalidade não associada a recidiva em 100 dias e 2 anos – 4,8% e 10,2% - Microangiopatia trombótica – 19%, maior com bussulfano e ciclofosfamida 	
Antin JH, et al 2003	Estudo clínico prospectivo de fase I/II que avalia o	<ul style="list-style-type: none"> - DECHa II-IV - Sobrevida global 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidência cumulativa DECHa II-IV - 26% - Incidência cumulativa DECHa II – 13% - Incidência cumulativa DECHa III – 8% 	Grupo pequeno e heterogêneo



(81)	sirolimo, tacrolimo e baixa dose de metotrexato para a profilaxia da DECH em 41 pacientes que receberam transplante de células tronco hematopoiéticas com doador aparentado não idêntico ou doador não aparentado		- Incidência cumulativa DECHa IV – 5% - SG - 52%	
Cutler C, et al 2004 (82)	Estudo clínico prospectivo de fase II que avalia a associação do sirolimo ao metotrexato na profilaxia da DECH em 30 pacientes que receberam transplante de células tronco hematopoiéticas do sangue periférico com doadores aparentados idênticos	- Incidência e gravidade da DECHa - Eventos adversos - Sobrevida em 100 dias e 1 ano	- DECHa II - 3 pacientes (10%) - nenhum paciente apresentou DECHa III ou IV - microangiopatia trombótica – 4 pacientes - VOD - 3 pacientes - DECHc - 11 pacientes - Sobrevida livre de recidiva em 100 dias e 1 ano – 93% e 71% - Sobrevida global em 100 dias e 1 ano – 97% e 67%	Grupo pequeno
Cutler C, et al 2007 (83)	Estudo clínico prospectivo que avalia a associação do sirolimo ao metotrexato na profilaxia da DECH em 83 pacientes que receberam transplante de	- Incidência e gravidade da DECHa - Eventos adversos - Sobrevida em 100 dias e 1 ano	- Incidência cumulativa DECHa II-IV e III-IV - 20.5% e 4.8% - Incidência cumulativa de DECHc - 59.1% - Mortalidade relacionada ao transplante em 30 dias e 100 dias - 0% e 4.8% - Sobrevida livre de recidiva em 1 e 2 anos - 72.3% e 68.5% - Sobrevida global em 1 e 2 anos - 77.1% e 72.2%	



	células tronco hematopoiéticas do sangue periférico com doadores aparentados e não aparentados idênticos			
Cutler C, et al 2014 (84)	Estudo clínico, fase III, randomizado que compara tacrolimo/sirolimo ao tacrolimo/metotrexato na profilaxia da DECH em 304 pacientes após transplante de células tronco hematopoiéticas do sangue periférico com doadores aparentados idênticos	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida livre de DECHa 2-4 - Incidência cumulativa da DECHa 3-4 - Incidência cumulativa da DECHc - Eventos adversos - Recidiva - Sobrevida livre de recidiva e sobrevida global 	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida livre de DECHa 2-4: Tacrolimo/sirolimo - 67%; Tacrolimo/metotrexato - 62% (P = .38). - DECHa 2-4: 26% vs 34% (P = .48). - Pega de Neutrófilos: 14 dias vs 16 dias (P < .001) - Pega de plaquetas 16 vs 19 dias (P = .03). - Mucosite: menos grave no grupo Tacrolimo/sirolimo (P < .001) - Outras toxicidades foram similares - DECHc, sobrevida livre de recidiva e sobrevida global em 2 anos não foram diferentes nos dois grupos: 53% vs 45%, (P=.06); 53% vs 54% (P=.77); e 59% vs 63% (P=.36) 	
Pulsipher, et al 2014 (68)	Estudo clínico, fase III, randomizado que compara tacrolimo/metotrexato ao tacrolimo/metotrexato/sirolimo na profilaxia da DECH em 146 crianças com LLA após transplante de células tronco hematopoiéticas do sangue periférico, medula óssea ou	<ul style="list-style-type: none"> - Incidência cumulativa de DECHa 2-4 - Incidência cumulativa de DECHa 3-4 - eventos adversos - Sobrevida livre de eventos - Sobrevida global 	<ul style="list-style-type: none"> - DECHa 2-4: tacrolimo/metotrexato - 31%; tacrolimo/metotrexato/sirolimo 18% (P = .04) - DECHa 3-4: 13% vs 10% (P = .28) - VOD: 9% vs 21% (P = .05) - microangiopatia trombótica: 1% vs 10% (P = .06) - SLE e SG em 2 anos: 56% vs 46% e 65% vs 55% (P= .28 e .23). 	



	cordão umbilical com doadores aparentados ou não aparentados idênticos			
Bolwell, et al 2004 (86)	Estudo clínico, prospectivo, randomizado que compara ciclosporina/metotrexato a ciclosporina/micofenolato mofetil na profilaxia da DECH em 40 pacientes após transplante de células tronco hematopoiéticas mieloablativo com medula óssea e doadores aparentados idênticos	<ul style="list-style-type: none"> - Mucosite grave - Pega - Incidência DECHa - DECHc - Sobrevida global - Sobrevida livre de recidiva - Recidiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Mucosite grave: MMF 21%; Metotrexato 65% (P=0.008) - Pega neutrófilos: 11 vs 18 dias (P<0.001) - Pega de plaquetas: 19 vs 23 dias (P=0.008) - DECHa 2-4: 48% vs 37% (P=0.49) - DECHc: 63% vs 64% (P=NS) - Sobrevida Global em 6 meses: 52% vs 68% (P=0.23) - Sobrevida livre de recidiva em 6 meses: 48% vs 53% (P=0.53) - Recidiva: 38% vs 47% (P=0.81) 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo pequeno - Uso do bussulfano no condicionamento. - Não foi determinado se os resultados com irradiação corporal total seriam os mesmos. - Uso de dose menor de metotrexato (5mg /m²) - mucosite como desfecho primário que resultou no encerramento precoce do estudo sem poder para detectar diferenças na sobrevida global - Tempo de seguimento curto.
Perkins J, et al 2010 (87)	Estudo clínico prospectivo, fase II, randomizado que compara Tacrolimo/Metotrexato ao Tacrolimo/Micofenolato mofetil na profilaxia	<ul style="list-style-type: none"> - incidência de mucosite grave - DECHa - DECHc - Pega - Mortalidade relacionada 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo do tacrolimo/micofenolato mofetil teve menos mucosite grave, necessitou menos analgesia com narcótico, menos nutrição parenteral e alta mais precoce - Grupo do tacrolimo/micofenolato mofetil apresentou o mesmo tempo de pega de neutrófilos, mas pega de plaquetas mais rápida 	O estudo não tem poder para detectar pequenas diferenças na DECH e outros desfechos



	da GVHD em 92 pacientes após transplante de células tronco hematopoiéticas mieloablativo, ou intensidade reduzida, com sangue periférico e doadores irmãos ou não aparentados 9/10 ou 10/10	ao tratamento - Recidiva - Sobrevida global	- Incidência cumulative de DECHa em 100 dias foi similar (P = .8) - DECHa III-IV maior no grupo do tacrolimo/micofenolato mofetil (19% vs 4%; P = .03); predominantemente nos transplantes não aparentados (26% vs 4%; P = .04), menos nos aparentados (11% versus 4%; P = n.s.) - DECHc moderada ou grave foi similar (P = .71) - Sem diferenças entre os grupos em relação a recidiva, mortalidade não associada a recidiva, sobrevida global e sobrevida livre de recidiva	
Johnston L, et al (88)	Estudo clínico de fase II que avalia a profilaxia da DECH com sirolimo/micofenolato mofetil em 11 pacientes após transplante de células tronco hematopoiéticas mieloablativo com sangue periférico e doadores irmãos idênticos	- Toxicidade - DECHa II-IV - Morte associada a recidiva e não recidiva	- Baseado nas regras de interrupção pré estudo, o estudo clínico foi interrompido após a inclusão de 11 pacientes - 7/11 Pacientes receberam condicionamento com bussulfano - Sirolimo suspenso em 4 pacientes devido síndrome de obstrução sinusoidal, trombose de veia porta, alteração do estado mental e retardo de cicatrização - 6/11 apresentaram DECHa II-IV - 2/3 pacientes com DECHa IV suspenderam o sirolimo até 9 dias pós transplante - 2 mortes não associada a recidiva - 2 mortes associadas a recidiva	
Nash RA, et al 2005 (89)	Estudo clínico fase I/II que avalia a profilaxia da DECH com a associação da ciclosporina ao micofenolato mofetil em 46 pacientes após transplante de células tronco hematopoiéticas	- Incidência de DECHa II-IV - DECHa III-IV - DECHc - Recidiva ou morte - Sobrevida Global - Sobrevida livre de doença	- Na fase I a dose de micofenolato mofetil 15 mg/kg 8/8h foi escolhida para a fase II - Não houve toxicidade atribuída ao micofenolato mofetil com esta dose - Tempo mediano de pega - 15 dias (10–20) - Incidência de DECH II-IV - 62%; III-IV 16% - comparável ao controle histórico com ciclosporina e metotrexato - DECHc - 72% - recidiva - 35% - mortalidade - 23%	



	mieloablative com sangue periférico ou medula óssea e doadores irmãos idênticos			
Kharfan-Daba et al 2014 (90)	Metanálise que avalia o micofenolato mofetil versus metotrexato para a profilaxia da DECH em pacientes que receberam transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico. Foram incluídos 3 estudos controlados randomizados com 174 pacientes analisados.	<ul style="list-style-type: none">- prevenção da DECHa- prevenção da DECHc- Sobrevida global- Recidiva- Mortalidade não associada a recidiva- toxicidade	<ul style="list-style-type: none">- DECHa entre o micofenolato mofetil versus metotrexato: (RR 1.25; 95% CI 0.75 a 2.09; P = 0.39)- Sobrevida global: (HR 0.73; 95% CI 0.45 a 1.17; P = 0.19)- mediana de pega de neutrófilos: (HR 0.77; 95% CI 0.51 a 1.17; P = 0.23)- Recidiva: (RR 0.84; 95% CI 0.52 a 1.38; P value = 0.50)- Mortalidade não associada à recidiva: (RR 1.21; 95% CI 0.62 a 2.36; P = 0.57)- DECHc: (RR 0.92; 95% CI 0.65 a 1.30; P value = 0.62)- mediana de pega de plaquetas: (HR 0.87; 95% CI 0.81 a 0.93; P < 0.0001)- mucosite grave (RR 0.48; 95% CI 0.32 a 0.73; P = 0.0006)- Uso de nutrição parenteral (RR 0.48; 95% CI 0.26 a 0.91; P = 0.02)- analgesia (RR 0.76; 95% CI 0.63 a 0.91; P = 0.002).	



ANEXO II – Estudos sobre tratamento de Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa):

Os principais estudos clínicos estão descritos a seguir:

Tacrolimo

Estudos	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados	Limitações	Evidência
Furlong T et al, 2000	Retrospectivo, centro único, que compara a resposta clínica a mudança de CSA para FK em uma coorte de pacientes com diferentes contextos: DECHa refratária, síndrome hemolítica urêmica e neurotoxicidade 2ª à CSA	Taxa de Resposta Completa	N=53 Só mostrou benefícios nos pacientes com neurotoxicidade. Em DECHa refratária: 2/20(10%) de RC	Retrospectivo, (somente 23-43% com DECHa refrataria), também foram incluídos pacientes com toxicidade a CSA.	D
Kanamaru A, 1995	Fase II, prospectivo Pacientes com DECH agudo e crônico	Taxa de resposta	N =49 48,7% resposta global	O estudo não é randomizado. Resultados apenas agregados.	C

Inibidores de mTOR: Sirolimo

Estudos	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados	Limitações	Evidência
Benito AI et al 2001	Prospectivo fase I/II Terapia DECHa refrataria grau I/II em 21 pacientes	Taxa de Resposta Sobrevida Global	Resposta global (RC+RP) de 57% (12 pacientes) SG=50%(400dias)	Mielossupressão Convulsões Síndrome hemolítico-urêmica quando associado a inibidor calcineurina (n=5)	C
Hoda D et al 2010	Retrospectivo 34 pcs com DECHa: corticorefratário(n=31) Intolerante a corticóide(n=3)	Taxa de resposta Sobrevida Global	44% RC (n=15) 76% resposta global(RC+ RP) SG(1 ano) 44%	Diagnóstico DECHa histopatológico em 100% casos	C



Ghez D et al, 2009	Retrospectivo Unicêntrico N=22	Taxa de resposta Sobrevida Global	RC=: 72 % sobrevida global 41% em 13 meses	Pacientes refratários a uma ou mais linhas de terapia para DECHa MT em 36% (quando associada a inib.calcineurina) Infecções graves	C
--------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--	--	---

Micofenolato de Mofetil

Estudos	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados	Limitações	Evidência
Furlong T et al, 2009	Prospectivo Para tratamento de DECHa em corticorefratários <ul style="list-style-type: none"> N=19 (DECHa) Pacientes com DECHa e DECHc (n=42) 	Avaliação de farmacocinética e eficácia droga oral Sobrevida global	Resposta global (RC+RP) =47% SG 37% e 16% (6 e 12 meses)	Resultados apenas agregados.	C
Pidala J et al, 2010	Prospectivo	Resposta completa Sobrevida global	N=27 RC em 26% SG (3 anos)=40%	Diferentes respostas:DECHa grau I/II > III-IV	C
Krejci M et al, 2009	Retrospectivo	Taxa de resposta Sobrevida Global	Resposta Global: 60%(6/10 pc de DECHa) SG 76% em 2 anos (em DECHa e DECHc)	Retrospectivo N=21(DECHa e DECHc) N=10 (DECHa)	D
Basara N, et al, 2001	Retrospectivo Unicentrico	Taxa de resposta global	resposta global: 72%	retrospectivo. N =36 Diferentes graus de DECHa Critério de corticorefratariedade nao bem definidos	C
Nash RA et al.	Prospectivo fase II	Taxa de resposta global e farmacocine	Resposta global=42% AUC< se comparado a	N=19 Neutropenia	C



Estudos	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados	Limitações	Evidência
		tica	coortes de DECHc		
Nunes EC, 2005	Retrospectivo	Taxa de resposta sobrevida	RG 76% SG 81% em 10 anos	Retrospectivo N=22	D



ANEXO III – Estudos sobre tratamento de Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc):

Os principais estudos clínicos estão descritos a seguir:

Tacrolimo

Estudos	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados	Limitações	Evidência
Carnevale-Schianca F et al, 2000	Retrospectivo, centro único	Taxa de Resposta Sobrevida Global	N=39 21% resposta SG 64% em 3 anos	Retrospectivo	D
Tzakis AG et al, 1991	Prospectivo	Taxa de resposta Sobrevida Global	N =17 54% resposta SG 60%	O estudo não é randomizado.	C
Kanamaru A, 1995	Fase II, prospectivo Pacientes com DECH agudo e crônico	Taxa de resposta	N =49 48,7% resposta global	O estudo não é randomizado.	C

Inibidores de mTOR: Sirolimo

Estudos	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados	Limitações	Evidência
Jedlickova Z et al, 2011 Sirolimus	Retrospectivo, apenas pacientes com escleroderma	Taxa de Resposta Sobrevida Global	n=34 Reposta global : 76% SG 72% em 3 anos	Retrospectivo, Só 01 sub-grupo.	D
Jurado M et al 2007 Sirolimus	Retrospectivo	Taxa de resposta Sobrevida Global	N =47 81%% resposta SG 57% em 3 anos	Retrospectivo	D
Couriel D et al, 2005 Sirolimus	Fase II prospectivo, em associação com inibidor de calcineurina	Taxa de resposta Sobrevida Global	N =35 Resposta : 48,7% Sobrevida global 41% em 2 anos	O estudo não é randomizado.	C
Mielke S et	Retrospectivo. Classificação	Taxa de	N=80	Retrospectivo	D



al, 2014 Everolimus	atual foi utilizada	resposta	Resposta 43% com melhora do score NIH, 46% score NIH estável		
------------------------	---------------------	----------	--	--	--

Micofenolato de Mofetil

Estudos	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados	Limitações	Evidência
Furlong T et al, 2009	Prospectivo, Pacientes com DECH-a e DECH-C	Taxa de Resposta Farmacocinética	N=42 Resposta completa: 26%	Apenas com resultado agregado	C
Martin PJ et al, 2009	Prospectivo, randomizado; Uso em primeira linha.	Resolução da DECHc	N=230 18% (MMF +CSA+PRED) x 23% (CSA + PRED)	Uso em primeira linha	A
Krejci M et al, 2009	Retrospectivo	Taxa de resposta Sobrevida Global	N=21 Resposta Global: 62% SG 76% em 2 anos	Retrospectivo	D
Lopez F et al, 2005	retrospectivo	Taxa de resposta Sobrevida Global	N =35 Resposta : 62% Sobrevida global 76% em 2 anos	Retrospectivo.	C
Baudard M, et al 2002	Retrospectivo	Taxa de resposta	N=21 Resposta global 69%	Retrospectivo	D
Mookerjee B et al, 1999	Retrospectivo	Taxa de resposta	N=23 Resposta global 57%	Retrospectivo	D
Busca A et al, 2003	Prospectivo crianças	Taxa de resposta segurança	N=15 Resposta global 60%	Só 01 sub-grupo.	C
Nunes EC, 2005	Retrospectivo	Taxa de resposta sobrevida	N=22 RG 76% SG 81% em 10 anos	Retrospectivo	D



ANEXO IV - Tabela do Sistema Único de Saúde – Procedimentos Hospitalares

Principais e Compatíveis em Transplantes de Medula Óssea, SIH/TMO

REGISTRO_PRINC	PROC_COMP	PROCEDIMENTO PRINCIPAL _ • PROCEDIMENTO COMPATIVEL	QTD	Reg_COMPAT	SH (R\$)	P (R\$)	SA (R\$)
APAC (Princ.)	0304010120	IRRADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO PRÉ- TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA					
	0304010189	• PLANEJAMENTO COMPLEXO (POR TRATAMENTO)	0001	APAC (Sec.)	-	-	120,00
	0304010200	• PLANEJAMENTO SIMPLES (POR TRATAMENTO)	0001	APAC (Sec.)	-	-	60,00
	0304010308	• COLIMAÇÃO PERSONALIZADA	0002	APAC (Sec.)	-	-	52,00
AIH (Princ.)/ APAC (Princ.)	0503010014	AÇÕES RELACIONADAS A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTE					
	0501070028	• SOROLOGIA DE POSSÍVEL DOADOR DE ÓRGÃO OU TECIDO EXCETO CORNEA	0001	AIH (Esp.)/BPA-I	186,00	-	186,00
	0501070036	• TIPAGEM SANGÜÍNEA ABO E OUTROS EXAMES HEMATOLÓGICOS EM POSSÍVEL DOADOR DE ÓRGÃOS	0001	AIH (Esp.)	15,00	-	-
	0503040010	• COORDENAÇÃO DE SALA CIRÚRGICA P/ RETIRADA DE ÓRGÃOS E TECIDOS P/ TRANSPLANTE	0001	AIH (Esp.)	200,00	200,00	-
	0503040045	• DIÁRIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE PROVÁVEL DOADOR DE ÓRGÃOS	0001	AIH (Esp.)	436,61	72,02	-
AIH (Princ.)	0505010011	TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA - APARENTADO					
AIH (Princ.)	0505010020	TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA - NÃO APARENTADO					
AIH (Princ.)	0505010038	TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL DE APARENTADO					
AIH (Princ.)	0505010046	TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL DE NÃO APARENTADO					



REGISTRO_PRINC	PROC_COMP	PROCEDIMENTO PRINCIPAL _ •	QTD	Reg_COMPAT	SH (R\$)	P (R\$)	SA (R\$)
		PROCEDIMENTO COMPATIVEL					
AIH (Princ.)	0505010054	TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - APARENTADO					
AIH (Princ.)	0505010062	TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - NAO APARENTADO					
AIH (Princ.)	0505010070	TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA -					
AIH (Princ.)	0505010089	TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO -					
	0406020612	• IMPLANTAÇÃO DE CATETER DE LONGA PERMANÊNCIA SEMI OU TOTALMENTE IMPLANTAVEL (PROCEDIMENTO ESPECIAL)	0001	AIH (Esp.)	204,00	109,20	-
APAC (Princ.)	0506010023	ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS-TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORACAO PULMAO CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS E/OU PANCREAS					
	0501080015	• BIOPSIA E EXAME ANATOMO-CITOPATOLOGICO EM PACIENTE TRANSPLANTADO	0002	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	35,00	-	35,00
	0501080023	• CONTAGEM DE CD4/CD3 EM PACIENTE TRANSPLANTADO	0002	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	75,00	-	75,00
	0501080031	• DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	0004	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	52,33	-	52,33
	0501080040	• DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	0000	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	52,33	-	52,33
	0501080058	• DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	0004	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	52,33	-	52,33
	0501080066	• EXAMES DE RADIOLOGIA EM PACIENTE TRANSPLANTADO	0002	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	25,00	-	25,00
	0501080074	• EXAMES MICROBIOLÓGICOS EM PACIENTE TRANSPLANTADO	0002	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	15,00	-	15,00
AIH (Princ.)	0506020010	INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS - NAO APARENTADO (HOSPITAL DIA)					
AIH (Princ.)	0506020037	TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE APARENTADO (HOSPITAL DIA)					
AIH (Princ.)	0506020045	TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS / CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS					
AIH (Princ.)	0506020100	TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO					



REGISTRO_PRINC	PROC_COMP	PROCEDIMENTO PRINCIPAL _ •	QTD	Reg_COMPAT	SH (R\$)	P (R\$)	SA (R\$)
PROCEDIMENTO COMPATIVEL							
0501080031	•	DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	0004	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	52,33	-	52,33
0501080040	•	DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	0004	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	52,33	-	52,33
0501080058	•	DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	0004	AIH (Esp.)/APAC (Sec.)	52,33	-	52,33
0603080014	•	BASILIXIMABE 20 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) P/ TRANSPLANTE	0002	AIH (Esp.)	2.581,87	-	-
0603080022	•	CICLOSPORINA 10 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	0120	AIH (Esp.)	0,71	-	-
0603080030	•	CICLOSPORINA 100 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	0060	AIH (Esp.)	6,58	-	-
0603080049	•	CICLOSPORINA 25 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	0072	AIH (Esp.)	1,68	-	-
0603080057	•	CICLOSPORINA 50 MG P/ TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	0060	AIH (Esp.)	3,32	-	-
0603080073	•	IMUNOGLOBULINA EQUINA ANTILINFOCITOS 100 MG INJETAVEL P/TRANSPLANTE (POR FRASCO-AMPOLA 0,5 ML)	0084	AIH (Esp.)	91,59	-	-
0603080081	•	IMUNOGLOBULINA HIPERIMUNE ANTI-HBS - P/ TRANSPLANTE (FRASCO-AMPOLA 2 ML E 10 ML)	0033	AIH (Esp.)	350,00	-	-
0603080090	•	IMUNOGLOBULINA OBTIDA/COELHO ANTITIMOCITOS HUMANOS 100 MG INJETAVEL P/ TRANSPLANTE (POR FRASCO-AMPOLA 0,5 ML)	0056	AIH (Esp.)	225,00	-	-
0603080103	•	IMUNOGLOBULINA OBTIDA/COELHO ANTITIMOCITOS HUMANOS 25 MG INJETAVEL P/TRANSPLANTE (POR FRASCO-AMPOLA 0,5 ML)	0084	AIH (Esp.)	145,55	-	-
0603080111	•	IMUNOGLOBULINA	0028	AIH (Esp.)	450,00	-	-



REGISTRO_PRINC	PROC_COMP	PROCEDIMENTO PRINCIPAL	•	QTD	Reg_COMPAT	SH (R\$)	P (R\$)	SA (R\$)
		PROCEDIMENTO COMPATIVEL						
		OBTIDA/COELHOANTITIMOCITOS						
		HUMANOS 200 MG INJETAVEL P/						
		TRANSPLANTE (POR FRASCO-						
		AMPOLA 10ML)						
0603080120		• METILPREDNISOLONA 500MG						
		INJETAVEL P/TRANSPLANTE(POR	0006	AIH (Esp.)		20,96	-	-
		FRASCO AMPOLA)						
0603080138		• MICOFENOLATO DE MOFETILA						
		500MG P/ TRANSPLANTE (POR	0120	AIH (Esp.)		3,90	-	-
		COMPRIMIDO)						
0603080146		• MICOFENOLATO DE SODIO 360MG						
		P/ TRANSPLANTE (POR	0180	AIH (Esp.)		3,90	-	-
		COMPRIMIDO)						
0603080170		• SIROLIMO 1MG/ML SOLUCAO						
		ORAL P/ TRANSPLANTE (POR	0060	AIH (Esp.)		11,84	-	-
		FRASCO DE 60ML)						
0603080197		• TACROLIMO 0,5 MG						
		P/TRANSPLANTE (FRASCO-	0002	AIH (Esp.)		206,81	-	-
		AMPOLA)						
0603080200		• TACROLIMO 1 MG P/						
		TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	0220	AIH (Esp.)		3,61	-	-
0603080219		• TACROLIMO 5 MG P/						
		TRANSPLANTE (POR CAPSULA)	0140	AIH (Esp.)		17,95	-	-
0603080227		• MICOFENOLATO DE SODIO 180MG						
		P/TRANSPLANTE (POR	0120	AIH (Esp.)		3,90	-	-
		COMPRIMIDO)						
AIH (Princ.)	0506020045	TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS / CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS						
AIH (Princ.)	0506020100	TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO						
0603010016		• METILPREDNISOLONA 500 MG						
		INJETAVEL (POR AMPOLA)	0006	AIH (Esp.)		20,96	-	-
0603020011		• CICLOSPORINA 50MG (POR						
		CAPSULA)	0480	AIH (Esp.)		2,92	-	-
0603020020		• CICLOSPORINA 100MG (POR						
			0240	AIH (Esp.)		5,65	-	-



REGISTRO_PRINC	PROC_COMP	PROCEDIMENTO PRINCIPAL _ •	QTD	Reg_COMPAT	SH (R\$)	P (R\$)	SA (R\$)
		PROCEDIMENTO COMPATIVEL					
		CAPSULA)					
0603020038	•	CICLOSPORINA 100MG/ML SOLUCAO ORAL	0005	AIH (Esp.)	282,60	-	-
0603020046	•	CICLOSPORINA 25MG (POR CAPSULA)	0720	AIH (Esp.)	1,50	-	-
0603020054	•	CICLOSPORINA 50 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA)	0010	AIH (Esp.)	10,95	-	-
0603020062	•	IMUNOGLOBULINA EQUINA ANTITIMOCITOS HUMANOS 100 MG INJETAVEL (POR FRASCO- AMPOLA 0,5 ML)	0084	AIH (Esp.)	91,59	-	-
0603020070	•	IMUNOGLOBULINA OBTIDA/COELHO ANTITIMOCITOS 200 MG INJETAVEL (POR FRASCO- AMPOLA DE 10 ML)	0028	AIH (Esp.)	450,00	-	-
0603020089	•	IMUNOGLOBULINA OBTIDA/COELHO ANTITIMOCITOS HUMANOS 100 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA 0,5 ML)	0056	AIH (Esp.)	225,00	-	-
0603020097	•	IMUNOGLOBULINA OBTIDA/COELHO ANTITIMOCITOS HUMANOS 25 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA 0,5 ML)	0084	AIH (Esp.)	212,30	-	-
0603020100	•	MUROMONABE CD3 5 MG INJETAVEL (POR AMPOLA DE 0,5 ML)	0010	AIH (Esp.)	703,13	-	-
0603080065	•	DACLIZUMABE 5 MG/ ML INJETAVEL P/ TRANSPLANTE (POR FRASCO DE 5 ML)	0010	AIH (Esp.)	697,00	-	-
0603080154	•	MUROMONABE CD3 5 MG INJETAVEL P/TRANSPLANTE (POR FRASCO AMPOLA DE 0,5 ML)	0010	AIH (Esp.)	703,13	-	-
0603080162	•	SIROLIMO 1MG P/ TRANSPLANTE (POR DRAGEA)	0420	AIH (Esp.)	11,84	-	-
0603080189	•	SIROLIMO 2 MG P/ TRANSPLANTE	0210	AIH (Esp.)	23,68	-	-



REGISTRO_PRINC	PROC_COMP	PROCEDIMENTO PRINCIPAL	QTD	Reg_COMPAT	SH (R\$)	P (R\$)	SA (R\$)
PROCEDIMENTO COMPATIVEL							
(POR DRAGEA)							
AIH (Princ.)	0506020100	TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO					
	0506020010	✓ INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS - NAO APARENTADO (HOSPITAL DIA)	0000	AIH (Princ.)	109,25	25,75	-
	0506020029	✓ INTERCORRENCIA POS- TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS (HOSPITAL DIA)	0000	AIH (Princ.)	109,25	25,75	-
	0506020037	✓ TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS- TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE APARENTADO (HOSPITAL DIA)	0000	AIH (Princ.)	109,25	25,75	-
	0506020045	✓ TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS- TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS / CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS	0000	AIH (Princ.)	100,89	34,11	-
	0506020010	✓ INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS - NAO APARENTADO (HOSPITAL DIA)	0000	AIH (Princ.)	109,25	25,75	-
	0506020029	✓ INTERCORRENCIA POS- TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS (HOSPITAL DIA)	0000	AIH (Princ.)	109,25	25,75	-
	0506020037	✓ TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS-	0000	AIH (Princ.)	109,25	25,75	-



REGISTRO_PRINC	PROC_COMP	PROCEDIMENTO PRINCIPAL •	QTD	Reg_COMPAT	SH (R\$)	P (R\$)	SA (R\$)
		PROCEDIMENTO COMPATIVEL					
		TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE APARENTADO (HOSPITAL DIA)					
0506020045	✓	TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS- TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS / CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS	0000	AIH (Princ.)	100,89	34,11	-



ANEXO V - Transplantes de Medula Óssea, SIH/TMO - Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
AIH aprovadas por Ano atendimento segundo Procedimento				
0501030069 COLETA E ACONDICIONAMENTO DE MEDULA OSSEA NO BRASIL PARA TRANSPLANTE AUTOGENICO OU DE DOADOR APARENT	639	726	705	864
0503010014 AÇÕES RELACIONADAS A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTE	12.541	12539	12849	13.488
0505010011 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - APARENTADO	308	331	270	294
0505010020 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - NAO APARENTADO	125	132	140	140
0505010038 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE DE CORDAO UMBILICAL DE APARENTADO	2	3	1	6
0505010046 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE DE CORDAO UMBILICAL DE NAO APARENTA	14	4	3	6
0505010054 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - APARENTADO	157	154	189	189
0505010062 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - NAO APARENTADO	27	41	35	36
0505010070 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA -	238	244	234	234
0505010089 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO -	827	820	857	870
0506020010 INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS - NAO APARENTADO (HOSPITA	444	412	614	678
0506020029 INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS (HOSPITAL DIA)	970	1.25	1.033	1.068
0506020037 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE APARENTAD	2.769	2.832	2.734	2.734
0506020045 TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS / CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS	22.932	21.796	21.232	23.730
0506020100 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRA	315	290	358	358
0506020118 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE AUTOLÓGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRAN	51	83	98	98
Valor total por Ano processamento segundo Procedimento				
0501030069 COLETA E ACONDICIONAMENTO DE MEDULA OSSEA NO BRASIL PARA	3.342.346,38	3.512.844,42	3.611.733,35	5.891.416,92



Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
TRANSPLANTE AUTOGENICO OU DE DOADOR APARENT				
0503010014 AÇÕES RELACIONADAS A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTE	20.656.341,36	22.127.592,97	22.790.079,12	33.403.510,50
0505010011 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - APARENTADO	25.013.619,65	27.192.746,88	22.378.894,84	45.957.061,02
0505010020 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - NAO APARENTADO	13.111.720,44	13.077.270,95	15.110.709,48	28.953.730,08
0505010038 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE DE CORDAO UMBILICAL DE APARENTADO	208.941,36	248.785,07	0,00	0,00
0505010046 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE DE CORDAO UMBILICAL DE NAO APARENTA	1.898.854,83	348.979,93	345.491,74	691.096,74
0505010054 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - APARENTADO	12.929.414,81	13.148.535,84	15.572.639,61	18.815.353,68
0505010062 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - NAO APARENTADO	2.874.298,28	4.431.852,94	4.117.105,22	6.916.467,96
0505010070 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA -	5.416.752,99	5.884.591,58	5.585.067,37	6.976.586,76
0505010089 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO -	19.364.759,37	18.944.115,56	19.906.226,92	33.183.667,92
0506020010 INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS - NAO APARENTADO (HOSPITA	692.545,17	597.515,67	875.800,06	1.452.141,90
0506020029 INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS (HOSPITAL DIA)	559.773,74	708.313,96	356.998,47	451.002,42
0506020037 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE APARENTAD	3.005.558,96	2.668.759,90	1.976.326,21	2.538.742,50
0506020045 TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS / CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS	42.495.378,66	46.018.329,54	49.377.748,41	76.053.590,94
0506020100 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRA	2.323.855,35	1.941.688,96	2.522.724,84	3.736.267,56
0506020118 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE AUTOLÓGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRAN	168.297,89	173.306,95	225.348,57	225.348,57
Dias permanência por Ano processamento segundo Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
0501030069 COLETA E ACONDICIONAMENTO DE MEDULA OSSEA NO BRASIL PARA TRANSPLANTE AUTOGENICO OU DE DOADOR APARENT	2.015	2.233	2439	3.354
0503010014 AÇÕES RELACIONADAS A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTE	2.263	2.733	4319	5.466
0505010011 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - APARENTADO	11.742	10.919	8.792	17.322
0505010020 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - NAO APARENTADO	5.103	4.299	4.898	9.318
0505010038 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE	139	100	1	6



Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
SANGUE DE CORDAO UMBILICAL DE APARENTADO				
0505010046 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE DE CORDAO UMBILICAL DE NAO APARENTA	809	212	170	204
0505010054 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - APARENTADO	5.139	4.438	5.328	6.258
0505010062 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - NAO APARENTADO	1.063	1.355	1.158	1.752
0505010070 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA -	5.371	5.657	5.018	7.272
0505010089 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO -	17.415	17.125	17.561	28.596
0506020010 INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS - NAO APARENTADO (HOSPITA	6.774	6.39	9.674	16.896
0506020029 INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS (HOSPITAL DIA)	4.294	5.326	3.773	4.812
0506020037 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE APARENTAD	27.495	26.966	25.079	32.478
0506020045 TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS / CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS	197.75	206.462	219.644	338.028
0506020100 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRA	4.755	3.706	4.864	6.744
0506020118 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE AUTOLÓGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRAN	640	958	1.065	1.410
Óbitos por Ano processamento segundo Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
0501030069 COLETA E ACONDICIONAMENTO DE MEDULA OSSEA NO BRASIL PARA TRANSPLANTE AUTOGENICO OU DE DOADOR APARENT	0	0	2	2
0505010011 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - APARENTADO	37	34	21	90
0505010020 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA - NAO APARENTADO	21	18	14	48
0505010046 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE DE CORDAO UMBILICAL DE NAO APARENTA	2	0	1	1
0505010054 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - APARENTADO	20	16	22	22
0505010062 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO - NAO APARENTADO	4	8	7	12
0505010070 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA -	7	14	10	10
0505010089 TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO -	19	22	25	25
0506020010 INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO	3	0	1	6



Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
HEMATOPOETICAS - NAO APARENTADO (HOSPITA				
0506020037 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE APARENTAD	0	1	1	6
0506020045 TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS / CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS	517	555	639	978
0506020100 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRA	50	40	53	60
0506020118 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE AUTOLÓGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRAN	11	1	6	6



ANEXO VI - Memória de cálculo: Ressarcimento médio por Procedimento = Valor aprovado/ Qtd. apresentada Produção Ambulatorial do SUS relativas ao programa de transplantes - Brasil

Período: Jan/2013-Mar/2016 **Fonte:** Ministério da Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Qtd. apresentada por Ano processamento / Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
0304010120 IRRADIACAO DE CORPO INTEIRO PRÉ-TRANSPLANTE -MEDULA ÓSSEA	640	596	674	688
0501050043 EXAMES DE PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTES	3.410	3.310	3.626	3820
0501080015 BIOPSIA E EXAME ANATOMO-CITOPATOLOGICO EM PACIENTE TRANSPL	9.618	8.167	7.825	7312
0501080023 CONTAGEM DE CD4/CD3 EM PACIENTE TRANSPLANTADO	5.324	3.115	3.308	4220
0501080031 DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	42.858	43.273	40.464	36092
0501080040 DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	14.04	11.332	9.738	9148
0501080058 DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	141.608	163.176	176.623	168376
0501080066 EXAMES DE RADIOLOGIA EM PACIENTE TRANSPLANTADO	26.735	30.749	27.195	13960
0501080074 EXAMES MICROBIOLÓGICOS EM PACIENTE TRANSPLANTADO	43.759	53.287	57.958	61116
0501080104 DOSAGEM DE EVEROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	-	754	5.942	5932
0503010014 AÇÕES RELACIONADAS A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPL	6.946	7.839	8.695	8236
0506010023 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS-TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORACAO PULMAO CELULAS-TRONCO HEMATOPOETIC	232.847	245.39	263.233	264600

Valor aprovado por Ano processamento / Procedimento	2013	2014	2015	Proj.2016
0304010120 IRRADIACAO DE CORPO INTEIRO PRÉ-TRANSPLANTE-MEDULA ÓSSEA	R\$ 239.625,00	R\$ 223.500,00	R\$ 249.750,00	R\$ 258.000,00
0501050043 EXAMES DE PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTES	R\$ 1.130.824,80	R\$ 1.126.062,00	R\$ 1.223.359,20	R\$ 1.299.564,00
0501080015 BIOPSIA E EXAME ANATOMO-CITOPATOLOGICO EM PACIENTE TRANSPL	R\$ 336.630,00	R\$ 285.845,00	R\$ 273.875,00	R\$ 255.920,00
0501080023 CONTAGEM DE CD4/CD3 EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 399.300,00	R\$ 233.625,00	R\$ 248.100,00	R\$ 316.500,00
0501080031 DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 2.237.159,83	R\$ 2.264.476,09	R\$ 2.117.481,12	R\$ 1.888.694,36
0501080040 DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 732.672,33	R\$ 592.166,28	R\$ 509.484,88	R\$ 478.296,20
0501080058 DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE	R\$	R\$	R\$	R\$



TRANSPLANTADO)	7.370.000,21	8.529.633,01	9.237.867,23	8.791.440,00
0501080066 EXAMES DE RADIOLOGIA EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 664.125,00	R\$ 768.525,00	R\$ 679.750,00	R\$ 349.000,00
0501080074 EXAMES MICROBIOLÓGICOS EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 649.650,00	R\$ 799.170,00	R\$ 868.650,00	R\$ 916.740,00
0501080104 DOSAGEM DE EVEROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	-	R\$ 39.456,82	R\$ 310.683,21	R\$ 310.421,56
0506010023 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS- TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORACAO PULMAO CELULAS-TRONCO HEMATOPOETIC	R\$ 31.042.035,00	R\$ 32.832.945,00	R\$ 35.135.775,00	R\$ 35.561.700,00
0506010040 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES NO PRÉ TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS	R\$ 2.226.420,00	R\$ 2.481.570,00	R\$ 2.806.245,00	R\$ 2.829.600,00
Valor médio por Procedimento / Ano processamento	2013	2014	2015	Proj.2016
0304010120 IRRADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO PRÉ-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA	R\$ 374,41	R\$ 375,00	R\$ 370,55	R\$ 375,00
0501050043 EXAMES DE PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTES	R\$ 331,62	R\$ 340,20	R\$ 337,39	R\$ 340,20
0501080015 BIÓPSIA E EXAME ANATOMO-CITOPATOLÓGICO EM PACIENTE TRANSPL	R\$ 35,00	R\$ 35,00	R\$ 35,00	R\$ 35,00
0501080023 CONTAGEM DE CD4/CD3 EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 75,00	R\$ 75,00	R\$ 75,00	R\$ 75,00
0501080031 DOSAGEM DE CICLOSPORINA (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,20	R\$ 52,33	R\$ 52,33	R\$ 52,33
0501080040 DOSAGEM DE SIROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,15	R\$ 52,26	R\$ 52,32	R\$ 52,28
0501080058 DOSAGEM DE TACROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	R\$ 52,05	R\$ 52,27	R\$ 52,30	R\$ 52,21
0501080066 EXAMES DE RADIOLOGIA EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 24,84	R\$ 24,99	R\$ 25,00	R\$ 25,00
0501080074 EXAMES MICROBIOLÓGICOS EM PACIENTE TRANSPLANTADO	R\$ 14,85	R\$ 15,00	R\$ 14,99	R\$ 15,00
0501080104 DOSAGEM DE EVEROLIMO (EM PACIENTE TRANSPLANTADO)	-	R\$ 52,33	R\$ 52,29	R\$ 52,33
0503010014 AÇÕES RELACIONADAS A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPL	R\$ 4.469,05	R\$ 4.188,41	R\$ 4.040,92	R\$ 4.317,84
0506010023 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS- TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORACAO PULMAO CELULAS-TRONCO HEMATOPOETIC	R\$ 9,56	R\$ 10,11	R\$ 10,66	R\$ 10,69



13.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med.*2007;357(15):1472-1475.
- ² Ballen KK, Koreth J, Chen YB et al. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood or haploidentical transplantation. *Blood.*2012;119:1972-1980.
- ³ Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.*2010;363(22):2091-2101.
- ⁴ Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-vs-host-disease. *Lancet.*2009;373:1550-1561.
- ⁵ Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986;67:1172-5.
- ⁶ Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1459-64.
- ⁷ Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation 2014: summary slides. CIBMTR Web site. <http://www.cibmtr.org>. Acessado em 11 de outubro de 2015.
- ⁸ Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação – Brasil. Taxa mortalidade por Ano competência segundo Procedimento; Procedimento: TRANSPLANTE DE CORACAO: Período: Jan/2008-Set/2014. Disponível no site da Internet <http://www.datasus.gov.br>, acesso em 12 de nov de 2014.
- ⁹ Molldrem JJ et al. Overexpressed differentiation antigens as targets of graft vs host leukemia reactions. *Curr Opin Hematol.*2002;9:503-508.
- ¹⁰ Perez L, Anasetti C, Pidala J, et al. Have we improved in preventing and treating acute graft-versus-host disease? *Curr Opin Hematol* 2011;18:408-413.
- ¹¹ Lee SJ, Klein, Barrett AJ et. al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406-414.
- ¹² Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, et al.: Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc* 1987;19:1284–1286.
- ¹³ Starzl TE, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris AJ, Jain A. FK506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;ii:1000-4.
- ¹⁴ Campregher PV, Hamerschlak N, Colturato VA, Mauad MA, de Souza MP, Bouzas LF, Tavares Rde C, Barros JC, Chiattonne R, Paz A, Silla L, Vigorito AC, Miranda E, Funke VA, Flowers ME. Survival and graft-versus-host disease in patients receiving peripheral stem cell compared to bone marrow transplantation from HLA-matched related donor: retrospective analysis of 334 consecutive patients. *Eur J Haematol.* 2015 Nov;95(5):421-5. doi: 10.1111/ejh.12508. PubMed PMID: 25645430.
- ¹⁵ Morando, Juliane; Mauad, Marcos Augusto; Fortier, Sergio Costa; Piazero, Flavia Zattar; Souza, Mair Pedro de; Oliveira, Claudia; Machado, Clarisse; Matos, Ederson; Azevedo, Wellington Moraes; Ribeiro, Lisandro Lima; Nunes, Elenaide Coutinho; Bitencourt, Marco Antonio; Setubal, Daniela Caririnha; Funke, Vaneuza Moreira; Oliveira, Michel Michels de; Medeiros, Larissa Alessandra; Nabhan, Samir Kanaan; Loth, Gisele; Sola, Caroline Bonamim Santos; Koliski, Adriana; Pasquini, Ricardo; Zanis Neto, Jose; Colturato, Vergilio Antonio Rensi; Bonfim, Carmem Maria Sales. Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acute leukemia: experience of two Brazilian institutions. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):350-357.
- ¹⁶ Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC- Avaliação de Tecnologias da Saúde - Recomendações. Disponíveis on-line nos web sites:



http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Everolimo_TransplanteHepatico-Adultos_final.pdf;
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Imunossupressores_TransplanteCardiaco_final.pdf;
http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Imunossupressores_TransplantePulmonar_CP.pdf

- ¹⁷ Nash RA, Pepe MS, Storb R, et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*. 1992;80(7):1838-1845.
- ¹⁸ Nash RA, Etzioni R, Storb R, Furlong T, Gooley T, Anasetti C, Appelbaum FR, Doney K, Martin P, Slattery J, Sullivan K, Van Der Jagt R, Witherspoon R, Jusko WJ, Zager RA, Deeg HJ: Tacrolimus (FK506) alone or in combination with methotrexate or methylprednisolone for the prevention of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from HLA-matched siblings: A single center study. *Blood* 85:3746, 1995.
- ¹⁹ Nash RA, Pineiro LA, Storb R, et al. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood* 1996;88:3634-41.
- ²⁰ Inamoto Y, Flowers ME, Appelbaum FR, et al. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1088-92.
- ²¹ Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, Tanaka M, Nakaseko C, Yokota A, Watanabe R, Kako S, Kakihana K, Kato J, Tanihara A, Doki N, Ashizawa M, Kimura SI, Kikuchi M, Kanamori H, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jan;51(1):103-9. doi: 10.1038/bmt.2015.222. PubMed PMID: 26437063.
- ²² Perkins J, Field T, Kim J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:937-47.
- ²³ Nash RA, Johnston L, Parker P, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:495-505.
- ²⁴ Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins JB, Djulbegovic B, Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 25;(7):CD010280. doi: 10.1002/14651858.CD010280.pub2. Review. PubMed PMID: 25061777.
- ²⁵ Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, et al. (1998) Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 92:2303–2314.
- ²⁶ Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, Moriyama Y, Nagao T, Kodera Y, Kanamaru A, Dohy H, Masaoka T; Japanese FK506 BMT(Bone Marrow Transplantation) Study Group.. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with *CYCLOSPORINE* for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Jul;28(2):181-5. PubMed PMID: 11509936.
- ²⁷ Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, Przepiorka D, Davies S, Petersen FB, Bartels P, Buell D, Fitzsimmons W, Anasetti C, Storb R, Ratanatharathorn V. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000 Sep 15;96(6):2062-8. PubMed PMID: 10979948



- ²⁸ Mehta RS, Saliba RM, Chen J, Rondon G, Hammerstrom AE, Alousi A, Qazilbash M, Bashir Q, Ahmed S, Popat U, Hosing C, Khouri I, Shpall EJ, Champlin RE, Ciurea SO. Post-transplantation cyclophosphamide versus conventional graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched unrelated donor haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2016 May;173(3):444-55. doi: 10.1111/bjh.13977. PubMed PMID: 26947769.
- ²⁹ Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, and Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. Review published: 2009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0027891/> Acesso em 10/29/2016 03:17 PM.
- ³⁰ Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:621-5.
- ³¹ Kiehl MG, Schafer-Eckart K, Kroger M, Bornhauser M, Basara N, Blau IW, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2002;34(7):2922-4. PMID: 12431658
- ³² Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:168-73.
- ³³ EMS S/A. Micofenolato de mofetila, Imunossupressor; inibidor da IMPDH. "medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999". ANVISA. Bulario. Web site <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/bula...> Acesso 02/11/2016.
- ³⁴ Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: a network meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Dec 8;9(12):e114735. doi: 10.1371/journal.pone.0114735. PMID: 25485632
- ³⁵ Cutler C, Li S, Ho VT, et al. Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:3108-14.
- ³⁶ Antin JH, Kim HT, Cutler C, et al. Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood* 2003;102:1601-5.
- ³⁷ Cutler C, Kim HT, Hochberg E, et al. Sirolimus and tacrolimus without methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis after matched related donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:328-36.
- ³⁸ Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, et al. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood* 2010;115:1098-105.
- ³⁹ Armand P, Kim HT, Sainvil MM, Lange PB, Giardino AA, Bachanova V, Devine SM, Waller EK, Jagirdar N, Herrera AF, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, McAfee SL, Soiffer RJ, Chen YB, Antin JH. The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: a multicentre randomized trial. *Br J Haematol.* 2016 Apr;173(1):96-104. doi: 10.1111/bjh.13931. PubMed PMID: 26729448; PubMed Central PMCID: PMC4809783
- ⁴⁰ Cutler C, Logan B, Nakamura R, Johnston L, Choi S, Porter D, Hogan WJ, Pasquini M, MacMillan ML, Hsu JW, Waller EK, Grupp S, McCarthy P, Wu J, Hu ZH, Carter SL, Horowitz MM, Antin JH. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood.* 2014 Aug 21;124(8):1372-7. doi: 10.1182/blood-2014-04-567164. PMID: 24982504
- ⁴¹ Kornblit B, Maloney DG, Storer BE, Maris MB, Vindeløv L, Hari P, Langston AA, Pulsipher MA, Bethge WA, Chauncey TR, Lange T, Petersen FB, Hübel K, Woolfrey AE, Flowers ME, Storb R, Sandmaier BM. A randomized phase II trial of tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus after non-myeloablative unrelated donor transplantation. *Haematologica.* 2014 Oct;99(10):1624-31. doi:



- 10.3324/haematol.2014.108340. PubMed PMID: 25085357; PubMed Central PMCID: PMC4181260.
- ⁴² Jim HS, Barata A, Small BJ, Jacobsen PB, Pidala J. Quality of life associated with sirolimus for prevention of graft-versus-host disease: results from a randomized trial. *Haematologica*. 2014 Mar;99(3):548-53. doi: 10.3324/haematol.2013.088781. PubMed PMID: 24241491; PubMed Central PMCID: PMC3943320.
- ⁴³ Pidala J, Kim J, Jim H, Kharfan-Dabaja MA, Nishihori T, Fernandez HF, Tomblyn M, Perez L, Perkins J, Xu M, Janssen WE, Veerapathran A, Betts BC, Locke FL, Ayala E, Field T, Ochoa L, Alsina M, Anasetti C. A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica*. 2012 Dec;97(12):1882-9. doi: 10.3324/haematol.2012.067140. PMID: 22689677
- ⁴⁴ Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, Schultz KR, Bunin N, Carroll WL, Raetz E, Gardner S, Gastier-Foster JM, Howrie D, Goyal RK, Douglas JG, Borowitz M, Barnes Y, Teachey DT, Taylor C, Grupp SA. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood*. 2014 Mar 27;123(13):2017-25. doi: 10.1182/blood-2013-10-534297. PMID: 24497539
- ⁴⁵ Johnston L, Florek M, Armstrong R, et al. Sirolimus and mycophenolate mofetil as GVHD prophylaxis in myeloablative, matched-related donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:581-8.
- ⁴⁶ Bonini C, Peccatori J, Stanghellini MT, Vago L, Bondanza A, Cieri N, Greco R, Bernardi M, Corti C, Oliveira G, Zappone E, Traversari C, Bordignon C, Ciceri F. Haploidentical HSCT: a 15-year experience at San Raffaele. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jun;50 Suppl 2:S67-71. doi: 10.1038/bmt.2015.99. PubMed PMID: 26039212.
- ⁴⁷ Pidala J, Kim J, Alsina M, Ayala E, Betts BC, Fernandez HF, Field T, Jim H, Kharfan-Dabaja MA, Locke FL, Mishra A, Nishihori T, Ochoa-Bayona L, Perez L, Riches M, Anasetti C. Prolonged sirolimus administration after allogeneic hematopoietic cell transplantation is associated with decreased risk for moderate-severe chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2015 Jul;100(7):970-7. doi: 10.3324/haematol.2015.123588. PubMed PMID: 25840599; PubMed Central PMCID: PMC4486232.
- ⁴⁸ Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1150-1163.
- ⁴⁹ Wang L, Gu Z, Zhai R, Li D, Zhao S, Luo L, Zhao X, Wei H, Pang Z, Wang L, Liu D, Wang Q, Gao C. The efficacy and safety of sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2015 Sep;55(9):2134-41. doi: 10.1111/trf.13110. Review. PubMed PMID: 25857725.
- ⁵⁰ Jurado M, Vallejo C, Pérez-Simón JA, Brunet S, Ferra C, Balsalobre P, Pérez-Oteyza J, Espigado I, Romero A, Caballero D, Sierra J, Ribera JM, Díez JL. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Jun;13(6):701-6. PubMed PMID: 17531780.