



# **Fotoaférese Extracorpórea para Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (Aguda e Crônica)**

**Dossiê de valor (ANS/COSAÚDE)**

Reporte final

27 Fev 2019

**Preparado para:**

Rol da ANS 2019

**Submetido por:**

Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO),

representada pelo Dr Nelson Hammerschlack, MD, PhD

e Dr Afonso Celso Vigorito, MD, PhD

**Endossado por:**

Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)

representada pelo Dr José Francisco Comenalli Marques Júnior, MD, PhD

**Preparado por:**

Lucas Miyake Okumura, Pedro Holanda, Bruno Salgado Riveros, Marcelo Eidi Nita

MAPESolutions Consultoria

E-mails:

[lucas.okumura@mapesolutions.com](mailto:lucas.okumura@mapesolutions.com)

[bruno.riveros@mapesolutions.com](mailto:bruno.riveros@mapesolutions.com)

[marcelo.nita@mapesolutions.com](mailto:marcelo.nita@mapesolutions.com)

[contato@mapesolutions.com](mailto:contato@mapesolutions.com)

*Declaração de conflito de interesse dos autores:*

*Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste Dossiê de Valor sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador, profissional da saúde e avaliador da tecnologia em questão.*

## DOCUMENTO PRINCIPAL

---

### **Dossiê de valor do conjunto integrado de Fotoaférese Extracorpórea Cellex® para Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH).**

Esse dossiê é fornecido por MAPESolutions com propósito de ser usado para avaliação do produto conjunto integrado de fotoaférese extracorpórea Therakos®/Cellex® para efeito de incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

Norteadas pelos princípios da medicina baseada em evidências, a MAPESolutions assegura a acurácia técnica de qualquer parte desse dossiê.

Esse dossiê foi preparado pela MAPESolutions através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente.

## **Folha em Branco**

## SUMÁRIO

---

1	RESUMO EXECUTIVO .....	12
2	DESCRIÇÃO CLÍNICA.....	14
2.1.	PATOGÊNESE E CLASSIFICAÇÕES .....	14
2.2.	FATORES DE RISCO PARA DECH .....	16
2.3.	EPIDEMIOLOGIA DA DECH .....	16
2.4.	DADOS SOBRE IMPACTO CLÍNICO DA DECH .....	17
2.5.	IMPACTO HUMANÍSTICO DA DECH .....	18
2.6.	IMPACTO ECONÔMICO DA DECH .....	18
2.7.	TRATAMENTO PRECONIZADO PARA DECH.....	18
2.8.	NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTADOS .....	19
3	DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE .....	21
4	DOMÍNIO TÉCNICO .....	23
4.1.	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....	23
4.2.	INDICAÇÃO .....	23
4.3.	ACESSÓRIOS .....	23
4.4.	INSTRUÇÕES DE USO .....	26
4.4.1.	PRECAUÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES .....	26
4.4.2.	PROCEDIMENTO PARA REALIZAÇÃO DA FOTOAFÉRESE.....	27
4.4.3.	MONITORAMENTO .....	30
5	DOMÍNIO CLÍNICO .....	31
5.1.	PERGUNTAS .....	32
5.2.	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	33
5.3.	BUSCA DE EVIDÊNCIAS .....	33
5.4.	EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.....	34
5.4.1.	<i>Resultados das buscas .....</i>	<i>35</i>
5.4.2.	<i>Características gerais dos estudos .....</i>	<i>36</i>
5.4.3.	<i>Características do período pré-TCTH.....</i>	<i>39</i>
5.4.4.	<i>Dados sobre a DECH aguda e crônica .....</i>	<i>40</i>
5.4.5.	<i>Desfechos em DECHa: Mortalidade, resposta completa, toxicidade e dose de corticosteroides.....</i>	<i>40</i>
5.4.6.	DESFECHOS SOBRE DECHc: MORTALIDADE, RESPOSTA COMPLETA, TOXICIDADE E DOSE DE CORTICOSTEROIDE .....	43
5.4.7.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE (VIÉS) DOS ESTUDOS.....	46
5.4.8.	DADOS SOBRE AS DIRETRIZES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS E AGÊNCIAS DE ATS.....	48
5.4.9.	RESPOSTA ÀS PERGUNTAS .....	52
6	DOMÍNIO OPERACIONAL .....	54
6.1	FATORES HUMANOS .....	54
6.2	ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE .....	54
6.3	MANUTENÇÃO .....	55
6.4	DESCARTE.....	56
7	DOMÍNIO ECONÔMICO .....	57
7.1.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE - DESENHO .....	57

7.1.1.	<i>População</i>	58
7.1.2.	<i>Intervenção e comparadores</i>	58
7.1.3.	<i>Desfechos - medidas de efetividade</i>	59
7.1.4.	<i>Modelo escolhido</i>	59
7.1.5.	<i>Horizonte temporal</i>	60
7.1.6.	<i>Efeitos</i>	60
7.1.7.	<i>Perspectiva</i>	61
7.1.8.	<i>Análises de sensibilidade</i>	62
7.1.9.	<i>Suposições do modelo</i>	63
7.1.10.	<i>Validação</i>	64
7.2.	<b>ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – RESULTADOS</b>	64
7.2.1.	<i>Resultados determinísticos do caso-base</i>	64
7.2.2.	<i>Resultados da análise de sensibilidade determinística univariada</i>	67
7.2.3.	<i>Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada</i>	70
7.2.4.	<i>Conclusões sobre análise de custo-efetividade</i>	71
7.3.	<b>ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - DESENHO</b>	73
7.3.1.	<i>População</i>	73
7.3.2.	<i>Dinâmica de mercado – Market share</i>	74
7.3.3.	<i>Horizonte temporal</i>	75
7.3.4.	<i>Perspectiva</i>	75
7.3.5.	<i>Resultados</i>	76
8	<b>REFERÊNCIAS</b>	78
9	<b>APÊNDICES</b>	88
10	<b>ANÁLISES ADICIONAIS</b>	111

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Registro do equipamento médico-assistencial na ANVISA.....	21
Figura 2. Autorização de funcionamento da importadora Terumo BCT Tecnologia Médica Ltda....	22
Figura 3. Sistema integrado de fotoaférese (vista frontal).....	24
Figura 4. Organizador da tubagem da bomba na plataforma da bomba .....	25
Figura 5. Câmara de fotoativação.....	25
Figura 6. Resumo dos desfechos sobre efetividade de estudos com pacientes com DECHc refratária. .....	44
Figura 7. Resultados da meta análise para infecção em FEC. ....	45
Figura 8. Diagrama de tornado (FEC vs mTORi) .....	67
Figura 9. Diagrama de tornado (FEC vs mTORi) .....	69
Figura 9. Diagrama de tornado (FEC vs MMF) .....	69
Figura 10. Curva de aceitabilidade vs custo-efetividade. ....	70
Figura 11. Gráfico de dispersão (análise de sensibilidade probabilística) de FEC vs MMF.....	71
Figura 12. Gráfico de dispersão (análise de sensibilidade probabilística) de FEC vs mTORi.....	71
Figura 13. Estrutura do modelo de impacto orçamentário.....	73
Figura 14. ECP- Mortalidade em 6 meses .....	107
Figura 15. ECP- Mortalidade em 1 ano .....	108
Figura 16. FEC- Mortalidade em 3 anos .....	108
Figura 17. MMF – Mortalidade em 1 ano .....	109
Figura 18. MMF – Mortalidade em 3 anos.....	109
Figura 19. mTORi – Mortalidade em 6 meses.....	110
Figura 20. mTORi – Mortalidade em 1 ano.....	110
Figura 21. mTORi – Mortalidade em 3 anos .....	110



## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1- Sistema resumido de classificação da DECH aguda e crônica. ....	15
Tabela 2 - Terapia de segunda linha para DECHc.....	19
Tabela 3 - Características gerais dos estudos primários incluídos sobre DECHa refratária.....	37
Tabela 4 - Características gerais dos estudos primários incluídos sobre DECHc refratária.....	38
Tabela 5 - Resumo dos desfechos sobre estudos com pacientes com DECHa refratária .....	42
Tabela 6. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados (ROB v2.0) para DECHa e DECHc .....	46
Tabela 7. Avaliação do risco de viés em coortes e estudos não randomizados (ROBINS-I) para DECHa e DECHc.....	47
Tabela 8. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS) .....	48
Tabela 9. Avaliação do risco de viés nas diretrizes (AGREE II adaptado) .....	48
Tabela 10. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos (GRADE) .....	50
Tabela 11. Principais custos para DECHa (modelo naturalístico para 6 meses) .....	62
Tabela 12 . Principais custos para DECHc (modelo de Markov, ciclos mensais, horizonte anual) ...	62
Tabela 13. Caso-base do modelo de DECHa.....	65
Tabela 14. Caso-base do modelo de DECHc.....	66
Tabela 15. Caso-base do modelo de DECHc considerando infecção .....	66
Tabela 16. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário DECHa.....	68
Tabela 17. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário DECHa.....	74
Tabela 18. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário DECHc.....	74
Tabela 19. Dinâmica de mercado proposta DECHa .....	74
Tabela 20. Dinâmica de mercado proposta DECHc .....	75
Tabela 21 – Análise de impacto orçamentário DECHa.....	76
Tabela 22 – Análise de impacto orçamentário DECHc.....	76

---

## LISTA DE QUADROS

---

Quadro 1. Programa de Limpeza e Manutenção Recomendado.....	56
Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
ECP	<i>Extracorporeal Photopheresis</i> ; utilizada como sinônimo de FEC
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>
FEC	Fotoaférese Extracorpórea
GRADE	<i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> ;
mTORi	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i> ; refere-se ao sirolimus
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
SBU	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
SSS	Sistema de saúde suplementar
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i>

## 1 RESUMO EXECUTIVO

<b>Título</b>	Dossiê de valor de Therakos®/Cellex® (fotoaférese extracorpórea) para doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica.
<b>Especialidade envolvida</b>	Hematologia/Hemoterapia
<b>Descrição da tecnologia</b>	Sistema integrado de fotoaférese extracorpórea (FEC)
<b>Mecanismo de ação</b>	FEC consiste em realizar uma aférese com o objetivo de extrair, fotossensibilizar e reinfundir os linfócitos T circulantes no paciente com DECH. FEC atua como modulador negativo da DECH ao levar à apoptose as células T sensibilizadas, que possuem papel central na doença.
<b>Justificativa</b>	DECH, recaídas e as infecções compõem as principais causas de mortalidade, morbidade e gastos ao sistema de saúde no período pós-transplante. Ao comparar com outras terapias existentes, FEC é uma tecnologia com mecanismo imunomodulador (não imunossupressor) e pode estar associada a um controle da DECH com menos eventos adversos.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com DECH aguda e crônica refratários a corticosteroides.
<b>Resumo da evidência científica clínica</b>	<p>Em DECH aguda, FEC está associada a menor risco de infecção e toxicidade grau III/IV comparada a terapias utilizadas na mesma linha de cuidado, como micofenolato mofetil, etanercepte e basiliximabe. Essa vantagem terapêutica pode ser explicada pela ausência de imunossupressão, reservando-se unicamente à imunomodulação, e possível redução média na dose de corticosteroides. Os poucos casos de infecção reportados durante o uso de FEC estão relacionados ao cateter. Em termos de sobrevida, as evidências sugerem semelhança entre as tecnologias em ensaios clínicos e coortes.</p> <p>Para DECH crônica, os dois únicos estudos comparativos incluem FEC (um ensaio clínico e uma coorte retrospectiva). Já outras tecnologias como micofenolato mofetil, sirolimus (mTORi), imatinibe e rituximabe, possuem apenas evidências não comparativas. É possível verificar que em 6 meses, 1 ano e 3 anos não há diferença significativa de sobrevida entre as tecnologias. Para pacientes usando FEC, semelhante ao que ocorre em DECH aguda, o risco de infecções e toxicidade grau III/IV foi menor.</p> <p>Os estudos mostram que dentre os pacientes com DECH aguda e crônica, os que possuem maior potencial para se beneficiar de FEC, são aqueles que possuem DECH com manifestação cutânea.</p> <p>Tanto em DECH aguda quanto crônica, FEC se mostra como uma alternativa eficaz para a redução de dose de corticosteroides.</p>
<b>Descrição das avaliações</b>	<i>Análise de custo-efetividade DECHA:</i> Tem-se que FEC apresenta RCEI

## econômicas

competitivo. FEC apresenta um RCEI dominante analisando o desfecho de infecções evitadas quando comparado a micofenolato e basiliximabe. Mesmo variando o risco de infecção inerente ao uso de FEC, espera-se resultados de eficiência favoráveis ao FEC, em função da morbidade e elevado custo para tratar episódios de infecção. Os percentuais de infecção, o número de episódios de infecção e o número de FEC, são variáveis críticas ao modelo.

*Impacto orçamentário DECHa em 5 anos:* Estima-se que a inclusão de FEC tenha potencial de gasto da ordem de R\$ 43 mil a R\$ 171 mil anualmente.

*Análise de custo-efetividade DECHc:* Para DECH crônica, FEC se mostra uma alternativa terapêutica dominante sobre micofenolato, mTORi e rituximabe. Em outras palavras, FEC é mais barato e melhor (risco de infecção) comparado às tecnologias supracitadas. Na comparação com imatinibe, o RCEI é de R\$ 4 mil, ou seja, para cada caso de infecção a menos no braço de FEC em comparação à imatinibe, o pagador gasta R\$ 4 mil. Ao considerar que o custo médio de um evento de infecção nesses pacientes é de no mínimo, R\$ 25 mil, tem-se que FEC é mais custo-efetivo em relação à imatinibe.

*Impacto orçamentário DECHc em 5 anos:* Por ser uma tecnologia apresentando custo global mais baixo que outros comparadores, FEC possui potencial de gerar economia da ordem de R\$ 250 mil a R\$ 1,3 milhão ao longo de 5 anos.

## Recomendação

Os resultados deste Dossiê endossam as recomendações de sociedades científicas da área de hematologia: FEC é uma tecnologia eficaz e segura para o tratamento de DECH aguda/crônica refratária, possivelmente associada a um menor risco de infecções em pacientes pós-transplantados, se comparado a outros tratamentos disponíveis. Tal fato pode ser explicado por menor uso de corticoides e pelo seu mecanismo não imunossupressor. Ainda, FEC pode impactar positivamente na eficiência (custo-efetividade e impacto orçamentário) do cuidado prestado aos pacientes com DECH aguda ou crônica, tornando-a uma tecnologia estratégica para o Setor de Saúde Suplementar Brasileiro.

É importante destacar que aos pacientes que não respondem à primeira linha (corticoide) a conduta terapêutica de segunda linha é variada e ainda não é consensual entre os especialistas. O acesso à FEC soma forças ao arsenal terapêutico, aprimorando o cuidado a esses indivíduos, dando a eles uma opção associada a menor risco de infecção.

## 2 DESCRIÇÃO CLÍNICA

---

**A DECH aguda e crônica é consequência de uma resposta imunológica do tecido transplantado contra o hospedeiro. A incidência de ambos os tipos de DECH é alta na população de transplantados, chegando a cerca de 80% em transplantes alogênicos não aparentados. Menos que 50% dos pacientes com DECHa e DECHc respondem à 1ª linha de tratamento. DECH é uma das principais causas de morte em pacientes transplantados, com maior risco de infecções, morbidade, reduzida qualidade de vida e custos ao sistema de saúde.**

### 2.1. Patogênese e classificações

Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), do inglês *graft versus host disease* (GVHD), é resultado da interação e ativação da resposta imunológica entre um enxerto alogênico e o receptor<sup>1</sup>. Esse dossiê se volta a DECH relacionada aos transplantes de células tronco hematopoiéticas (TCTH).

Uma das teorias mais aceitas sobre como ocorre a resposta imunológica do enxerto contra o hospedeiro em TCTH, diz que DECH se inicia no período de condicionamento do paciente, onde os agentes antineoplásicos acarretam em lesão tecidual, levando a uma grande liberação de citocinas (*cytokine storm*, do inglês tempestade de citocinas) no organismo e estímulo à expressão de moléculas apresentadoras de antígenos<sup>1,2</sup>. Após a infusão do tecido hematopoiético alogênico no receptor e início da proliferação local, os linfócitos T do doador são ativados ao reconhecer os antígenos do receptor, ocasionando uma resposta imunológica contra o hospedeiro<sup>2</sup>.

A DECH pode ser didaticamente classificada em aguda (DECHa) ou crônica (DECHc).<sup>3-5</sup> A doença aguda é uma síndrome que ocorre após o período de pega do enxerto no hospedeiro, ou seja, tipicamente entre o 8º ao 25º dia após a infusão das células tronco, manifestando-se por meio de sintomas cutâneos (rash maculopapular em troncos e membros), gastrointestinais (diarreia em grande volume), mucosite oral e lesão hepática.<sup>3-5</sup>

Já a doença crônica ocorre tipicamente após o 100º dia da infusão das células tronco hematopoiéticas (comumente entre o terceiro e o 6º mês) e sua manifestação clínica envolve esclerose cutânea, alterações liquenoides em mucosa oral, manifestações pulmonares (redução da função pulmonar), alterações no sistema musculoesquelético (artrite, fasciite e miosite), olhos e entre outros.<sup>6,7</sup> Importante ressaltar que a DECH crônica pode coexistir com manifestações da

DECH aguda, conforme classificação do NIH, conforme classificação do *National Institutes of Health* (NIH) dos Estados Unidos.<sup>8</sup>

Quanto à gravidade, a DECHa é classificada em grau I (leve) a IV (muito grave), dependendo do envolvimento e sintomas em pele, fígado e intestino. Importante ressaltar que a gravidade da doença está relacionada ao prognóstico, onde 5% dos pacientes com manifestação de DECHa grau IV sobrevivem a longo prazo.

Para a DECHc, a classificação de 2014 do NIH é um marco para a identificação e manejo dessa síndrome, padronizando a linguagem utilizada para estudos na área. De forma geral, a classificação em leve, moderada ou severa se baseia no número e gravidade dos órgãos afetados<sup>3,4,6,8,9</sup>. A Tabela 1 sumariza a classificação de DECH aguda e crônica.

*Tabela 1- Sistema resumido de classificação da DECH aguda e crônica.*

Aguda <sup>4,5</sup>				Crônica <sup>8</sup>	
Estadio	Pele (rash)	Fígado (BT)	TGI (diarreia/dia) Adulto   Criança	Estadio	Característica
0	Ausência	<2 mg/dL	<500mL <10mL/kg	Leve	1-2 órgãos exceto pulmão + escore 1 (sintoma oral leve e olhos secos)
1	<25% SC	2~3mg/dL	500-999   10-19,9	Moderado	3 ou mais órgãos afetados + escore 1 Ou 1 ou mais órgãos afetado + escore 2
2	25 a 50% SC	3,1~6mg/dL	1-1,5L   20-30		
3	>50% SC	6,1~15 mg/dL	>1,5L   >30		
4	Generalizado	> 15mg/dL	Dor abdominal grave	Grave	1 ou mais órgão afetado + escore 3
Graduação: Zero - estadio 0 em todos; 1 - estadio 1-2 em pele e sem envolvimento em fígado e TGI; 2 - estadio 3 em pele e estadio 1 em fígado ou TGI; 3 - estadio 0-3 em pele com envolvimento de fígado e/ou TGI (estadio 2-3); 4 - estadio 4 em pele, fígado e/ou TGI					

**Legenda:** BT (bilirrubina total), FEV1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo), SC (superfície corpórea), TGI (trato gastrointestinal)

**Notas:** rash se refere à forma maculopapular. O escore na classificação da DECH crônica se refere ao escore do NIH de 2014, voltado à gravidade do local acometido podendo variar de 0-3.

## 2.2. Fatores de risco para DECH

Os fatores de risco para DECH, de forma geral, podem ser compreendidos por questões relacionadas ao doador, ao receptor, ao condicionamento, profilaxias para DECH e adesão ao tratamento da terapia de imunossupressão<sup>10</sup>. Sendo assim, são complexas as possibilidades de interação entre fatores de risco e fatores protetores, onde uma variável por si só não é isoladamente responsável por maior ou menor probabilidade de DECH aguda ou crônica<sup>11</sup>.

A saber disso, a literatura aponta diversos fatores de risco para o desenvolvimento de DECHa:

- doador não aparentado compatível *Hazard Ratio* (HR) = 1,30 (IC95% 1,10-1,54);
- doador não aparentado incompatível HR = 1,35 (IC95% 1,14-1,59);
- doador do sexo feminino HR = 1,38 (IC95% 1,21-1,59);
- uso de sangue periférico HR = 1,74 (IC95% 1,45-2,08) e;
- idade avançada HR = 1,13 (IC95% 1,07-1,19)<sup>12</sup>.

Já para o desenvolvimento de DECHc, podem ser considerados fatores de risco: a presença de DECHa grau III/IV 1,42 (1,14-1,77), doadores mais velhos 1,09 (1,02-1,15), doador do sexo feminino 1,37 (1,19-1,57), uso de sangue periférico como fonte de células tronco 1,74 (1,46-2,08), doador não aparentado 1,30 (1,10-1,54) e doador não aparentado incompatível 1,67 (1,39-2,00)<sup>12</sup>.

Em relação ao tipo de condicionamento (mieloablativo ou não mieloablativo), a estratégia farmacológica para profilaxia de DECHa, pode variar de acordo com os centros transplantadores<sup>13,14</sup>. Alguns autores sugerem que algumas escolhas farmacológicas podem proporcionar menor risco de DECHa, como demonstrado por Przerpioka et al. (1999)<sup>4</sup>, onde tacrolimus possuiu menor taxa de DECHa (HR = 18%, IC95% 10%-26%) em comparação com ciclosporina (HR = 52%, IC95% 37%-67%). À parte da discussão sobre qual terapia farmacológica é melhor no contexto de profilaxia, a adesão ao tratamento é, indubitavelmente, um dos pilares centrais para reduzir o risco de DECHc<sup>15</sup>.

## 2.3. Epidemiologia da DECH

Como demonstram os dados de fatores de risco, a chance de desenvolver DECHa e DECHc é dependente da compatibilidade entre o enxerto e o hospedeiro, entre outras variáveis. Sendo assim, estima-se que a incidência geral de DECHa seja entre 19 a 66%, segundo dados americanos, podendo atingir 70 a 90% em casos de doadores não aparentados<sup>16</sup>. Tratada a



DECHa, espera-se que até um terço responda à terapia de 1ª linha, necessitando para a outra proporção de pacientes tratamentos de 2ª ou 3ª linha.

Em relação à DECHc, é esperado uma incidência de 33% a 64%, respectivamente em transplantes aparentados e não aparentados. É possível alcançar 80% em casos de transplantes não aparentados com uma incompatibilidade e apenas 1 locus do HLA<sup>17</sup>. Importante salientar que, com o avançar da ciência, mais pessoas vêm sobrevivendo ao período pós-transplante, o que naturalmente aumenta a chance de encontrar mais pacientes com DECHc, segundo os dados do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*<sup>18</sup>. Tratada a DECHa, espera-se que até um terço responda à terapia de 1ª linha, necessitando para a outra proporção de pacientes tratamentos de 2ª ou 3ª linha<sup>19</sup>.

No Brasil, a estimativa de DECH não foi definida. Especialistas na área sugerem que a DECHa ocorra em cerca de 50% dos transplantados alogênicos, e a DECHc esteja presente entre 60 a 80% dos sobreviventes ao transplante<sup>20</sup>. Um dos únicos estudos retrospectivos publicados no país com dados de incidência de DECH sugere que, em uma coorte de 176 transplantados alogênicos (centro único, em Campinas, UNICAMP), 14% tiveram DECHa e a incidência acumulada de DECHc foi de 57%<sup>21</sup>. Tratada a DECHc, espera-se que até metade dos pacientes responda à terapia de 1ª linha, necessitando para a outra proporção de pacientes tratamentos de 2ª ou 3ª linha<sup>22</sup>.

#### 2.4. Dados sobre impacto clínico da DECH

DECHa e DECHc são doenças com elevado grau de morbimortalidade. DECHa, pela sua própria caracterização, possui notável consequência clínica. Em sua forma mais grave (grau III e IV), são esperados litros de diarreia, acometimento superior a 50% de toda a superfície corporal, entre outros<sup>20</sup>. O tempo médio de internação de pacientes com DECHa pode chegar a 101 dias, e cerca de um terço dos pacientes reinternam nos primeiros 100 dias após o TCTH. Cem dias pós-TCTH, a sobrevida é de aproximadamente 55% em DECHa grau I/II; e 14% nas formas mais graves, DECHa grau III/IV<sup>23,24</sup>. Infecção é uma das maiores causas de morte em pacientes transplantados; 23% dos pacientes com DECHa grau II/III podem ter infecção de corrente sanguínea, sendo a mesma um importante fator para a mortalidade ( $p < 0,05$ )<sup>25</sup>.

DECHc é um importante evento clínico no período pós-TCTH, uma vez que muitos pacientes desenvolvem doença pulmonar grave, problemas psiquiátricos, lesão hepática grave, infecções, diabetes e outras complicações<sup>26</sup>. A maior *causa mortis* no período pós-TCTH é devida à DECHc, sendo o risco relativo de morte estimado em 1,6 (IC95% 1,35 a 1,90) em comparação com pacientes transplantados que não desenvolveram DECHc<sup>27</sup>. Cerca de 11 a 20% dos pacientes que desenvolvem DECHc falecem em até 4 anos<sup>27</sup>.

## **2.5. Impacto humanístico da DECH**

A qualidade de vida dos pacientes com DECH é impactada pela morbidade da condição clínica aguda e crônica<sup>8,28</sup>. Na fase aguda, estima-se que a qualidade de vida dos pacientes com DECHa seja de  $68 \pm 31$  (considerando o instrumento EORTC QLC-30, onde 100 é o melhor valor em uma escala de 0 a 100)<sup>29</sup>. Na fase crônica, usando o mesmo instrumento, DECHc impacta de forma semelhante a qualidade de vida global ( $68 \pm 28$ ) do paciente acometido por esta doença, notando-se piores escores em sintomas de fadiga ( $35 \pm 34,8$ ), dispneia ( $24 \pm 33$ ), diarreia ( $17 \pm 31$ ), distúrbios do sono ( $28 \pm 37$ ), entre outros<sup>30</sup>. Outros estudos vieram a corroborar essas informações, em que um terço dos pacientes com DECHc possuíram qualidade de vida considerada pobre, sendo que fatores de risco para piores escores foram idade acima de 25 anos ( $p < 0,01$ ) e sexo feminino ( $p < 0,0001$ ).

## **2.6. Impacto econômico da DECH**

O paciente transplantado que evolui com DECH aguda ou crônica está associado a custos maiores relacionados à assistência à saúde do que pacientes sem essa condição clínica. Estima-se que um paciente com DECHa e DECHc custe, respectivamente, 36 mil dólares e 83 mil dólares a mais que um paciente sem essa doença<sup>31</sup>.

Não há dados publicados no Brasil, porém, é possível obter a dimensão dos gastos relacionados a essa condição clínica por meio de dados americanos que revelaram custo médio por paciente superior a 100 mil dólares na fase aguda e 90 mil dólares na fase crônica<sup>32</sup>. Esses valores são semelhantes a outros estudos nos quais o fator determinante para o significativo aumento dos gastos é o tempo e os recursos utilizados durante cada (re)internação<sup>31,33</sup>.

Em uma perspectiva populacional, é possível estabelecer o impacto da DECH em capital humano. Em um horizonte de cinco anos, estima-se que DECHc seja responsável por mais de 43 mil anos de absenteísmo. Em 10 anos, este absenteísmo representaria um déficit de aproximadamente 30 bilhões de dólares<sup>34</sup>.

## **2.7. Tratamento preconizado para DECH**

De forma geral, o tratamento de 1ª linha da DECH envolve corticosteroides (ex.: metilprednisolona 2 mg/kg/dia em duas vezes, prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia ou até mesmo esteroides tópicos como beclometasona em DECHa em pele) e a associação de um ou mais agentes imunossupressores orais ou intravenosos<sup>35</sup>. O uso de cada imunossupressor disponível no mercado é específico à fase da doença, conforme explicitado a seguir:

- a) Na fase aguda, junto ao corticoide, pode-se utilizar em DECH grau II-IV: ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, anti-interleucinas 2 e timoglobulina. Em casos de refratariedade ou intolerância à terapia de 1ª linha, a 2ª linha deve consistir em mecanismo de ação diferente do que foi praticado até o momento incluindo como possibilidades: sirolimus, everolimus, basiliximab, infliximab, etanercept, micofenolato mofetil e fotoaférese extracorpórea (FEC)<sup>7,35</sup>.
- b) Na fase crônica, é possível associar dois imunossuppressores aos corticosteroides, sendo considerados 1ª linha: tacrolimus ou ciclosporina. Na impossibilidade de usar essas associações (ex.: risco de infecção, lesão renal, intolerância ou refratariedade à corticoide), é necessário um tratamento de 2ª linha em 50 a 60% dos casos de DECHc. Como 2ª linha, as opções viáveis dependem da disponibilidade local, riscos relacionados à toxicidade e custos dos tratamentos<sup>35,36</sup>. A Tabela 2 ilustra algumas opções para o tratamento de DECHc, seguida pela taxa de resposta ao tratamento e sobrevida em 1 ano, segundo Mary Flowers e Paul Martin<sup>37</sup>.

**Tabela 2 - Terapia de segunda linha para DECHc**

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

**Notas:** Outras terapias\*\* são possíveis, como inibidores de calcineurina, altas doses de metilprednisolona, metotrexate, talidomida, hidroxicloroquina, clofazina, infliximabe, etanercept. Anti-interleucinas 2 incluem basiliximabe e daclizumabe.

Tabela adaptada de Flowers e Martin et al. (2015).<sup>37</sup>

**Legendas:** FEC (fotoaférese extracorpórea), mTOR (mammalian target of rapamycin). \*simplificado de Flowers et al e Wolff et al.<sup>36,38</sup>. \*\*taxas de resposta podem variar de 20 a 80%.

## 2.8. Necessidades não atendidas em pacientes pós-transplantados

Os avanços médicos e tecnológicos introduzidos na área de TCTH nas últimas décadas se traduzem em uma maior variedade de medicamentos anti-infecciosos (antibacterianos de amplo espectro e antifúngicos), melhor conhecimento sobre histocompatibilidade, imunoprofilaxias mais eficazes e outros fatores que têm contribuído significativamente para a redução da mortalidade associada ao transplante hematopoiético<sup>39,40</sup>. Apesar de tantas conquistas na área e

de grande investimento financeiro e humano, a DECH aguda e crônica é ainda uma condição clínica sem tratamento definitivo<sup>41</sup>.

Importante ressaltar que DECH aguda e crônica estão associadas a um maior risco de morte. Agrava-se a esse fato a morbidade associada à DECH aguda e crônica, a qual leva a uma importante redução na qualidade de vida dos indivíduos transplantados, gastos ao paciente e às instituições de saúde e, em uma perspectiva social, ao absenteísmo e à reduzida força de trabalho.<sup>34,35,37</sup>

Dessa forma, sabendo que metade dos indivíduos que são submetidos a transplante alogênicos desenvolvem DECH aguda e cerca de 70% desenvolvem a doença crônica, é de grande valor disponibilizar terapias com mecanismos diferenciados em relação às opções terapêuticas existentes.<sup>20</sup>

Grande parte das opções para tratamento de 2ª linha ou em casos de refratariedade a corticosteroides envolvem a imunossupressão como estratégia de combate à DECH. Em outras palavras, de micofenolato mofetil a anticorpos monoclonais, todos os medicamentos, exceto FEC, possuem notável risco de infecções.<sup>41-46</sup> FEC, um dispositivo com ação imunomoduladora, possui potencial de atender à demanda de pacientes que necessitam de um tratamento com taxas de sobrevida semelhantes, mas com notável segurança, do ponto de vista infeccioso.

***Posto isso, em um cenário com diferentes taxas de eficácia, segurança e custos, o presente dossiê apresenta as evidências comparativas de FEC em termos de eficácia, segurança e econômicos (Seções 4 e 5, Domínio Clínico e Econômico, respectivamente).***

### 3 DOMÍNIO ADMISSIBILIDADE

---

**O sistema integrado Therakos®/Cellex® atende a requisitos técnicos e legais para que o uso em pacientes elegíveis (doença do enxerto contra o hospedeiro) seja seguro e efetivo. O código TUSS da fotoaférese é TUSS 40404412. Os códigos CBHPM para uso do sistema integrado de FEC são: 4.04.02.22-3 (operação da FEC) e 4.04.02.23-1 (kit do sistema integrado).**

O equipamento médico-assistencial apresenta registro vigente na ANVISA 80554210047 (Figura 1), assim como a importadora, Terumo BCT Tecnologia Médica Ltda. apresenta autorização de funcionamento 805542-1 (Figura 2), conforme apresentado a seguir:

Área
8 - CORRELATOS
Registro
80554210047
Produto
Conjunto de Fotoférese THERAKOS® CELLEX®
Nome Técnico
Kit para Aferese
Autorização
8055421
Processo
25351.808872/2016-75
Validade/Situação
10/10/2026 Publicado deferimento
Apresentação/Modelo
Conjunto de Fotoférese THERAKOS CELLEX, composto por 01 ou 03 unidades de cada componente do conjunto: dispositivo descartável THERAKOS CELLEX e solução fotossensibilizante UVADEX
Classificação de Risco
III - ALTO RISCO
Nome da Empresa/Detentor
TERUMO BCT TECNOLOGIA MÉDICA LTDA. (10.141.389/0001-49) <a href="#">mais deste detentor</a> - <a href="#">autorização de funcionamento</a>
Origem
FABRICANTE - THERAKOS INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
Última Atualização
27/03/2018

**Figura 1. Registro do equipamento médico-assistencial na ANVISA.**

<p>Nº Reg. do Produto no MS (nos casos 1.3, 1.4 ou 1.5)</p> <p>Assunto (Código) 80004    Descrição: MATERIAL- Alteração das condições de armazenamento e transporte do produto em registro</p>												
<p align="center"><b>2 – Dados do Fabricante ou Importador</b></p> <p><b>2.1 – Razão Social</b> Terumo BCT Tecnologia Médica Ltda.</p> <p><b>2.2 – Nome Fantasia</b></p> <p><b>2.3 – Endereço</b> Rua do Rócio, 220 cj. 41, Vila Olímpia</p> <table border="0"> <tr> <td><b>2.4 – Cidade</b> São Paulo</td> <td><b>2.5 – UF</b> SP</td> <td><b>2.6 – CEP</b> 04552-000</td> </tr> </table> <table border="0"> <tr> <td><b>2.7 – DDD</b> 11</td> <td><b>2.8 – Telefone</b> 2899-2612</td> <td><b>2.9 – DDD</b> 11</td> <td><b>2.10 – Fax</b> 2899-2601</td> </tr> </table> <p><b>2.11 – E-mail</b> regulatorio.brs@terumobct.com</p> <table border="0"> <tr> <td><b>2.12 – Autorização de Funcionamento na ANVISA nº</b> 805542-1</td> <td><b>2.13 – CNPJ</b> 10.141.389 / 0001-49</td> </tr> </table>				<b>2.4 – Cidade</b> São Paulo	<b>2.5 – UF</b> SP	<b>2.6 – CEP</b> 04552-000	<b>2.7 – DDD</b> 11	<b>2.8 – Telefone</b> 2899-2612	<b>2.9 – DDD</b> 11	<b>2.10 – Fax</b> 2899-2601	<b>2.12 – Autorização de Funcionamento na ANVISA nº</b> 805542-1	<b>2.13 – CNPJ</b> 10.141.389 / 0001-49
<b>2.4 – Cidade</b> São Paulo	<b>2.5 – UF</b> SP	<b>2.6 – CEP</b> 04552-000										
<b>2.7 – DDD</b> 11	<b>2.8 – Telefone</b> 2899-2612	<b>2.9 – DDD</b> 11	<b>2.10 – Fax</b> 2899-2601									
<b>2.12 – Autorização de Funcionamento na ANVISA nº</b> 805542-1	<b>2.13 – CNPJ</b> 10.141.389 / 0001-49											
<p align="center"><b>3 – Dados do Produto</b></p> <p><b>3.1 – Identificação Técnica do Produto</b></p>												

**Figura 2. Autorização de funcionamento da importadora Terumo BCT Tecnologia Médica Ltda .**

## 4 DOMÍNIO TÉCNICO

---

**O sistema integrado de fotoaférese Therakos®/Cellex® é um dispositivo médico-assistencial cujo objetivo é a realização de FEC em portadores de doenças autoimunes mediadas por células T, como a DECH. Esse produto está registrado na ANVISA, possui assistência da empresa detentora do registro/comercialização no Brasil e é parte integral do cuidado ao paciente transplantado. O código TUSS da fotoaférese é TUSS 40404412. Os códigos CBHPM para uso do sistema integrado de FEC são: 4.04.02.22-3 (operação da FEC) e 4.04.02.23-1 (kit do sistema integrado).**

### 4.1. Descrição da tecnologia

O sistema integrado de fotoaférese é um dispositivo médico assistencial, que tem como objetivo causar a imunomodulação na resposta da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e entre outras doenças que envolvem o sistema imunológico, sem suprimi-lo. O procedimento combina a tecnologia de coleta seletiva de células sanguíneas (aférese) e a fotoativação em um circuito integrado, que contém tubos e bolsas, operacionalizado em sistema fechado, descartável e estéril. Os leucócitos são separados por centrifugação e coletados em uma bolsa específica do dispositivo, com adição posterior da solução fotossensibilizante (Uvadex®, metóxi-psoraleno), que exposto a luz ultravioleta A (UVA), desencadeia o processo de imunomodulação de leucócitos responsáveis pela doença. <vídeo sobre o produto: <https://www.youtube.com/watch?v=0Q2Mi2Vpm30>>

### 4.2. Indicação

O sistema integrado de FEC é uma modalidade de terapia celular que tem demonstrado eficácia e segurança em pacientes portadores de doenças autoimunes e mediadas por células T.

### 4.3. Acessórios

O sistema integrado de fotoaférese extracorpórea inclui o equipamento, o dispositivo descartável plástico e módulo de fotoativação. O sistema utiliza uma solução fotossensibilizante contendo metoxisaleno. Os componentes do sistema encontram-se descritos a seguir (Figura 3):



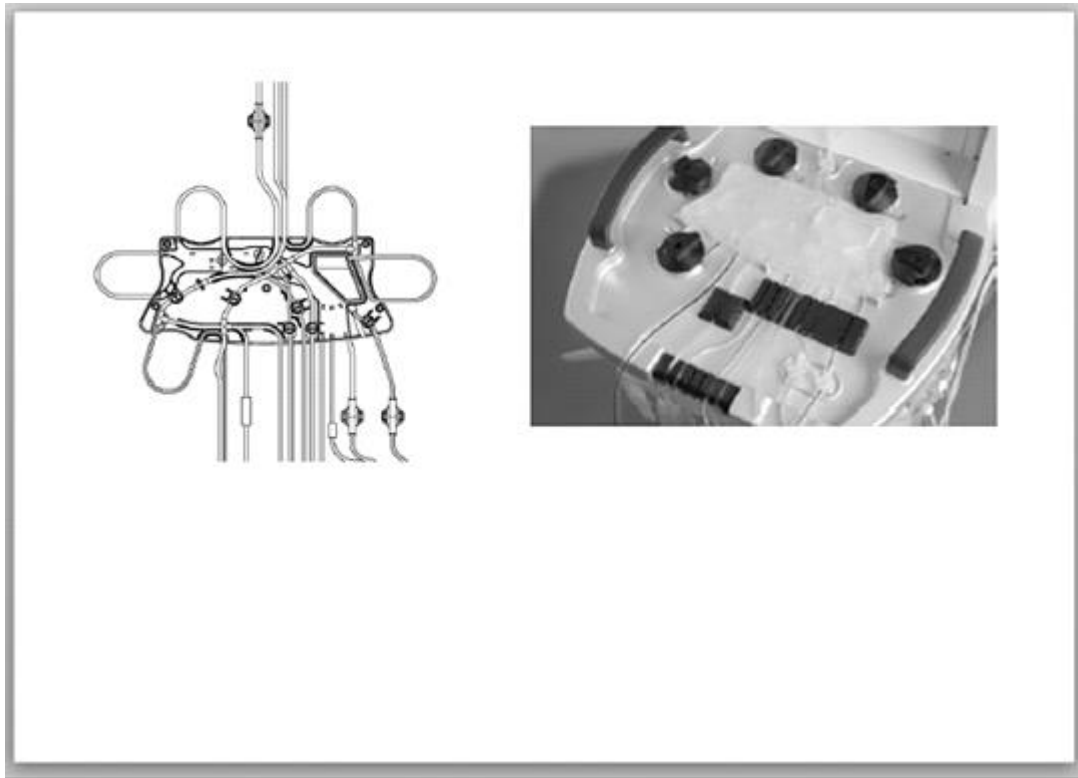
Sistema de fotoférese THERAKOS® CELLEX® – Vista frontal

- |   |   |
|---|---|
| 1. Interface do operador e porta Smart Card | 5. Bloqueios das rodas                                    |
| 2. Câmara da centrifugadora                 | 6. Cobertura do alarme de falha de alimentação da bateria |
| 3. Plataforma da bomba                      | 7. Ganchos da célula de carga                             |
| 4. Câmara de fotoativação                   | 8. Pegas  |

**Figura 3. Sistema integrado de fotoaférese (vista frontal).**

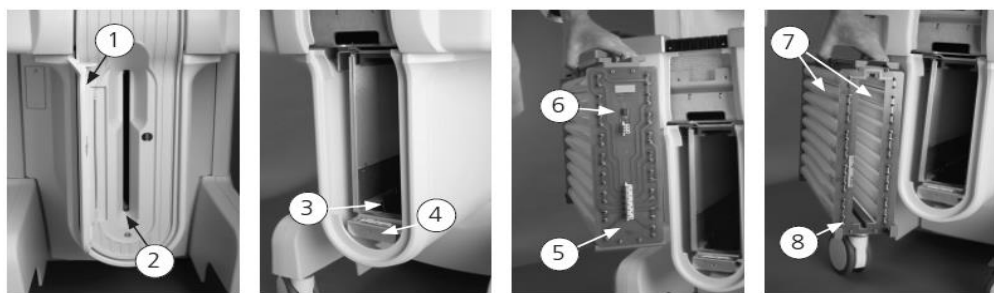
O sistema de fotoaférese encontra-se equipado com um sistema de gestão de fluidos controlado por um multimicroprocessador. Este sistema controla todas as funções da bomba e da válvula, direciona o encaminhamento de fluidos para o organizador da tubagem da bomba e mantém o débito durante todas as fases do tratamento de fotoaférese. Os limites de velocidade de recolha e de readministração são configurados e controlados pelo operador.





**Figura 4. Organizador da tubagem da bomba na plataforma da bomba**

O sistema de fotoaférese controla a fonte de alimentação do conjunto de luz. O conjunto de luz é um conjunto simples de 18 lâmpadas que possui uma ótima energia de luz UVA para uma fotoativação eficaz dos leucócitos recolhidos (Figura 5).



**Figura 5. Câmara de fotoativação.**

Notas: 1- Porta da câmara de fotoativação; 2- Receptáculo para o módulo de fotoativação; 3- Detector de fugas da câmara de fotoativação; 4- Depósito de armazenamento de fugas da câmara de fotoativação; 5- Parte posterior do conjunto de luz; 6- Chip de dados da lâmpada; 7- Lâmpada UVA; 8- Parte frontal do conjunto de luz.

O kit de processamento de fotoaférese é um sistema fechado, descartável, sem látex e para uma única utilização com vias de fluido estéreis. Todos os componentes são previamente ligados para uma fácil configuração. Os componentes vêm num tabuleiro de plástico descartável com uma tampa de fácil remoção. O kit contém:

- Organizador da tubagem da bomba e filtro de sangue;
- Módulo de fotoativação;
- Recipiente da centrífuga e tubo de acionamento;
- Cuvete do hematócrito;
- Saco de tratamento;
- Saco de readministração;
- Espigões de anticoagulante e de solução salina;
- Via de recolha do paciente e via de readministração;
- Cúpulas do sensor de pressão do sistema, de readministração e coleta;
- *Smart Card*.

O módulo de fotoativação é uma via fina de fluido estéril feita de acrílico de UVA transparente. Encontra-se inserido na ranhura situada na parte da frente do instrumento, atrás da porta da câmara de fotoativação. Quando instalado, ficará situado entre as duas camadas de lâmpadas UVA.

## **4.4. Instruções de uso**

### **4.4.1. Precauções e contraindicações**

O tratamento com o sistema integrado de fotoaférese é contraindicado em pacientes com um histórico específico de doenças de sensibilidade à luz, pacientes que não toleram perdas de volume extracorpóreo ou que tenham contagens de glóbulos brancos superiores a 25000 mm<sup>3</sup>, pacientes com distúrbios de coagulação ou sujeitos anteriormente a uma esplenectomia.

O procedimento deve ser sempre efetuado em locais que disponham de equipamento de emergência médica padrão. Os fluidos de substituição de volume e/ou os expansores de volume devem estar disponíveis para serem prontamente utilizados durante o procedimento. Tanto os homens como as mulheres devem adotar contracepção preventiva durante e após a conclusão de fotoaférese.

O metoxisaleno é contraindicado em pacientes que apresentam reações idiossincráticas ou de hipersensibilidade aos compostos de metoxisaleno, psoraleno ou qualquer um dos excipientes,

pacientes com melanoma coexistente, carcinoma cutâneo de células basais ou de células escamosas, pacientes sexualmente ativos e mulheres em idade fértil, a não ser que se utilize contracepção durante o tratamento e durante a gravidez e amamentação. O metoxisaleno também é contraindicado em pacientes com afacia por causa do risco significativamente acrescido de danos na retina devido à ausência de cristalino.

Pacientes que recebam terapia concomitante (tanto em nível tópico como de forma sistêmica) com agentes fotossensibilizantes conhecidos devem ser acompanhados. A administração oral de metoxisaleno seguida de exposição UVA cutânea (terapêutica PUVA) é carcinogênica.

Os pacientes devem ser informados para usarem óculos de sol envolventes que absorvam os raios UVA durante 24 horas após o tratamento com metoxisaleno, sempre que se expuserem à luz solar direta ou indireta. Não se estabeleceu a segurança nas crianças.

#### **4.4.2. Procedimento para realização da fotoaférese**

O sistema integrado combina o estado da técnica de separação das células e a fotoativação num circuito simples, fechado e estéril. O procedimento é iniciado com a coleta de camada leucocitária (fração enriquecida com leucócitos) do paciente, utilizando um processo de fluxo contínuo, e simultaneamente (modo de agulha dupla) ou intermitentemente (modo de agulha simples) re-administra as restantes células ao paciente. A camada leucocitária passa pelo módulo de fotoativação, onde o medicamento é ativado com uma quantidade precisa de luz UVA determinada pelas características da camada leucocitária de cada paciente. Após a fotoativação, a camada leucocitária é imediatamente devolvida à corrente sanguínea do paciente.

Durante um procedimento, o sangue total é retirado e separado para centrifugação, para produzir uma fração de sangue enriquecida com leucócitos. O 8-metoxipsoraleno (metoxisaleno (20 microgramas/mL)) líquido é injetado diretamente nesta fração enriquecida com leucócitos (camada leucocitária) no saco de tratamento. Em seguida, a fração de sangue enriquecida com leucócitos medicada é exposta a uma quantidade prescrita de luz UVA. Os eritrócitos e o plasma são readministrados ao paciente sem serem tratados. Assim que a fotoativação estiver concluída, as células tratadas serão reinfundidas. As etapas que precedem o início do procedimento são as seguintes:

1. Ligar o instrumento
2. Abrir a porta da câmara de fotoativação
3. Preparar o conjunto da centrífuga
4. Preparar a plataforma da bomba
5. Instalar o kit de processamento de fotoaférese / Instalar o módulo de fotoativação / Pendurar o saco de tratamento e de readministração

6. Instalar o organizador da tubagem da bomba
7. Instalar o recipiente da centrífuga
8. Carregar manualmente cada segmento da tubagem da bomba
9. Instalar o *Smart Card*
10. Instalar as três cúpulas de pressão
11. Instalar as vias para os detectores de ar
12. Instalar o cuvette do hematócrito
13. Instalar as vias no guia de tubagem
14. Preparar e manusear soluções salinas e de anticoagulante
15. Preparar as vias do paciente

Após esses procedimentos, as fases do tratamento com fotoaférese são:

1. Coleta - 1500 mL de sangue total são processados para colher, de forma contínua, a camada leucocitária, utilizando apenas um ciclo de recolha.
2. Purgando o ar - O objetivo inicial de coleta nos modos *single needle* (agulha simples) e *double needle* (agulha dupla) é purgar o ar do recipiente da centrífuga.
3. Coleta e readministração no modo de agulha dupla - A bomba de recolha (n.º 1) recolhe o sangue total do paciente para o recipiente da centrífuga através da via de recolha. Os leucócitos concentram-se no recipiente da centrífuga em rotação. Os eritrócitos e o plasma são simultaneamente readministrados ao paciente através da via de readministração, utilizando a bomba de readministração (n.º 3). O fluxo de sangue do e para o paciente é contínuo. A centrífuga não para a sua rotação.
4. Coleta e readministração no modo de agulha simples - A bomba de recolha (n.º 1) recolhe o sangue total do paciente para o recipiente da centrífuga através da via de recolha/readministração, utilizando a bomba de readministração (n.º 3). Os leucócitos concentram-se no recipiente da centrífuga em rotação. Os eritrócitos e o plasma são, inicialmente, agrupados no saco de readministração e, em seguida, intermitentemente readministrados ao paciente através da via de recolha/readministração. O fluxo sanguíneo do e para o paciente é descontínuo, sendo que o volume extracorporal é significativamente mais elevado no modo de agulha simples.

O valor de limiar do saco de readministração (mL) determina a frequência de readministração, assim como o volume extracorpóreo mais recente após a fase *purging ar* ser concluída. Os eritrócitos e o plasma são agrupados no saco de readministração até que o limiar do volume do saco de readministração seja atingido.

Quando o limiar for atingido, a bomba de recolha é parada e a via de recolha/readministração é utilizada para readministrar os eritrócitos e o plasma. A DRAWING (COLHEITA) será retomada assim que o volume do saco de readministração for reduzido para cerca de 50 mL.

1. *Buffy coat* (Camada leucocitária) - O sensor óptico do recipiente, situado na câmara da centrífuga, detecta a interface plasma/eritrócitos e emite um sinal para a bomba de eritrócitos (n.º 2) para que esta mantenha esta interface no local ideal para uma separação ideal das células. O algoritmo do software de recolha determina o início da fase de *buffy coat*, com base no valor-alvo de sangue total processado. O sensor óptico do recipiente, juntamente com o software de controle e de recolha, e o sensor do hematócrito, seleciona a camada leucocitária ideal e produz o hematócrito visado da fração enriquecida com leucócitos.
2. Esvaziar recipiente e recirculação - A centrífuga para e a bomba de recirculação aumentará a sua velocidade para ajudar durante a mistura da camada leucocitária recolhida. Os eritrócitos, que se encontram no recipiente da centrífuga, são bombeados do recipiente da centrífuga para o saco de readministração. O recipiente da centrífuga é lavado com solução salina e novamente esvaziado para o saco de readministração.
3. Readministração/Pronto para fotoativar - O tempo de fotoativação calculado será apresentado como *minutes remaining* e os eritrócitos e o plasma que se encontram no saco de readministração serão readministrados. A duração do tempo de fotoativação irá depender do volume de tratamento total (mL), do volume de tratamento do hematócrito (camada leucocitária) e da validade restante da lâmpada (horas).

O operador pode iniciar a fase *photoactivate* durante a fase *returning*.

1. *Photoactivate* (Fotoativação) - Após adicionar a quantidade necessária de metoxsaleno (20 microgramas/mL), a camada leucocitária é fotoativada. A fração enriquecida com leucócitos é bombeada, num circuito constante, através do módulo de fotoativação para um saco de tratamento, de novo para a bomba e novamente para o módulo de fotoativação.
2. *Reinfuse* (reinfusão) - A seguir à fase de *Photoactivate*, o sangue enriquecido com leucócitos tratados com UVA/psoraleno é bombeado de volta ao paciente, através do filtro de sangue no organizador da tubagem da bomba. Após a fase de *reinfuse* ser concluída, quaisquer fluidos que restem no saco de readministração são

readministrados, juntamente com uma pequena descarga de solução salina, para assegurar que o paciente recebe todas as células tratadas.

#### **4.4.3. Monitoramento**

- **Eventos adversos**

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

Foram observadas em alguns pacientes reações piréticas passageiras (37,7-38,9 °C) em um período de seis a oito horas de reinfusão do sangue enriquecido com leucócitos fotoativado. A reação pirética pode ser acompanhada de um aumento temporário da eritrodermia.

A frequência de tratamento superior às recomendações da etiqueta poderá resultar em anemia. O acesso venoso poderá implicar um pequeno risco de infecção e dor.

**FEC é colocada como tratamento de segunda linha em diversas diretrizes terapêuticas sobre DECH. No Brasil, em dois PCDTs com recomendação favorável, esta tecnologia está alinhada às diretrizes internacionais e indicada para pacientes refratários a corticosteroides.**

**As terapias de segunda linha para DECH aguda ou crônica refratária não são claramente superiores entre si em termos de eficácia clínica. Neste cenário, uma modalidade de tratamento com mecanismo imunomodulador (não imunossupressor), e com redução das doses médias de corticoides, como FEC, é clinicamente mais segura que outros tratamentos. Isto é, pacientes tratados com FEC apresentam menor risco de infecções (uma das principais causas de morte nesta população) e toxicidade grau III e IV.**

O presente dossiê segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde<sup>47-50</sup>, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para avaliar o potencial de FEC em DECHa e DECHc. Para efeitos de interpretação, considerou-se as seguintes definições de PICOS.

**Pacientes:** para este relatório, os participantes incluídos nos estudos deveriam ser aqueles em tratamento de segunda opção de DECH (aguda e crônica). Na ocasião, a escolha pela segunda opção se deve à resistência, intolerância ou refratariedade a corticosteroides associados ou não à imunossupressores como ciclosporina, tacrolimus e micofenolato.

**Intervenção:** o uso de sistema integrado de FEC em contexto de tratamento de segunda linha, conforme definido no parágrafo anterior.

**Comparadores:** conforme referências nacionais<sup>51,52</sup> e diretrizes internacionais<sup>53-56</sup>, os comparadores teóricos incluem: MMF, rituximab\*, imatinib\*, ibrutinib, anti-citocinas (etanercept, daclizumab), basiliximab†, infliximab, pentostatina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, entre outros. Diante de tantas opções, preferiu-se filtrar as terapias acima mencionadas mediante quatro critérios: (a) existência de registro sanitário atualizado no Brasil, (b) uso no território nacional, (c) presença de evidência direta entre os comparadores e (d) estar presente no Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O uso em território nacional foi avaliado por meio de base de dados que compreende 100% dos hospitais brasileiros que realizam TCTH. Chegou-se aos seguintes comparadores: MMF, mTORi (everolimus e sirolimus) para DECHc, e MMF, mTORi e anti-citocinas (etanercept, por exemplo) para DECHa apenas. O termo *anti-citocinas* refere-se à maneira que autores se dirigem ao uso de etanercept, por exemplo. Para DECHa é importante ressaltar que MMF no Brasil possui importância para os casos sem manifestações intestinais, uma vez que a formulação intravenosa deste medicamento não é disponível no mercado. No entanto, como os estudos não segregam por completo o número de pacientes com manifestações não gastrointestinais, analisamos os pacientes como um grupo único de DECHa que recebeu MMF oral, destacando no modelo que esta tecnologia se volta apenas aos casos cutâneos, hepáticos e outros (não gastrointestinais). Os comparadores acima estão associados ou não ao uso de corticosteroides e imunossupressores de primeira linha.

**Desfechos:** mortalidade global e mortalidade atribuída à DECH. Os desfechos secundários da revisão incluíram reposta completa e parcial ao tratamento de DECH, toxicidade e qualidade de vida. Maiores detalhes sobre os desfechos são apresentados no item 4.4.

**Tipos de Estudos:** ensaios clínicos e estudos observacionais comparativos. Na ausência ou poucas evidências comparativas, como no caso de DECHc, permitiu-se a inclusão de estudos de braço único.

## 5.1. Perguntas

Em pacientes com DECHa, refratários, intolerantes ou resistentes a corticosteróides:

---

\* Importante ressaltar que, após a publicação de um PCDT com parecer favorável (ainda não publicado em maio de 2018<sup>52</sup>), rituximabe e imatinibe passariam a ser opções terapêuticas para DECHc. Sendo ainda uma opção não oficial em PCDT, a revisão dos artigos sobre rituximabe e imatinibe se encontram apenas ao final do apêndice do documento.

† Apesar de sua reconhecida importância na DECHa<sup>62</sup>, não foram encontrados estudos comparativos a respeito do uso de basiliximab, sugerindo ser uma evidência de qualidade inferior. Como se trata de uma opção importante para o contexto brasileiro, conforme documentos nacionais, um resumo das evidências encontradas sobre basiliximab se encontra ao final deste documento.<sup>52</sup>



- a) Como segunda linha de tratamento, FEC é eficaz/efetiva e segura versus comparadores relevantes para o Brasil?
- b) Quais são as recomendações de agências de ATS e guidelines clínicos sobre o uso desta tecnologia?
- c) O que dizem as revisões sistemáticas publicadas anteriormente a este dossiê, sobre o uso desta tecnologia?

## 5.2. Critérios de elegibilidade

Um estudo foi elegível quando obedeceu ao acrônimo PICOS definido no item 4.1. Foram considerados critérios de exclusão quando os estudos se voltavam a profilaxia de DECH. Estudos de braço único para DECHa, cartas ao editor, revisões e outros formatos de artigos que não possuíam dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse foram excluídos da revisão sistemática.

## 5.3. Busca de evidências

Foi realizada uma busca em quatro das principais bases de dados da literatura (Pubmed/MEDLINE, Scopus, Lilacs, CENTRAL/Cochrane). Em linhas gerais, foram utilizados os termos indexados de “*graft vs host disease*”, em associação com cada uma das intervenções e comparadores supracitados no PICOS. Não foi realizada restrição de data ou língua. Maiores detalhes da busca são apresentados no Apêndice.

Adicionalmente, revisões sistemáticas sobre o assunto foram pesquisadas manualmente, de forma a complementar a busca por estudos relevantes. (item 4.4.7)

Outras bases de dados (literatura cinza) também foram consideradas, o que incluiu resumos de dois congressos chaves da área (*American Society of Hematology* e *European Society of Hematology*), clinicaltrials.gov, Google Scholar e agências de ATS no Brasil e no mundo (CONITEC, CADTH, IQWiG, NHS, NICE, PBAC, SBU, SIGN e SMC). (item 4.4.8)

Dois revisores independentes avaliaram os critérios de inclusão de evidências conforme o acrônimo PICOS, tanto na fase de leitura por título e resumo, como na fase de leitura na íntegra. Em caso de discordância entre os revisores, um terceiro revisor independente avaliou se a evidência deveria ser incluída na revisão.

#### 5.4. Extração de dados e avaliação das evidências

Os dados foram extraídos em duplicata, por dois revisores independentes e incluídos em tabelas pré-formatadas, contemplando os seguintes dados:

**a) Dados gerais sobre os estudos:** idade, sexo, amostra do estudo (em intenção a tratar em casos de ensaios clínicos), doença de base principal que motivou o transplante, país onde o estudo foi realizado.

**b) Dados sobre o período pré-transplante reportado nos estudos:** percentual de doador (não) aparentado, fonte principal de células tronco, dados de compatibilidade, condicionamento mieloablativo e imunoprofilaxia utilizada.

**c) Dados sobre o período pós-transplante até o evento de DECH:** definição de DECH aguda ou crônica, tipo de DECH (se crônica, progressiva, clássica ou extensa), acometimento em órgãos alvo como pele, trato gastrointestinal, fígado, mucosas e, exclusivo à DECHc, acometimento ocular e de articulações.

**d) Desfechos:** mortalidade geral, mortalidade atribuída à DECH, resposta ao tratamento (resposta parcial e resposta completa em sintomas de DECH), toxicidade e qualidade de vida. Para fins de definição o tempo de observação dos eventos, quando não reportado pelos autores, considerou-se 14 dias, 28-30 dias, 56-60 dias, 3, 6, 9 e 12 meses. Caso os estudos tivessem acompanhamento superior a 1 ano, os dados também foram coletados e reportados na revisão. Em relação à toxicidade, priorizou-se eventos adversos grau III/IV e infecções. Dados sobre qualidade de vida foram coletados conforme o questionário utilizado no estudo.

Os desfechos tempo dependentes dos estudos muitas vezes foram representados graficamente por meio de curva de sobrevida (método de Kaplan-Meier) e sem detalhes da quantidade de eventos por unidade de tempo. Para conhecer os dados desses pontos não reportados no gráfico e viabilizar a comparação entre estudos, utilizou-se dois softwares para digitalizar os gráficos e identificar o número de eventos em um determinado tempo: GetData (<http://getdata-graph-digitizer.com>) e PlotDigitizer®, sendo o último validado e utilizado pela Colaboração Cochrane.<sup>57</sup>

Foram realizadas metanálises de proporções nos estudos de DECHc, pois à exceção de 1 estudo, outros 22 possuíam apenas 1 braço (sem comparador). As metanálises foram realizadas por meio de modelo de efeitos randômicos, uma vez que dados sobre o pré-transplante, variabilidade das imunoprofilaxias, diferenças na proporção de condições clínicas que levaram ao TCTH, entre outros, poderiam levar a erros não-randômicos. As metanálises de proporções foram realizadas por meio do software “R”<sup>‡</sup>, com os pacotes “meta”<sup>§</sup> e “metafor”<sup>\*\*</sup>. Para cálculo de

---

<sup>‡</sup> <https://www.R-project.org>

heterogeneidade, considerou-se o método do  $I^2$ , onde valores acima de 30% foram considerados heterogêneos.

Para DECHa, foi realizado cálculo de risco relativo e intervalo de confiança de 95% por meio de comparação indireta de tratamentos, seguindo o princípio de Bucher et al.<sup>58</sup>, onde a estimativa indireta é a divisão entre duas estimativas diretas, tendo em comum pelo menos um grupo em tratamento e populações semelhantes nos estudos. Não foi realizada metanálise em rede, uma vez que havia apenas 1 estudo por comparador, tornando desnecessário este método.

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por meio dos instrumentos ROBIS (*Risk of Bias in Systematic Reviews*, para revisões sistemáticas), RoB (*Risk of Bias*, para ensaios clínicos da Cochrane) e ROBINS-I (*Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions*). Ao final, foi realizada avaliação das evidências por meio do instrumento GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para os desfechos de mortalidade, resposta completa em sinais de DECHa e DECHc, infecções e eventos adversos grau III/IV para a tecnologia em questão: sistema integrado de FEC.

#### 5.4.1. Resultados das buscas

A revisão sistemática por estudos clínicos identificou 1.725 registros depois de remoção de duplicidades; destes, 1.530 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 166 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (Apêndice IV), sendo incluídos 29 estudos ao final do processo. Cabe mencionar que 4 revisões sistemáticas contribuíram com a inclusão de 1 artigo neste dossiê.

Dos 29 estudos incluídos, 5 eram sobre DECHa (5 estudos comparativos, sendo 3 deles ensaios clínicos, totalizando 2 sobre FEC, 2 sobre etanercepte e 2 sobre MMF) e 24 sobre DECHc (4 ensaios clínicos e 19 estudos observacionais de braço único, totalizando 10 sobre FEC, 5 sobre mTOR e 8 sobre MMF).

Foram também encontrados estudos sobre basiliximab para DECHa e rituximabe e imatinibe para DECHc. Por razões explicitadas nas páginas 29 e 30, os resultados dos mesmos se encontram separados ao final no apêndice deste dossiê.

---

§ Schwarzer G. Meta: An R package for meta-analysis. R News. 2007;7(3): 40-45.

\*\* Viechtbauer W. Package ‘metafor’. 2017 <<https://cran.r-project.org/web/packages/metafor/metafor.pdf>>

### **5.4.2. Características gerais dos estudos**

Os estudos foram conduzidos em sua maioria nos Estados Unidos, incluindo entre 98 a 180 pacientes em estudos sobre DECHa refratária e 5 a 95 para DECHc refratária. De forma geral, a maioria dos estudos eram compostos por pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD). A faixa etária dos estudos foi predominantemente de adultos.(

Tabela 3 e Tabela 4)

**Tabela 3 - Características gerais dos estudos primários incluídos sobre DECHa refratária**

Autor, Ano	País	Tipo de Estudo	Amostra Total	Doença de Base Principal	Sexo, feminino	Faixa etária maioritária	Idade*
Alousi, 2009	EUA	ECR Fase 2 com 4 braços, sendo dois deles MMF+CTC vs etanercept+CTC em DECHa	180	LMA/SMD 45 (25%)	33 (18%)	Adultos	46 (8-70)
Alousi, 2015	EUA	ECR Fase 2 sobre FEC + CTC vs CTC em DECHa	81	LMA/SMD 34 (42%)	31 (38%)	Adultos	54 (17-75)
Bolaños-Meade, 2016	EUA	ECR Fase 3 sobre MMF vs placebo em DECHa	235	LMA 88 (37%)	86 (37%)	Adultos	54 (9-76)
Jagasia 2013	EUA, Áustria e França	Coorte sobre FEC (n=57) vs Terapia Anti-citocina (inolimomab ou etanercept)	98	NR	39 (40%)	Adulto	41 (5 – 67)
Levine, 2007	EUA	Estudo prospectivo com três braços, dois deles sobre CTC (n=99) vs etanercept + CTC (n=61)	160	“Doença maligna avançada” (35%)	NR	Adulto	50 (1-71)

**Notas:** doença maligna avançada é definida pelo autor como leucemia mieloide crônica em fase crônica, SMD, mieloma múltiplo, leucemia aguda em remissão, entre outros. **Os estudos contemplam doenças não malignas como anemia aplásica, talassemia e outras.**

**Legendas:** CTC (corticosteroide), ECR (ensaio clínico randomizado), DECHa (doença do enxerto contra o hospedeiro aguda), LMC (leucemia mielóide aguda), SMD (síndrome mielodisplásica), NR (não reportado). \*Idade expressa em mediana ou média ponderada (mínimo e máximo).

**Tabela 4 - Características gerais dos estudos primários incluídos sobre DECHc refratária**

Autor, Ano	País	Tipo de Estudo	Tecnologias em avaliação	Amostra*	Doença de Base Principal	Sexo, ♀ n (%)	Faixa etária	Idade**
Alcindor, 2001	EUA	Coorte Prosp.	FEC	10	LMC (40%)	3 (30%)	Adultos	48 (25-59)
Apisarthanarax, 2003	EUA	Coorte Retrospectiva	FEC	32	LLA/LMC (53%)	14 (41%)	Adultos	43 (5-70)
Bisaccia, 2003	EUA	Coorte Retrospectiva	FEC	6	LMA (33%) e LMC (33%)	3 (50)	Adultos	43 (33-54)
Couriel, 2006	EUA	Coorte Retrospectiva	FEC	71	LMA/SMD (41%)	38 (53%)	Adultos	39 (5-70)
Dignan, 2012	Reino Unido	Coorte Retrospectiva	FEC	82	LMA e SMD (40%)	32 (39)	Adultos	45 (14-69)
Dignan, 2014	Reino Unido	Coorte Retrospectiva	FEC	38	LMA (71%)	19 (50%)	Adultos	47 (18-72)
Flowers, 2008	EUA	ECR	FEC vs “padrão”	95***	LMC (27% e 34%)	39 (41)	Adultos	42 (16-67)
Foss, 2006	EUA	EC	FEC	25	LMC (44%)	7 (28%)	Adultos	36 (15-59)
Greinix, 2011	EUA	Crossover (EC)	FEC	29	Linfoma Hodgkin (38%)	15 (52%)	Adultos	43 (20-67)
Rubegni, 2005	Itália	Coorte Retrospectiva	FEC	32	NR	12 (38)	Adultos	37 (18-60)
Tsirigotis, 2011	Grécia	Coorte Retrospectiva	FEC	58	LMA (31%)	21 (36)	Adultos	29 (3-59)
Johnstone, 2005	EUA	ECR fase 2	Sirolimus	19	LMC (37%)	NR	Adultos	41 (23-57)
Jedlickova, 2011	EUA	Coorte Retrospectiva	mTORi e FEC	38****	LMA (35%)	17 (50)	Adultos	43 (18-64)
Jurado, 2007	Espanha	Coorte Retrospectiva	Sirolimus	47	LMC (28%)	30 (64)	Adultos	41 (19-63)
Lutz, 2014	Alemanha	Coorte Retrospectiva	Everolimus	22	LMA, LLA e SMD (63%)	8 (36)	Adultos	54 (17-70)
Mielke, 2014	Alemanha	Coorte Retrospectiva	Everolimus	80	LMA (40%)	28 (35)	Adultos	50 (17-70)
Busca, 2000	Itália	ECR	MMF	15	LLA (80%)	5 (33)	Crianças	7 (3-16)
Furlong, 2009	EUA	Coorte Prosp.	MMF	23	NR	NR	Adultos	27 (2-57)
Iida, 2011	Japão	Coorte Prosp.	MMF	50	LMA (26%)	NR	Adultos	41 (12-70)
Iida, 2014	Japão	Coorte Prosp.	MMF	84	LMA (44%)	NR	Adultos	51 (16-74)
Kim, 2004	Coreia do Sul	Coorte Prosp.	MMF	13	LMA (65%)	NR	Adultos	35 (17-53)
Krejci, 2005	Rep. Tcheca	Coorte Retrospectiva	MMF	11	NC	8 (38)	Adultos	40 (19-59)
Onishi, 2010	Japão	Coorte Retrospectiva	MMF	11	LMA (45%)	2 (18)	Adultos	39 (19-62)
Takami, 2005	Japão	EC	MMF	5	LMA (60%)	1 (20)	Adultos	47 (32-61)

**Notas:** apenas as doenças de bases com maior percentual foram reportadas. O termo “tecnologia em avaliação” não significa que FEC ou MMF estejam sendo utilizados em monoterapia, ou seja, sempre há associação com corticóides. “Padrão” no estudo de Flowers (2008), se refere à combinação de corticoides e imunossupressores utilizados em tratamento de DECHc em 1ª linha. **Os estudos contemplam doenças não malignas como anemia aplásica, talassemia e outras.**

**Legendas:** FEC (fotoaférese extracorpórea), ECR (ensaios clínicos randomizados), EC (ensaio clínico), LLA (leucemia linfóide aguda), LMA (leucemia mieloide aguda), SMD (síndrome mielodisplásica), LMC (leucemia mieloide crônica), NC (não está claro), NR (não reportado), mTORi (do inglês *mammalian target of rapamycin inhibitor*, sirolimus ou everolimus). \*A amostra é em intenção de tratar, \*\*Reportado em média e mínimo-máximo, \*\*\*n de FEC=48 e n de padrão (1ª linha)=47, \*\*\*\*n de mTORi= 34 e mTORi/FEC=4.

### 5.4.3. Características do período pré-TCTH

Nos estudos de DECHa, a maioria dos TCTH tiveram doadores não aparentados (~60%), com células tronco extraídas de sangue periférico (~74%) e, quando reportado, com HLA (*human leukocyte antigen*) compatível em ~80% da população.

Nos estudos sobre DECHc, ~64% dos TCTH foram de doadores aparentados, com 13 estudos reportando maior uso de sangue periférico como fonte de células tronco. Quando descrito, ~29% dos transplantados possuíam algum grau incompatibilidade (HLA) e receberam condicionamento mieloablativo (50%). A maioria das imunoprofilaxias para DECHa consistiram em variações envolvendo ciclosporina e metotrexate (~54%). Mais dados sobre as características do período pré-transplante podem ser avaliadas nos \* *artigos sobre basiliximabe (DECHa) = 5 e artigos sobre rituximabe e imatinibe (DECHc)=8*

*Apêndice V).*

#### **5.4.4. Dados sobre a DECH aguda e crônica**

Grande parte dos pacientes com DECHa possuíam gravidade grau I/II (~73%) e III/IV (~27%), com proeminente acometimento de pele (>65%). O estudo de Jagasia et al.<sup>59</sup> incluiu mais pacientes com doença grave, com 100% dos transplantados com sintomas em pele, trato gastrointestinal e fígado. (Apêndice VI)

Dos estudos sobre DECHc, 10 dos 23 artigos incluíram pacientes predominantemente com doença progressiva, extensa em 78% dos casos (quando reportado), e acometimento de pele como principal manifestação da doença (Apêndice VII). Em DECHc, o estudo com doença mais grave foi de Halle et al.,<sup>60</sup> com 84% dos pacientes com doença extensa, 100% deles com manifestações em pele, 63% com sintomas gastrointestinais, 75% com manifestações hepáticas e 88% com acometimento de mucosas. Mais características do período pré-transplante podem ser avaliadas no Apêndice XII.

#### **5.4.5. Desfechos em DECHa: Mortalidade, resposta completa, toxicidade e dose de corticosteroides**

Os estudos comparativos de FEC/corticoide apontam que a mortalidade em até 180 dias após início do tratamento é menor (31%) em comparação com o grupo anti-citocinas/corticoide (45%), porém sem significância estatística (RR=1,45, IC95% 0,8 a 2,8). O mesmo é observado ao se comparar FEC/corticoide (35%) vs corticoide (47%) para mortalidade em 60 dias (RR=1,34, IC95% 0,64-2,8). (Tabela 5)

Em comparação indireta feita entre FEC/corticoide vs MMF/corticoide, não houve diferença estatisticamente significativa para mortalidade em 60 dias (RR=0,75, IC95% 0,32-1,72) e 180 dias (RR=1,05, IC95% 0,25-4,37). (Tabela 5)

Outras comparações entre associação de terapias anti-citocina/corticoide vs MMF/corticoide vs corticoide isolado, podem ser encontradas na Tabela 5. Em suma, é possível observar que nenhum dos tratamentos é melhor que outro. Em termos de segurança, a associação de anti-citocinas/corticoide esteve relacionado a um maior risco de mortalidade que MMF/corticoide, em desfechos de mortalidade em 60 dias (RR=2,09; IC95% 1,14-3,85) e 120 dias (RR=2,33; IC95% 1,24-4,38). (Tabela 5)

Em relação à resposta completa ao tratamento, na Tabela 5 é possível observar que ao se comparar FEC à MMF, mTORi e anti-citocinas, não há diferença estatística. Maiores detalhes podem ser avaliados na Tabela 5.



Outros desfechos relevantes encontrados nos estudos comparativos incluem risco de infecções em FEC (2%), MMF (19 a 70%) e anti-citocinas (28% com infecções fúngicas, 80% com infecções por gram positivos e 21% por gram negativos). Em relação à toxicidade grau III/IV, os estudos comparativos não reportaram tal dado para FEC. Por outro lado, MMF (80%) e anti-citocinas (76%) possuem alta incidência para tais eventos adversos. (Apêndice VII)

A proporção de pacientes que atingem doses fisiológicas de corticosteroides no 56º dia é 13% maior entre aqueles que recebem FEC em comparação a pacientes randomizados à terapia considerada padrão (43% FEC vs 30% esteroides e imunossupressores de 1ª linha)<sup>62</sup>. No mesmo período citado acima, pacientes em uso de MMF reduziram esteroides, em média, de 0,6 (Dia 28) a 0,17 mg/kg/dia (Dia 56)<sup>63</sup>; já pacientes em uso de anti-citocinas (etanercept), permaneciam com doses médias de esteroides de 0,9 mg/kg/dia no Dia 28 pós-randomização. (Apêndice VII)

**Tabela 5 - Resumo dos desfechos sobre estudos com pacientes com DECHa refratária**

Mortalidade 28 a 30 dias em RR (IC95%)					Mortalidade 180 dias em RR (IC95%)				
	MMF/CTC	FEC/CTC	AC/CTC	CTC		MMF/CTC	FEC/CTC	AC/CTC	CTC
MMF/CTC		-	-	-	MMF/CTC		-	-	-
FEC/CTC	0,75 (0,3-1,7)		-	-	FEC/CTC	1,1 (0,3-4,4)		-	-
AC/CTC	<b>2,1 (1,1-3,8)</b>	-		-	AC/CTC	1,5 (0,8-2,9)	1,5 (0,8-2,8)		-
CTC	1 (0,7-1,5)	1,3 (0,6-2,8)	1,4 (0,9-2,3)		CTC	1 (0,7-1,5)	-	1,5 (0,9-2,5)	

Resposta completa em 28 a 30 dias em RR (IC95%)					Resposta completa em 56 a 60 dias em RR (IC95%)				
	MMF/CTC	FEC/CTC	AC/CTC	CTC		MMF/CTC	FEC/CTC	AC/CTC	CTC
MMF/CTC		-	-	-	MMF/CTC		-	-	-
FEC/CTC	0,9 (0,13-6,6)		-	-	FEC/CTC	1,4 (0,56-3,4)		-	-
AC/CTC	1,6 (0,8-3,2)	1,7 (0,7-4,2)		-	AC/CTC	<b>2,4 (1,2-4,5)</b>	-		-
CTC	1,4 (0,9-2,0)	-	2,3 (0,9-5,5)		CTC	0,7 (0,5-0,9)	0,9 (0,4-2,8)	2,1 (0,9-4,3)	

Notas: Se o RR=1 ou o IC95% cruzar o 1, não há diferença entre grupos. Se RR<1 e não cruzar o 1 no IC95%, o tratamento da coluna da esquerda é favorecido. Se RR>1 e não cruzar o 1 no IC95%, o tratamento da coluna da esquerda é desfavorecido. FEC/CTC vs MMF/CTC é resultado de comparação indireta, segundo princípio de Bucher et al.<sup>58</sup> Em negrito, os dados com significância estatística. Para DECHa é importante ressaltar que MMF no Brasil possui importância para os casos sem manifestações intestinais, uma vez que a formulação intravenosa deste medicamento não é disponível no mercado. No entanto, como os estudos não segregam por completo o número de pacientes com manifestações não gastrointestinais, analisamos os pacientes como um grupo único de DECHa que recebeu MMF oral, destacando no modelo que esta tecnologia se volta apenas aos casos cutâneos, hepáticos e outros (não gastrointestinais).

Legendas: MMF (micofenolato mofetil), CTC (corticosteroide), AC (anti-citocina), FEC (fotoaférese extracorpórea), RR (risco relativo), IC95% (intervalo de confiança de 95%)

#### **5.4.6. Desfechos sobre DECHc: Mortalidade, resposta completa, toxicidade e dose de corticosteroide**

Devido à baixa quantidade de estudos comparativos (apenas FEC possui 2 estudos), foram realizadas apenas metanálises de braço único (proporções), considerando mortalidade, resposta completa e infecções como desfechos possíveis de serem sumarizados.

De forma geral, os intervalos de confiança se sobrepõem, entre as metanálises de mortalidade. Os estudos sobre sistema integrado de FEC em DECHc sugerem que mortalidade em 6 meses, 1 ano e 3 anos, foi respectivamente de 16% (IC95% 7-32%), 29% (IC95% 20-40%) e 39% (IC95% 28-62%), com heterogeneidade acima de 60% nas três análises. Já para mTORi, considerando os tempos supracitados, as mortalidades foram respectivamente de: 11% (IC95% 4-27%), 17% (IC95% 10-28%) e 31% (IC95% 15-52%). Para MMF, a mortalidade foi de 23% (IC95% 11-42%), 18% (IC95% 1-79%) e 54% (IC95% 41-65%), respectivamente para 6, 12 e 36 meses. Maiores detalhes nas

Figura 6 e Figura 7, na página a seguir.

A toxicidade em estudos sobre DECHc sugere que FEC possui menor risco de infecção [RR = 10% (IC95% 2-39%)], em relação a mTORi [RR = 37% (IC95% 28-47%)] e MMF [RR = 33% (IC95% 15-59%)], porém sem diferença estatística entre os três subgrupos de tratamento ( $p=0,42$ ).

A toxicidade grau III/IV reportada em estudos sobre mTOR foi de ~37%, MMF de ~33% (neutropenia apenas) e ~5% em FEC. Não houve homogeneidade na forma de reportar esses dados, por isso não foram metanalisados.

Por fim, ~84% dos pacientes submetidos à FEC atingem doses fisiológicas ou reduzem significativamente as doses de corticosteroides, sendo que este efeito não foi observado em nenhum outro estudo sobre MMF e mTOR. Do mesmo modo, dada a heterogeneidade dos dados, esse resultado não foi possível de ser metanalisado.

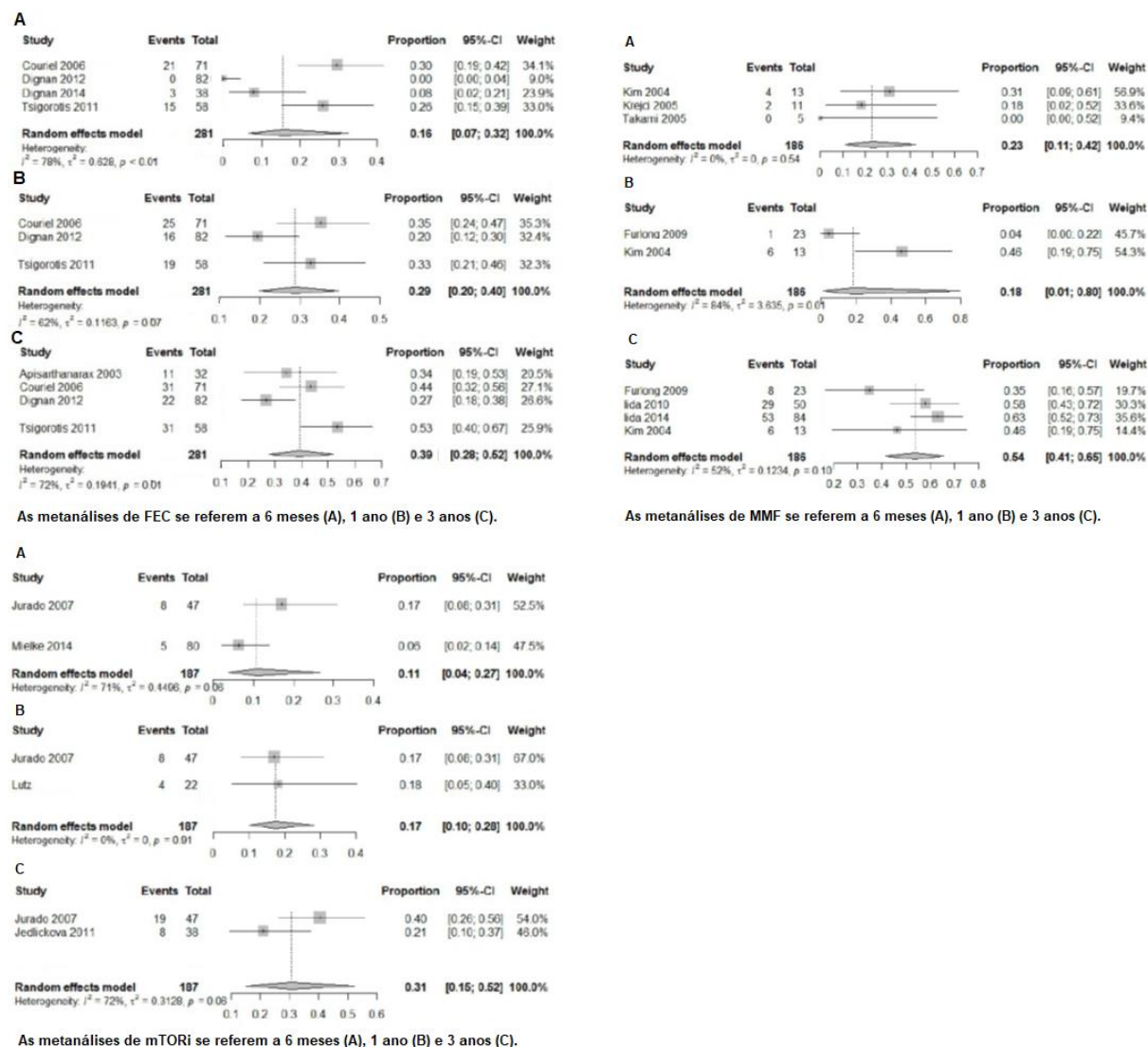


Figura 6. Resumo dos desfechos sobre efetividade de estudos com pacientes com DECHc refratária.

Nota: não há diferença entre subgrupos em nenhuma das metanálises.

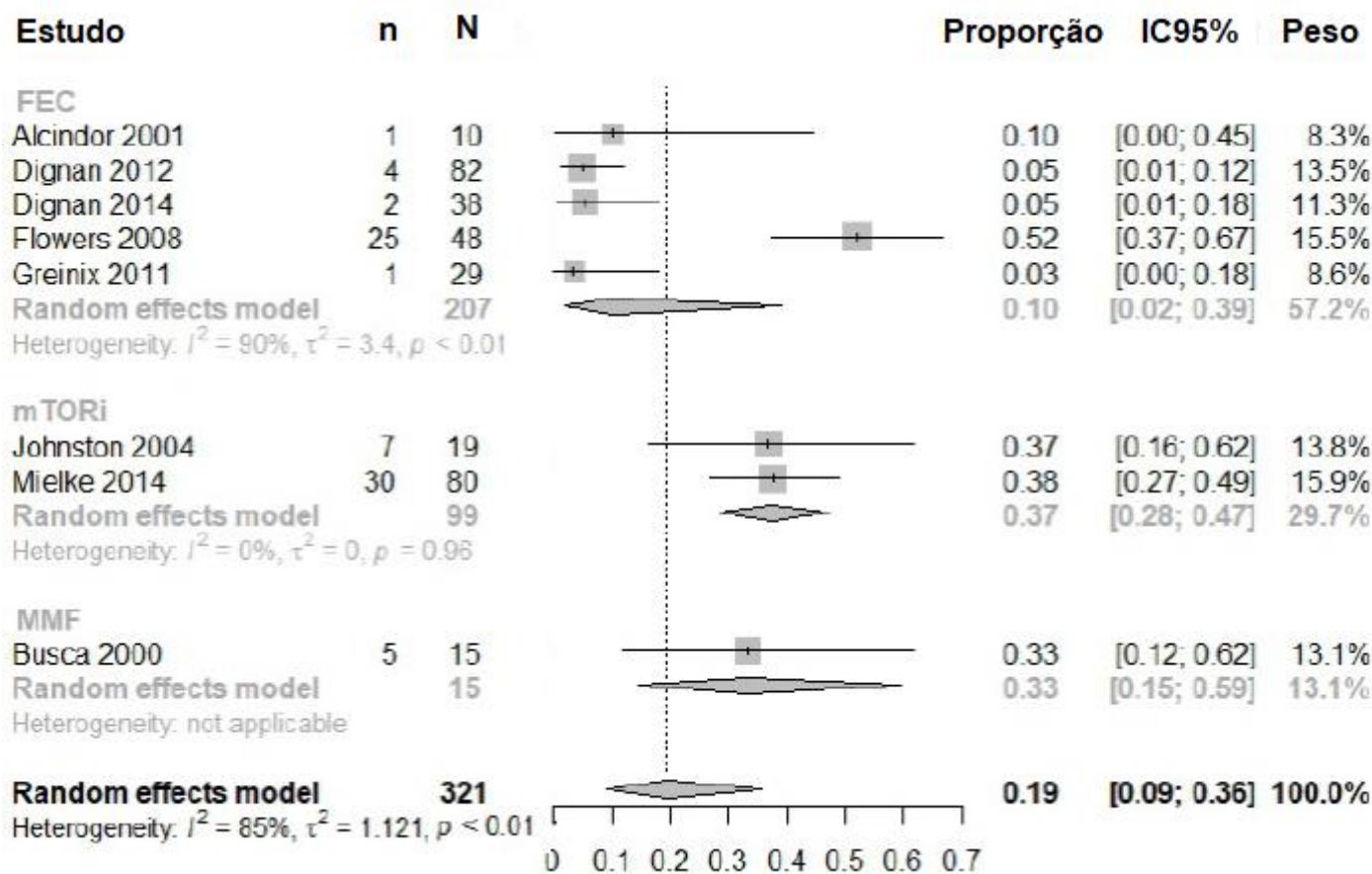


Figura 7. Resultados da meta análise para infecção em FEC.

Nota: Há diferença entre subgrupos (FEC vs mTORi e MMF) por meio de qui-quadrado ( $Q=33.3511$ ,  $p < 0.00001$ )

#### 5.4.7. Avaliação da qualidade (viés) dos estudos

Nas Tabela 6, Tabela 7 e Tabela 8, é possível verificar o risco de viés de ensaios clínicos randomizados e estudos não randomizados.

Foram avaliados 3 estudos randomizados para DECHa e 1 para DECHc. De forma geral, é possível afirmar que a maioria dos estudos não reportou detalhes sobre a randomização e o processo de alocação dos pacientes, levando a uma avaliação negativa sobre esta etapa dos estudos. Os estudos envolvendo fármacos, como o de Alousi et al. 2009 e Bolaños-Meade et al. 2016, poderiam dispor de processos mais rigorosos de randomização e cegamento, reduzindo o risco de viés dos mesmos.

Uma vez que há dificuldade em cegar ou randomizar pacientes sem que os mesmos desconheçam para qual grupo foram alocados quando o estudo se trata de FEC, este fato foi interpretado como baixo risco nos estudos de Alousi et al. 2015 e Flowers et al. 2008 (como detalhado na Tabela 7). Dessa forma, é possível considerar que o risco de viés desses dois estudos é reduzido se levados em conta completude dos dados, seguimento ao protocolo inicial (avaliado em outros) e ausência de desfecho seletivo.

**Tabela 6. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados (ROB v2.0) para DECHa e DECHc**

Estudo	Randomiz.	Alocação	Desfecho seletivo	Cegamento das pessoas envolvidas	Cegamento de quem avalia o desfecho	Dados incompletos	Outros
<b>DECH AGUDA</b>							
Alousi, 2009							
Alousi, 2015							
Bolaños, 2016							
<b>DECH CRÔNICA</b>							
Flowers, 2008							

**Notas:** as perguntas sobre randomização, alocação e cegamento podem não se aplicar totalmente a este dossiê, em especial à tecnologia avaliada: sistema integrado de FEC. Há uma dificuldade em cegar um dispositivo que realiza aférese e é comparado à corticoides, como no caso de Alousi 2015 e Flowers 2008. Sendo assim, não é possível cegar os investigadores ou mascarar a intervenção, uma vez que equipamentos médico-hospitalares são administrados de forma diferenciada de medicamentos e a diferença na presença de infecções ou outras complicações associadas ao tratamento farmacológico poderiam levar o pesquisador a deduzir a qual tratamento o paciente foi alocado. Para tanto, como os desfechos escolhidos são duros (mortalidade, resposta completa e eventos adversos), o mascaramento e o cegamento foram considerados como baixo risco de viés.

**Legendas:** 😊 = baixo risco; 😐 = alto risco; 😐 = não está claro.

Ao se avaliar a qualidade dos estudos não randomizados que foram incluídos neste dossiê (coortes e ensaios clínicos de braço único), observou-se que a maioria dos estudos aderiam a grande parte dos itens do questionário ROBINS-I. A exceção foi na pergunta sobre o controle e influência de variáveis de confusão, uma vez que quando reportada uma análise de fatores de risco, as mesmas não eram incorporadas em um modelo de regressão com as tecnologias em avaliação (FEC, MMF, mTORi), muitas vezes por serem estudos de braço único. (Tabela 7)

Por fim, nesta análise, chama a atenção o tamanho amostral, o qual poderia afetar a validade externa dos resultados e força estatística. No entanto, os resultados foram mensurados com o teste estatístico correto e contextualizados corretamente, sendo portanto classificados como baixo risco de viés. (Tabela 7)

**Tabela 7. Avaliação do risco de viés em coortes e estudos não randomizados (ROBINS-I) para DECHa e DECHc**

Estudo	Confusão	Seleção	Intervenções	Desvios da intervenção pretendida	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção de resultado
DECH aguda							
Jagasia 2013	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Levine 2008	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
DECH crônica							
Alcindor 2001	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Apisarthanarax 2003	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Bisaccia, 2003	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Couriel, 2006	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Dignan, 2012	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Dignan, 2014	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Foss, 2006	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Rubegni 2005	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Tsirigotis 2011	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Johnston 2005	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Jedlickova 2011	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Jurado 2007	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Lutz 2014	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Mielke 2014	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Busca 2000	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Furlong 2009	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Iida 2011	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Iida 2014	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Kim 2004	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Krejci 2005	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Onishi 2010	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Takami 2005	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊

**Notas:** as perguntas sobre mascaramento e cegamento não se aplicam a este dossiê. Não é possível cegar os investigadores ou mascarar a intervenção, uma vez que equipamentos médico-hospitalares são administrados de forma diferenciada de medicamentos e a diferença na presença de infecções ou outras complicações associadas ao tratamento farmacológico poderiam levar o pesquisador a deduzir a qual tratamento o paciente foi alocado. Para tanto, como os desfechos escolhidos são duros (mortalidade, resposta completa e eventos adversos), o mascaramento e o cegamento foram considerados como baixo risco de viés.

Legendas: 😊 = risco baixo; 😊 = risco moderado; 😊 = risco grave; 😊 = risco crítico; SI = sem informação.

Dados sobre avaliação em revisões sistemáticas indica que o risco de metaviés é baixo, considerando a ferramenta ROBIS. Tal atribuição se deve ao reporte adequado de critérios de elegibilidade dos estudos, seleção, coleta de dados e síntese dos achados.

**Tabela 8. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS)**

Autor	FASE 1	FASE 2			FASE 3
	Crítérios de elegibilidade	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação	Síntese e achados	Risco de viés
Abu-Dalle 2014	😊	😊	😊	😊	😊
Kharfan 2009	😊	😊	😊	😊	😊
Malik 2014	😊	😊	😊	😊	😊
Rashidi 2016	😊	😊	😊	😊	😊
Weitz 2014	😊	😊	😊	😊	😊
Weitz 2015	😊	😊	😊	😊	😊
Zhang 2015	😊	😊	😊	😊	😊
Legendas: 😊 = baixo risco; 😞 = alto risco ? = risco incerto.					

#### 5.4.8. Dados sobre as diretrizes de sociedades científicas e agências de ATS

O risco de viés (avaliado pela ferramenta AGREE-II) aponta para um reduzido risco de viés em diretrizes publicadas sobre DECH ou diretamente à FEC. Isso se deve à ponderação das recomendações frente às evidências sobre FEC em DECH, colocando tal tecnologia como opção para DECH aguda e crônica refratária ou intolerante a corticoides.

**Tabela 9. Avaliação do risco de viés nas diretrizes (AGREE II adaptado)**

Quesito	ASA	EDF	ONT	RU	BSB	ASB	NHS	EUR	AAS	TOTAL
1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
4	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
5	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
6	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
8	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
9	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
10	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10



**Tabela 9 (cont.) – Avaliação dos risco de viés em diretrizes**

Quesito	ASA	EDF	ONT	RU	BSB	ASB	NHS	EUR	AAS	TOTAL
11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
12	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
13	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
14	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
15	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
16	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
17	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
18	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
19	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
20	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
21	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
22	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
23	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10

**Legendas:** S: Sim, N: Não, SR: Sem resposta. **1.** O(s) objetivo(s) geral(is) da(s) diretriz(es) está(ão) especificamente descrito(s). **2.** A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz está(ão) especificamente descrita(s). **3.** A população (pacientes, público etc.) a quem a diretriz se destina está especificamente descrita. **4.** A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes. **5.** Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público etc.). **6.** Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos. **7.** Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências. **8.** Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos. **9.** Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos. **10.** Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos. **11.** Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações. **12.** Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhe dão suporte. **13.** A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação. **14.** Um procedimento para atualização da diretriz está disponível. **15.** As recomendações são específicas e sem ambiguidade. **16.** As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas. **17.** As recomendações-chave são facilmente identificadas. **18.** A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para a sua aplicação. **19.** A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática. **20.** Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações. **21.** A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria. **22.** O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz. **23.** Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.

**Legendas2:** (ASA) *American Society of Apheresis*, (EDF) *European Dermatology Forum*, (ONT) Ministério da Saúde de Ontario/Canadá, (RU) Consenso do Reino Unido, (BSB) *British Society for Blood and Marrow Transplantation*, (FH) *Fred Hutchinson Cancer Research Center*, (ASB) *American Society for Blood and Marrow Transplantation*, (NHS) *NHS/Oxford University Hospitals*, (EUR) *European Group for Blood and Marrow Transplantation* e (AAS) Consenso da Alemanha/Áustria/Suíça.

A metodologia GRADE foi apenas realizada para a tecnologia em questão (FEC). Chegou-se à conclusão de que FEC/CTC vs anti-citocinas e FEC/CTC vs CTC apresentam evidências com alto grau de confiabilidade, apesar de não haver maior benefício para um tratamento ou outro.

Não foi realizado GRADE para duas comparações em DECHa: FEC/CTC vs MMF/CTC e FEC/CTC vs basiliximabe, uma vez que não há evidência de comparação direta e, no segundo caso, apenas estudos de braço único foram encontrados. Por comparação indireta, usando a técnica de Bucher, não houve diferença estatística no desfecho mortalidade entre os tratamentos FEC/CTC e MMF/CTC para 56 a 60 dias (RR=0,75 e IC95% 0,32-1,72) e 180 dias (RR=1,05 e IC95% 0,25-4,37).

**Tabela 10. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos (GRADE)**

FEC/CTC comparado a CTC para DECHa					
paciente ou população: DECHa Contexto: Intervenção: FEC/CTC Comparação: CTC					
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risco com CTC	Risco com FEC/CTC			
Mortalidade seguimento: 56 dias	467 por 1.000	<b>625 por 1.000</b> (280 para 1.000)	<b>RR 1.34</b> (0,60 para 2,80)	81 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Resposta Completa ao Tratamento seguimento: 56 dias	467 por 1.000	<b>625 por 1.000</b> (280 para 1.000)	<b>RR 1.34</b> (0,60 para 2,80)	81 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

**GRADE Working Group grades of evidence**  
**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect  
**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different  
**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect  
**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Nota: para FEC vs MMF/CTC não foi realizado GRADE, uma vez que se trata de uma comparação indireta (não há estudo sobre o assunto).

## FEC/CTC comparado a Anti-citocinas/CTC para DECHA

paciente ou população: DECHA

Contexto:

Intervenção: FEC/CTC

Comparação: Anti-citocinas/CTC

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais <sup>a</sup> (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Anti-citocinas/CTC	Risco com FEC/CTC				
Mortalidade seguimento: 180 dias	561 por 1.000	<b>813 por 1.000</b> (426 para 1.000)	<b>RR 1.45</b> (0.76 para 2.79)	98 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Resposta completa seguimento: 28-30 dias	195 por 1.000	<b>340 por 1.000</b> (144 para 820)	<b>RR 1.74</b> (0.74 para 4.20)	98 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Infecções	0 por 1.000	<b>0 por 1.000</b> (0 para 0)	não estimável	98 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

<sup>a</sup> O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de vies	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações			Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade em 1 ano FEC/CTC												
3	estudo observacional	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	grave	forte associação	60/281 (21.4%)		não estimável		⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Infecção FEC												
2	estudo observacional	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	forte associação	33/207 (15.9%)		não estimável		⊕⊕⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE
Mortalidade em 1 ano MMF/CTC												
2	estudo observacional	não grave	grave	não grave	não grave	forte associação	7/36 (19.4%)		não estimável		⊕⊕⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
Infecção MMF												
1	estudo observacional	não grave	grave	não grave	não grave	forte associação	5/15 (33.3%)		não estimável		⊕⊕⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE
Mortalidade em 1 ano mTORi/CTC												
2	estudo observacional	não grave	grave	não grave	grave	forte associação	12/69 (17.4%)		não estimável		⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Infecção mTORi/CTC												
2	estudo observacional	não grave	grave	não grave	grave	nenhum	37/99 (37.4%)		não estimável		⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

### Explanations

a. A heterogeneidade da metanálise sugere I<sup>2</sup>=62%, onde o estudo de Dignan 2012 possui maior sobrevida que outros estudos.

b. O estudo de Flowers et al. 2008 possui maior risco de infecção que outros 4 estudos, elevando a heterogeneidade para 90% (I<sup>2</sup>=2)

#### **5.4.9. Resposta às perguntas**

As respostas a cada pergunta delineada no item 4.1. estão descritas abaixo.

**1. Em pacientes com DECHa, refratários, intolerantes ou resistentes a corticosteroides, FEC é eficaz/efetiva e segura em comparação com etanercept (anti-citocinas) ou MMF?**

Na população mencionada (DECHa), FEC possui eficácia/efetividade semelhante (sem diferença estatística) em mortalidade em ~30 dias e 180 dias após início do uso da tecnologia ou das comparações acima. No entanto, é notório que FEC possui menor risco de toxicidade grau III/IV, inclusive infecções, as quais são uma das principais causas de morte nesta população de transplantados (imunossuprimidos). Importante ressaltar que, no Brasil, MMF oral se restringe aos pacientes com DECHa cutânea, hepática e outros (não gastrointestinais), pois não há formulação intravenosa. Esse fato foi considerado no modelo econômico.

**2. Como segunda linha de tratamento para DECHc, FEC é eficaz/efetiva e segura em comparação com MMF ou mTORi?**

FEC possui eficácia/efetividade semelhante (sem diferença estatística) em mortalidade em 6 meses, 1 ano e 3 anos, após início do uso da tecnologia ou das comparações acima. No entanto, assim como em DECHa, é notório que FEC possui menor risco de toxicidade grau III/IV em DECHc, incluindo infecções, as quais são uma das principais causas de morte nesta população de transplantados (imunossuprimidos).

**3. Quais são as recomendações de agências de ATS sobre o uso desta tecnologia?**

O posicionamento das principais agências de ATS no mundo é que FEC deve ser utilizada como segunda linha de tratamento, em população com DECHa ou DECHc refratária a corticosteroides.

**4. Quais são as recomendações de guidelines clínicos sobre o uso desta tecnologia?**

O posicionamento de guidelines clínicos no mundo sobre DECH e FEC sugerem que FEC deve ser utilizada como segunda linha de tratamento, em população com DECHa ou DECHc refratária a corticosteroides.

**5. O que dizem as revisões sistemáticas publicadas anteriormente a este dossiê, sobre o uso desta tecnologia?**

Revisões sistemáticas sobre FEC concluem que há necessidade de maiores estudos na área, e o uso de FEC deve ser em contexto de segunda linha de tratamento, em população com DECHa ou DECHc refratária a corticosteroides ou encaminhamento a ensaios clínicos randomizados.

**O sistema integrado de fotoaférese deve ser operado apenas por profissionais (como médicos hematologistas ou hemoterapeutas e enfermeiros) que receberam treinamento do fabricante/distribuidor, devendo ser transportado, armazenado e operado de acordo com especificações e usado em ambiente hospitalar, ou bancos de sangue ou clínicas de terapia celular.**

Disponível em todo o território nacional, a empresa se responsabiliza pela manutenção e disponibilização do equipamento, conforme demanda local. De forma geral, o estado com maior número de instituições aptas a utilizar FEC no Brasil é São Paulo, seguido por Rio de Janeiro e Minas Gerais (SP=26, BA=2, CE=2, DF=1, GO=1, MG, 5, PE=4, PR=4, RJ=8, RN=1, RS=5, SC=2). Até fevereiro de 2019, 11 centros demandaram o uso de FEC, sendo que a empresa está disponível a fornecer o equipamento para todo o país. Fonte desses dados: site ABTO, onde parte dos hospitais cadastrados utilizam FEC e dados da empresa detentora dos direitos de FEC < <http://www.abto.org.br/abtov03/>>

### 6.1 Fatores humanos

Apenas profissionais (médicos hemoterapeutas ou hematologistas e enfermeiros) que receberam treinamento devem operar o equipamento e realizar a manutenção do mesmo.

### 6.2 Armazenamento e Transporte

- Temperatura de transporte: 15 a 30°C
- Temperatura de armazenamento: 15 a 30°C
- Armazenar em locais com a umidade de até 60%  $\pm$  5% RH
- Transportar em sua embalagem original

- Evitar exposição à água, luz solar direta, temperaturas extremas e umidade excessiva durante o armazenamento

- Armazenar em local seco e evitar a exposição aos vapores de verniz, tinta, diluentes, solventes e outros

- Se a embalagem estiver aberta ou os itens parecerem danificados, não utilize. Notificar a Terumo BCT dos danos

- Certifique-se de que as mãos e as luvas estão limpas e secas antes de manusear o sistema, a fim de evitar a contaminação

O prazo de validade do Conjunto de Fotoaférese THERAKOS® CELLEX® é de 2 anos a partir da data de fabricação.

O metoxisaleno (20 microgramas/mL) é fornecido em frascos de 10 mL. Cada frasco contém 200 microgramas (mcg) de metoxsaleno a uma concentração de 20 mcg/mL. O frasco não contém quaisquer conservantes ou agentes bacteriostáticos, visto que se destina a uma única utilização. Mantenha o metoxsaleno (20 microgramas/mL) armazenado numa garrafa de vidro âmbar antes de o utilizar. Não permita que o metoxsaleno (20 microgramas/mL) fique na seringa ou seja exposto a luz UVA antes da fotoativação.

### **6.3 Manutenção**

Os procedimentos gerais de manutenção descritos destinam-se a ser executados apenas por pessoal com formação integral. É necessário contatar o fabricante uma vez por ano para agendar um serviço de manutenção preventiva completa. Recomenda-se o seguinte programa de manutenção e limpeza para o sistema de fotoaférese (Quadro 1).

**Quadro 1. Programa de limpeza e manutenção recomendado**

Procedimento	Após cada utilização	Conforme necessário	Semanalmente	Trimestralmente	A cada 13 meses
<b>Limpeza</b>					
Exterior do sistema	•	•			
Porta da câmara de fotoativação		•			
Câmara da centrifugadora	Diariamente		•		
Detectores de ar		•		•	
Sensores de pressão		•		•	
Sensor do hematócrito		•		•	
Lente do sistema óptico do recipiente		•		•	
Detector de fugas (centrifugadora) (com vinagre branco)		•		•	
<b>Assistência Therakos</b>					•

A bateria do alarme de falha de alimentação é continuamente monitorizada quando o sistema está a ser alimentado e ligado. É apresentada uma mensagem de aviso de bateria fraca quando se liga a alimentação se a tensão da bateria estiver demasiado baixa. Durante o tratamento, um ícone da bateria a piscar e um zumbido de alarme será apresentado/ouvido se a tensão estiver demasiado baixa.

O conjunto de luz vem embalado como um conjunto único de 18 lâmpadas. O conjunto de luz está concebido para 150 horas de utilização. O sistema regista automaticamente o número de horas de utilização. Recomenda-se que o conjunto de luz seja substituído quando a duração restante for igual ou inferior a 10 horas.

#### **6.4 Descarte**

Os componentes do sangue recolhidos devem ser armazenados e manuseados de acordo com as normas sanitárias e ambientais vigentes e conforme os Procedimentos Operacionais Padrões (POPs) de sua instituição. Após o uso, o conjunto deverá ser descartado de acordo com as normas sanitárias e ambientais vigentes e conforme os POPs de sua instituição.



**Por não fazer uso de imunossupressores, o tratamento com FEC apresenta um menor risco associado à infecção em pacientes com DECH. Quando comparado às opções atuais de tratamento, seu uso reduz significativamente a chance de um quadro de infecção**

**Para DECHa, tem-se que FEC apresenta RCEI competitivo, podendo ser custo-efetiva a depender da disposição a pagar. Considerando-se o custo médio de um evento de infecção como limiar, tem-se que FEC é custo-efetiva em relação à micofenolato e basiliximabe. A inclusão de FEC no Rol ANS pode promover economia na ordem de R\$ 155 mil a R\$ 509 mil anualmente, ao longo de cinco anos.**

**Na DECHc, FEC se mostra uma alternativa terapêutica dominante sobre micofenolato, mTORi e rituximabe. Em outras palavras, FEC é mais barata e superior em termos de redução de infecção quando comparada às tecnologias supracitadas. Seguindo o racional de limiar supracitado, FEC é custo-efetiva em relação à imatinibe. A inclusão de FEC no Rol ANS pode promover economia da ordem de R\$ 247 mil a R\$ 1,4 milhão anualmente, ao longo de cinco anos.**

O domínio econômico compreende duas análises de custo-efetividade e duas análises de impacto orçamentário, descritas no item 6.1 e 6.2, a seguir.

### **7.1. Análise de custo-efetividade - Desenho**

Foram desenvolvidos dois modelos econômicos, sendo um para DECHc e outro para DECHa, em acordo com os comparadores relevantes encontrados em revisão sistemática do domínio clínico deste dossiê de valor.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo econômico proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist *CHEERS Task Force Report*<sup>61</sup> (Quadro 2).

## Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-efetividade

Título	Custo-efetividade do sistema integrado de FEC para o Brasil
<b>Contexto e objetivos</b>	Comparar a relação de custo-efetividade entre o sistema integrado de FEC com comparadores válidos para o Brasil
<b>População-alvo</b>	Pacientes com DECHa e DECHc refratários à CTC e elegíveis ao tratamento com sistema integrado de FEC
<b>Localização / Perspectiva</b>	Brasil, Sistema Privado, perspectiva do pagador
<b>Comparadores</b>	DECHa: 1. Anti-citocinas ou 2. Micofenolato mofetil ou 3. Terapia padrão (composta por tratamentos de 1ª linha e definidos em ECR) DECHc: 1. Micofenolato mofetil ou 2. mTORi
<b>Horizonte temporal</b>	1 mês para DECHa e 1 ano (com ciclos mensais) para DECHc
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica a 1 ano de horizonte temporal em custo-efetividade
<b>Medidas de efetividade</b>	Mortalidade e resposta ao tratamento ( <i>overall response</i> )
<b>Estimativa de custos</b>	Medicamentos, cuidado padrão, progressão e doença estável
<b>Moeda</b>	Real (BRL)
<b>Modelo escolhido</b>	Naturalístico para DECHa e Markov para DECHc
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística para DECHa e determinística e probabilística para DECHc
<b>Premissas</b>	Conforme detalhes explicitados nos itens 6.1.2, 6.1.3, 6.1.5 e 6.1.7

### 7.1.1. População

A população é composta por pacientes com DECHa e DECHc refratários ou intolerantes a corticosteroides e elegíveis ao tratamento com sistema integrado de FEC. Esse tratamento está em acordo com os achados da revisão sistemática (domínio clínico) e diretrizes no Brasil e no mundo.<sup>51,61</sup>

### 7.1.2. Intervenção e comparadores

A escolha dos comparadores está em acordo com os achados do domínio clínico deste dossiê de valor, os quais possuem relevância ao Brasil. Vale lembrar que os comparadores relevantes para DECHa são aqueles que possuem ensaios clínicos randomizados ou coortes comparativas e que sejam passíveis de uso no país. A partir destes critérios, incluiu-se anti-citocinas e terapia padrão (composta por corticosteróides e outras terapias imunossupressoras de primeira linha, como ciclosporina ou tacrolimus)<sup>51,61</sup>. No entanto, sabendo da importância do uso de basiliximabe<sup>62</sup>, realizou-se um modelo para comparar essa tecnologia com FEC mesmo na ausência de evidência comparativa (Apêndice VII). Por fim, para DECHa é importante ressaltar que MMF se volta apenas aos casos cutâneos, hepáticos e outros (não gastrointestinais).

A mesma situação se aplica à DECHc, onde os comparadores (MMF e mTORi) foram definidos por meio de diretrizes nacionais e internacionais<sup>51,61</sup>, e perfil de uso detectado em grande base de dados sobre o sistema privado. Na ocasião, devido à importância do uso de rituximabe e imatinibe, os mesmos também foram analisados em separado (Apêndice XII).

### 7.1.3. Desfechos - medidas de efetividade

Com base nos achados da revisão sistemática realizada no domínio clínico, a escolha das medidas de efetividade foram baseadas nas evidências existentes, sendo elas:

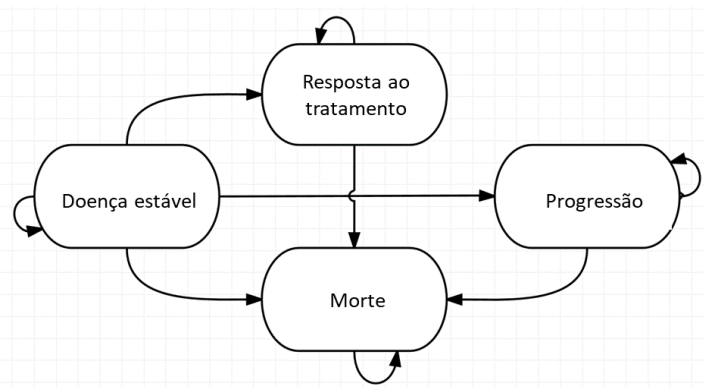
- a) DECHa: resposta ao tratamento em 30 dias e mortalidade em 180 dias<sup>63</sup>.
- b) DECHc: resposta ao tratamento, mortalidade, progressão da doença e doença estável em 1 ano<sup>64</sup>.

O ajuste das probabilidades para o espaço-tempo foi realizado por meio de equação sugerida por Briggs et al., na qual a probabilidade (p) em um tempo (t), é calculada através da probabilidade (p<sub>t</sub>) existente na literatura:  $p = 1 - (1 - p_t)^{1/t}$ , onde se assume uma relação linear de tempo e desfecho<sup>65</sup>.

### 7.1.4. Modelo escolhido

Para DECHa foi escolhida uma abordagem naturalística pela opção de simplificar um modelo econômico com poucas evidências sobre os estados de transição e pela influência de diversos fatores confundidores de desfecho no período pós-transplante, incluindo da escolha do condicionamento até o perfil de compatibilidade<sup>63</sup>.

Já o modelo de Markov de estados transicionais em DECHc foi baseado em uma proposta prévia, e adaptada ao Brasil<sup>66</sup>. O modelo para DECHc é um modelo de transições (cadeias de Markov), com o uso de 4 estados de saúde clinicamente válidos e reportados por guidelines na área de hematologia<sup>63</sup>: DECH estável, resposta ao tratamento, progressão da doença e morte.



**Figura 6. Modelo conceitual para DECHc.**

### 7.1.5. Horizonte temporal

O horizonte temporal para o modelo de DECHa foi resposta em 1 mês, baseando-se na disponibilidade da evidência publicada e na relevância de se ter uma resposta nas primeiras 4 semanas de tratamento, a qual está associada a maior benefício clínico<sup>59,63,67</sup>.

Já para o modelo de DECHc, o horizonte escolhido foi de 1 ano, dada a premissa de que esse é o tempo clinicamente relevante para se mensurar desfechos para a população com a doença crônica<sup>64</sup>.

### 7.1.6. Efeitos

As probabilidades do modelo de DECHa se encontram na Tabela .

**Tabela 11. Probabilidades do modelo naturalístico de DECHa**

Tratamento	Resposta ao tratamento	Infecções	Referência
FEC	72%	~2%	Jagasia et al.
Anti-citocinas	46%	47%	Alousi et al.
MMF	66%	69.8%	Bolaños-Meade et al.
Basiliximabe	84%	53%	Funke et al.

Legendas: FEC (fotoaférese extracorpórea), MMF (micofenolato mofetil).

Para o modelo de Markov, as principais transições entre os estados de saúde para a DECHc se encontram sumarizadas na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

**Tabela 12. Probabilidades de transição para DECHc**

	Estado de Saúde	Doença Estável	Resposta Completa	Progressão	Morte
FEC	Doença Estável	0.96375	0.01618	0.01463	0.00543
	Resposta Completa	-	0.99397	-	0.00603
	Progressão	-	-	0.98846	0.01154
	Morte	-	-	-	1.00000
MMF	Doença Estável	0.83722	0.10337	0.04301	0.01640
	Resposta Completa	-	0.99397	-	0.00603
	Progressão	-	-	0.98846	0.01154
	Morte	-	-	-	1.00000
mTORi	Doença Estável	0.89862	0.08161	0.00436	0.01541
	Resposta Completa	-	0.98268	-	0.01732
	Progressão	-	-	0.98797	0.01203
	Morte	-	-	-	1.00000

### **7.1.7. Perspectiva**

O presente domínio econômico foi construído na perspectiva do pagador, sistema suplementar de saúde no Brasil.

#### **▪ Custos**

A redução no número de casos de infecção foi o principal desfecho analisado na presente análise. Três tipos de infecções foram considerados nos modelos de DECHa e DECHc: infecção fúngica invasiva, infecção bacteriana e infecção viral. No modelo de DECHc realizou-se uma média dos três tipos de infecção, em uma abordagem conservadora que desfavorece FEC.

Para obter os custos das infecções citadas, foi realizada uma busca na literatura a fim de obter informações sobre os recursos e procedimentos utilizados em cada tipo de infecção.

O custo de um evento de infecção fúngica teve como base o artigo de Tuon et al.<sup>68</sup>, que realizou uma análise de custo-efetividade para um tratamento de infecção fúngica, que teve um valor médio de R\$ 35.700,00. Os custos das infecções bacteriana e viral, tiveram como base os estudos de Gutman et al.<sup>69</sup> e Okumura et al.<sup>70</sup> respectivamente, que avaliaram os recursos utilizados para o tratamento destes dois tipos de infecção. Ao adaptar os valores para a realidade do Sistema de Saúde Suplementar, obtém-se os valores de R\$ 20.883,35 por evento de infecção bacteriana e R\$ 13.790,21 para infecção viral.

Por fim, com base no estudo de Levine et al.<sup>71</sup>, é possível observar que a proporção de pacientes acometidos por diferentes infecções no tratamento é equivalente. Dessa forma, a chance de um paciente ser acometido por cada tipo de infecção é igual. Aplicando essas proporções, os custos médios de infecção considerados nos modelos foram de R\$ 23.457,85 por infecção em DECHa, e R\$ 28.245,10 por infecção em DECHc.

Os custos descritos nas Tabela 11 e Tabela 12 se referem aos custos totais usados nos modelos para DECHa e DECHc. De forma geral, os componentes abaixo foram

definidos com base em microcusteio (custo de tratamento, custo de exames laboratoriais e radiológicos, e tempo de internação) relacionado a eventos de maior relevância na história natural da doença<sup>72</sup> de DECHa e DECHc. Composta por três componentes principais (o custo direto do tratamento, custos por estado de transição e custo de infecção), essa estratégia de análise de custos foi baseada em um modelo publicado em revista internacional sobre a mesma tecnologia<sup>64</sup>. A valoração de cada componente se deu com o auxílio de três fontes de informação: uma base de dados paga pela consultoria que cobre 75% da saúde suplementar do país, tabela CMED 2018<sup>73</sup> e CBHPM 2016<sup>74</sup>.

**Tabela 11. Principais custos para DECHa (modelo naturalístico para 6 meses)**

Tratamento	Custo do kit ou frasco	Custo total com infecção
FEC, kit	R\$ 15.000 x 5 doses/1 mês	R\$ 54.032
Etanercept 50mg	R\$ 1.766,92 x 4 doses/1 mês	R\$ 21.181
MMF 250 mg	R\$ 953,58 diariamente/1 mês	R\$ 41.553

Notas: dados referentes à basiliximabe e maiores detalhes de como os cálculos de custo foram realizados no apêndice. Importante ressaltar que para MMF, deve-se considerar apenas a doença em sua manifestação cutânea ou hepática em DECHa.

Legendas: FEC (fotoaférese extracorpórea), MMF (micofenolato mofetil).

**Tabela 12 . Principais custos para DECHc (modelo de Markov, ciclos mensais, horizonte anual)**

Tratamento	Custo total (1 ano)	Custo mensal tratamento	Custo de infecção
FEC	R\$ 343.030	R\$ 28.585	R\$2.824,51
mTORi	R\$ 409.133	R\$ 34.094	R\$9.320,88
MMF	R\$ 356.555	R\$ 29.712	R\$10.450,69

Notas: dados referentes a rituximab, imatinib e maiores detalhes de como os cálculos de custo foram realizados no apêndice.

Legendas: FEC (fotoaférese extracorpórea), mTORi (mammalian target of rapamycin inhibitor, representado por sirolimus ou everolimus), MMF (micofenolato mofetil).

### 7.1.8. Análises de sensibilidade

Para o modelo de DECHa, por ser um modelo naturalístico, realizou-se apenas uma análise de sensibilidade univariada, nominada também como análises de cenários clínicos elencadas por especialistas em hematologia/hemoterapia do Brasil.

Para o modelo de DECHc, realizou-se análise univariada e multivariada (probabilística). Na primeira análise, as variáveis críticas do modelo foram reportadas por meio de gráfico de tornado. Já a análise probabilística foi reportada por meio de gráfico de dispersão em um plano de efetividade incremental versus custo incremental.

### 7.1.9. Suposições do modelo

De forma a tornar transparentes os modelos adotados, é importante frisar os dados que compuseram as análises de custo-efetividade.

Em DECHa pode-se elencar as seguintes características:

- a) O modelo naturalístico assume de forma simplificada as principais variáveis que podem alterar o resultado final do tratamento. Isso inclui o risco de infecção e o custo do tratamento.
- b) Os custos do tratamento envolvem apenas os custos diretos, onde as doses dos tratamentos foram extraídas de estudos-chave oriundos da revisão sistemática.
- c) MMF deve ser analisado sob a perspectiva de DECHa cutânea e hepática, uma vez que não há formulação intravenosa no país. Não obstante, devido à falta de informações nos estudos, não foi possível segregar a quantidade exata de pacientes com manifestação não intestinal.

Em DECHc pode-se elencar as seguintes características:

- a) Uso de quatro transições clínicas reconhecidas em guidelines da área (doença estável, resposta ao tratamento, progressão e morte).
- b) Pela indisponibilidade de dados na literatura e bancos de dados, os pacientes do modelo não progridem a doença ao responderem ao tratamento de segunda linha, transitando diretamente para o óbito. Isso está pautado no risco elevado de morte ao falhar a terapia.
- c) As probabilidades de infecção são as mesmas ao longo dos meses, uma vez que não há uma relação tempo-dependente relatada nas evidências encontradas.
- d) O benefício de redução das doses de corticosteroides e, por consequência, menor custo do uso de corticoides e eventos adversos relacionados a esse tratamento, não foram quantificados no modelo, desfavorecendo FEC. Outras morbidades associadas aos tratamentos comparadores, como risco de infecção viral, risco de neutropenia febril, nefrotoxicidade de MMF e mTORi foram também desconsideradas por falta de dados epidemiológicos robustos.

- e) Os custos de progressão foram reduzidos a eventos sem internação de unidade de terapia intensiva. Esta abordagem também desfavorece FEC, uma vez que os comparadores possuem maior risco de infecção e de outras toxicidades grau III/IV.

#### **7.1.10. Validação**

A validação do modelo foi realizada de acordo com diretrizes de boas práticas de modelagem<sup>75,76</sup>, bem como manuais publicados na literatura<sup>77</sup>. Inicialmente, realizou-se validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente. A validação de face, em que se verifica se o modelo e as suposições imputadas são coerentes com a realidade, foi realizada por meio da validação dos dados com especialistas (Sociedade Brasileiro de Transplante de Medula Óssea, SBTMO) e com dados da literatura.

Realizou-se a validação externa do tipo dependente, a partir dos dados disponíveis nos estudos pivotais. *Target data* corresponde ao número que se encontra nos estados de ventilação não invasiva e intubado durante cada ciclo. A métrica de *goodness-of-fit* foi de 100% de correspondência. O algoritmo consistiu de uma base manual. Em casos em que o *goodness-of-fit* não fosse atendido, o critério de aceite corresponderia a 99%. Por fim, a regra de encerramento é definida quando todos os *target data* atendem ao critério de aceite.

### **7.2. Análise de custo-efetividade – Resultados**

#### **7.2.1. Resultados determinísticos do caso-base**

A Tabela 13 apresenta os resultados obtidos no modelo sobre DECHa, utilizando MMF e etanercepte como comparadores. Para ambos os comparadores, o uso de FEC proporciona menores taxas de infecção. A razão de custo-efetividade de custo por infecção evitada é de R\$ 73.003 para etanercepte e dominante sobre MMF. Em outras palavras, FEC não é custo-efetiva em relação à etanercepte, apesar do último não ser utilizado rotineiramente no Brasil devido ao maior risco de infecções. Por sua vez, o termo dominante diz respeito a FEC custar menos e proporcionar melhor benefício clínico, segundo o modelo desenvolvido.

Nas Tabela 14 e Tabela 15, sobre DECHc, é possível observar que FEC possui um custo médio de R\$ 343.030 e média de 11,5 meses de vida ganhos (MVG), valores maiores que os apresentados por MMF e mTORi, por isso é dominante frente a essas tecnologias.



**Tabela 13. Caso-base do modelo de DECHa**

<b>Tratamento</b>	<b>Custo total</b>	<b>Infecção</b>	<b>Custo incremental</b>	<b>Resposta incremental</b>	<b>RCEI (custo/infecção evitada)</b>
FEC	R\$ 54.032	2%	-	-	
MMF	R\$ 46.515	70%	R\$ 7.157	0,68	R\$ 11.806
Etanercepte	R\$ 21.181	47%	R\$ 32.851	0,45	R\$ 73.003

Legendas: FEC (fotoferése extracorpórea), MMF (micofenolato mofetil), ICER (incremental cost-effectiveness ratio).

**Tabela 14. Caso-base do modelo de DECHc**

Tratamento	Custo total	MVG	Custo incremental	MVG incremental	RCEI (custo/MVG)
FEC	R\$ 343.030,00	11,56	-	-	-
MMF	R\$ 409.136,82	11,03	-R\$ 66.106,82	0,51	FEC dominante
mTORi	R\$ 356.555,45	10,99	-R\$ 13.525,45	0,55	FEC dominante

Legendas: FEC (fotoferese extracorpórea), MMF (micofenolato mofetil), mTORi (*mammalian target of rapamycin inhibitor*), MVG (meses de vida ganhos), ICER (incremental cost-effectiveness ratio).

**Tabela 15. Caso-base do modelo de DECHc considerando infecção**

Tratamento	Custo total	Infecção incremental	RCEI (custo/infecção incremental)
FEC	R\$ 343.030,00	-	-
MMF	R\$ 409.136,82	1,27	FEC dominante
mTORi	R\$ 356.555,45	1,23	FEC dominante

Legendas: FEC (fotoferese extracorpórea), MMF (micofenolato mofetil), mTORi (*mammalian target of rapamycin inhibitor*), ICER (incremental cost-effectiveness ratio).

### 7.2.2. Resultados da análise de sensibilidade determinística univariada

A análise determinística univariada tem o potencial de mostrar quais parâmetros do modelo possuem o maior potencial de impactar o resultado final. Essa análise foi realizada tanto para DECHa quanto para DECHc.

Para DECHa, foram analisados em modelo univariado: o impacto de diferentes taxas de infecções em FEC (ECP), o fato da instituição possuir dosagem sérica de MMF, presença de três episódios de infecção, uso de 7 doses de FEC. Tais análises de sensibilidade foram realizadas apenas para MMF e basiliximabe.

Na figura 8, considerando a linha alaranjada como disposição a pagar (custo médio de infecção), é possível observar que FEC é mais custo-efetiva que MMF e basiliximabe, quando FEC possui taxas de infecção de até 7.5% e 17.5%. Se por um lado, tais valores de taxa de infecção são superestimados segundo a literatura sobre DECHa, podem servir de *benchmarking* para o Brasil, caso haja mais eventos de infecção no país.

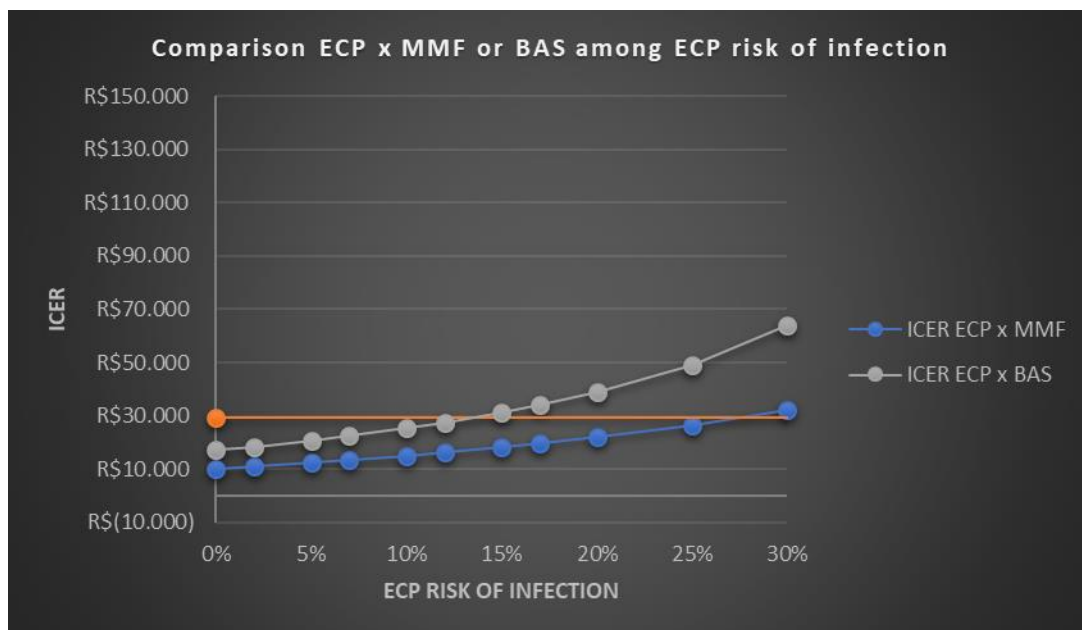


Figura 8. Análise de Sensibilidade: Gráfica de Fronteira

Abaixo, é possível verificar diferentes variações de parâmetros, onde é possível afirmar que FEC é dominante sobre MMF e basiliximabe quando há três episódios de

infecção no período pós-TCTH (até D+30), e mais custo-efetiva quando há dosagem sérica de MMF, considerando a disposição a pagar média de R\$30 mil.

**Tabela 16. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário DECHa**

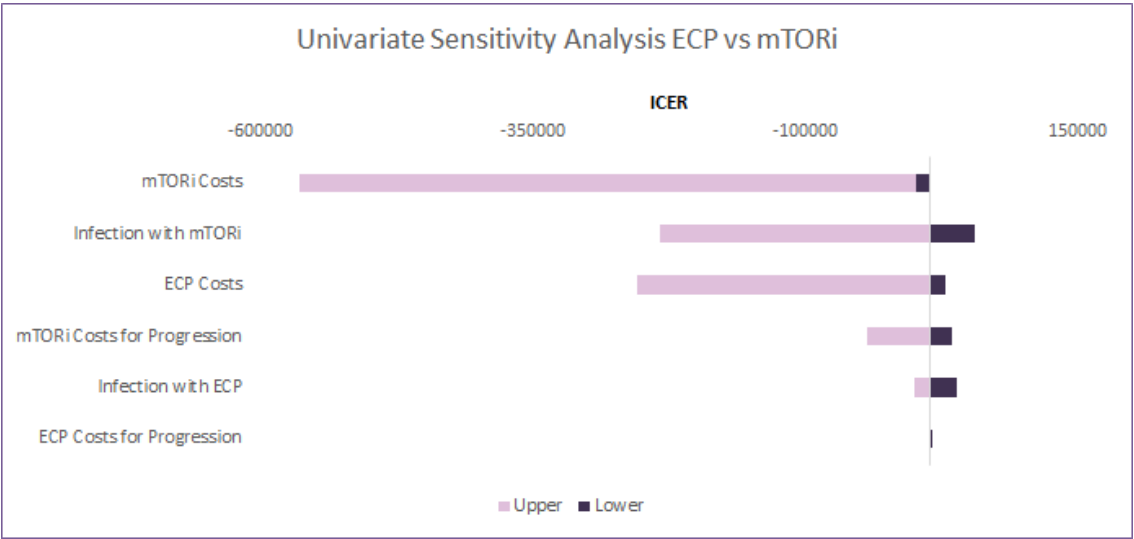
ICER R\$/infecção evitada	Cenário não conservador		Cenário conservador	
	Há dosagem sérica de MMF	Todas as tecnologias proporcionaram 3 episódios de infecção	FEC com 20% de infecção**	Todos os pacientes receberam 7 doses de FEC***
<b>FEC vs MMF*</b>	R\$ 14,493£	FEC é Dominante	R\$ 59,327¥	R\$ 71,369¥
<b>FEC vs basilix.</b>	Não se aplica	FEC é Dominante	R\$ 32,047¥	R\$ 51,614¥

£ FEC mais custo-efetivo. \* No Brasil, MMF representa apenas pacientes sem diarreia ou situações onde MMF oral possa ser administrada. \*\* 20% de infecção em pacientes usando FEC é considerado conservador (desfavorece FEC), uma vez que a revisão sistemática não identificou tamanho risco de infecção. \*\*\* Considerando uma taxa de resposta global de 72%, pode-se afirmar que os que não respondem (28%) não fariam mais que 1 semana de FEC (2 doses), uma vez que é critério suspender o tratamento em casos de não resposta. Em média ponderada, se 70% dos pacientes fizerem 7 doses e 30% dos pacientes fizerem 2 doses, obtém-se uma média de 5 sessões por paciente. Isto é, 7 doses no cenário analisado é conservador, considerando todos os pacientes realizando 7 FEC. ¥ FEC não foi custo-efetivo em cenário conservador. Obs.: Etanercepte não foi considerado nesta análise uma vez que especialistas locais não consideram esse imunobiológico como opção para uso no Brasil (pior que MMF).

Linha de corte para disposição a pagar de R\$30 mil (custo médio de infecção).

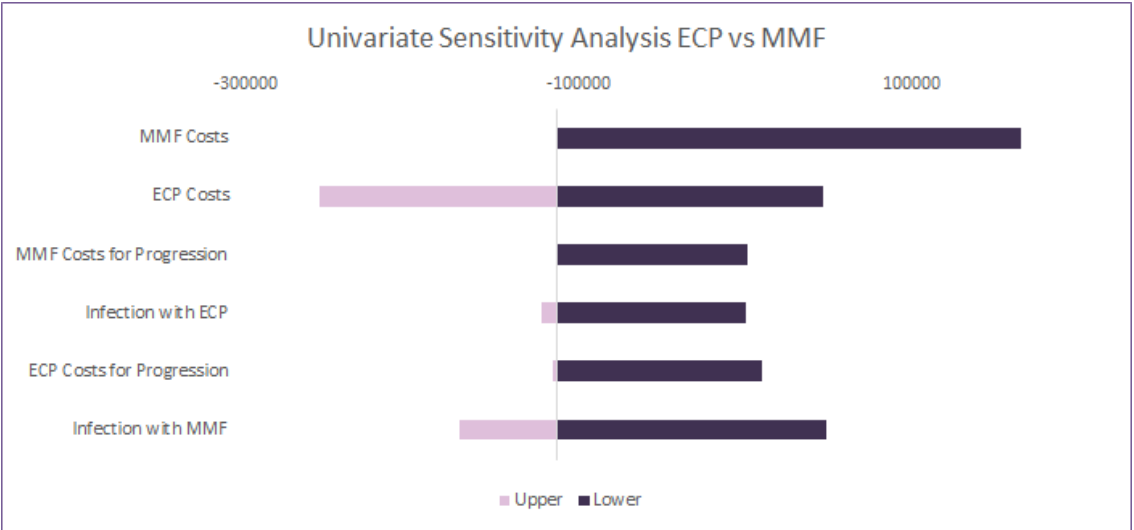
Para DECHc, observa-se pelos diagramas de tornado (Figura 9) que as variáveis que mais impactam o ICER final e, portanto, são consideradas críticas no modelo, incluem: custo de mTORi, infecção em pacientes que recebem mTORi e custo de FEC. No segundo diagrama de tornado, sobre FEC vs MMF, o custo de FEC e infecção em pacientes que recebem MMF podem ser consideradas as variáveis mais críticas do modelo.

**Figura 9. Diagrama de tornado (FEC vs mTORi)**



Legendas: mTORi (*mammalian target of rapamycin inhibitor*), ECP (FEC).

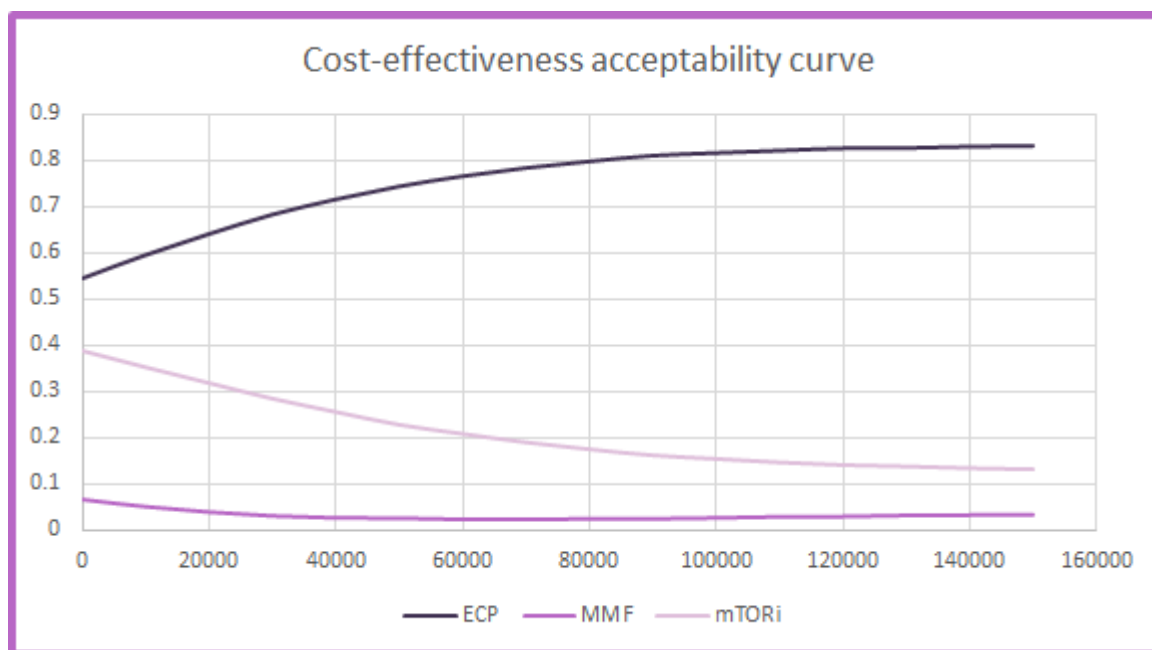
**Figura 10. Diagrama de tornado (FEC vs MMF)**



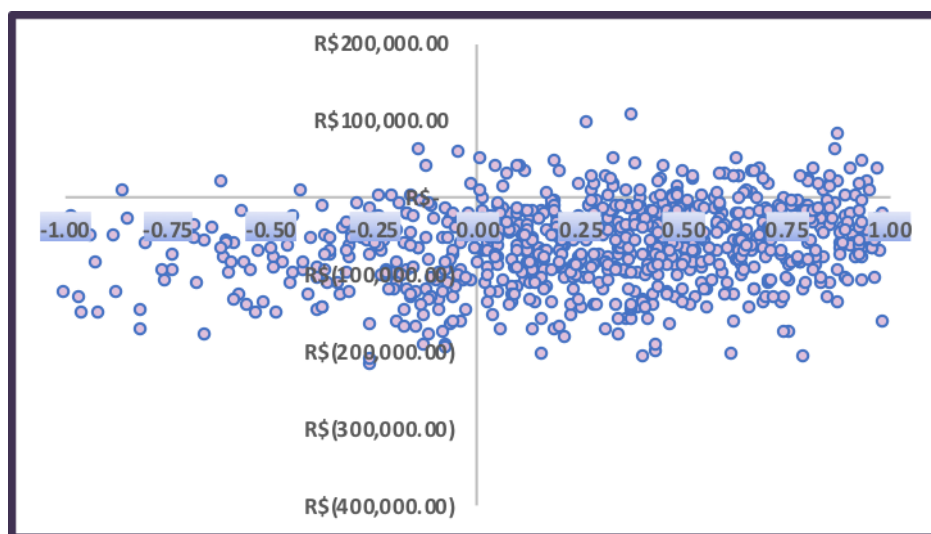
Legendas: MMF (micofenolato mofetil), ECP (FEC).

### 7.2.3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada

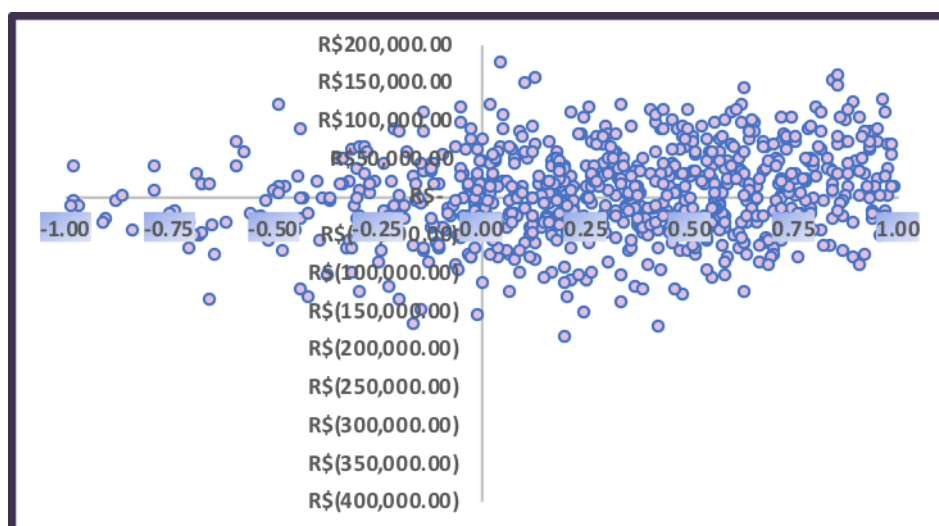
Levando em consideração as incertezas do modelo, foi realizada uma análise probabilística multivariada. Observa-se nas Figura 12 a Figura 13, que o uso de FEC é dominante em relação ao MMF e mTORi. Em especial, no gráfico logo abaixo, FEC possui maior efetividade ao longo de diversas disposições a pagar.



**Figura 11. Curva de aceitabilidade vs custo-efetividade.**



**Figura 12. Gráfico de dispersão (análise de sensibilidade probabilística) de FEC vs MMF.**



**Figura 13. Gráfico de dispersão (análise de sensibilidade probabilística) de FEC vs mTORi.**

#### **7.2.4. Conclusões sobre análise de custo-efetividade**

Com base nos achados clínicos presentes neste documento, é possível afirmar que pacientes acometidos por DECH possuem um risco inerente à infecção e que o tratamento utilizado afeta diretamente o aumento deste risco já existente. A prática atual envolve o uso de corticosteroides sistêmicos com imunossupressores adicionais conforme necessário, o que leva a um aumento na taxa de infecções. O uso de FEC surge como um potencial tratamento de controle da DECH, pois além de reduzir o uso de corticoterapia é associado à uma

diferença muito menor na probabilidade de infecção de pacientes, atingindo assim um custo total de tratamento menor que seus comparadores.

*Análise de custo-efetividade DECHa:* FEC apresenta RCEI competitivo. Para cada caso de infecção evitada proporcionada por FEC em relação a basiliximabe, micofenolato e etanercepte, há uma economia quando FEC é comparada à basiliximabe e micofenolato. Já para o RCEI de etanercept é de R\$ 73 mil para uma infecção evitada. Sabendo que o pagador gasta em média R\$ 25 mil para cada caso de infecção, FEC surge como uma opção em relação à micofenolato e basiliximabe (apêndice). Apesar de ser lembrado em ensaios clínicos, etanercept não é uma opção para o tratamento de DECH ao Brasil, além do que o resultado de RCEI pode ser atribuído ao maior risco de morte no modelo (menos morte, menos custo).

*Análise de custo-efetividade DECHc:* FEC se mostra uma alternativa terapêutica dominante sobre micofenolato, mTORi e rituximabe (apêndice). Em outras palavras, FEC é mais barata e melhor (em termos de redução de infecção) comparada às tecnologias supracitadas. Na comparação com imatinibe, o RCEI é de R\$ 4 mil, ou seja, para cada caso de infecção evitada por FEC em comparação à imatinibe, o pagador gasta R\$ 4 mil. Ao considerar que o custo médio de um evento de infecção nesses pacientes é da ordem de R\$ 25 mil, tem-se que FEC é mais custo-efetiva em relação à imatinibe (apêndice).



### 7.3. Análise de impacto orçamentário - Desenho

A tecnologia sob avaliação nesse estudo consiste no dispositivo FEC, para pacientes com DECH. Atualmente, essa população é submetida ao tratamento com MMF ou mTORi. A FEC surge como uma alternativa que apresenta melhores resultados clínicos a esses pacientes.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR<sup>53</sup>. Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 14.

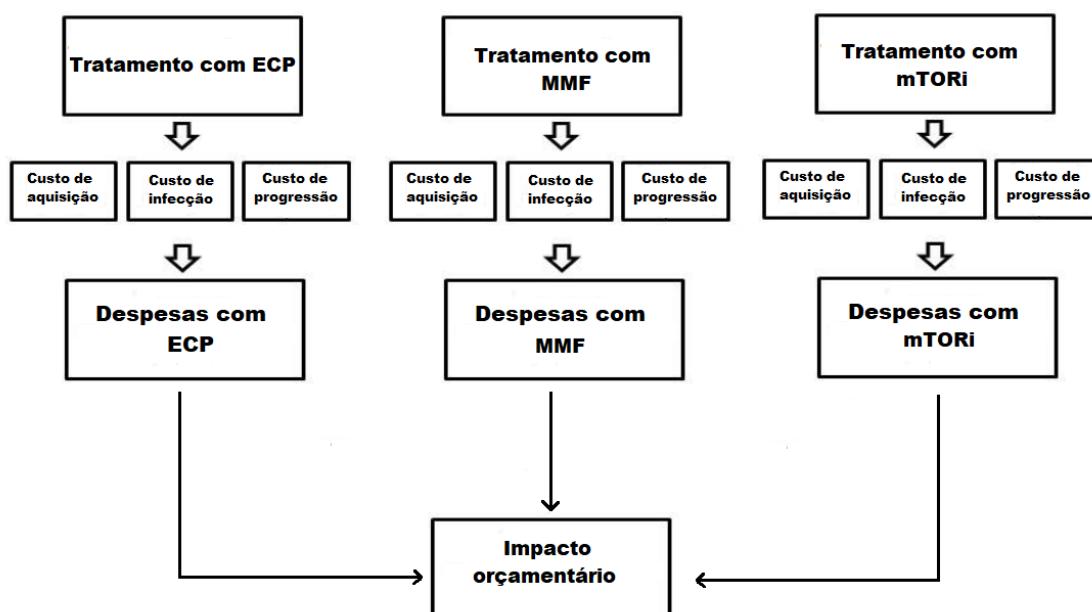


Figura 14. Estrutura do modelo de impacto orçamentário

#### 7.3.1. População

Inicialmente, para a determinação do número de indivíduos que apresentam o potencial de utilizar a tecnologia em questão, o cálculo da população foi dividido em duas vertentes: aquela que aborda indivíduos recém-nascidos e aquela que aborda indivíduos adultos.

Para a determinação do número de pacientes que realizaram transplante de medula alogênico, realizou-se projeção a partir dos dados do Registro Brasileiro de Transplantes<sup>78</sup>, do número de transplantes realizados de 2011 a 2017, por meio de regressão linear. Foi aplicada a essa projeção a taxa de 22,7%, correspondente à proporção da população brasileira que é beneficiária do Sistema Suplementar de Saúde. De acordo com dados do

estudo Funke et al<sup>62</sup>, a proporção de pacientes transplantados que desenvolvem DECHa é de 40%, e 30% para DECHc. A população calculada para o horizonte temporal analisado encontra-se apresentada nas Tabelas 17 e Tabela 18.

**Tabela 17. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário DECHa**

	<i>Ano 1</i>	<i>Ano 2</i>	<i>Ano 3</i>	<i>Ano 4</i>	<i>Ano 5</i>
<b>Transplante de medula alogênico</b>	903	923	942	959	975
<b>População na Saúde Suplementar</b>	205	210	214	218	221
<b>Pacientes que desenvolvem DECHa</b>	82	84	86	87	88

**Tabela 18. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário DECHc**

	<i>Ano 1</i>	<i>Ano 2</i>	<i>Ano 3</i>	<i>Ano 4</i>	<i>Ano 5</i>
<b>Transplante de medula alogênico</b>	903	923	942	959	975
<b>População na Saúde Suplementar</b>	205	210	214	218	221
<b>Pacientes que desenvolvem DECHc</b>	62	63	64	65	66

### 7.3.2. Dinâmica de mercado – *Market share*

O *market share* para a análise de impacto orçamentário para DECHa entre etanercepte e MMF é apresentado na Tabela 19.

Já o *market share* entre FEC, MMF, mTORi, rituximabe e imatinibe foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia e é apresentado na Tabela 20.

**Tabela 19. Dinâmica de mercado proposta DECHa**

	<i>Ano 1</i>	<i>Ano 2</i>	<i>Ano 3</i>	<i>Ano 4</i>	<i>Ano 5</i>
<b>Cenário Atual</b>					
FEC	0%	0%	0%	0%	0%
MMF	35%	35%	35%	35%	35%
Etanercepte	30%	30%	30%	30%	30%
Basiliximabe*	35%	35%	35%	35%	35%
<b>Cenário Proposto</b>					
FEC	10%	15%	20%	25%	30%

MMF	30%	28%	25%	22%	19%
Etanercepte	30%	30%	30%	30%	30%
Basiliximabe	30%	27%	25%	23%	21%

**Tabela 20. Dinâmica de mercado proposta DECHc**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário Atual</b>					
FEC	0%	0%	0%	0%	0%
MMF	45%	45%	45%	45%	45%
mTORi	45%	45%	45%	45%	45%
Rituximabe	5%	5%	5%	5%	5%
Imatinibe	5%	5%	5%	5%	5%
<b>Cenário Proposto</b>					
FEC	10%	20%	30%	40%	50%
MMF	40%	36%	33%	28%	24%
mTORi	40%	36%	33%	28%	24%
Rituximabe	5%	4%	2%	2%	1%
Imatinibe	5%	4%	2%	2%	1%

### 7.3.3. Horizonte temporal

O horizonte temporal do impacto orçamentário foi de 5 anos.

### 7.3.4. Perspectiva

A perspectiva da análise de impacto orçamentário é do Sistema de Saúde Suplementar.

#### ▪ Custos

Foram levados em consideração no modelo de impacto orçamentário os mesmo custos considerados na análise de custo-efetividade apresentados nas Tabelas 13 à Tabela 15 (i.e., os custos diretos do tratamento, custos por estado de transição e custo de infecção).

### **7.3.5. Resultados**

#### **7.3.5.1. Resultados DECHa**

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados na Tabela 17 e dos custos totais de tratamento de cada comparador, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do uso da FEC conforme apresentado na Tabela 21.

**Tabela 21 – Análise de impacto orçamentário DECHa**

Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
R\$ 43.076	R\$ 75.696	R\$ 103.283	R\$ 129.304	R\$ 171.756

O impacto orçamentário para a incorporação da FEC, considerando pacientes com DECHa é de R\$ 171.756 no 5º ano.

#### **7.3.5.2. Resultados DECHc**

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados na Tabela 18 e dos custos totais de tratamento de cada comparador, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do uso da FEC conforme apresentado na Tabela 22.

**Tabela 22 – Análise de impacto orçamentário DECHc**

Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
-R\$ 246.860,03	-R\$ 512.080,76	-R\$ 796.157,32	-R\$ 1.067.402,15	-R\$ 1.357.502,80

O impacto orçamentário do uso da FEC, considerando pacientes com DECHc é de -R\$ 1.357.502,80 no 5º ano.

### **7.3.6. Conclusões sobre análise de impacto orçamentário**

*Impacto orçamentário DECHa em 5 anos:* Estima-se que a inclusão de FEC promova um gasto da ordem de R\$ 43 mil a R\$ 171 mil anualmente. Esse incremento de gastos não leva em conta o custo de oportunidade proporcionado pela redução de casos de infecção.

*Impacto orçamentário DECHc em 5 anos:* Por ser uma tecnologia que apresenta custo global mais baixo que outros comparadores, FEC possui um potencial de gerar economia da ordem de R\$ 247 mil a R\$ 1,4 milhão ao longo de cinco anos.

## 8 REFERÊNCIAS

---

1. Socie G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood*. 2009 Nov;114(20):4327–36.
2. Morris ES, Hill GR. Advances in the understanding of acute graft- *versus* -host disease. *Br J Haematol*. 2007 Apr;137(1):3–19.
3. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974 Oct;18(4):295–304.
4. Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 1999 Aug;94(4):1465–70.
5. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Jun;15(6):825–8.
6. Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) pros. *Blood*. 2005 Aug;106(4):1495–500.
7. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016 Mar;127(12):1544–50.
8. Lee SJ, Kim HT, Ho VT, Cutler C, Alyea EP, Soiffer RJ, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug;38(4):305–10.
9. Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, Pidala J, Chai X, Martin PJ, et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016 Mar;22(3):449–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879115007077>
10. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, Brunstein CG, MacMillan ML, Bejanyan N, et al. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. *Biol Blood*

- Marrow Transplant. 2016 Jan;22(1):134–40.
11. Hahn T, McCarthy PL, Zhang M-J, Wang D, Arora M, Frangoul H, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Dec;26(35):5728–34.
  12. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. 2011;117(11):3214–9.
  13. Nakasone H, Fukuda T, Kanda J, Mori T, Yano S, Kobayashi T, et al. Impact of conditioning intensity and TBI on acute GVHD after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Apr;50(4):559–65.
  14. Parody R, López-Corral L, Lopez-Godino O, Martinez C, Martino R, Solano C, et al. GvHD prophylaxis with tacrolimus plus sirolimus after reduced intensity conditioning allogeneic transplantation: results of a multicenter study. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Nov;51(11):1524–6.
  15. Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Flowers MED. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol*. 2011 Sep;46(3):153–63.
  16. Deeg HJ, Henslee-Downey PJ. Management of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1990 Jul;6(1):1–8.
  17. Atkinson K. Chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1990 Feb;5(2):69–82.
  18. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Feb;21(2):266–74.
  19. Antin JH, Chen AR, Couriel DR, Ho VT, Nash RA, Weisdorf D. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2004 Oct;10(10):655–68. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879104003982>
  20. Funke VAM, Moreira MCR, Vigorito AC, Funke VAM, Moreira MCR, Vigorito AC. Acute and chronic Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Assoc Med Bras*. 2016 Oct;62(suppl 1):44–50.

21. Cardozo DM, Lieber SR, Marques SBD, Aranha FJ, Vigorito AC, Souza CA de, et al. Association between human leukocyte antigens and graft-versus-host disease occurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(4):219–24.
22. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J, Petropoulou A, et al. Steroid-Refractory Acute GVHD: Lack of Long-Term Improved Survival Using New Generation Anticytokine Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Mar;18(3):406–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879111002825>
23. Carnevale-Schianca F, Leisenring W, Martin PJ, Furlong T, Schoch G, Anasetti C, et al. Longitudinal Assessment of Morbidity and Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Retrospective Analysis of a Multicenter Phase III Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jun;15(6):749–56.
24. Dignan FL, Potter MN, Ethell ME, Taylor M, Lewis L, Brennan J, et al. High readmission rates are associated with a significant economic burden and poor outcome in patients with grade III/IV acute GvHD. *Clin Transplant*. 2013 Jan;27(1):E56–63.
25. Poutsika DD, Munson D, Price LL, Chan GW, Snyderman DR. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Feb;46(2):300–7.
26. Wood WA, Chai X, Weisdorf D, Martin PJ, Cutler C, Inamoto Y, et al. Comorbidity burden in patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Nov;48(11):1429–36.
27. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011 Jun;29(16):2230–9.
28. Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, Petti AR, Van Lint MT, Lamparelli T, et al. Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(3):614–9.
29. Proença S de FFS, Machado CM, Coelho R de CFP, Sarquis LMM, Guimarães PRB, Kalinke LP. Quality of life of patients with graft-versus-host disease (GvHD) post-hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Esc Enferm USP*. 50(6):953–60.
30. Consolo LCT, Palhares DB, Consolo LZZ. Avaliação da função pulmonar de recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório em diferentes pressões finais expiratórias positivas. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 Sep;78(5):403–8.
31. Grubb WW, Huse S, Alam N, Dychter S, Wingard JR, Majhail NS, et al. Economic Burden



- of Acute Graft-Versus-Host Disease (GvHD) Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (HCT) for Hematologic Malignancies. *Blood*. 2016;128(22).
32. Khera N, Emmert A, Storer BE, Sandmaier BM, Alyea EP, Lee SJ. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced intensity conditioning regimens. *Oncologist*. 2014 Jun;19(6):639–44.
  33. Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, Shaw BE, Potter MN, Cavenagh J, et al. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2014 May;49(5):704–8.
  34. Jonesn' C, Fernandez L, Mesa O, Weimersheimer P, Peters C. Burden of Cost in Chronic Graft Versus Host Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Predictions for the Next Decade. *Value Heal*. 2015 Nov;18(7):A842.
  35. Deeg HJ. How I treat How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007;109(10):4119–26.
  36. Flowers MED, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Oct;112(7):2667–74.
  37. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015 Jan;125(4):606–15.
  38. Inamoto Y, Flowers MED. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol*. 2011 Nov;18(6):414–20.
  39. Kröger N. Raising the bar for chronic GVHD trials. *Blood*. 2017 Jul;130(3):241–2.
  40. Martin PJ, Storer BE, Inamoto Y, Flowers MED, Carpenter PA, Pidala J, et al. An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* [Internet]. 2017;130(3):360–7. Available from: <http://www.bloodjournal.org/lookup/doi/10.1182/blood-2017-03-775767>
  41. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood*. 2014 Jul;124(3):363–73.
  42. Weitz M, Strahm B, Meerpohl JJ, Schmidt M, Bassler D. Extracorporeal photopheresis versus standard treatment for acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Dec 15; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009759.pub3>
  43. Kapadia E, Wong E, Perez-Albuerne E, Jacobsohn D. Extracorporeal photopheresis performed on the CELLEX® compared with the UVAR-XTS® instrument is more efficient

- and better tolerated in children with steroid-refractory graft-versus-host disease. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 Aug;62(8):1485–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.25487>
44. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolanos-Meade J, Carter S, DiFronzo N, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* [Internet]. 2009 Jul 16;114(3):511–7. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2009-03-212290>
  45. Pidala J, Kim J, Perkins J, Field T, Fernandez H, Perez L, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010 May 21;45(5):919–24. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt2009252>
  46. Pidala J, Tomblyn M, Nishihori T, Field T, Ayala E, Perkins J, et al. Sirolimus demonstrates activity in the primary therapy of acute graft-versus-host disease without systemic glucocorticoids. *Haematologica* [Internet]. 2011 Sep 1;96(9):1351–6. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2011.041236>
  47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
  48. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
  49. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
  50. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
  51. CONITEC. Imunossupressores pós transplante de Médula Óssea. 2016;77.
  52. (Brasil) M da S. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas De Osteoporose. 2016; Available from: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio\\_PCDT\\_DoencaFalciforme\\_CP\\_2016\\_v2.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_DoencaFalciforme_CP_2016_v2.pdf)

53. Kanold J, Merlin E, Halle P, Paillard C, Marabelle A, Rapatel C, et al. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion*. 2007 Dec;47(12):2276–89.
54. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan;28 Suppl 1:1–37.
55. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Jan;17(1):1–17.
56. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2008 Apr;158(4):659–78.
57. Jelicic Kadic A, Vucic K, Dosenovic S, Sapunar D, Puljak L. Extracting data from figures with software was faster, with higher interrater reliability than manual extraction. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jun;74:119–23.
58. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1997 Jun;50(6):683–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>
59. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, et al. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jul;19(7):1129–33.
60. Halle P, Paillard C, D’Incan M, Bordigoni P, Piguet C, De Lumley L, et al. Successful extracorporeal photochemotherapy for chronic graft-versus-host disease in pediatric patients. *J Hematotherapy Stem Cell Res* [Internet]. 2002;11(3):501–12. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0036273952&doi=10.1089%2F15258160260090960&partnerID=40&md5=71ddad995f005c9e64c3787d56017f69>
61. Saúde M da. Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea. 2016; Available from: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio\\_PCDT\\_DoencaFalciforme\\_CP\\_2016\\_v2.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_DoencaFalciforme_CP_2016_v2.pdf)
62. Funke VAM, de Medeiros CR, Setubal DC, Ruiz J, Bitencourt MA, Bonfim CM, et al.

- Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant*. 2006 May;37(10):961–5.
63. Martin PJ, Bachier CR, Klingemann H-G, McCarthy PL, Szabolcs P, Uberti JP, et al. Endpoints for Clinical Trials Testing Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: A Joint Statement. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009;15(7):777–84. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-67349104999&doi=10.1016%2Fj.bbmt.2009.03.012&partnerID=40&md5=34bfb43633e31c34b398890a07f00a4e>
  64. Martin PJ, Storer BE, Inamoto Y, Flowers MED, Carpenter PA, Pidala J, et al. An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* [Internet]. 2017;130(3):360–7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85026305278&doi=10.1182%2Fblood-2017-03-775767&partnerID=40&md5=bc7a10bc7fa6eb7ba899a78f6b0a304d>
  65. Briggs A, Sculpher M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 1998 [cited 2018 May 25];13(4):397–409. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00019053-199813040-00003>
  66. de Waure C, Capri S, Veneziano MA, Specchia ML, Cadeddu C, Di Nardo F, et al. Extracorporeal Photopheresis for Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Diseases: Results from a Health Technology Assessment in Italy. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015 Jun;18(4):457–66.
  67. Alousi A, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolanos-Meade J, Goldstein SC, Ho VT, et al. BMT CTN 0302: a phase II randomized trial evaluating etanercept, mycophenolate mofetil (MMF), denileukin diftitox, and pentostatin in combination with corticosteroids in 180 patients (pts) with newly diagnosed acute graft vs. host disease (aGVHD). *Blood* [Internet]. 2008;112(11):27–8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/444/CN-00782444/frame.html>
  68. Tuon FFB, Lino Florencio K, da Cunha CA, Lopes Rocha JL. Cost-effectiveness of posaconazole in private and public Brazilian hospitals. *Rev Iberoam Micol*. 2018 Apr;35(2):63–7.
  69. Gutman JA, Ross K, Smith C, Myint H, Lee C-K, Salit R, et al. Chronic graft versus host disease burden and late transplant complications are lower following adult double cord blood versus matched unrelated donor peripheral blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*.

2016 Dec;51(12):1588–93.

70. Okumura LM, Riveros BS, Gomes-Da-Silva MM, Veroneze I. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. *Brazilian J Infect Dis.* 2016;20(3):255–61.
71. Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, Braun T, Choi SW, Hutchinson RJ, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2008 Feb;111(4):2470–5.
72. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood* [Internet]. 2007;109(10):4119–26. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-34248356010&doi=10.1182%2Fblood-2006-12-041889&partnerID=40&md5=d68100ad2ac64386317a37a3813b3a12>
73. Listas de preços de medicamentos - Anvisa [Internet]. [cited 2018 May 25]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
74. CBHPM - AMB [Internet]. [cited 2018 May 25]. Available from: <https://amb.org.br/cbhpm/>
75. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health.* 2012 Sep;15(6):843–50.
76. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics.* 2009 Jul;27(7):533–45.
77. Vanni T, Karnon J, Madan J, White RG, Edmunds WJ, Foss AM, et al. Calibrating Models in Economic Evaluation: a seven-step approach. *Pharmacoeconomics.* 2011 Jan;29(1):35–49.
78. Registro Brasileiro de Transplantes Estatística de Transplantes [Internet]. [cited 2018 May 25]. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0>
79. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 May 28];31(3):149–338. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jca.21470>
80. Bredeson C, Rumble RB, Varela NP, Kuruvilla J, Kouroukis CT, Committee SCTS. Current oncology. [Internet]. Vol. 21, *Current Oncology*. Multimed Inc; 2014 [cited 2018 May 28]. 310-325 p. Available from: <http://www.current->

oncology.com/index.php/oncology/article/view/1882/1484

81. Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, Raj K, Malladi R, Gennery A, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2014 Oct;49(10):1251–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24887389>
82. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* [Internet]. 2012;158(1):46–61. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84862263770&doi=10.1111%2Fj.1365-2141.2012.09128.x&partnerID=40&md5=195bc99d65acdf0d065db494a42674f>
83. Carpenter PA, MacMillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2010;57(1):273–95. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-77951075744&doi=10.1016%2Fj.pcl.2009.11.007&partnerID=40&md5=93cc76c9283bc8be20c15c000fd78429>
84. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, 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* [Internet]. 2012;18(8):1150–63. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84862137300&doi=10.1016%2Fj.bbmt.2012.04.005&partnerID=40&md5=2b7c431baebae0e021ab91da542e3337>
85. Diagnosis and Management of Acute Graft Versus Host Disease Definition. [cited 2018 May 28]; Available from: <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/bmt/gvhd/B-2-14-acute-gvhd.pdf>
86. Ruutu T, Van Biezen A, Hertenstein B, Henseler A, Garderet L, Passweg J, 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* [Internet]. 2012;47(11):1459–64. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84869082702&doi=10.1038%2Fbmt.2012.45&partnerID=40&md5=92b7257b5fcd6a92d77721e1d5702e09>
87. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and

- topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Dec;16(12):1611–28.
88. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* [Internet]. 1974 Oct [cited 2018 Apr 3];18(4):295–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4153799>
89. Amin M. Alousi, Roland Bassett, Julianne Chen, Bethany J Overman, Chitra M. Hosing, Uday R. Popat, Elizabeth J. Shpall, Yago Nieto, Muzaffar H. Qazilbash, Issa F. Khouri, Partow Kebriaei, Sairah Ahmed, Nina Shah, Katayoun Rezvani, Kayo Kondo, Stefan O. Ciurea, Sharon R Hymes, Joyce L Neumann, Jeffrey J. Molldrem, Tamera R Plair, Richard E. Champlin. A Bayesian, Phase II Randomized Trial of Extracorporeal Photopheresis (ECP) Plus Steroids Versus Steroids-Alone in Patients with Newly Diagnosed Acute Graft Vs. Host Disease (GVHD): The Addition of ECP Improves Gvhd Response and the Ability to Taper Steroids *Blood* Dec 2015, 126 (23) 854;

## 9 APÊNDICES

### *Apêndice I. Busca de recomendações de agências de ATS.*

<b>Agência</b>	<b>Posicionamento</b>	<b>Fragmento e Localização</b>
<b>NICE</b>	-	-
<b>SMC</b>	-	-
<b>SIGN</b>	-	-
<b>CADTH</b>	Há evidência de benefício clínico	Em 2014, sete estudos não randomizados foram encontrados, onde FEC estava associada a uma melhor taxa de resposta à DECH em adultos submetidos à TCTH.  Nome do documento: Extracorporeal Photopheresis Following Bone Marrow Transplant: Clinical Effectiveness (2014)
<b>PBS</b>	-	-
<b>IQWiG</b>	-	-
<b>SBU</b>	-	-
<b>CONITEC<sup>53</sup></b>	FEC é considerada tratamento de segunda linha em DECH aguda refratária à corticoide	A CONITEC, por meio do documento “Imunossuppressores pós transplante de medula óssea” menciona que “após 72h após tratamento de 1ª linha em DECH aguda, podem ser utilizados basiliximabe ou FEC como 2ª linha.  Vale mencionar que este documento se volta a descrever, segundo os objetivos (pág 16), sobre o uso de tacrolimus e sirolimus.
<b>CONITEC<sup>53</sup></b>	FEC é considerada tratamento de segunda linha em DECH aguda/crônica ou refratária à corticoide	Em documento aprovado porém ainda não publicado em diário oficial da união, a CONITEC, por meio do documento “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea”, cita o papel de FEC como: “...terapia de 2ª. linha alternativa com mais evidência nos estudos clínicos seria a fotofereze extracorpórea (DECHa)” e “evidência nível A1 para DECHc”
<p><b>Notas: significado das siglas das agências de ATS conforme siglário/abreviações no início do documento.</b>  <b>Legendas: “-“ (não encontrado).</b></p> <p><b>CADTH</b> – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <b>IQWiG</b> – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; <b>NICE</b> – The National Institute for Health and Care Excellence; <b>PBAC</b> – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <b>SBU</b> – Swedish Council on Health Technology Assessment; <b>SIGN</b> – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; <b>SMC</b> – Scottish Medicine Consortium.</p>		



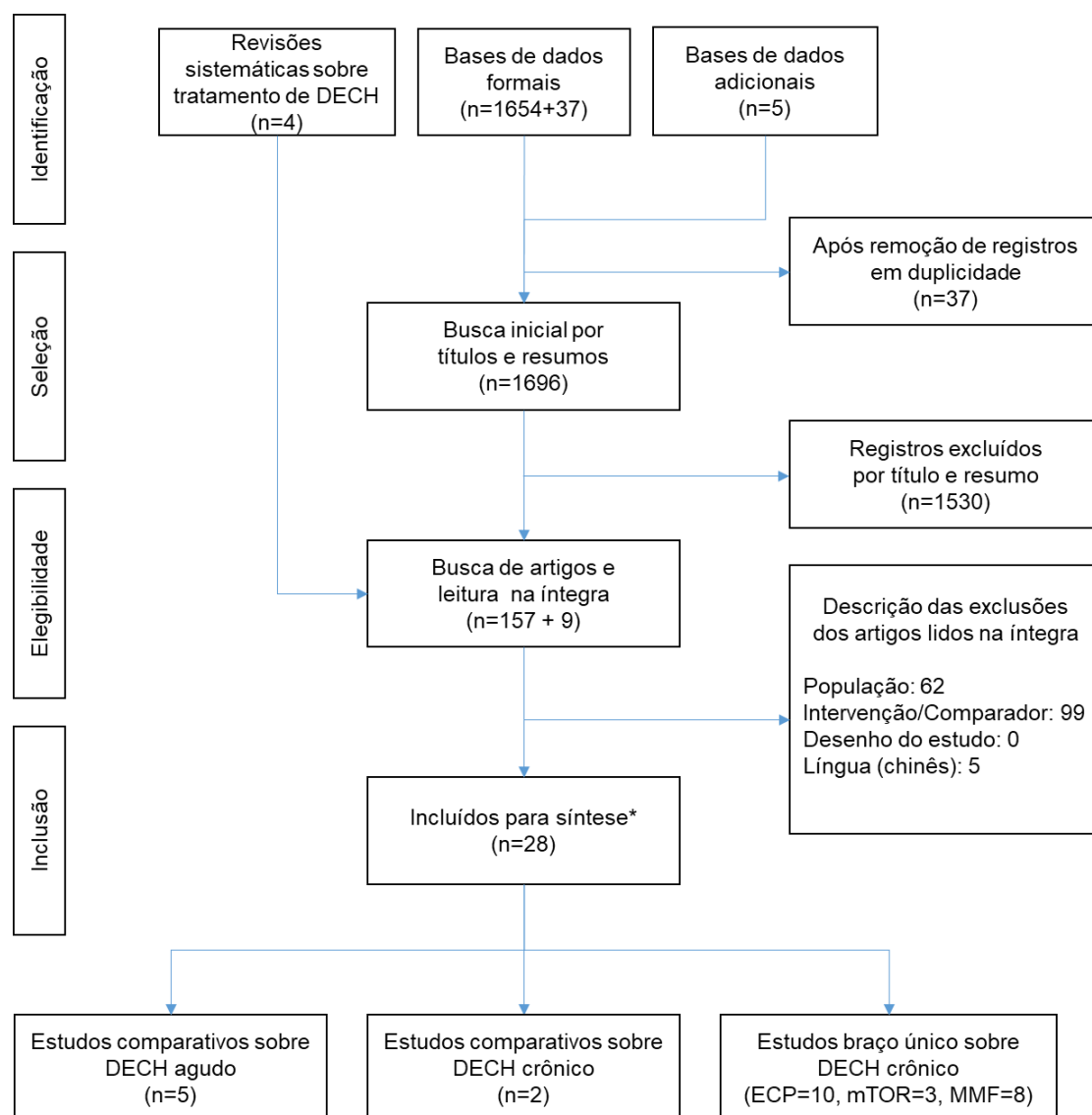
*Apêndice II – Estratégias de buscas.*

<b>Pubmed/MEDLINE</b>	<b>Strategy</b>
<b>DECH</b> <b>e</b> <b>fotofereze</b> <b>ou basiliximabe</b> <b>ou sirolimus / everolimus</b> <b>ou etanercept</b> <b>ou micofenolato mofetil</b>  <b>e (filtros)</b> <b>ensaio clínico randomizado</b> <b>OU</b> <b>estudos observacionais</b> <b>OU</b> <b>revisões sistemáticas</b>	"graft vs host disease"[mesh] AND (photopheresis[tiab] OR basiliximab[tiab] OR (sirolimus[tiab] OR everolimus[tiab]) OR etanercept[tiab] OR mycophenolate[tiab])
<b>Scopus</b>	
<b>DECH</b> <b>e</b> <b>fotofereze</b> <b>ou basiliximabe</b> <b>ou sirolimus / everolimus</b> <b>ou etanercept</b> <b>ou micofenolato mofetil</b>  <b>e (filtros)</b> <b>ensaio clínico randomizado</b> <b>OU</b> <b>estudos observacionais</b> <b>OU</b> <b>revisões sistemáticas</b>	Indexed term: "graft vs host disease"  Title/abstract terms: photopheresis OR basiliximab OR sirolimus OR everolimus OR etanercept OR mycophenolate
<b>CENTRAL/Cochrane</b>	
<b>DECH</b>	Busca manual por graft versus host disease
<b>Lilacs</b>	
<b>DECH</b>	Busca manual graft versus host disease
<b>Literatura cinza</b>	
<b>ASH</b>	Busca manual graft versus host disease
<b>ESH</b>	Busca manual graft versus host disease
<b>Clinicaltrials.gov</b>	Busca manual graft versus host disease

*Apêndice III – Posicionamento de Diretrizes de Instituições que representam Especialidades Clínicas ou Órgãos Governamentais.*

<b>Guidelines voltados especificamente ao uso de FEC</b>		
<b>Sociedade</b>	<b>Posicionamento à favor?</b>	<b>Fragmento e Localização</b>
<b>American Society of Apheresis</b> <sup>79</sup>	Sim, 2ª linha para crianças e adultos, com DECH aguda e crônica	FEC é considerada terapia de resgate após o uso de 1ª linha (corticosteroides), tanto em DECH aguda, como na fase crônica.
<b>European Dermatology Forum</b> <sup>54</sup>	Sim, 2ª linha para crianças e adultos, com DECH aguda e crônica	DECH aguda: FEC deve ser utilizada em contexto onde pacientes refratários a corticosteroides (2 mg/kg/dia de prednisona) (progressão da DECH ≥3 dias ou sem resposta em ≥7 dias) DECH crônica: todos os pacientes em refratários a corticosteroides são elegíveis à FEC, exceto em intolerância aos componentes químicos da fotoaférese, infecções graves, instabilidade hemodinâmica e sangramentos graves.
<b>Ministry of Health from Ontario/Canada</b> <sup>80</sup>	Sim, 2ª linha para crianças e adultos, com DECH aguda e crônica	Apesar da qualidade de alguns estudos possuíram qualidade duvidosa, o benefício de FEC (redução de morbidade e mortalidade associada à DECH) possui importante valor clínico na área. Do mesmo modo, o benefício clínico se traduz em menos toxicidade e menor uso de corticosteroides em comparação com outras terapias para DECH.
<b>Guidelines voltados à DECH aguda e crônica</b>		
<b>Sociedade</b>	<b>Posicionamento</b>	<b>Fragmento e Localização</b>
<b>Consenso do Reino Unido</b> <sup>81</sup>	Sim, DECHa como 2ª linha	FEC deve ser considerado como segunda linha de tratamento para DECHa
<b>British Society for Blood and Marrow Transplantation.</b> <sup>82</sup>	Sim, DECHa como 2ª linha	FEC é considerado 2ª linha de tratamento de DECHa
<b>Fred Hutchinson Cancer Research Center</b> <sup>83</sup>	Sim, DECHa moderada à grave, como 2ª linha em crianças	FEC possui papel em DECHa moderada/grave em pele e fígado.
<b>American Society for Blood and Marrow Transplantation</b> <sup>84</sup>	Sim, DECHa como 2ª linha	Descreve em tabela as opções para DECHa, onde inclui FEC
<b>NHS / Oxford University Hospitals</b> <sup>85</sup>	Sim, DECHa como 2ª linha	“não há uma definição sobre o tratamento de segunda linha...”, considera FEC e outros fármacos.
<b>European Group for Blood and Marrow Transplantation</b> <sup>86</sup>	Sim, DECHa e DECHc como 2ª linha	“não há uma definição sobre o tratamento de segunda linha...”, considera FEC e outros fármacos.
<b>Alemanha, Áustria e Suíça</b> <sup>87</sup>	Sim, DECHc como 2ª linha	Princípios do tratamento de 2ª linha: “ser seguro e bem documentado, como FEC...”
<b>Legendas: “-“ (não encontrado).</b>		

*Apêndice IV– Processo de seleção de estudos.*



**\* artigos sobre basiliximabe (DECHa) = 5 e artigos sobre rituximabe e imatinibe (DECHc)=8**

*Apêndice V– Informações do período pré-transplante em pacientes DECHa refratários à corticoide.*

<b>Autor</b>	<b>TCTH não aparentado</b>	<b>Fonte de células tronco mais utilizada</b>	<b>Compatibilidade (maior frequência)</b>	<b>Regime mieloablativo</b>	<b>Imunoprofilaxia</b>
Alousi, 2009	53%	Sangue periférico (61%)	NR	66%	NR
Alousi, 2015	63%	Sangue periférico (75%)	80% compatível	69%	Tacrolimus + MTX (89%)
Bolaños-Meade, 2016	59%	Sangue periférico (82%)	NR	63%	NR
Jagasia 2013	79%	Sangue periférico (78%)	10/10 (80%) compatível	53%	NR
Levine, 2007	48%	NR	17% com <i>mismatch</i> em 1 loci	61%	Tacrolimus (LLA)

Legendas: TCTH (transplante de células tronco hematopoiéticas), NR (não reportado), MTX (metotrexate), LLA (leucemia linfóide aguda).

*Apêndice VI– Informações sobre o DECHa em pacientes refratários à CTC.*

<b>Autor</b>	<b>Definição de DECHa</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Pele</b>	<b>TGI inferior</b>	<b>TGI superior/mucosite</b>	<b>Fígado</b>
Alousi, 2009	1994 Consensus <sup>87</sup>	I/II (68%) III/IV (32%)	78%	33%	35%	14%
Alousi, 2015	NR	II (90%) III/IV (10%)	93%	22%	22%	56%
Bolaños-Meade, 2016	Keystone Consensus <sup>87</sup>	II 194 (82,5%) III 64 (27,2%)	71%	48%	29%	9%
Jagasia 2013	Glücksberg. <sup>88</sup>	I/II 56 (57%) III/IV 42 (43%)	100%	100%		100%
Levine, 2007	1994 Consensus <sup>87</sup>	II 109 (68%) III/IV 51 (32%)	65%	53%	4%	15%

Legendas: NR (não reportado)

*Apêndice VII– Desfechos em DECHa em estudos de pacientes refratários à CTC.*

Autor-Ano	Intervenções e “n” do estudo em ITT	Desfecho em Mortalidade	Desfecho sobre DECH	Toxicidade ou evento adverso	Qualidade de Vida
Alousi, 2009	MMF+CTC (n=45)  vs  etanercept+CTC (n=46)	Aos 14 dias MMF+ CTC 99% etanercept+CTC 95%  vs  Aos 28 dias MMF+ CTC 96% etanercept+CTC 92%  Aos 60 dias MMF+ CTC 89% etanercept+CTC 77%  Aos 120 dias MMF+ CTC 85% etanercept+CTC 65%  Aos 180 dias MMF+ CTC 73% etanercept+CTC 59%  Aos 270 dias MMF+ CTC 65% etanercept+CTC 50%	RC aos 14 dias MMF+ CTC 27% etanercept+CTC 14%  vs  RC aos 28 dias MMF+ CTC 66% etanercept+CTC 46%  vs  RC aos 60 dias MMF+ CTC 85% etanercept+CTC 64%  vs  Aos 120 dias MMF+ CTC 85% etanercept+CTC 65%  Aos 180 dias MMF+ CTC 73% etanercept+CTC 59%  Aos 270 dias MMF+ CTC 65% etanercept+CTC 50%	Toxicidade grau III/IV aos 56 dias MMF+ CTC 80% (IC95% 68-92) vs etanercept+CTC 76% (IC95% 64-89)  Recaída aos 180 dias MMF+ CTC 11% (IC95% 2-21) vs etanercept+CTC 15% (IC95% 5-61)  Infecções graves/fatais aos 270 dias MMF+ CTC 44% (IC95% 30-59) vs etanercept+CTC 47% (IC95% 33-63)	NR

Notas:

Legendas: DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro), ITT (do inglês, intention to treat, ou intenção de tratar em ensaios clínicos), NA (não se aplica), NR (não reportado), NC (não está claro)

*Apêndice VIII– Desfechos em DECHa em estudos de pacientes refratários à CTC (continuação)*

Autor-Ano	Intervenções e “n” do estudo em ITT	Desfecho em Mortalidade	Desfecho sobre DECH	Toxicidade ou evento adverso	Qualidade de Vida
Alousi, 2015	FEC + CTC (n=51)  vs  CTC (n=30)	Aos 56 dias Mortalidade FEC+CTC = 35% vs CTC=47%	Aos 56 dias Taxa de resposta em pele FEC + CTC = 72% vs CTC=57%  Taxa de resposta em múltiplos órgãos FEC + CTC = 47% e CTC = 43%  Atingiram doses fisiológicas de CTC (<0,1 mg/kg) no grupo FEC+CTC=43%	NR	NR
<p>Notas: Taxa de resposta sobre DECHa no estudo de Alousi 2015 sugere (remissão da doença com ausência de necessidade de terapia adicional para tratar DECHa).</p> <p>Legendas: DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro), ITT (do inglês, intention to treat, ou intenção de tratar em ensaios clínicos), NA (não se aplica), NR (não reportado), NC (não está claro)</p>					

*Apêndice IX– Desfechos em DECHa em estudos de pacientes refratários à CTC (continuação)*

<b>Autor-Ano</b>	<b>Intervenções e “n” do estudo em ITT</b>	<b>Desfecho em Mortalidade</b>	<b>Sobrevida livre de GVHD</b>	<b>Toxicidade ou evento adverso</b>	<b>Qualidade de Vida</b>
Bolaños-Meade, 2016	MMF+CTC (n=116) vs Placebo+CTC (n=119)	Aos 14 dias MMF+CTC 99% vs Placebo+CTC 99%	Aos 14 dias MMF+CTC 97% vs Placebo+CTC 98%	Toxicidade grau III a V em D56 pós-randomização MMF 79,8% vs Placebo 76,5%	NC
		Aos 28 dias MMF+CTC 97% vs Placebo+CTC 97%	Aos 28 dias MMF+CTC 93% vs Placebo+CTC 95%	Leucopenia MMF 53% vs Placebo 35%; p=0,4	
		Aos 60 dias MMF+CTC 88% vs Placebo+CTC 88%	Aos 60 dias MMF+CTC 79% vs Placebo+CTC 86%	Em 12 meses pós-randomização Infecções fatais ou que ameaçam a vida MMF=45% vs Placebo 43%; p=0,8	
		Aos 120 dias MMF+CTC 79% vs Placebo+CTC 80%	Aos 120 dias MMF+CTC 73% vs Placebo+CTC 78%		
		Aos 180 dias MMF+CTC 73% vs Placebo+CTC 72%	Aos 180 dias MMF+CTC 65% vs Placebo+CTC 67%		
		Aos 270 dias MMF+CTC 64% vs Placebo+CTC 71%	Aos 270 dias MMF+CTC 55% vs Placebo+CTC 63%		

Notas:

Legendas: DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro), ITT (do inglês, intention to treat, ou intenção de tratar em ensaios clínicos), NA (não se aplica), NR (não reportado), NC (não está claro, ou seja, há o uso de questionário de qualidade de vida mas o escore não foi reportado)



*Apêndice X– Desfechos em DECHa em estudos de pacientes refratários à CTC (continuação)*

<b>Autor-Ano</b>	<b>Intervenções e “n” do estudo em ITT</b>	<b>Desfecho em Mortalidade</b>	<b>Desfecho sobre DECH</b>	<b>Toxicidade ou evento adverso</b>	<b>Qualidade de Vida</b>
Jagasia 2013	ECP+CTC (n=57) vs anti-cytokine +CTC(n=41)	Sobrevida em D100 – ECP+CTC 82% vs Anti-cytokine 66% p=0.04  Sobrevida em 6 meses – ECP +CTC 69% vs anti-citocinas 55% p=ns  Aos 270 dias ECP+CTC 65% vs anti-citocina 50%	Mediana de 30 meses de seguimento  Sem resposta ECP 19 (34%) vs Terapia Anti-citocina 28 (68%)  Com resposta ECP 38 (66%) vs Terapia Anti-citocina 8 (20%)  Resposta completa em 4 semanas anticitocinas 20% vs FEC 54% p < 0.01	NR, exceto 1 morte por infecção no grupo ECP	-
Notas:					
Legendas: DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro), ITT (do inglês, intention to treat, ou intenção de tratar em ensaios clínicos), NA (não se aplica), NR (não reportado), NC (não está claro)					

*Apêndice XI– Desfechos em DECHa em estudos de pacientes refratários à CTC (continuação)*

<b>Autor-Ano</b>	<b>Intervenções e “n” do estudo em ITT</b>	<b>Desfecho em Mortalidade</b>	<b>Desfecho sobre DECH</b>	<b>Toxicidade ou evento adverso</b>	<b>Qualidade de Vida</b>
Levine, 2007	CTC (n=99) vs etanercept + CTC (n=61)	<p>Aos 14 dias CTC 98% vs CTC+etanercept 98%</p> <p>Aos 28 dias CTC 94% vs CTC+etanercept 94%</p> <p>Aos 60 dias CTC 80% vs CTC+etanercept 86%</p> <p>Aos 120 dias CTC 62% vs CTC+etanercept 72%</p> <p>Aos 180 dias CTC 54% vs CTC+etanercept 69%</p>	<p>Aos 14 dias CTC 11% vs CTC+etanercept 54%</p> <p>Aos 28 dias CTC 27% vs CTC+etanercept 68%</p> <p>Aos 60 dias CTC 49% vs CTC+etanercept 75%</p> <p>Aos 84 dias CTC 49% vs CTC+etanercept 75%</p>	<p>Efeitos adversos n (%)</p> <p>Infecção bactéria gram-positiva – Etanercepte + esteroides 84 (85%) vs esteróides 49 (80%)</p> <p>Infecção bactéria gram-negativa – Etanercepte + esteroides 22 (22%) vs esteróides 13 (21%)</p> <p>Infecção bactéria anaeróbica - Etanercepte + esteroides 4 (4%) vs esteróides 2 (3%)</p> <p>Infecção viral – Etanercepte + esteroides 33 (33%) vs esteróides 19 (31%)</p> <p>Infecção fungo - Etanercepte + esteroides 19 (19%) vs esteróides 17 (28%)</p>	
<p>Notas:</p> <p>Legendas: DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro), ITT (do inglês, intention to treat, ou intenção de tratar em ensaios clínicos), NA (não se aplica), NR (não reportado), NC (não está claro)</p>					

*Apêndice XII – Dados sobre DECHc em pacientes refratários à CTC.*

<b>Autor-Ano</b>	<b>Tipo*</b>	<b>% DECHc extensa</b>	<b>% Pele</b>	<b>% TGI</b>	<b>% Ocular</b>	<b>% Fígado</b>	<b>% Mucosa</b>	<b>% Articulações</b>
<b>FEC</b>								
Alcindor, 2001	NC	100	100%	0	50%	30%	70%	30%
Apisarthanarax, 2003	Progressivo (47%)	88	NR	72	NC	NR	NC	NR
Bisaccia, 2003	NR	100	100	NR	NR	NR	NR	NR
Couriel, 2006	Recorrente (49%)	73	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Dignan, 2012	Progressivo (30%)	NR	91	3	18	11	48	1
Dignan, 2014	Clássica (89%)	NR	85	19	40	NR	52	NR
Flowers, 2008	Progressivo (56%)	94	100	11	58	29	63	36
Foss, 2006	Progressivo (76%)	84	100%	12%	NR	24%	48%	32%
Greinx, 2011	De novo (52%)	90	100%	7%	52%	21%	69%	41%
Salvaneschi, 2001	Progressivo (50%)	86	100	NR	14	71	86	21
Tsigorotis, 2012	Progressivo (55%)	NR	78	NR	64	34	47	9
<b>mTOR</b>								
Johnston, 2005	De novo (11%)	89	63	5	11	32	58	NR
Jedlickova, 2011	De novo/quiescente (38%)	NR	100	18	29	29	56	NR
Jurado 2007	Quiescente (40%)	NR	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Lutz 2014	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Mielke 2014	Progressivo (15%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>MMF</b>								
Busca, 2000	Progressivo (74%)	100	100	35	7	43	43	NR
Furlong 2009	NC	100	85	4	43	19	85	NR
Iida 2011	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Iida 2014	NR	11	12	17	NR	9	NR	NR
Kim 2004	Progressivo (39%)	77	69	NR	54	85	46	NR
Krejci 2005	NR	82	54	18	NR	90	18	NR
Onishi 2006	23%	9	NR	NR	NR	15	3	NR
Takami 2006	40%	100	NR	NR	40	100	40	NR

Legendas: DECHc (doença do enxerto contra o hospedeiro crônico), \* tipo de DECHc mais comum no estudo, , NC (não está claro), NR (não reportado).

*Apêndice XIII– Dados sobre DECHc (período pré-transplante de estudos com pacientes refratários à CTC).*

Autor-Ano	Doador aparentado (%)	Fonte de células* %	Dados do Receptor (HLA incompatível)	Condicionamento mieloablativo (%)	Imunoprofilaxia de DECHa
<b>FEC</b>					
Alcindor, 2001	60	NR	NR	NR	NR
Apisarthanarax, 2003	63	Periférico 53%	NR	NR	NR
Bisaccia, 2003	100	NR	16%	NR	NR
Couriel, 2006	61	NR	40%	NR	FK506/MTX 91%
Dignan, 2012	72	Periférico 53%	24%	NR	NR
Dignan, 2014	37	Periférico 100%	NR	NR	NR
Flowers, 2008	68	Periférico 67%	11%	NR	NC
Floss, 2006	68	NR	NR	NR	NR
Greinix, 2011	65	Periférico 72%	7%	NR	NR
Rubegni, 2005	NR	NR	NR	NR	NR
Tsigorotis, 2012	78	Periférico 90%	22%	NR	NR
<b>mTORi</b>					
Johnston, 2005	84	NR	NR	NR	FK506 + MTX
Jedlickova, 2011	47	Periférico 67,6%	14,7%	NR	NR
Jurado 2007	81	Periférico 87%	NR	60%	NR
Lutz 2014	54	NR	NR	NR	CSa + MMF 68%
Mielke 2014	47,5	Periférico 96%	12,5%	NR	CSa + MMF 51%
<b>MMF</b>					
Busca, 2000	46	NR	54%	NR	Cy 46%
Furlong 2009	56	Medula 93%	34%	56%	CSa + MTX 69%
Iida 2011	32	Periférico 58%	68%	30%	NR
Iida 2014	0	Cordão umbilical 50%	59,6%	40%	MMF 61%
Kim 2004	73	Periférico 73%	NR	Bu + Cy 57,7%	NR
Krejci 2005	NR	Periférico 100%	NR	NR	CSa + MTX
Onishi 2006	23	Medula 77%	31%	Bu + AraC 50%	FK506 + MTX 69%
Takami 2006	100	Periférico 100%	NR	Cy + AraC +TBI 60%	CSa + MTX 100%
<b>Legendas:</b> *fonte de célula mais utilizado no estudo, HLA (antígeno leucocitário humano, do inglês <i>human leukocyte antigen</i> ), NR (não reportado), NC (não está claro), Bu (bussulfano), Cy (ciclofosfamida), AraC (citarabina), TBI (irradiação corporal total), FK506 (tacrolimus), MTX (metotrexate), CSa (ciclosporina), MMF (micofenolato mofetil). <b>Notas:</b> apenas os dados de incompatibilidade mais comuns foram reportados.					

*Apêndice XI – Desfechos em DECHc em pacientes refratários à CTC.*

Autor-Ano	Amostra	Desfecho em mortalidade	Desfecho em DECH	Toxicidade ou evento adverso	Qualidade de Vida
<b>FEC</b>					
<b>Alcindor, 2001</b>	10	Mortalidade Em 9 meses: 1 (10%)	Em 9 meses: RP: 7 (70%) NR: 2(20%) Doença estável: 1(10%)	Sepse: 1(10%)	NR
<b>Apisarthanarax, 2003</b>	32	Mortalidade Em 36 meses: 11 (34%)	Em 36 meses: RC: 7(22%) RP: 11 (34%) Taxa de resposta: 18 (56%)	NC	NR
<b>Bisaccia, 2003</b>	6	NR	Em 7.2 meses (range 2-13 meses): Taxa de resposta: 100% Melhora dos sintomas na pele: 66% Redução de prednisona: 2 (33%) Aumento na dose de imunossupressores: 2 (33%)	A ECP foi geralmente bem tolerada. Infecções = 0%	
<b>Couriel, 2006</b>	71	Mortalidade Em 6 meses: 21 (30%) Em 12 meses: 26 (36%) Em 36 meses: 31 (43%) Em 5 anos: 31 (43%)	Em 6 meses (n=44) RC: 5 (11%) RP: 23 (52%)  Em 1 ano: Taxa de resposta (RC/PR) – 83%	NR	NR
<b>Dignan, 2012</b>	82	Sobrevida cumulativa: Em 6 meses: 87% Em 1 ano: 80% Em 2 anos: 76,8% Em 3 anos: 73% 4 a 6 anos: 69%	<b>69/82 pacientes aptos para avaliação após 6 meses</b> Em 6 meses Taxa de resposta = 79% Melhoria dos sintomas =94% Redução no uso de imunossupressores: 100%	Infecção de trato respiratório inferior = 4 (5%)	
<b>Dignan, 2014</b>	38	Mortalidade Em 6 meses: 7%	Em 6 meses: Taxa de resposta = 70%	Infecção: 2 (7%)	NR

*Apêndice XI – Desfechos em DECHc em pacientes refratários à CTC (continuação)*

Autor-Ano	Amostra	Desfecho em mortalidade	Desfecho em DECH	Toxicidade ou evento adverso	Qualidade de Vida
FEC					
<b>Flowers, 2008</b>	95, sendo FEC=48 e terapia padrão =47	Em 12 semanas: FEC=1 vs terapia padrão=3	<p>Em 12 semanas: Melhora em sintomas de pele (TSS) FEC= -15% e terapia padrão= -9%</p> <p>Melhora de sintomas em olhos FEC=30% vs terapia padrão=7%</p> <p>Melhora em região oral FEC=53% vs terapia padrão=27%</p> <p>Melhora de articulações FEC=22% vs terapia padrão=12%</p> <p>Redução de esteroides em 50% FEC=25% vs terapia padrão=13%</p>	<p>Em 12 semanas: Eventos adversos Graves FEC=14 vs terapia padrão=13</p> <p>Infecções (incidência) FEC=53% vs terapia padrão=44%</p> <p>Complicações em cateter FEC=1</p>	Melhora em TSA FEC= +19%, vs terapia padrão= +2,5%
<b>Foss, 2006</b>	25		<p>Em 9 meses: Taxa de resposta - 16 (64%) RC - 0 RP - 16 (64%)</p> <p>Em 9 meses: Redução no uso de esteroides - 11(44%)</p>	NR	NR
<b>Gleix, 2011</b>	29	NR	<p>Em 3 meses: Taxa de resposta - 26%</p> <p>Em 6 meses: Taxa de resposta - 31%</p> <p>Em 3 meses: Redução no uso de esteroides - 17%</p> <p>Em 6 meses: Redução no uso de esteroides - 33%</p>	Infecção - 1 (3%)	NR

*Apêndice XI – Desfechos em DECHc em pacientes refratários à CTC.*

Autor-Ano	Amostra	Desfecho em mortalidade	Desfecho em DECH	Toxicidade ou evento adverso	Qualidade de Vida
<b>FEC</b>					
<b>Rubegni, 2005</b>	32	NR	Em 1128 ciclos de ECP: Taxa de resposta para pele = 84% Melhora de sintomas = 78%	O tratamento foi associado a eventos adversos mínimos como hipotensão leve, e hematomas.	NR
<b>Tsirigotis, 2011</b>	58	Em 36 meses (2–92): Mortalidade = 18 (31%)  Incidência cumulativa de mortalidade = 33.9% (CI 95%, 22.5–51.1%). Sobrevida em 80 meses = 43.8% (CI 95%, 18.4–59.6%).  Mortalidade relacionada a não-resposta:  6 meses - 25% 12 meses - 29% 24 meses - 42% 48 meses 49%  Mortalidade relacionada à resposta: 6 meses - 0% 12 meses - 3,6% 24 meses - 12% 36 meses - 12% 48 meses - 16%	Em 36 meses: Taxa de resposta = 33 (56,8%) Incidência cumulativa de resposta = 65,1% (CI 95%, 53.0–79.8%)	NR	NR

*Apêndice XI – Desfechos em DECHc em pacientes refratários à CTC (continuação)*

Autor-Ano	Amostra	Desfecho em mortalidade	Desfecho em DECH	Toxicidade ou evento adverso	Qualidade de Vida
mTOR					
<b>Johnston, 2005</b>	19	Em 42 meses: Mortalidade = 2 (10%)	Em 42 meses:  16 pacientes estavam aptos para avaliação de resposta (84%)  Taxa de resposta = 15 (93%)	Toxicidade nível 3 ou 4 – 7(37%) Insuficiência renal – 2 (10%) Trombocitopenia – 2 (10%)	NR
<b>Jedlickova, 2011</b>	38	Em 451 dias: Mortalidade - 21%  Em 3 anos Mortalidade - 28%	Mediana de tratamento para monoterapia: 824 dias Mediana de tratamento para terapia combinada: 395 dias RC: 17,6% RP: 58,8% SR:5,9%	Infecções - 41,2% Coagulopatia - 26,5% Trombose - 8,8%	NR
<b>Jurado , 2007</b>	47	Sobrevida:  1 mês = 96% 3 meses = 90% 6 meses = 82% 12 meses = 82% 24 meses = 70% 36 meses = 60% 44 meses = 60%	Em 11,2 semanas:  RC – 18 (28%) RP – 20 (43%)	Disfunção renal – 14 (30%) Microangiopatia trombótica – 3 (6%)	NR
<b>Lutz, 2014</b>	22	Mortalidade Em 390 dias 4 (19%)	<b>Mediana da duração do tratamento – 390 dias</b> 17 pacientes apresentaram melhorias no questionário EQ-5D VAS – 37,5% vs 70% p <0.001  20 pacientes apresentaram um declínio na mediana da escala Lee cGvHD – 28 vs 17 p<0.001	NR	NR



*Apêndice XI – Desfechos em DECHc em pacientes refratários à CTC (continuação)*

Autor-Ano	Amostra	Desfecho em mortalidade	Desfecho em DECH	Toxicidade ou evento adverso	Qualidade de Vida
<b>mTOR</b>					
<b>Mielke 2014</b>	80	Mortalidade Em 3 meses: 2 (3%) Em 6 meses: 2 (3%)	Em 3 Meses: RC = 8(10%) RP = 36 (45%) Resposta mista = 8(10%) Doença estável = 17 (21%) Doença em progressão = 17 (21%)  Em 6 Meses: RC = 10(13%) RP = 31 (39%) Resposta mista = 10(13%) Doença estável = 11 (14%) Doença em progressão = 7 9%)	Infecções- 30 (38%)  Trombocitopenia - 15 (19%)	NR
<b>MMF</b>					
<b>Busca, 2000</b>	15	NR	Em 4 meses  RC – 2 (13%) RC e RP - 5 (33%) RP – 2 (13%) Respostas mínimas – 2(13%) Doença em progressão – 4 (27%)	Toxicidade hepática – 1 (7%) Infecções – 5 (33%)	NR
<b>Furlong, 2009</b>	23	Em 1 ano: Sobrevida = 96% Em 2 anos: Sobrevida = 66,2%  Em 3 anos Sobrevida = 66,2% Em 10 anos Sobrevida = 52%	Pacientes que descontinuaram os tratamentos imunossupressivos:  Em 12 meses – 2 (9%) Em 24 meses – 4(17) Em 36 meses – 6 (26%)	Desconforto gástrico – 4 Neutropenia – 1	NR

*Apêndice XI – Desfechos em DECHc em pacientes refratários à CTC (continuação)*

<b>Autor-Ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Desfecho em mortalidade</b>	<b>Desfecho em DECH</b>	<b>Toxicidade ou evento adverso</b>	<b>Qualidade de Vida</b>
<b>MMF</b>					
<b>Iida, 2011</b>	50	Sobrevida em 3 anos – 41,9% Mortalidade – 4	Em 3 anos: Melhora de sintomas subjetivos = 52%	Infecção – 9 (18%) Neutropenia – 5 (10%) Trombocitopenia – 5(10%)	NR
<b>Iida, 2014</b>	84	Sobrevida em 3 anos – 36,4%	Em 3 anos: Melhoria dos sintomas subjetivos = 56 (69%)	NR	NR
<b>Kim, 2004</b>	13	Em 60 dias Sobrevida =70%  Em 180 dias Sobrevida = 66%  Em 1 ano Sobrevida = 53%  Em 2 anos Sobrevida = 53%  Em 3 anos Sobrevida = 53%	Em 28 dias: RC – 1 (7,7%) RP – 9 (69,2%) Doença estável – 3 (23,1%)	NR	NR
<b>Krejci, 2005</b>	11	Em 6 meses Mortalidade – 2 (19%)	Em 6 meses: RC =3 RP = 4 SR =4	NR	NR
<b>Onishi 2010</b>	11	NC	Em 15 dias: Taxa de resposta = 7 (47%) SR = 4 (27%)	NC	NR
<b>Takami, 2005</b>	5	Em 182 dias: Mortalidade = 0	Em 182 dias: Taxa de resposta = 100% Tempo para apresentar resposta = 50 dias (27-182)	Neutropenia (toxicidade grau 4) = 1 (20%)	NR

\* Terapia combinada de mTOR-I esteroides ou mTOR-I + mmf + steroids ou mTOR-I + esteroides + ECP; RC = Resposta completa; RP = Resposta parcial; SR = Sem resposta

Apêndice XIV– Resultados da meta análise

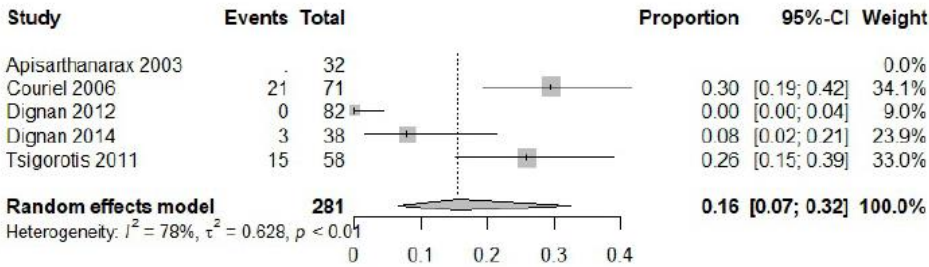
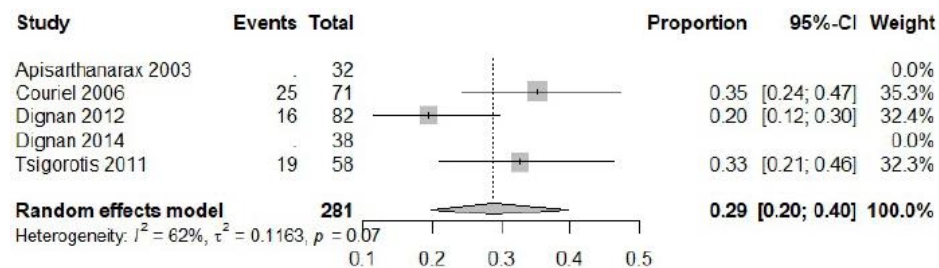
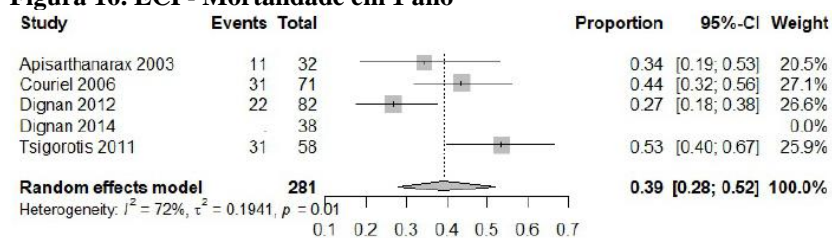


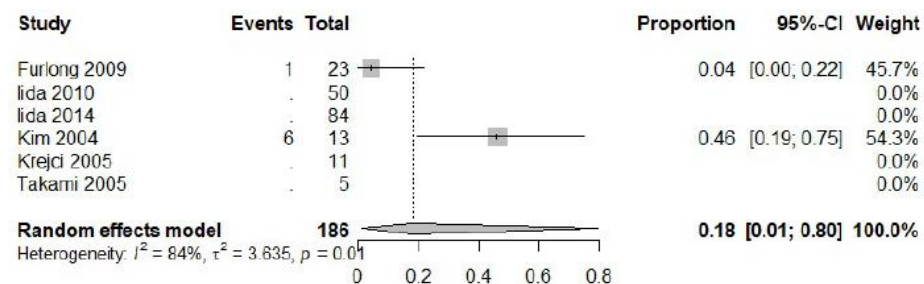
Figura 15. ECP- Mortalidade em 6 meses



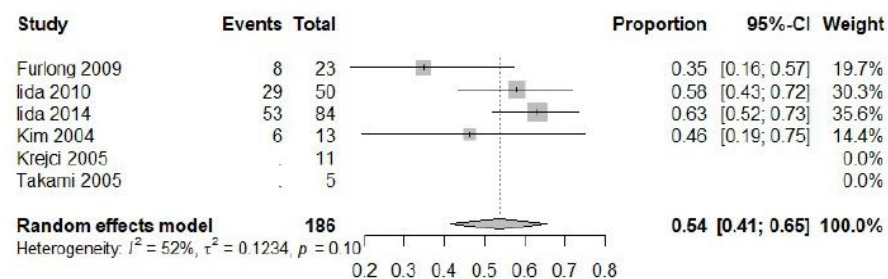
**Figura 16. ECP- Mortalidade em 1 ano**



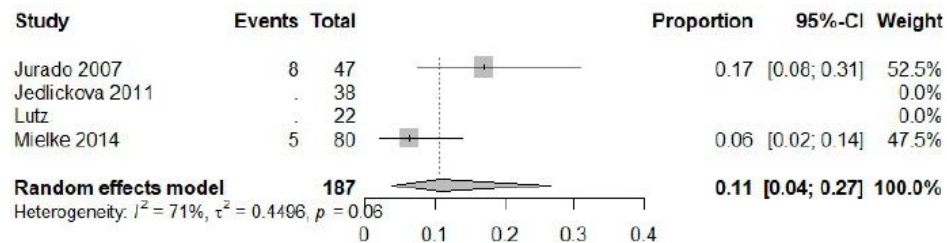
**Figura 17. FEC- Mortalidade em 3 anos**



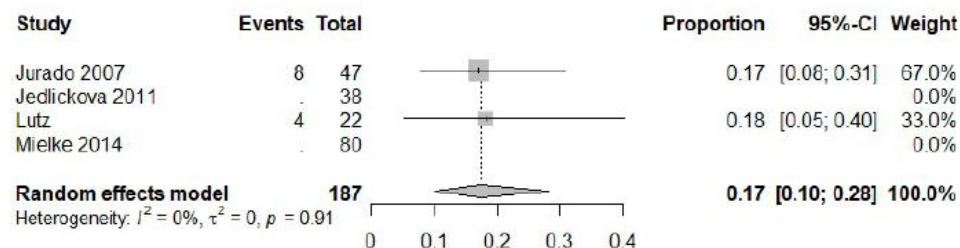
**Figura 18. MMF – Mortalidade em 1 ano**



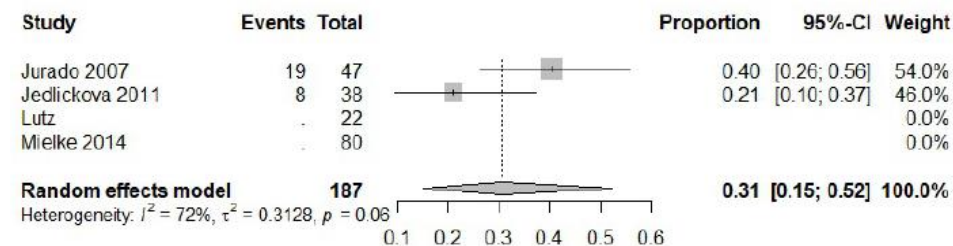
**Figura 19. MMF – Mortalidade em 3 anos**



**Figura 20. mTORi – Mortalidade em 6 meses**



**Figura 21. mTORi – Mortalidade em 1 ano**



**Figura 22. mTORi – Mortalidade em 3 anos**

## **10 Análises adicionais**

---

Essa seção pós-apêndice contém análises para o período pós-aprovação e publicação do PCDT no SUS, onde basiliximabe passará a ser opção para terapia de segunda linha em DECHa; e rituximabe e imatinibe para DECHc.

No mundo, essas terapias são conhecidamente opções para DECHa e DECHc. Sabendo disso, a MAPES preparou as análises em caso de necessidade de comparar FEC e essas terapias.

**Tabela A. Características gerais dos estudos primários incluídos sobre basiliximabe em DECHa refratária.**

Autor, Ano	País	Tipo de Estudo	Amostra Total	Doença de Base Principal	Sexo, feminino	Faixa etária maioritária	Idade*
Chakupurakal 2015	Alemanha	Prospectivo, braço único	14	LMA 8 (57%)	7 (50%)	Adultos	41 (20-69)
Funke 2016	Brasil	Retrospectivo, braço único	34	LMA, LMC e Anemia de Fanconi 27 (78%)	13 (38%)	Crianças	13 (2-38)
Massenkeil 2002	Alemanha	Retrospectivo, braço único	17	LLA 4 (24%)	6 (35%)	Adultos	39 (23-50)
Nadeau 2015	EUA	Retrospectivo, braço único (basiliximabe + infliximabe)	21	LLA 10 (48%)	9 (43%)	Adultos	57 (20-71)
Schmidt-Hieber 2005	Alemanha	Ensaio clínico fase 2 (braço único)	23	LMA 8 (35%)	10 (43%)	Adultos	51 (31-63)
Wang 2011	China	Pacientes consecutivos, estudo retrospectivo	53	LLA 20 (38%)	22 (42%)	Adultos	25 (8-52)

Notas: doença maligna avançada é definida pelo autor como leucemia mieloide crônica em fase crônica, SMD, mieloma múltiplo, leucemia aguda em remissão, entre outros.

Legendas: CTC (corticosteroide), ECR (ensaio clínico randomizado), DECHa (doença do enxerto contra o hospedeiro aguda), LMC (leucemia mielóide aguda), LLA (leucemia linfóide aguda), NR (não reportado). \*(idade, expressa em mediana ou média ponderada, mínimo e máximo).



**Tabela B. Desfechos relacionados à basiliximabe em pacientes com DECHa refratários a corticoides.**

Autor-Ano	Amostra	Desfecho em mortalidade	Desfecho em DECHa	Toxicidade ou evento adverso	Qualidade de Vida
Chakupurakal 2015	14	Mortalidade 4~6 semanas: 6 (43%)	Entre 4 a 6 semanas: RC: 7 (50%)	Morte por infecção: 4 (29%)	NR
Funke 2016	34	Mortalidade Em 196 dias: 25 (74%) Em 1 ano: 20 (60%) Em 5 anos: 27 (80%)	Em 196 dias de follow up (mediana): RC: 11(32%) RP: 17 (50%)	Infecção Bactéria 8 (35%) Fungo 6 (26%) Vírus 4 (17%)	NR
Massenkeil 2002	17	Mortalidade Em 157 dias: 8 (47%)	Em 157 dias de follow up (mediana) RC: 9 (53%) RP: 3 (17%)	Infecção Viral: 5 (29%)	NR
Nadeau 2015	21	Mortalidade Em 1036 dias: 16 (76%)	Em 1036 dias de follow up (mediana) RC: 9 (43%) RP: 7 (33%)	Infecção 11 (52%)	NR
Schmidt-Hieber 2005	23	Mortalidade Em 144 dias de follow up: 23 (52%)	Em 144 dias de follow up (mediana) RC:4 (17%) RP: 15 (71%)	Infecção 15 (65%)	NR
Wang 2011	53	Mortalidade Em 6 meses: 25 (47%) Em 3 anos: 27 (51%)	Em 16 meses de follow up (mediana) RC:37 (70%)	Infecção 39 (73%)	NR
Legendas: RC (resposta completa), RP (resposta parcial), NR (não reportado).					

**Figura A. Análise econômica com dados sobre DECHa refratária e basiliximabe.**

Results, Base Case and ICER			
ECP vs Etanercept		Cost	% of infection
ECP	R\$	54,032	0.02
Etanercept	R\$	21,181	0.47
Incremental value	R\$	32,851	0.45
ICER (R\$/infection avoided)	R\$	73,003	

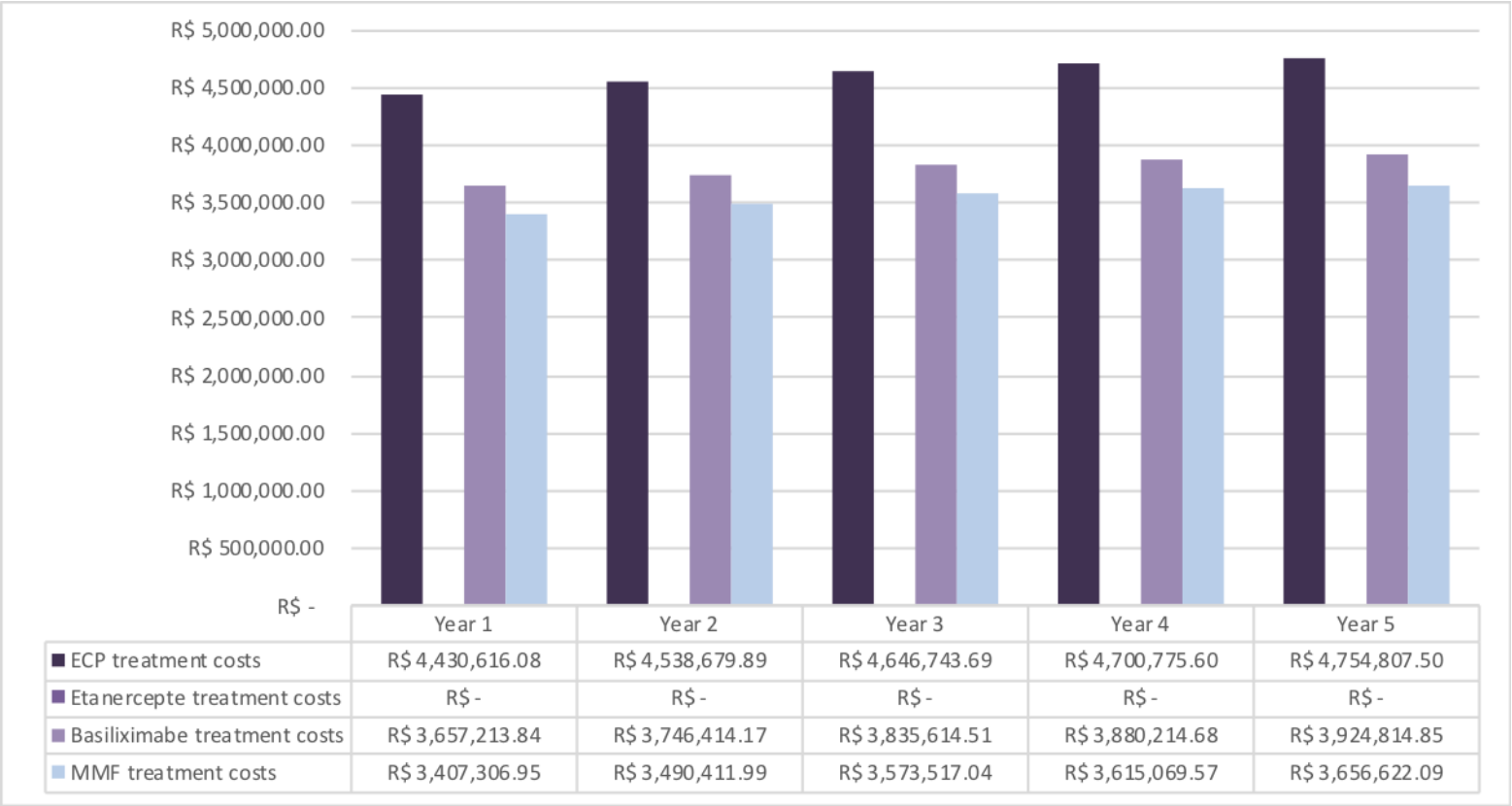
ECP vs MMF		Cost	% of infection
ECP	R\$	54,032	0.02
MMF	R\$	41,553	0.44
Incremental value	R\$	12,479	0.42
ICER (R\$/infection avoided)	R\$	29,713	

ECP vs Basiliximab			
		Cost	% of infection
ECP	R\$	54,032	0.02
Basiliximab	R\$	44,600	0.53
Incremental value	R\$	9,432	0.51
ICER (R\$/infection avoided)	R\$	18,515	

  
Sensitivity Analysis (Projecting Scenarios)			
Number of Infection / 30 days		Insert 1, 2 or 3	
Default (conservative) = 1 case		1.00	
More infections = 3 cases			
Acceptable Variation = 1 case			
Use of MMF serum dosage		Insert 0 or 1	
Yes =1 (Default)		-	
No = 0 (Conservative)			
ECP has more doses		Insert 5 to 7	
Default (acceptable) doses = 5		5.00	
Overestimated = 7 doses (all OR and non-OR) receive 7 doses			

**Figura B. Impacto Orçamentário com dados sobre DECHa refratária e basiliximabe.**



**Figura C. Impacto Orçamentário com dados sobre DECHa refratária e basiliximabe (cont.)**

Current Scenario					
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Population	82	84	86	87	88
Intervention					
ECP	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
MMF	R\$ 361,378.35	R\$ 370,192.45	R\$ 379,006.56	R\$ 383,413.61	R\$ 387,820.67
Etanercept	R\$ 202,361.96	R\$ 207,297.61	R\$ 212,233.27	R\$ 214,701.10	R\$ 217,168.93
Basiliximab	R\$ 375,666.13	R\$ 384,828.72	R\$ 393,991.31	R\$ 398,572.60	R\$ 403,153.90
TOTAL	R\$ 939,406.44	R\$ 962,318.79	R\$ 985,231.14	R\$ 996,687.32	R\$ 1,008,143.49

New Scenário					
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Population	82	84	86	87	88
Intervention					
ECP	R\$ 118,937.79	R\$ 182,758.07	R\$ 249,479.27	R\$ 315,475.24	R\$ 382,921.67
MMF	R\$ 309,752.87	R\$ 296,153.96	R\$ 270,718.97	R\$ 241,002.84	R\$ 210,531.22
Etanercept	R\$ 202,361.96	R\$ 207,297.61	R\$ 212,233.27	R\$ 214,701.10	R\$ 217,168.93
Basiliximab	R\$ 321,999.54	R\$ 296,867.87	R\$ 281,422.36	R\$ 261,919.14	R\$ 241,892.34
TOTAL	R\$ 953,052.16	R\$ 983,077.52	R\$ 1,013,853.88	R\$ 1,033,098.33	R\$ 1,052,514.16

Budget Impact Analysis					
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Population	82	84	86	87	88
Budget Impact Analysis	R\$ 13,645.72	R\$ 20,758.73	R\$ 28,622.74	R\$ 36,411.01	R\$ 44,370.67

**Tabela C. Características gerais dos estudos primários incluídos sobre rituximabe e imatinibe em DECHc refratária.**

Autor, Ano	País	Tipo de Estudo	Amostra Total	Doença de Base Principal	Sexo, feminino	Faixa etária maioritária	Idade*
Imatinibe							
Magro, 2009	França	Retrospectivo	14	CML/MDS (21%/21%)	6 (43%)	Adultos	39 (4 - 59)
Olivieri, 2013	Italia	Prospectivo	40	MM (20%)	12 (32%)	Adultos	48 (28-73)
Olivieri, 2009	Itália	Estudo piloto	19	LMA (31,5%)	9 (47%)	Adultos	29 (10 - 62)
Rituximabe							
Canninga-van Dijk, 2004	Holanda	Prospectivo	6	LMC/MM (33%/33%)	1 (17%)	Adultos	35,5 (17-50)
Cutler, 2006	EUA	Prospectivo	21	NR	11 (52%)	Adultos	42 (21-62)
Kim, 2010	Coréia do Sul	Prospectivo	37	LMA (46%)	17 (46%)	Adultos	29 (8-57)
Ratanatharathorn, 2003	EUA	Retrospectivo	8	LMC/MDS (25%/25%)	2 (25%)	Adultos	42 (28/58)
Teshima, 2009	Japão	Prospectivo	7	LMA 3 (43%)	2 (28,5%)	Adultos	48 (24-55)
Von Bonin, 2008	Alemanha	Prospectivo	13	LMA (54%)	8 (61%)	Adultos	60 (40-67)
Zaja, 2007	Itália	Prospectivo	38	LMA (34%)	18 (47%)	Adultos	48 (22-61)

**Tabela D. Desfechos clínicos dos estudos primários incluídos sobre rituximabe e imatinibe em DECHc refratária.**

Autor-Ano	DECH aguda ou crônica	Intervenções e "n" do estudo em ITT	Desfecho em mortalidade	Desfecho em DECH	Toxicidade ou evento adverso	Qualidade de Vida
<b>Imatinibe</b>						
Magro, 2009	Crônica	14	Em 56 meses: Mortalidade: 1 (7%)	Em 11.6 meses: Taxa de resposta: 7 (50%) RP: 5(36%)	NC	
Olivieri, 2013	Crônica	40	Mortalidade: Em 6 meses: 8% Em 12 meses: 13% Em 24 meses: 20% Em 36 meses: 28%	Em 6 meses: RP: 14 (35%) Resposta mínima: 4(10%) Redução no uso de esteróides: 46%	Infecção: 12 (30%) Anemia: 64% Neutropenia :15% Trobocitopenia (10%)	
Olivieri, 2009	Crônica	19	Mortalidade: Em 6 meses: 0% Em 12 meses: 11% Em 20 meses: 16%	Em 3 meses: RC: 1(5%) RP: 11 (58%) SR: 4 (21%) Resposta mínima: 1 (5%) Resposta mista: 1 (5%)  Em 6 meses: RC: 7 (37%) RP: 8 (42%) SR: 3 (16%) Resposta mínima: 1 (5%)	Infecção: 3(16%)	
<b>Rituximabe</b>						
Canninga-van Dijk, 2004	Crônica	6	NR	Em 4 semanas: Taxa de resposta: 4 (66%)	NR	
Cutler, 2006	Crônica	21	NR	20 pacientes analisados Em 12 meses: Taxa de resposta: 14 (70%) RC: 2 (10%)  Redução do uso de prednisona em 12 meses (n=19): Descontinuado: 4 (21%) Redução de 50% ou mais: 13 (68%)	Efeitos adversos grau 3 ou 4: 9 (43%)	
Kim, 2010	Crônica	37	Mortalidade: Em 6 meses: 5 (13,5%) Em 12 meses: Mortalidade: 10 (27%)	Em 12 meses: RC: 4 (10,8%) RP: 17 (46%) Redução do uso de esteroides: 21 (56,7%)	Infecção: 3 (8%)	
Teshima, 2009	Crônica	7	Em 30 meses:	Em 12 meses:	Infecção bacteriana grau 3: 1	

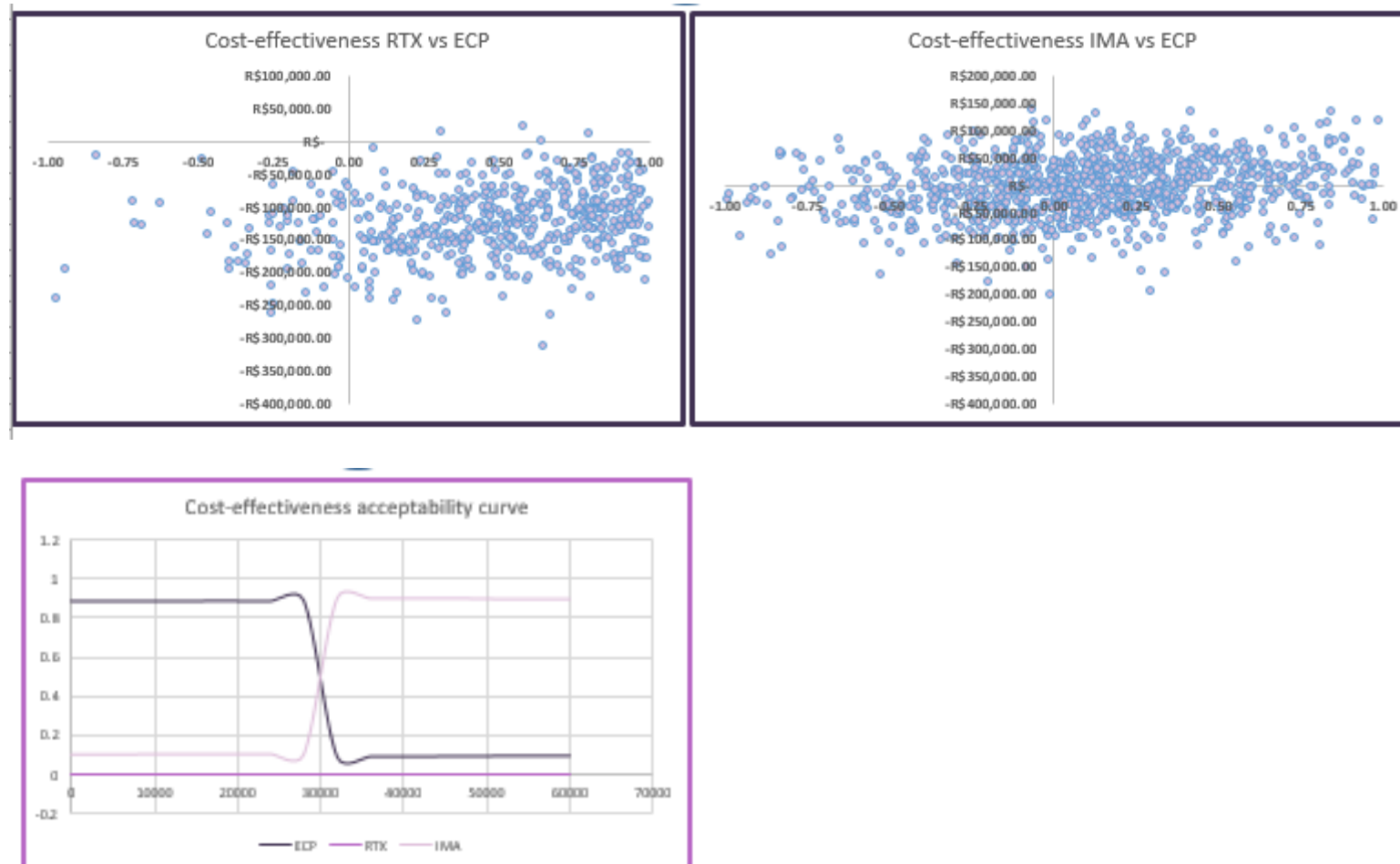
			Mortalidade: 2 (28,5%)	RP: 3 (43%) Doença estável: 3 (43%) Doença em progressão: 1 (14%) Redução no uso de esteroides: 4 (57%)	(14%) Infecção viral grau 2: 1 (14%)
Von Bonin, 2008	Crônica	13	Em 751 dias: Mortalidade: 1 (7%)	Em 751 dias: Taxa de resposta: 9 (69%) RC: 3 (23%) RP: 2 (15%)	Infecção: 2(15%)
Zaja, 2007	Crônica	38	Em 11 meses: Mortalidade: 8 (21%)	Em 11 meses: Taxa de resposta: 65% RC: 10%	Infecção: 4 (10,5%)
			Em 2 anos: Mortalidade: 24%		

**Figura C. Avaliação econômica sobre DECHc refratária com dados sobre imatinibe e rituximabe.**





**Figura D. Avaliação econômica (análise de sensibilidade probabilística) sobre DECHc refratária com dados sobre imatinibe e rituximabe.**



**Figura E. Avaliação econômica (análise de sensibilidade determinística) sobre DECHc refratária com dados sobre imatinibe e rituximabe.**

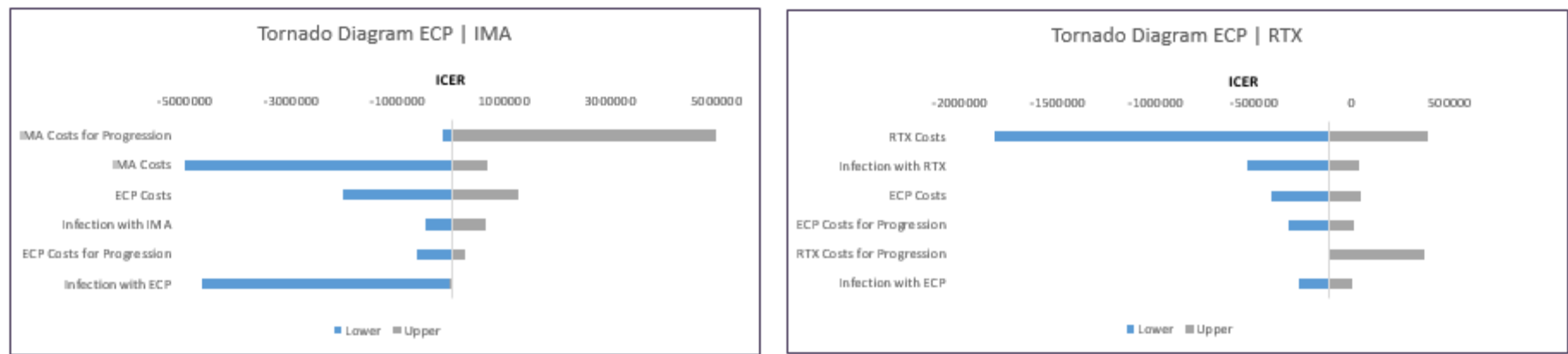
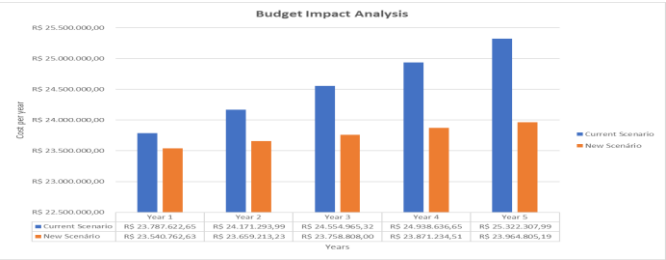


Figura F. Impacto orçamentário sobre DECHc refratária com dados sobre imatinibe e rituximabe.



Current Scenario					
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Population	62	63	64	65	66
Intervention					
ECP	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
MMF	R\$ 11.434.917,37	R\$ 11.599.038,04	R\$ 11.783.140,51	R\$ 11.967.252,08	R\$ 12.151.363,65
mTOR	R\$ 9.947.897,03	R\$ 10.108.346,98	R\$ 10.268.796,93	R\$ 10.429.246,88	R\$ 10.589.696,83
Rituximab	R\$ 1.374.656,62	R\$ 1.396.828,51	R\$ 1.419.000,39	R\$ 1.441.172,27	R\$ 1.463.344,15
Imatinib	R\$ 1.050.151,64	R\$ 1.067.089,57	R\$ 1.084.027,50	R\$ 1.100.965,43	R\$ 1.117.903,35
TOTAL	R\$ 23.787.622,65	R\$ 24.171.293,99	R\$ 24.554.965,32	R\$ 24.938.636,65	R\$ 25.322.307,99

New Scenario					
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Population	62	63	64	65	66
Intervention					
ECP	R\$ 2.126.786,02	R\$ 4.322.178,04	R\$ 6.586.176,06	R\$ 8.918.780,08	R\$ 11.319.990,10
MMF	R\$ 10.146.593,21	R\$ 9.279.223,15	R\$ 8.640.969,71	R\$ 7.846.290,18	R\$ 6.880.727,28
mTOR	R\$ 8.842.575,13	R\$ 8.086.677,58	R\$ 7.530.451,08	R\$ 6.489.309,17	R\$ 5.647.838,31
Rituximab	R\$ 1.374.656,62	R\$ 1.117.462,80	R\$ 567.600,15	R\$ 576.468,91	R\$ 292.668,83
Imatinib	R\$ 1.050.151,64	R\$ 853.671,65	R\$ 433.611,00	R\$ 440.386,17	R\$ 223.580,67
TOTAL	R\$ 23.540.762,63	R\$ 23.659.213,23	R\$ 23.758.808,00	R\$ 23.871.234,51	R\$ 23.964.805,19

Budget Impact Analysis					
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Population	62	63	64	65	66
Budget Impact Analysis	-R\$ 246.860,03	-R\$ 512.080,76	-R\$ 796.157,32	-R\$ 1.067.402,15	-R\$ 1.357.502,80