

Brasília, DF | setembro de 2026

## Relatório de Recomendação

### PROCEDIMENTO

**Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) de doador não aparentado para Linfoma de Hodgkin**

2026 Ministério da Saúde.

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

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

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

DIVISÃO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER  
DATS/INCA

Ana Paula Rodrigues Siqueira

Bruna Medeiros Gonçalves de Veras

Isabel Cristina de Almeida Santiago

Laura Augusta Barufaldi

Roberto Carlos Lyra da Silva

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

#### **Revisão**

Yara Andrade Marques – CGATS/DGITS/ SCTIE/MS

Ágatha da Silva Ferreira – CGATS/DGITS/ SCTIE/MS

Nayara Castelano Brito – CGATS/DGITS/ SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/ SCTIE/MS

#### **Perspectiva do Paciente**

Maisa Gomes da Silva Pardo - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

#### **Coordenação**

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

#### **Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/ SCTIE /MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/ SCTIE/MS

## Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: (i) Medicamentos, (ii) Produtos e Procedimentos e (iii) Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, à alteração ou à exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e às demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias corridos, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do(a) Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1:</b> Risco estimado de HL por 100 mil habitantes em mulheres e homens por Regiões do Brasil.....                                        | 16 |
| <b>Tabela 2:</b> Utilidades agregadas para o modelo de Markov (Brasil – Swinburn et al., 2014).....                                                 | 55 |
| <b>Tabela 3:</b> Probabilidades aplicadas ao modelo. ....                                                                                           | 57 |
| <b>Tabela 4:</b> Variáveis consideradas na análise de sensibilidade determinística. ....                                                            | 59 |
| <b>Tabela 5:</b> Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal de trinta anos para a análise. ....                                               | 60 |
| <b>Tabela 6:</b> Cálculo da população elegível para o transplante alogênico de células troco de doador não aparentado – método epidemiológico. .... | 66 |
| <b>Tabela 7:</b> População elegível para o transplante alogênico de células-tronco de doador não aparentado – método epidemiológico. ....           | 67 |
| <b>Tabela 8:</b> Custos das intervenções analisadas.....                                                                                            | 67 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1:</b> Ficha com a descrição técnica do TCTH alogênico de doador não aparentado já incorporado para pacientes com Linfoma não-Hodgkin no SUS. ....                              | 22 |
| <b>Quadro 2:</b> Preço por procedimento segundo a tabela SIGTAP .....                                                                                                                     | 24 |
| <b>Quadro 3:</b> Pergunta PICOT. ....                                                                                                                                                     | 25 |
| <b>Quadro 4:</b> Estratégias de busca nas plataformas consultadas.....                                                                                                                    | 27 |
| <b>Quadro 5:</b> Características dos principais estudos incluídos. ....                                                                                                                   | 30 |
| <b>Quadro 6:</b> Características dos estudos incluídos em caráter complementar. ....                                                                                                      | 31 |
| <b>Quadro 7:</b> Avaliação do Risco de Viés com a ferramenta ROBINS-I dos estudos observacionais incluídos no PTC. ....                                                                   | 40 |
| <b>Quadro 8:</b> Avaliação da certeza do conjunto das evidências, utilizando o GRADE.....                                                                                                 | 44 |
| <b>Quadro 9:</b> Principais características do modelo de custo-utilidade do TCTH MUD para linfoma de Hodgkin .....                                                                        | 47 |
| <b>Quadro 10:</b> Custos da quimioterapia e do transplante utilizados no modelo. ....                                                                                                     | 54 |
| <b>Quadro 11:</b> Relatório do custo-efetividade incremental das 10.000 Simulações de Monte Carlo.....                                                                                    | 62 |
| <b>Quadro 12:</b> Características da análise de impacto orçamentário. ....                                                                                                                | 63 |
| <b>Quadro 13:</b> Análise de impacto orçamentário da incorporação da tecnologia considerando cenário atual, novo cenário e impacto incremental acumulado no horizonte de cinco anos. .... | 68 |
| <b>Quadro 14:</b> Impacto orçamentário considerando população elegível aumentada em 50% com crescimento de 2% a cada ano e <i>market share</i> de 35, 45, 55, 65 e 80%.....               | 68 |
| <b>Quadro 15:</b> Cenário de ressarcimento do TCTH considerando participação de mercado progressiva. ....                                                                                 | 69 |
| <b>Quadro 16:</b> Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho Sobrevida Global. ....                                                                                      | 80 |
| <b>Quadro 17:</b> Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho Sobrevida Livre de Progressão. ....                                                                         | 82 |
| <b>Quadro 18:</b> Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho GVHD. ....                                                                                                  | 83 |
| <b>Quadro 19:</b> Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho TRM .....                                                                                                   | 85 |
| <b>Quadro 20:</b> Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho NRM.....                                                                                                    | 86 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1:</b> Taxa de hospitalização no SUS por Linfoma de Hodgkin por 100 mil habitantes por faixa etária (2016-2024) ...  | 17 |
| <b>Figura 2:</b> Coeficiente de Mortalidade por Linfoma de Hodgkin por 100 mil habitantes por faixa etária (2016 a 2023)*. ... | 17 |
| <b>Figura 3:</b> Esquema representativo do Protocolo de tratamento do Linfoma de Hodgkin no SUS.....                           | 20 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 4:</b> Fluxograma de identificação e seleção dos estudos .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 29 |
| <b>Figura 5:</b> Modelo híbrido de árvore de decisão seguido de Markov elaborado para análise de custo-utilidade do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado para pacientes com linfoma de Hodgkin, apresentando doença refratária, recidiva ou quimiossensível..... | 50 |
| <b>Figura 6:</b> Análise de sensibilidade determinística para a análise da ampliação do uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado....                                                                                                                          | 61 |
| <b>Figura 7:</b> Análise de sensibilidade probabilística para a análise da ampliação do uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado....                                                                                                                          | 62 |
| <b>Figura 8:</b> Representação esquemática dos cenários comparados na análise de impacto orçamentário da incorporação do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de doador não aparentado (MUD) no SUS. ....                                                                                                                                                 | 63 |

## SUMÁRIO

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 1. APRESENTAÇÃO .....                                                | 11 |
| 2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE .....                        | 11 |
| 3. RESUMO EXECUTIVO .....                                            | 12 |
| 4. INTRODUÇÃO .....                                                  | 15 |
| 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde .....   | 15 |
| 4.2 Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde ..... | 18 |
| 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....                                  | 21 |
| 5.1 Características Gerais.....                                      | 21 |
| 5.2 Preço proposto para a incorporação .....                         | 24 |
| 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....                                         | 24 |
| 6.1 Busca e seleção de estudos realizada .....                       | 24 |
| 6.2 Critérios de elegibilidade .....                                 | 25 |
| 6.3 Fontes de informações e estratégias de busca.....                | 26 |
| 6.4 Seleção de estudos .....                                         | 27 |
| 6.5 Extração de dados.....                                           | 28 |
| 6.6 Síntese dos dados .....                                          | 28 |
| 7. SÍNTESE DOS RESULTADOS .....                                      | 35 |
| 7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....                           | 35 |
| 7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....                          | 37 |
| 8.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....             | 38 |
| 8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....                         | 39 |
| 8.1 Risco de viés dos estudos selecionados.....                      | 39 |
| 9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA .....                           | 42 |
| 10. LIMITAÇÕES .....                                                 | 46 |
| 11. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....                                      | 47 |
| 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                                       | 69 |
| 13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....                     | 69 |
| 14. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....                                    | 70 |
| 15. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....                             | 70 |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| 16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....                       | 72 |
| 17. REFERÊNCIAS .....                                             | 73 |
| APÊNDICE A - Estudos Excluídos e respectivas justificativas ..... | 78 |
| APENDICE B – Resultados dos estudos primários por desfecho.....   | 80 |

Relatório preliminar

## Siglas

|           |                                                                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABVD      | Doxorrubicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina                                               |
| AIH       | Autorização de Internação Hospitalar                                                                 |
| ACU       | Análise de Custo-Utilidade                                                                           |
| allo-TCTH | Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas                                              |
| APAC      | Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade                                                    |
| BEACOPP   | Bleomicina, Etoposídeo, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisnona, G-CSF |
| BV        | Brentuximabe Vedotina                                                                                |
| CGSNT     | Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes                                                |
| CIHDOTT   | Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes                            |
| DAET      | Departamento de Atenção Especializada e Temática                                                     |
| DATS      | Divisão de Avaliação de Tecnologias em Saúde                                                         |
| DGITS     | Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde                                        |
| DHAP      | Dexametasona, Citarabina e Cisplatina                                                                |
| EBV       | Vírus Epstein-Barr                                                                                   |
| G-CSF     | Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos                                                        |
| GM        | Gabinete do Ministro                                                                                 |
| GVHDa     | Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda                                                          |
| GVHDc     | Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica                                                        |
| HL        | Linfoma de Hodgkin                                                                                   |
| HL R/R    | Linfoma de Hodgkin Recidivado ou Refratário                                                          |
| HLA       | Antígenos Leucocitários Humanos                                                                      |
| HLA-h     | Antígenos Leucocitários Humanos haploidênticos                                                       |
| HLC       | Linfoma de Hodgkin Clássico                                                                          |
| IBGE      | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                                                      |
| IC        | Intervalo de Confiança                                                                               |
| ICE       | Ifosfamida, Carboplatina e Etoposídeo                                                                |
| INCA      | Instituto Nacional de Câncer                                                                         |
| IPS       | Escore Prognóstico Internacional                                                                     |
| LDGC B    | Linfoma Difuso de Grandes Células B                                                                  |
| MRD       | Doador aparentado                                                                                    |
| MS        | Ministério da Saúde                                                                                  |
| MUD       | Doadores não aparentados                                                                             |
| NLPHL     | Linfoma de Hodgkin de Predomínio Nodular Linfocitário                                                |
| NRM       | Mortalidade não relacionada a recidiva                                                               |
| OS        | Sobrevida Global                                                                                     |
| PCDT      | Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas                                                        |
| PET-CT    | Tomografia por Emissão de Pósitrons com Tomografia Computadorizada                                   |
| PFS       | Sobrevida Livre de Progressão                                                                        |
| PSA       | <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>                                                            |
| PTC       | Parecer Técnico Científico                                                                           |
| QALY      | Ano de vida ajustado pela qualidade                                                                  |
| QT        | Quimioterapia                                                                                        |
| RCUI      | Razão de custo-utilidade incremental                                                                 |
| REREME    | Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoiéticos                |
| RS        | <i>Reed-Stenberg</i>                                                                                 |
| SAES      | Secretaria de Atenção Especializada em Saúde                                                         |

|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| SCTIE   | Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde |
| SIH     | Sistema de Informações Hospitalares                   |
| SNT     | Sistema Nacional de Transplantes                      |
| SUS     | Sistema Único de Saúde                                |
| T/HRBCL | Linfoma B Rico em células T/Histiócitos               |
| TCTH    | Transplante de células-tronco hematopoiéticas         |
| TRM     | mortalidade relacionada ao transplante                |

Relatório preliminar

## 1. APRESENTAÇÃO

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) refere-se à análise das evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) de doador não aparentado para linfoma de Hodgkin (HL), objetivando subsidiar a análise de ampliação de uso desse procedimento no Sistema Único de Saúde (SUS).

Trata-se de uma solicitação realizada pela Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes, do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde do Ministério da Saúde (CGSNT/DAET/SAES/MS) ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Este PTC foi elaborado pela Divisão de Avaliação de Tecnologias em Saúde (DATS) do Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde (INCA/MS).

## 2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) de doador não aparentado.

**Indicação:** Pacientes com Doença de Hodgkin, sem restrição de idade, apresentando doença refratária, recidiva ou quimiossensibilidade.

**Demandante:** Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – Ministério da Saúde

**Introdução:** A Doença de Hodgkin (ou Linfoma de Hodgkin - HL) é uma neoplasia linfoproliferativa definida pela multiplicação clonal de células com padrão morfológico e imunofenotípico peculiar, conhecidas como células de Reed-Sternberg, derivadas da transformação maligna de linfócitos B do centro germinativo. A biópsia do linfonodo é o padrão-ouro para o diagnóstico da doença. A quimioterapia, associada ou não a outras modalidades terapêuticas como o uso de conjugados anticorpo-fármaco, imunoterapia, radioterapia e transplante de medula óssea, é o tratamento que, na maioria dos casos, pode ser curativo. A probabilidade de sucesso com o tratamento de primeira linha é alta. Porém, cerca de 10% dos pacientes com HL desenvolvem doença refratária, não respondendo a quimioterapia ou apresentando progressão da doença dentro de 90 dias após o término do tratamento ou apresentam recidiva, com o seu reaparecimento no local anterior da doença, ou em novos locais após resposta completa ao tratamento inicial. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que, no Brasil, o número de novos casos de HL, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 3.080 casos, o que corresponde a um risco estimado de 1,41 por 100 mil habitantes, sendo 1.500 casos em homens e 1.580 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 1,40 caso novo a cada 100 mil homens e 1,41 a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o HL ocupa a 20ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes.

**Pergunta:** Para pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (HL R/R), sem restrição de idade, inclusive pré-transplantados, ou que apresentaram quimiossensibilidade, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de doadores não aparentados é uma alternativa terapêutica curativa eficaz, efetiva e segura, comparada à quimioterapia paliativa?

**Evidências clínicas:** Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline, via PubMed, Embase e Cochrane Library. Foram incluídos oito estudos observacionais, dois ensaios clínicos não randomizados e uma revisão sistemática sem metanálise. Nenhum estudo fez comparação entre o transplante alogênico e a quimioterapia paliativa entre diferentes tipos de doadores, comparando basicamente os regimes de condicionamento ou origem das células em transplantes. Um único estudo fez comparação entre o transplante alogênico e a quimioterapia, porém não apresentou resultados por tipo de doador. Todos os estudos incluídos avaliaram a sobrevida global (OS) para diferentes tempos de seguimento, entre 12 e 80 meses, variando entre 56% e 71% em 12 meses (dois estudos) e 48% em 80 meses (um estudo), sem diferenças estatisticamente significativas entre tipos de doadores (quatro estudos) e entre allo-TCTH e quimioterapia (um estudo). Cinco estudos reportaram resultados para o desfecho sobrevida livre de progressão (PFS) em 24 meses variando de 20% a 41%. Um estudo identificou uma diferença estatisticamente significativa no grupo HLA-h em relação a doador aparentado (MRD). Seis estudos avaliaram a mortalidade não relacionada a recidiva (NRM) e um estudo identificou NRM significativamente maior em doadores não aparentados (MUD) compatíveis do que em doadores aparentados compatíveis ( $p=0,0206$ , MUD = 34,1% e MRD = 7,2%) em 24 meses. Cinco estudos relataram mortalidade relacionada ao transplante (TRM). Nenhum estudo identificou diferenças significativas em relação ao tipo de doador. A incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (GVHDA) graus II e IV em 100 dias variou entre 16% até 60%. Já a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (GVHDC) em 24 meses variou de 19% a 73%, sendo a maior entre os doadores não aparentados compatíveis do que nos aparentados compatíveis (um estudo). A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos avaliados.

**Análise econômica:** A análise de custo-utilidade foi conduzida por meio de um modelo econômico híbrido composto por uma árvore de decisão para representar eventos precoces até 100 dias pós-tratamento e um modelo de Markov com ciclos mensais e horizonte temporal de 30 anos. O transplante alogênico com doador não aparentado apresentou efetividade incremental de 2,57 anos de vida ajustados por qualidade - QALY (3,64 vs 1,07) e custo incremental de R\$ 403.105,56 (R\$ 418.620,95 vs R\$ 15.515,39) quando comparado com quimioterapia paliativa. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 157.106,56/QALY. As análises de sensibilidade indicaram que os resultados são particularmente sensíveis às probabilidades de manutenção de doença controlada após o transplante, à mortalidade precoce relacionada ao procedimento e aos custos e desutilidades associados à GVHD crônica. A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que somente em 4,5% das simulações o transplante alo-TCTH MUD foi custo-efetivo quando comparado a quimioterapia, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00.

**Análise de Impacto Orçamentário:** Considerando a progressiva ampliação do Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) com doador não aparentado (*market share* de 30% a 70%), observou-se incremento orçamentário crescente ao longo do horizonte temporal, variando de R\$ 358.506,14 no primeiro ano para R\$ 941.078,63 no quinto ano, totalizando impacto acumulado de R\$ 3.174.273,15 em cinco anos.

**Considerações finais:** As evidências identificadas e analisadas foram classificadas com certeza da evidência muito baixa. Os estudos não compararam o transplante alogênico com a quimioterapia paliativa. Alguns compararam secundariamente nas análises de subgrupos, apenas os tipos de doadores, que, de um modo geral, não demonstraram diferença nos desfechos. Não foram encontrados estudos que compararam o allo-TCTH não aparentado com altas doses de quimioterapia seguida de TCTH autólogo e não há estudos em indivíduos com mais de 75 anos de idade. A ampliação da indicação do Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) de doador não aparentado para pessoas de todas as faixas etárias com Doença de Hodgkin apresentando doença refratária, recidivada ou quimiossensibilidade no SUS requer uma análise criteriosa, considerando não apenas sua eficácia e segurança para os desfechos analisados, mas também a qualidade das evidências que sustentam essa conclusão. Considerando as evidências disponíveis, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador não aparentado, embora associado a benefícios clínicos relevantes em termos de sobrevida, não se mostrou custo-efetivo em comparação com a quimioterapia não curativa no cenário analisado, à luz dos limiares de disposição a pagar usualmente adotados no SUS. A eventual decisão de incorporação deve ponderar os ganhos clínicos observados frente ao impacto orçamentário e às incertezas remanescentes.

**Monitoramento do horizonte temporal:** Não foram identificadas tecnologias no horizonte para compor o esquema terapêutico de pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, inclusive previamente submetidos a transplante, ou com doença quimiossensível.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 71/2025 esteve aberta durante o período de 15 a 25 de agosto de 2025 recebeu 5 inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não se enquadravam para a participação na Perspectiva do Paciente. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, porém não identificou um participante. Assim, não houve participação.

**Discussão do Comitê na deliberação inicial:** O Comitê reconheceu as limitações metodológicas e as incertezas relacionadas às evidências clínicas e econômicas disponíveis. Entretanto, considerou que o transplante alogênico pode representar uma alternativa terapêutica para um grupo restrito de pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, que permaneçam com doença ativa ou recorrente após falha das opções terapêuticas anteriores. A discussão também abordou a necessidade terapêutica não atendida, a disponibilidade de doadores e a capacidade operacional da rede assistencial. Os membros destacaram que a indicação deve ser individualizada, com seleção criteriosa dos pacientes e avaliação da relação entre riscos e benefícios, e que o procedimento deve ser realizado em centros especializados, com infraestrutura e capacidade adequadas para o manejo das possíveis complicações e o acompanhamento dos pacientes.

**Recomendação inicial da Conitec:** Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, presentes na 155ª Reunião Ordinária, realizada em 4 de setembro de 2026, deliberaram, por unanimidade, recomendar preliminarmente a

incorporação do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de doador não aparentado para pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, no Sistema Único de Saúde. A recomendação considerou a necessidade de alternativas terapêuticas para pacientes criteriosamente selecionados que permanecem com doença ativa ou recorrente após falha dos tratamentos anteriores, com indicação individualizada e realização do procedimento em centros especializados, apesar das incertezas das evidências clínicas e econômicas disponíveis.

Relatório preliminar

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

O linfoma de Hodgkin (HL), inicialmente denominado de “doença de Hodgkin”, foi relatado pela primeira vez em 1832(1). Consiste em uma neoplasia do sistema linfático - conjunto composto por órgãos (linfonodos ou gânglios) e tecidos que produzem as células responsáveis pela imunidade e vasos que conduzem essas células através do corpo (2,3)– podendo afetar outros órgãos.

O HL é relativamente incomum e caracteriza-se por uma mistura de grandes células tumorais displásicas e pequenas células inflamatórias não neoplásicas (1). Conforme as suas características morfológicas e biológicas, o HL pode ser reconhecido como entidades patológicas distintas. O linfoma de Hodgkin clássico (HLC) é caracterizado pela presença de células tumorais específicas, denominadas células mononucleares de Hodgkin e células multinucleadas de Reed-Sternberg (RS), inseridas em um microambiente inflamatório composto por células imunes reativas, como pequenos linfócitos, eosinófilos, neutrófilos, histiócitos e células plasmáticas. As células RS do HLC frequentemente apresentam perda de antígenos de células B, embora a origem celular da maioria dos casos de HLC seja atribuída a células B do centro germinativo. Histopatologicamente, o HLC é subclassificado em quatro variantes: esclerose nodular, rico em linfócitos, celularidade mista e depletado de linfócitos, cada uma com características epidemiológicas, biológicas e prognósticas distintas. O HLC corresponde a aproximadamente 90% a 95% dos casos de linfoma de Hodgkin (HL) (1,4,5).

Por outro lado, o linfoma de Hodgkin de predomínio nodular linfocitário (NLPHL) é uma forma mais rara e de crescimento geralmente mais lento em comparação ao tipo clássico. Diferentemente do HLC, o NLPHL expressa marcadores de células B e mantém um fenótipo de células B, podendo, em alguns casos, progredir ou coexistir com o linfoma B rico em células T/histiócitos (T/HRBCL). Essa variante representa cerca de 5% a 10% dos casos de HL (1,4,5).

Tanto o HLC quanto o NLPHL compartilham uma escassez de células neoplásicas e um rico fundo inflamatório de células não neoplásicas, principalmente células T. Os dois tipos de HL apresentam um prognóstico geralmente favorável, com altas taxas de cura, especialmente em estágios iniciais e quando há acometimento de menor número de linfonodos (1,4,5).

A etiologia do HL ainda não é completamente esclarecida, embora, na maioria dos casos, as células neoplásicas não possuem marcadores de células B e marcadores de células T. Existem algumas controvérsias em relação ao papel do vírus Epstein-Barr (EBV) na linfomagenese de um subconjunto de HLC. Embora se possa acreditar que este fenótipo da doença é caracterizado pela interação de células imunes no microambiente com células neoplásicas que expressam proteínas de checkpoint imunológico, representadas por CD274/PD-L1 (1), associando o EBV à patogênese da doença, a detecção do genoma viral só é demonstrada em um subconjunto dos casos, sendo considerado muito pequeno o risco absoluto de desenvolver linfoma de Hodgkin após infecção por EBV(4). Outros possíveis fatores de risco incluem fatores familiares e imunossupressão (6).

A maioria dos pacientes com HLC apresenta linfadenopatia assintomática ou massa visível em radiografia de tórax. Em 75% dos casos, o local mais acometido é o linfonodo cervical, seguido pelas regiões mediastinal, axilar e para-aórtica. A progressão da doença geralmente segue a direção fisiológica do fluxo linfático. No subtipo esclerose nodular, 80% dos pacientes apresentam envolvimento mediastinal. Já o comprometimento da medula óssea é mais comum no subtipo depletado de linfócitos em comparação aos demais. No subtipo de celularidade mista, é frequente o acometimento abdominal ou esplênico. Em pacientes imunocomprometidos, pode ocorrer envolvimento extranodal primário. Entre os quatro subtipos histológicos, o depletado de linfócitos apresenta o pior prognóstico, seguido pelo de celularidade mista, esclerose nodular e, por último, o rico em linfócitos, que apresenta melhor prognóstico (1). Além disso, a apresentação clínica do HLC pode incluir sintomas B, como febre, sudorese noturna e perda de peso inexplicada superior a 10% do peso corporal em seis meses (5,7).

Com a evolução do tratamento da doença desde o último século, o linfoma de Hodgkin deixou de ser uma enfermidade fatal e, aproximadamente 75% a 90% dos pacientes em todo o mundo alcançam remissão de longo prazo (4,5,7).

A incidência anual do HL é de aproximadamente 2 ou 3 casos por 100 mil habitantes em países ocidentais, sendo, portanto, uma doença rara (7). No Brasil, conforme definido pela Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014, uma doença rara é aquela cuja incidência é inferior a 65 por 100 mil habitantes (8). Todavia, é uma das doenças malignas mais comuns em adultos jovens (20 a 40 anos)(5). A incidência da doença vai aumentando conforme a idade e apresenta um pico na 3ª década de vida e um segundo pico depois dos 60 anos de idade (7).

Segundo estimativas da International Agency for Research on Cancer (IARC), eram esperados aproximadamente 82 mil casos novos de HL no ano de 2022 - 48,7 mil ocorreriam em homens e 33,6 mil entre as mulheres - e 22.701 óbitos por esta causa, representando respectivamente 0,4% do total de cânceres e 0,2% do total de óbitos (9).

No Brasil, o número estimado de casos novos para cada ano do triênio de 2023 a 2025 é de 3.080 casos, o que corresponde a um risco estimado de 1,41 por 100 mil habitantes, sendo 1.500 casos em homens e 1.580 em mulheres - risco estimado de 1,40 caso novo a cada 100 mil homens e 1,41 a cada 100 mil mulheres (2). O HL ocupa a 20ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes, desconsiderando os tumores de pele não melanoma. Entre homens, é o 16º mais frequente em todas as regiões do Brasil e entre as mulheres o 18º em quase todas as regiões, com exceção do nordeste em que ocupa a 19ª posição. Na Tabela 1 são apresentados os riscos estimados de HL por 100 mil habitantes conforme o sexo nas diferentes regiões do país (2).

**Tabela 1:** Risco estimado de HL por 100 mil habitantes em mulheres e homens por Regiões do Brasil.

| Regiões do país | Mulheres    | Homens      |
|-----------------|-------------|-------------|
| Norte           | 0,65        | 0,51        |
| Nordeste        | 0,87        | 0,92        |
| Centro-Oeste    | 1,37        | 1,43        |
| Sudeste         | 1,62        | 1,76        |
| Sul             | 2,35        | 1,79        |
| <b>Brasil</b>   | <b>1,41</b> | <b>1,40</b> |

Fonte: Elaboração própria, com base em dados de Brasil, 2022 (2)

Ao estimar as taxas de internação por 100 mil habitantes, de acordo com a faixa etária, utilizando dados da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) aprovadas disponíveis pelo Sistema de Informações Hospitalares (SIH) acessado via Tabnet (10) para o período de 2016 a 2024 e a projeção da população do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (11), observa-se maiores taxas de internação por Linfoma de Hodgkin nas faixas etárias de 15 a 19 anos, 20 a 29 anos, 10 a 14 anos e 30 a 39 anos (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Em 2023 foram registrados no SIH 5.378 AIH aprovadas devido ao HL (CID-10: C81).

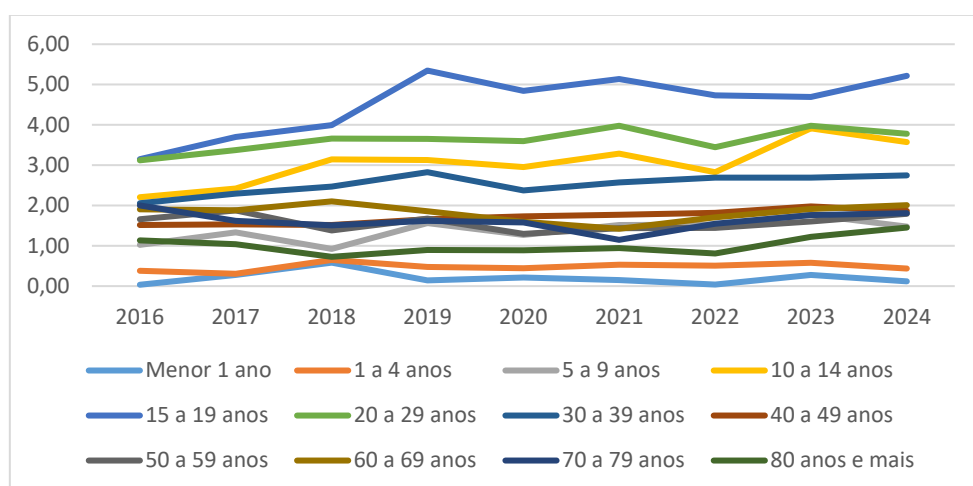


**Figura 1:** Taxa de hospitalização no SUS por Linfoma de Hodgkin por 100 mil habitantes por faixa etária (2016-2024)

Fonte: Elaboração própria.

Em relação aos óbitos, em 2023 foram registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) 597 óbitos por HL (CID-10: C81). Utilizando-se dados do SIM (12) e as projeções da população do IBGE (11) para cada faixa etária, os maiores coeficientes de mortalidade são observados nas faixas etárias mais velhas: 80 anos ou mais, 70 a 79 anos de idade, 60 a 69 anos e 50 a 59 anos (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

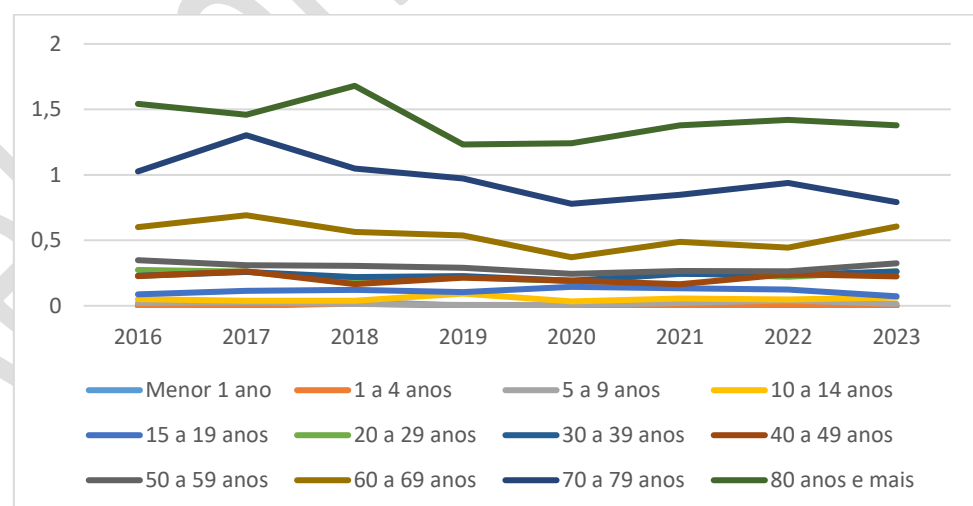


**Figura 2:** Coeficiente de Mortalidade por Linfoma de Hodgkin por 100 mil habitantes por faixa etária (2016 a 2023)\*.

\*dados de 2024 não estavam disponíveis no momento da consulta.

Fonte: Elaboração própria

#### 4.2 Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde

As decisões sobre o tratamento estão vinculadas ao tipo histopatológico (HLC ou NLPHL), o estadiamento clínico, os fatores prognósticos (fatores de risco) e a fase da doença (inicial ou recidivada) (4). Pelo fato de ser uma doença mais comum entre adultos jovens e de ser uma doença com alto potencial de remissão, uma preocupação adicional na definição do tratamento está nos potenciais efeitos tóxicos relacionados, que podem trazer consequências de longo prazo aos pacientes. Desse modo, a seleção da terapia deve equilibrar o desejo de manter uma alta taxa de cura e a necessidade de minimizar essas complicações (4).

Os principais tratamentos dos pacientes com linfoma de Hodgkin clássico são a quimioterapia, anticorpos monoclonais, radioterapia e o transplante de células-tronco hematopoiéticas. As doses, número de ciclos de quimioterapia e a combinação de medicamentos antineoplásicos podem variar dependendo da fase da doença (inicial, intermediária ou avançada) e dos fatores prognósticos associados (4).

O esquema terapêutico mais comum para tratar o HLC é uma combinação de Doxorrubicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina, denominado pela sigla ABVD. Outra combinação de medicamentos utilizada quando os pacientes apresentam doença localizada desfavorável ou doença avançada é o BEACOPP (Bleomicina, Etoposídeo, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona, G-CSF) que se configura como um esquema mais intenso e com maior toxicidade aguda, logo, seu uso deve ser mais criterioso, por profissionais experientes, para pacientes selecionados - Escore Prognóstico Internacional (IPS)  $\geq 3$  e idade  $< 60$  anos – e em locais com infraestrutura de suporte apropriada. Doses mais elevadas de quimioterápicos podem ser utilizadas no BEACOPP. Este esquema é denominado BEACOPP escalonado e está baseado na hipótese de evitar a resistência tumoral pela administração de doses altas de quimioterápicos em rápida sucessão (4).

O tratamento do HLC tem alta probabilidade de sucesso. Porém, em torno de 10% dos pacientes desenvolvem doença recidivada ou refratária. A doença refratária consiste em não resposta ou progressão durante a quimioterapia ou dentro de 90 dias após o término do tratamento. Já a doença recorrente ou recidivada refere-se ao reaparecimento no local anterior da doença ou em novos locais após resposta completa ao tratamento inicial. Para estes pacientes, são prescritas altas doses de quimioterapia, utilizando esquemas de poliquimioterapia à base de platina, como Ifosfamida, Carboplatina e Etoposídeo (ICE) ou Dexametasona, Citarabina e Cisplatina (DHAP), seguidos por um transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), caso o paciente esteja em condições de realizar o procedimento. O TCTH autólogo é indicado após a primeira refratariedade ou recidiva, numa segunda remissão em pacientes até 70 anos com sensibilidade aos esquemas de salvamento (4).

No caso de recidivas após o TCTH, o tratamento recomendado é o brentuximabe vedotina (BV), anticorpo monoclonal direcionado a CD30 ligado à monometilauristatina E, um agente antitubulina. Preconiza-se a avaliação do perfil de risco do paciente e a resposta ao tratamento por meio de uma Tomografia por Emissão de Pósitrons com Tomografia Computadorizada (PET-CT). Pacientes de alto risco (por exemplo, com recidiva precoce ou recidiva extranodal) devem ser considerados para receber BV pós-transplante e radioterapia de consolidação. Em pacientes com risco

aumentado de recidiva ou de progressão após TCTH, o tratamento com BV deve começar após a recuperação do transplante, com base na avaliação médica (4).

Pacientes com NLPHL que apresentam fatores de risco ou em que o NLPHL não esteja em estágio 1A devem ser tratados da mesma maneira que os pacientes com linfoma de Hodgkin clássico, conforme apresentado acima. No caso de pacientes com NLPHL em estágio 1A (acometimento de um único local linfático ou acometimento localizado de um único órgão ou local extralinfático e sem associação com febre, sudorese noturna e perda de peso abrupta), recomenda-se radioterapia. Nos casos de transformação histológica de NLPHL em linfoma difuso de grandes células B (LDGC B), há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico, com as devidas recomendações, disponibilizado pelo Ministério da Saúde, com recomendações de quimioterapia até 3ª linha(13) , uso de fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos para pacientes intensamente neutropênicos, em intervalo de quimioterapia fora do nadir, isto é, fora do ponto mais baixo da curva de contagem de células sanguíneas, que ocorre em torno do 10º ao 14º dia após o início da quimioterapia, quando há uma queda na contagem das células da medula de forma mais intensa(14). Recomenda-se o uso do fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos caso as neutropenias (fora do nadir) se repetirem em pelo menos dois ciclos consecutivos, comprovadas por hemograma. Para pacientes com NLPH com recidiva sensível à quimioterapia de 2ª linha que sejam considerados aptos ao procedimento, também se recomenda o TCTH autólogo(13).

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do HL e do Linfoma Difuso de Grandes Células B de 2020 (4) e 2014 (13), respectivamente, que estão atualmente vigentes, não estabelecem claramente um posicionamento quanto ao TCTH alogênico aparentado ou não aparentado em caso de recidiva após o TCTH autólogo. Porém, na literatura, o mesmo pode ser considerado uma opção terapêutica, preferindo o condicionamento reduzido (RIC) (15). No PCDT de HL é mencionada a possibilidade de autorização do procedimento TCTH alogênico não aparentado, com a condição de todos os potenciais receptores estarem inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoiéticos – REREME/INCA/MS, e na observação das normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes (4).

Atualmente, o cuidado padrão disponível no SUS para pacientes que apresentam recidiva consiste em altas doses de quimioterapia, utilizando esquemas de poliquimioterapia à base de platina, como ICE (Ifosfamida, Carboplatina e Etoposídeo) ou DHAP (Dexametasona, Citarabina e Cisplatina), seguidos por um TCTH autólogo, caso o paciente apresentar condições clínicas de se submeter ao procedimento. E no caso de pacientes com recidivas após o TCTH, o tratamento com brentuximabe vedotina (BV) (4). Na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** é apresentado o esquema de tratamento do HL no SUS.

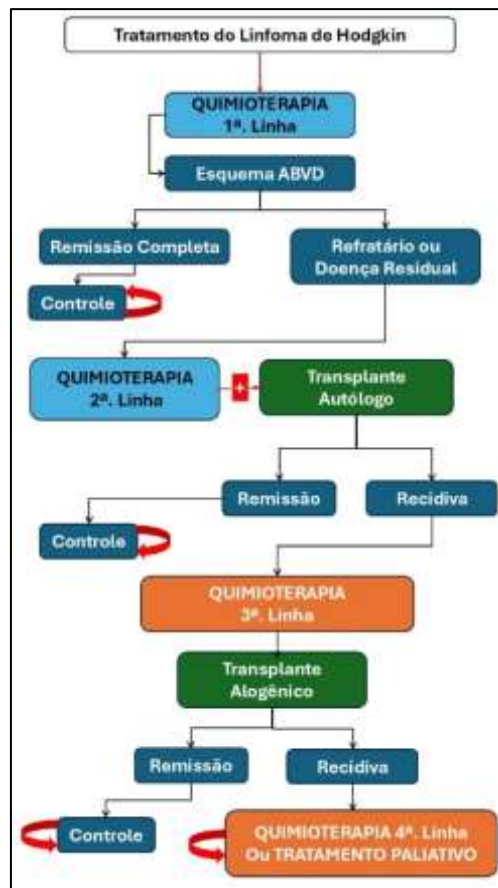


**Figura 3:** Esquema representativo do Protocolo de tratamento do Linfoma de Hodgkin no SUS.

Fonte: Elaboração própria, baseado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto (4)

Há também a recomendação de uso do PET-CT para avaliar o perfil de risco do paciente a sua resposta ao tratamento. Pacientes de alto risco (por exemplo, com recidiva precoce ou recidiva extranodal) devem ser considerados para receber brentuximabe vedotina pós-transplante e radioterapia de consolidação. Para os pacientes com linfoma de Hodgkin com risco aumentado de recidiva ou de progressão após TCTH, o tratamento com BV deve começar após a recuperação do transplante, com base na avaliação médica (4).

#### 4.3 O Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

O tratamento do câncer em geral possui uma séria limitação que é a toxicidade à medula óssea. Neste contexto, os TCTH permitem a administração de doses elevadas de quimioterápicos associados ou não à radioterapia, com potencial curativo. Ao lançar mão do TCTH, a terapêutica passa a estar limitada, principalmente pela toxicidade não hematopoiética (16).

Um desafio no TCTH é a escolha do doador, que deve estar saudável e, preferencialmente, ser compatível com o receptor. O doador de medula óssea pode ser (16):

- Autólogo ou autogênico: a medula óssea é originária do próprio paciente com ou sem tratamento *in vitro*.

- Singênico: quando as células-tronco hematopoiéticas são obtidas de um irmão gêmeo. Neste caso, o padrão de compatibilidade é o ideal. Porém, estes casos são raros;
- Alogênico: as células-tronco são obtidas de um doador que pode ser relacionado ou aparentado, quando é um irmão ou familiar ou não relacionado ou não aparentado, quando o doador é um não familiar. A maioria dos transplantes alogênicos realizados tem como doador os membros da família geneticamente idênticos para antígenos leucocitários humanos (HLA). Normalmente, irmãos com os três loci HLA-A, -B, -DR idênticos com o receptor. A probabilidade de um paciente ter um irmão compatível é de 25%, e influenciada pelo número de irmãos existentes na família. Esta probabilidade para outros membros da família é inferior a 5%.

Em um levantamento dos tipos de TCTH realizados no SUS, no período de 2001 a 2020, os transplantes não aparentados representaram 9% do total de TCTH. Dentre estes, aproximadamente 67% tiveram como fonte células da medula óssea dos doadores (n=1888), seguido de sangue periférico (n=539) e cordão umbilical (n=402)(17).

Em 2021, uma publicação de Simione e colaboradores, utilizando dados de 24 centros de transplantes brasileiros, sendo a maioria nas regiões Sul e Sudeste, demonstrou que no tratamento do Linfoma de Hodgkin, entre 2017 e 2019, foram reportados 239 transplantes, sendo apenas 18,8% alogênicos (18). No Brasil, de um modo geral, independente da doença em tratamento, 49,7% dos transplantes alogênicos realizados utilizaram um doador compatível aparentado, seguido por compatível não aparentado 28,9% e não compatível aparentado (15,8%). A medula óssea foi mais utilizada como fonte do enxerto em crianças. Em adultos, utilizou-se mais o sangue periférico, a partir de 2018(18).

## 5.FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Características Gerais

O TCTH é um procedimento que vem sendo utilizado há mais de 60 anos para o tratamento de doenças hematológicas benignas, malignas, autoimunes, e em alguns tipos de tumores sólidos. O procedimento consiste em injetar células-tronco que podem ser oriundas da medula óssea, do sangue periférico mobilizado ou do sangue de cordão umbilical em pacientes imunossuprimidos. Dependendo do tipo de doador o TCTH pode ser autólogo (o doador é o próprio paciente), alogênico (o doador é alguém aparentado ou não compatível geneticamente com o paciente – compatibilidade avaliada pelo sistema HLA) e singênico (irmãos gêmeos) (16).

Os TCTH autólogos de medula óssea e de sangue periférico e os TCTH alogênicos aparentados de medula óssea, sangue periférico e de sangue do cordão umbilical estão disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP) do SUS para o tratamento do Linfoma de Hodgkin, sem limite inferior de idade e com limite superior de 75 anos (19).

O presente documento trata, portanto, do TCTH alogênico de não aparentado, independentemente da origem das células para o tratamento do HL. Atualmente, embora o SUS, já autorize a realização deste procedimento para o tratamento de pacientes com Linfoma não-Hodgkin difuso, linfoblástico (difuso), o que se pretende com este PTC, é sintetizar evidências que possam subsidiar a ampliação da autorização para as pessoas com Doença de Hodgkin (CID 10 - C81), apresentando doença refratária, recidivada ou quimiossensibilidade. No Quadro 1 é apresentada a ficha técnica desta tecnologia.

**Quadro 1:** Ficha com a descrição técnica do TCTH alogênico de doador não aparentado já incorporado para pacientes com Linfoma não-Hodgkin no SUS.

| Tipo                      |  | Procedimento                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nome</b>               |  | Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) de medula óssea (Código SIGTAP 05.05.01.002-0), de sangue periférico óssea (Código SIGTAP 05.05.01.006-2) e de sangue de cordão umbilical óssea (Código SIGTAP 05.05.01.004-6) de não aparentado. |
| <b>Indicação proposta</b> |  | Pacientes com Doença de Hodgkin, sem restrição de idade, apresentando doença refratária, recidiva ou quimiossensibilidade.                                                                                                                                       |
| <b>Registro na ANVISA</b> |  | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                    |

Fonte: Elaboração própria.

Conforme exposto no Quadro 1, no SIGTAP, constam três procedimentos relacionados à TCTH alogênicos de não aparentado:

- Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea de não aparentado, código 05.05.01.002-0, que consiste na substituição de células-tronco hematopoiéticas de receptor inscrito no Registro Brasileiro de Receptores de Medula Óssea (REREME) a partir de células-tronco hematopoiéticas viáveis obtidas de medula óssea de doador compatível não consanguíneo.
- Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de sangue periférico de não aparentado, código SIGTAP 05.05.01.006-2, que se caracteriza pela substituição de células-tronco hematopoiéticas de receptor inscrito no REREME, a partir de células-tronco hematopoiéticas viáveis obtidas após mobilização para o sangue periférico de doador compatível, não consanguíneo.
- Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de sangue de cordão umbilical de não aparentado, código SIGTAP 05.05.01.004-6, que, por sua vez, consiste na substituição das células-tronco hematopoiéticas do receptor inscrito no REREME, a partir de células-tronco hematopoiéticas viáveis obtidas de sangue de cordão umbilical de doador compatível, não consanguíneo.

**Contraindicações:** Não há um consenso entre especialistas, porém, usualmente, pacientes acima de 70 anos e com múltiplas comorbidades são consideradas contraindicações (15).

**Cuidados e precauções para a realização de TCTH alogênico de não aparentado:** Pacientes com diagnóstico de HL devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes. Para fins de gestão, a regulação do acesso é um componente essencial. Deste modo,

vale destacar a relevância da manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), da autorização prévia e monitoramento da produção dos procedimentos e da verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (4).

Para a realização de transplantes de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com Linfoma de Hodgkin com doença recidivada, refratária ou quimiossensível no Brasil, as instituições de saúde e as equipes especializadas deverão estar autorizadas pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT), seguir os critérios técnicos recomendados pelo SNT e manter seus cadastros de receptores atualizados no sistema informatizado: Registro de Receptores de Medula Óssea (REREME) do INCA/Ministério da Saúde (19). Além disso, deve-se observar as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (4).

A equipe deverá indicar um responsável técnico e deverá comprovar treinamento técnico especializado, devendo ser composta, no mínimo por um médico com residência ou título de especialista em hematologia e/ou um médico especialista em oncologia clínica ou oncologia pediátrica, com experiência comprovada de seis meses na realização de transplantes autólogos ou alogênicos em hospital de ensino ou de excelência.

Já os estabelecimentos de saúde devem ter centro cirúrgico, para a coleta das células-tronco hematopoiéticas da medula óssea se for no próprio hospital, Sala de cirurgia ou ambulatório adequado para a realização do transplante, unidade de terapia intensiva, Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes – (CIHDOTT), hospital-dia, serviço de radiologia convencional e com Tomografia Computadorizada, disponível 24 horas, serviços com capacidade de manuseio e criopreservação de células-tronco hematopoiéticas, serviço de anatomia patológica (próprio ou terceirizado), Serviço de Documentação Médica e de Prontuários de Pacientes, Serviço de Endoscopia Gastrointestinal e brônquica, Serviço de Esterilização, Hemodinâmica, Hemoterapia e Radioterapia com capacidade para realizar irradiação corporal total, serviço de Nutrição, Sistema de Filtragem de ar e laboratórios de análises clínicas, histocompatibilidade (próprio ou terceirizado), Criobiologia (próprio ou terceirizado), Patologia Clínica disponível 24 horas e de Biologia Molecular, Citogenética e Imunofenotipagem (próprios ou terceirizados)(20).

**Eventos adversos:** O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado apresenta como vantagem acelerar a busca por um doador. Porém, as complicações relacionadas ao TCTH aumentam na proporção da disparidade de compatibilidade, incluindo o risco de rejeição, de desenvolvimento tardio ou incompleto do enxerto e de doença do enxerto-contra-hospedeiro (GVHD)(16).

Risco aumentado de infecção devido à imunossupressão (16), alta taxa de mortalidade relacionada ao procedimento (15). O uso de TCTH RIC permite uma redução desta mortalidade, porém as taxas de recidiva permanecem elevadas. No caso do TCTH haploidêntico, pode haver falha do enxerto, reconstituição imune demorada, doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) grave e taxa de mortalidade não desprezível(15).

## 5.2 Preço proposto para a incorporação

Os preços das tecnologias estão estabelecidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP (SIGTAP) (19), descritos no Quadro 2.

**Quadro 2:** Preço por procedimento segundo a tabela SIGTAP

| Procedimento                                                                                   | Código SIGTAP  | Custo         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|
| Transplante Alogênico De Células-Tronco Hematopoiéticas de Medula Óssea de Não Aparentado      | 05.05.01.002-0 | R\$ 71.602,25 |
| Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas de Sangue Periférico de Não Aparentado | 05.05.01.006-2 | R\$ 71.602,25 |
| Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas de Cordão Umbilical De Não Aparentado  | 05.05.01.004-6 | R\$ 71.602,25 |

Fonte: Elaboração própria.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (alo-TCTH) de doador não aparentado para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (HL R/R), incluindo aqueles pré-transplantados, com recidiva do transplante ou que apresentaram quimiossensibilidade, visando avaliar a ampliação de uso dos procedimentos existentes de Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de doador não aparentado para linfoma Hodgkin no SUS.

O crescente interesse por terapias imunológicas com potencial curativo em pacientes refratários aos tratamentos convencionais urge a necessidade de consolidar evidências comparativas que apoiem a escolha clínica entre doadores aparentados, não aparentados, haploidênticos ou uso de cordão umbilical.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (21,22) e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (23) os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação e apresentação do documento principal técnico-científico.

### 6.1 Busca e seleção de estudos realizada

Para avaliar a ampliação de uso do transplante alogênico de células-tronco de cordão umbilical, sangue periférico e de medula óssea, de doadores não-aparentados, em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (HL R/R), inclusive pré-transplantados, ou que apresentaram quimiossensibilidade, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa:

**Pergunta:** “Para pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, inclusive previamente submetidos a transplante, ou com doença quimiossensível, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de doador não aparentado é eficaz, efetivo e seguro quando comparado à quimioterapia paliativa ou ao melhor cuidado disponível no SUS?”

Para aumentar a transparência e a consistência do PTC, a pergunta é apresentada segundo o acrônimo PICOT (População, Intervenção, Comparador, "outcomes" [desfecho] e tipos de estudo), conforme o Quadro 3.

**Quadro 3:** Pergunta PICOT.

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P – População</b>       | Pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (HL R/R), inclusive pré-transplantados ou que apresentaram quimiossensibilidade, sem restrição de idade                                                                                                                                                                                |
| <b>I – Intervenção</b>     | Transplante alogênico de células tronco de cordão umbilical, sangue periférico ou de medula óssea, de doadores não aparentados                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>C – Comparador</b>      | Tratamento quimioterápico preconizado no PCDT, com a prescrição de altas doses de quimioterapia, utilizando esquemas de poliquimioterapia à base de platina, como ICE (Ifosfamida, Carboplatina e Etoposídeo) ou DHAP (Dexametasona, Citarabina e Cisplatina). Pacientes com recidiva pós o transplante também tem a opção de fazer brentuximabe |
| <b>O – Desfechos</b>       | Primários: sobrevida global, mortalidade relacionada ao enxerto mortalidade relacionada a recidiva, eventos adversos gerais.<br>Secundários: sobrevida livre de progressão, doença do enxerto contra o hospedeiro.                                                                                                                               |
| <b>T – Tipos de estudo</b> | Revisões sistemáticas com e sem metanálise, ensaios clínicos randomizados e não randomizados. Na ausência destes delineamentos, serão incluídos estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos, comparativos ou não.                                                                                                                      |

Fonte: Elaboração própria.

## 6.2 Critérios de elegibilidade

### 6.2.1 Critérios de Inclusão

#### População

A população priorizada neste PTC é composta por homens e mulheres, incluindo crianças, adultos e idosos, com diagnóstico de linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (HL R/R), pré-transplantados, ou que apresentaram quimiossensibilidade. Não foi feita qualquer restrição em relação a idade.

#### Intervenção de interesse

A intervenção de interesse foi o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas provenientes de cordão umbilical, sangue periférico ou de medula óssea, de doadores não-aparentados.

#### Comparadores

A escolha dos comparadores foi baseada no cuidado padrão já disponível no SUS para pacientes que apresentam recidiva após transplante prévio ou quimiossensibilidade. Nesse contexto, considerou-se a quimioterapia paliativa ou o melhor cuidado padrão disponível no SUS.

O tratamento quimioterápico preconizado no PCDT inclui a prescrição de altas as doses de quimioterapia, utilizando esquemas de poliquimioterapia à base de platina, como ICE (Ifosfamida, Carboplatina e Etoposídeo) ou DHAP

(Dexametasona, Citarabina e Cisplatina). E no caso de pacientes com recidivas após o TCTH, recomenda-se considerar o tratamento com brentuximabe vedotina (BV)(4).

### Desfechos

Foram priorizados os desfechos relativos à eficácia clínica e à segurança especificados a seguir:

- **Primários:**

- Sobrevida Global (*Overall Survival – OS*): avaliado como tempo desde o transplante até a morte por qualquer causa.
- Mortalidade Não Relacionada à Recidiva (*Non-Relapse Mortality – NRM*): avaliado como morte sem evidência de progressão ou recidiva do linfoma, como aquelas causadas por infecções, toxicidade do condicionamento, Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GVHD) e falência do enxerto.
- Mortalidade Relacionada ao Transplante (TRM): mortes diretamente causadas pelo transplante.

- **Secundários:**

- Sobrevida Livre de Progressão (*Progression-Free Survival – PFS*): avaliado como tempo desde o transplante até progressão da doença, recidiva ou morte.
- Recidiva/Progressão da Doença: avaliado como retorno clínico ou radiológico da doença após o TCTH.
- Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GVHD): avaliado como GVHD Aguda, definida por manifestações clínicas nos primeiros 100 dias pós-TCTH ou GVHD Crônica, definida por sintomas persistentes ou novos após 100 dias.

### Tipos de Estudo

Foram incluídos estudos de diferentes desenhos metodológicos, tais como revisões sistemáticas (RS) — com ou sem meta-análises —, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou não randomizados, além de estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos, comparativos ou não). Não foram aplicadas restrições quanto à fase dos ensaios clínicos ou ao período de acompanhamento dos pacientes nos estudos avaliados.

#### 6.2.2 Critérios de Exclusão

Durante o processo de seleção, foram excluídos estudos com amostras com menos de 10 pacientes com diagnóstico de HL. Na análise do texto completo, foram excluídos estudos publicados em idiomas diferentes de português, inglês ou espanhol, publicações cujo texto completo não estava disponível e resumos de congresso cujos resultados não estavam publicados na íntegra.

### 6.3 Fontes de informações e estratégias de busca

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca sistemática ampla em 31 de maio de 2026 em diferentes bases eletrônicas, com o objetivo de maximizar a sensibilidade dos resultados. As bases utilizadas foram:

- **MEDLINE** (acessada via Pubmed): United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database, através da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- **Cochrane Library**: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>)
- **Embase**: <https://www.embase.com>

As estratégias de busca utilizadas, conforme a base de dados, são apresentadas no Quadro 4. Não foram aplicadas qualquer restrição com relação ao idioma no momento das buscas nas bases.

**Quadro 4:** Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

| Bases de dados            | Estratégia de Busca utilizada em 31 de maio de 2026                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nº de registros Recuperados |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>MEDLINE via pubmed</b> | ("unrelated donors"[MeSH Terms] OR ("unrelated"[All Fields] AND "Donors"[All Fields]) OR "unrelated donors"[All Fields] OR ("Donor"[All Fields] AND "unrelated"[All Fields]) OR "donor unrelated"[All Fields] OR (("unrelated"[All Fields] OR "unrelateds"[All Fields]) AND "donor donors"[Title/Abstract])) AND ("hodgkin disease"[Title/Abstract] OR "disease hodgkin"[Title/Abstract] OR "hodgkin lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphoma hodgkin"[Title/Abstract] OR "hodgkins disease"[Title/Abstract] OR "disease hodgkins"[Title/Abstract] OR "hodgkins lymphoma"[Title/Abstract] OR "hodgkins lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphoma hodgkins"[Title/Abstract])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 219                         |
| <b>Embase</b>             | ('hodgkin disease'/exp OR 'hodgkin lymphoma' OR 'hodgkin's disease' OR 'hodgkin's lymphoma' OR 'hodgkins disease' OR 'hodgkins lymphoma' OR 'disease, hodgkin') AND (('unrelated donor'/exp OR 'non-related donor' OR 'non-related donors' OR 'nonrelated donor' OR 'nonrelated donors' OR 'un-related donor' OR 'un-related donors' OR 'unrelated donor' OR 'unrelated donors') AND 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'mesenchymal stem cell transplantation'/exp OR 'cord blood stem cell transplantation'/exp OR 'peripheral blood stem cell'/exp) AND ('drug therapy'/exp OR 'brentuximab vedotin'/exp) AND ('event free survival'/exp OR 'survival'/exp OR 'adverse event'/exp OR 'toxicity'/exp OR 'graft versus host reaction'/exp) AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py) AND ('acute graft versus host disease'/dm OR 'chronic graft versus host disease'/dm OR 'graft versus host reaction'/dm OR 'hodgkin disease'/dm OR 'relapse'/dm OR 'side effect'/dm OR 'toxicity'/dm) AND ('case report'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'clinical trial'/it OR 'review'/it) | 145                         |
| <b>Cochrane</b>           | #1- Hodgkin Disease OR Disease, Hodgkin OR Hodgkin Lymphoma OR Lymphoma, Hodgkin AND relapse<br>#2- Transplantation, Hematopoietic Stem Cell AND Unrelated Donor<br>#3. #1 and #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 30                          |
| <b>Total</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>394</b>                  |

Fonte: Elaboração própria.

#### 6.4 Seleção de estudos

A seleção dos estudos seguiu as seguintes etapas: exclusão dos registros duplicados, leitura de título e resumo (triagem) e leitura do texto completo (elegibilidade). As etapas de seleção foram realizadas por um único avaliador (RC). Foi utilizado o software Rayyan® para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação (24).

Na

é apresentado o processo de seleção dos estudos. Foram identificados 394 registros nas três bases de dados consultadas. Destes, 34 registros foram identificados eletronicamente como duplicados e foram removidos. Ao total, foram triados 360 títulos e resumos e excluídos 315 por não estarem alinhados aos critérios de elegibilidade. Para a etapa de leitura do texto completo, 8 registros não foram recuperados, sendo, então, excluídos. Deste modo, 37 publicações foram avaliadas em texto completo, das quais 31 foram excluídas por não atender aos critérios elencados na população - incluindo um número de participantes com HL menor que 10 indivíduos - ou na intervenção. Os seis artigos restantes foram incluídos para síntese dos dados. Adicionalmente, por busca manual, foram identificados 16 artigos, dos quais, 11 foram excluídos pelas mesmas razões elencadas acima.

Ao todo, 11 publicações seguiram para a etapa de extração de dados, sendo uma revisão sistemática, dois ensaios clínicos não randomizados e oito estudos observacionais, sendo que cinco desses últimos estudos foram previamente analisados pela revisão sistemática e são apresentados como evidências complementares, por terem desfechos de interesse nessa análise que não foram devidamente contemplados na revisão principal. Após a seleção dos estudos primários elegíveis, a revisão sistemática foi avaliada quanto à qualidade metodológica.

### 6.5 Extração de dados

Para a extração dos dados foi utilizada uma planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Os seguintes dados foram extraídos por um único avaliador (RC) e revisados e complementados pelo segundo avaliador (BM):

- **Características dos estudos, intervenções e participantes:** autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; idade média; alternativas comparadas; cointervenções; duração do tratamento e critérios de inclusão.
- **Desfechos e resultados:** pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão e os tamanhos das amostras dos estudos

### 6.6 Síntese dos dados

A síntese dos dados extraídos dos estudos incluídos no conjunto da evidência foi realizada com base de forma individualizada, considerando as características metodológicas e clínicas de cada estudo. As principais características dos estudos incluídos e dos participantes são apresentadas em um quadro-síntese, acompanhadas de estatísticas descritivas (frequências absolutas e relativas, médias ou mediana). A síntese dos estudos foi apresentada de forma narrativa, qualitativa e agrupada por desfecho.

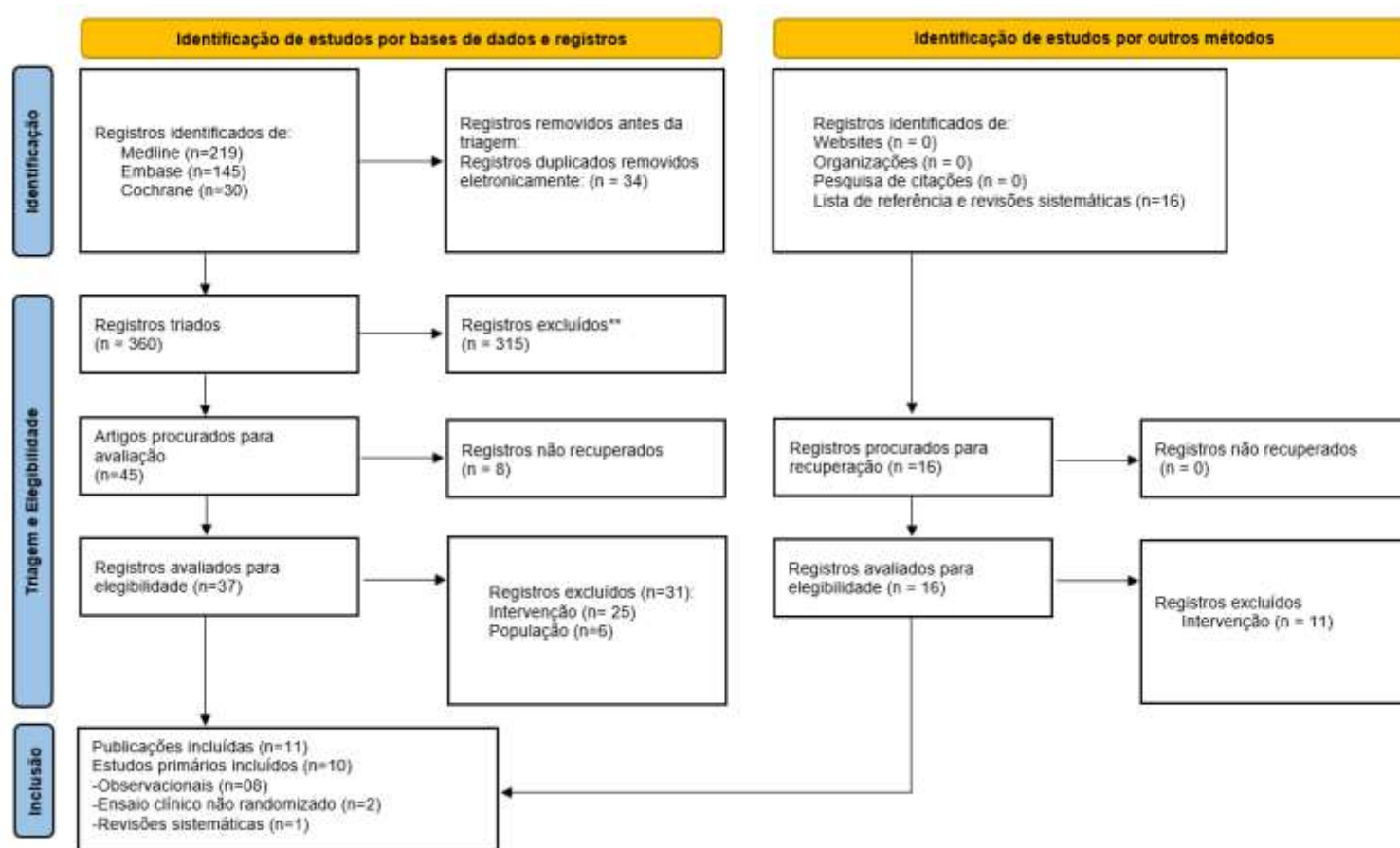


**Figura 4:** Fluxograma de identificação e seleção dos estudos

Fonte: Adaptado de Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71(23)

## 6.6 Caracterização dos estudos

**Quadro 5:** Características dos principais estudos incluídos.

| Estudo                                       | País                    | Desenho do Estudo                        | N                                             | Características da População                                                                                                                                                                                                                    | Idade Mediana (anos)                       | Tempo de Seguimento (meses)                                    | Fonte de Células Tronco | Regime de Condicionamento | Tipo de Doador            | Desfechos avaliados                                                                                                    |
|----------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Castagna et al. (2009)(25)</b>            | Itália                  | Observacional Prospectivo                | 46: 26 (allo-TCTH, sendo 6 MUD) E 20 (Químio) | Pacientes com linfoma de Hodgkin refratários a segunda linha de quimioterapia - IGEV e recidiva ou progressão após quimioterapia de altas doses.                                                                                                | 20 (18-44) - Allo TCTH 29 (19-43) - Químio | 30 (5-110) – allo TCTH 23 (1-87) – Químio 28 (mediana – todos) | PBSC                    | RIC                       | MRD/MUD HLAh              | GVHD, DP, OS, PFS                                                                                                      |
| <b>Majhail et al. (2006)<sup>a</sup>(26)</b> | Estados Unidos          | Observacional Prospectivo                | 21: 9 (UCB) 12 (MSD)                          | Pacientes com linfoma de Hodgkin avançado. Todos os pacientes tinham doença quimiossensível antes do transplante. A maioria já haviam sido submetidos a transplante autólogo anteriormente (78% no grupo UCB e 58% no grupo MRD <sup>d</sup> ). | 28 (19-45) - UCB                           | 17 (4-51) UCB                                                  | PBSC UCB                | RIC                       | MRD/MUD                   | Tempo para enxerto de neutrófilos, quimerismo, GVHD, TRM, PFS, OS                                                      |
| <b>Messer et al. (2014)(27)</b>              | Alemanha                | Revisão Sistemática <sup>b</sup>         | 412 (23-143)                                  | Pacientes com linfoma de Hodgkin, já submetidos previamente a terapias múltiplas, alguns a transplante autólogo anteriormente.                                                                                                                  | 28-36 (17-64)                              | 24-46 (mediana)                                                | PBSC BM                 | RIC                       | MRD/MUD HLAh              | OS, PFS, HRQoL                                                                                                         |
| <b>Paviglianiti et al. (2018)(28)</b>        | Europa (banco de dados) | Observacional Retrospectivo <sup>c</sup> | 131                                           | Pacientes ≥ 18 anos com HL que receberam um ou dois TCTH obtidas do UCB. 85% dos pacientes (n=112) já haviam sido submetidos a transplante autólogo prévio <sup>d</sup> .                                                                       | 29 (18-65)                                 | 55 (4-105)                                                     | UCB                     | RIC/MAC                   | MUD/MMUD                  | P:PFS<br>S: Tempo para enxerto de neutrófilos, GVHD, NRM, DP, OS                                                       |
| <b>Spina et al. (2018)(29)</b>               | Itália                  | Observacional Retrospectivo <sup>e</sup> | 70 (21 MUD)                                   | Pacientes com HL R/R, receberam uma mediana de 4 (3-10) linhas de quimioterapia, 90% (n=63) receberam transplante autólogo prévio.                                                                                                              | 33 (18-60)                                 | 74 (2-158)                                                     | BM                      | RIC                       | MRD/MUD HLAh              | sobrevida livre de GVHD, DP, OS, PFS, NRM                                                                              |
| <b>Sureda et al. (2012)(30)</b>              | Europa                  | Ensaio clínico não randomizado Fase II   | 92                                            | Pacientes com HL R/R. Transplante autólogo anterior falhou em 86% dos pacientes. 90% submetidos a duas ou mais linhas de tratamento prévio. 87% submetidos a radioterapia.                                                                      | 28 (13-54)                                 | 32 (12-71) - PFS 48 (24-82) - OS                               | PBSC BM                 | RIC                       | MRD/MUD/MMUD <sup>f</sup> | P: NRM 1 ano pós TCTH<br>S: NRM 100 dias<br>Taxa de recidiva, PFS, OS, GVHD, quimerismo, Toxicidade extra hematológica |

BM: Bone Marrow (Medula Óssea); DP: Disease Progression (Progressão da Doença) ECR: Ensaio Clínico Randomizado; GVHDa: Doença do enxerto versus hospedeiro aguda; GVHDc: Doença do Enxerto versus Hospedeiro Crônica; HL: Hodgkin Lymphoma; HLAh: Antígenos Leucocitários Humanos haploideítico; IGEV: Ifosfamida, Gemcitabina e Vinorelbina; MAC: mieloablativo; MMUD: HLA-mismatched unrelated (não compatível, não aparentado); MSD: Matched Sibling Donor (doador irmão compatível) (HRQoL: Health Related Quality of Life (Qualidade de vida relacionada à saúde); MRD: Matched Related Donor (Doador aparentado compatível); MUD: Matched Unrelated Donor (Doador não aparentado compatível); NMA: Não mieloablativo; NRM: Non-relapse mortality (mortalidade sem recidiva); P: Desfechos primários; PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells (Células Mononucleares do Sangue Periférico); PBSC: Peripheral Blood Stem Cell (Células-Tronco Hematopoiéticas do sangue periférico); PFS: Progression Free Survival (Sobrevida Livre de Progressão); OS: Overall Survival (Sobrevida Global); RIC: Condicionamento reduzido; S: Desfechos secundários; TRM: Treatment Related Mortality (Mortalidade Relacionada ao Tratamento); UCB: Umbilical Cord Blood (sangue do cordão umbilical)

<sup>a</sup> Neste estudo, foi realizada a comparação entre UCB e mais precisamente matched sibling donor (MSD), na tabela referido como matched related donor (MRD)

<sup>b</sup> Estudo comparativo entre tipos de doador, com foco também em haploiditidade

<sup>c</sup> Estudo de base populacional e comheterogeneidade entre centros participantes. Não houve grupo comparador.

<sup>d</sup> Não havia informação quanto a realização de transplante prévio para n=18

<sup>e</sup> Até 2010 o allo-TCTH HLA-h foi realizado com depleção de células T. Após este período, houve mudança no protocolo e passou-se a realizar o TCTH repleto de T).

<sup>f</sup> One antigen mismatched was considered as MMUD

#### Quadro 6: Características dos estudos incluídos em caráter complementar.

| Estudo                                 | País                                        | Desenho do Estudo                           | N                                  | Características da População                                                                                                                                                                                                                                                                  | Idade Mediana (anos)                      | Tempo de Seguimento (meses)               | Fonte de Células Tronco | Regime de Condicionamento | Tipo de Doador | Desfechos avaliados                                               |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Anderlini et al. (2008)(31)</b>     | Estados Unidos                              | Observacional Prospectivo                   | 58: 25 (MRD)<br>33 (MUD)           | Pacientes com linfoma de Hodgkin 83% (n=48) já haviam sido submetida a transplante autólogo anteriormente.                                                                                                                                                                                    | 32 (19-59)                                | 24 (mediana)                              | PBSC BM                 | RIC                       | MRD/MUD        | P: ANC e plaquetas, quimerismo, GVHDa<br>S: TRM, GVHDc OS PFS DP  |
| <b>Brunstein et al. (2009)inte(32)</b> | Estados Unidos                              | Ensaio não randomizado fase II <sup>a</sup> | 23 (HL)/65                         | 78% dos pacientes com HL tinham sido submetidos ao TCTH autólogo previamente, 65% a radioterapia. Mediana de 4 (2-9) regimes quimioterápicos prévios.                                                                                                                                         | 46 (6-68) (n=65)                          | 23 (mediana)                              | UCB                     | NMA                       | MUD            | P: PFS<br>S: ANC, quimerismo, plaquetas, GVHD, TRM e OS em 3 anos |
| <b>Burroughs et al. (2008)(33)</b>     | Estados Unidos, Alemanha e Itália           | Observacional <sup>b</sup> Retrospectivo    | 90: 38 (MRD), 24 (UD) e 28 (HLA-h) | Pacientes com linfoma de Hodgkin. 92% haviam falhado em transplante autólogo/singênico. No caso dos pacientes que receberam transplante de não aparentado, 100% haviam falhado um transplante autólogo anterior. Mediana de 5 (3-10) regimes de tratamento prévios. 92% fizeram radioterapia. | 28 (20-45) <sup>c</sup> (unrelated donor) | 38 (20-60) (unrelated donor) <sup>c</sup> | PBMC                    | NMA                       | MRD/MUD HLAh   | ANC, GVHD, DP, OS, PFS, NRM                                       |
| <b>Devetten et al. (2009)(34)</b>      | Banco de dados internacional (>450 centros) | Observacional Retrospectivo                 | 143                                | Pacientes com HL R/R, a maioria (96%) com ≥3 esquemas prévios, sendo que 89% já haviam sido submetidos a transplante autólogo anteriormente.                                                                                                                                                  | 30 (13-53)                                | 25                                        | PBSC BM                 | RIC NMA                   | MUD/MMUD       | TRM, DP, PFS, OS                                                  |

|                         |             |                                         |                   |                                                                                                                 |            |           |         |     |         |                                                                   |
|-------------------------|-------------|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|---------|-----|---------|-------------------------------------------------------------------|
| Peggs et al. (2005)(35) | Reino Unido | Observacional Prospectivo Multicêntrico | 49: 31 MRD 18 MUD | Pacientes com HL R/R. 90% dos pacientes tiveram TCTH autólogo anterior. Mediana de 5 (3-8) tratamentos prévios. | 32 (18-51) | 32 (3-74) | PBSC BM | RIC | MRD/MUD | P: Tempo para enxerto de neutrófilos, NRM, GVHD<br>S: DP, OS, PFS |
|-------------------------|-------------|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|---------|-----|---------|-------------------------------------------------------------------|

ANC: Absolute Neutrophil Count (Contagem de neutrófilos); BM: *Bone Marrow* (Medula Óssea); DP: *Disease Progression* (Progressão da Doença) ECR: Ensaio Clínico Randomizado; GVHDa: Doença do enxerto versus hospedeiro aguda; GVHDc: Doença do Enxerto versus Hospedeiro Crônica; HL: Hodgkin Lymphoma; HLAh: Antígenos Leucocitários Humanos haploidêntico; IGEV: Ifosfamida, Gemcitabina e Vinorelbina; MAC: mieloablativo; MMUD: HLA-mismatched unrelated (não compatível, não aparentado); MSD: Matched Sibling Donor (doador irmão compatível) (HRQoL: Health Related Quality of Life (Qualidade de vida relacionada à saúde); MRD: *Matched Related Donor* (Doador aparentado compatível); MUD: *Matched Unrelated Donor* (Doador não aparentado compatível); NMA: Não mieloablativo; NRM: Non-relapse mortality (mortalidade sem recidiva); P: Desfechos primários; PBMC: *Peripheral Blood Mononuclear Cells* (Células Mononucleares do Sangue Periférico); PBSC: Peripheral Blood Stem Cell (Células-Tronco Hematopoiéticas do sangue periférico); PFS: *Progression Free Survival* (Sobrevida Livre de Progressão); OS: *Overall Survival* (Sobrevida Global); RIC: Condicionamento reduzido; S: Desfechos secundários; TRM: Treatment Related Mortality (Mortalidade Relacionada ao Tratamento); UCB: Umbilical Cord Blood (sangue do cordão umbilical)

<sup>a</sup> Esta classificação é a utilizada no registro do estudo no Clinical trials.gov. NCT00305682. Informação não disponível na publicação. Porém, de acordo com a publicação, os pacientes já eram previamente elegíveis ao TCTH obtido de UCB. Desse modo, optamos por classificá-lo como estudo observacional.

<sup>b</sup> Estudo comparativo entre tipos de doador, com foco também em haploidenticidade.

<sup>c</sup> O estudo não reportou os dados para toda a amostra, somente por subgrupos – MRD, MUD e HLA-h

Os estudos incluídos foram publicados entre 2005 e 2018. Nenhum estudo comparou diretamente o transplante alogênico de doadores não aparentados com quimioterapia paliativa. As suas principais características são apresentadas nos Quadros 5 e 6. Os artigos excluídos na elegibilidade estão listados no apêndice A.

A revisão sistemática da literatura incluída foi publicada em 2014 e incluiu 10 estudos, entre prospectivos e retrospectivos, totalizando 412 pacientes com linfoma de Hodgkin, dos quais 304 receberam transplantes de não aparentado e 108 de doadores aparentados. A mediana de idade dos pacientes foi de 28 a 36 anos e a mediana de seguimento dos pacientes sobreviventes foi de 24 a 46 meses (máximo de 92 meses). Na maioria dos estudos, foi utilizado regime de condicionamento reduzido (RIC). As células foram majoritariamente extraídas do sangue periférico dos doadores. Em relação à qualidade metodológica, os estudos apresentaram risco de viés elevado. Os autores da revisão não identificaram diferenças em termos de sobrevida livre de progressão e GVHD a depender do tipo de doador. Em resumo, esta revisão sistemática sugere que a qualidade e a quantidade de evidências científicas disponíveis para a comparação de TCTH alogênico de doadores aparentados e não aparentados em pacientes com Linfoma de Hodgkin são limitadas (27).

Dentre os estudos primários, foram incluídos um ensaio clínico não randomizado, cinco estudos observacionais prospectivos e quatro retrospectivos. Nenhum ensaio clínico randomizado foi identificado, o que é compreensível diante da natureza complexa e eticamente delicada dos transplantes alogênicos em neoplasias hematológicas. O total de pacientes com linfoma de Hodgkin analisados nos dez estudos primários incluídos foi de 723. Os estudos foram realizados nos Estados Unidos e na Europa. A mediana de idade dos participantes variou de 20 a 46 anos (idade mínima de 6 anos e máxima de 68) e a maioria dos pacientes havia recebido múltiplas linhas de tratamento prévio, incluindo transplante autólogo e diferentes regimes quimioterápicos.

Com relação à distribuição dos tipos de doadores, os estudos incluíram doadores aparentados HLA-idênticos (MRD), não aparentados HLA compatíveis (MUD), não aparentados não compatíveis (MMUD), além de doadores haploidênticos. De um modo geral, os estudos não identificaram diferenças estatisticamente significativas em relação aos desfechos dos allo-TCTH no que se refere ao tipo de doador. Porém, vale ressaltar as limitações metodológicas dos estudos incluídos, ou com um número de participantes limitado para estabelecer significância estatística ou com baixo controle de confundimento ou de possíveis vieses. As fontes de obtenção das células também foram variáveis, incluindo, principalmente sangue periférico (PBSC), mas também a medula óssea e sangue do cordão umbilical (UCB).

A avaliação da heterogeneidade foi realizada por inspeção visual das tabelas de características dos pacientes incluídos nos estudos, dos resultados reportados, e dos potenciais modificadores (desenho do estudo, tempo de seguimento, idade, tipo de doador, fonte das células-tronco e número de participantes em cada grupo de comparação). A heterogeneidade clínica entre os estudos foi considerada moderada, sobretudo em relação ao estado da doença no momento do TCTH. Estudos como o de Majhail e colaboradores (2006)(26) que incluiu apenas pacientes quimiossensíveis e de Brunstein e colaboradores (2009)(32) que incluiu 96% de pacientes quimiossensíveis se diferenciaram dos demais, cuja inclusão abrangeu um percentual de 23% (29) a 50% (25) de pacientes quimiorresistentes, o que pode ter influenciado as taxas de recidiva e sobrevida livre de progressão.

A maior parte dos estudos utilizou um regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) ou não-mieloablativo (NMA) como estratégia pré-transplante, o que reflete a prática contemporânea de reduzir toxicidades relacionadas ao tratamento. Essa uniformidade metodológica aumentou a comparabilidade dos desfechos entre as coortes, ainda que variações nos regimes específicos de imunossupressão tenham impactado a incidência de GVHD.

Relatório preliminar

## 7. SÍNTESE DOS RESULTADOS

### 7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

No Apêndice B, são apresentadas as tabelas de extração de dados, conforme o desfecho avaliado em cada estudo incluído. Os resultados terapêuticos obtidos com o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (alo-TCTH) em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (HL R/R) ou quimiossensíveis são sintetizados abaixo, por desfecho. Alguns autores realizaram comparações apenas entre tipos de doador – doador aparentado compatível (MRD) e doador não aparentado compatível (MUD) - e avaliaram o impacto do regime de condicionamento nos desfechos: não mieloablativo (NMA) e intensidade reduzida (RIC), que é um tipo de condicionamento NMA.

Um único estudo incluiu somente pacientes quimiossensíveis com HL de alto risco ou avançado. Esse estudo comparou o transplante de doador irmão compatível (MSD) com o de doador não aparentado utilizando sangue de cordão umbilical (UCB). Não foram encontradas diferenças nos desfechos analisados (GVHD, PFS, TRM) a depender do tipo de doador (26). A incidência cumulativa de GVHD aguda de graus III e IV foi de 33% em ambos os grupos e de GVHD crônica em um ano foi de 11% (IC 95%: 0% - 31%) no grupo UCB e 33% (IC 95%: 7% - 59%) no grupo MSD. Já os resultados para PFS em dois anos foram de 25% (IC 95%: 0%-55%) e 20% (IC 95%: 0%-44%) nos grupos UCB e MSD, respectivamente. A TRM em 100 dias foi de 11% (UCB) e 17% (MSD)(31).

#### **Sobrevida Global (OS)**

Os estudos incluídos avaliaram a OS em diferentes tempos de seguimento, que variaram de 12 a 80 meses, e incluíram pacientes transplantados com doadores aparentados e não aparentados. A OS em 12 meses foi avaliada por dois estudos, sendo estimada em 56%(34) e 71% (30). No primeiro estudo, constatou-se que a intensidade do regime de condicionamento não impactou esse desfecho (RIC ou NMA). Este estudo foi uma análise de banco de dados e incluiu 143 pacientes submetidos ao alo-TCTH aparentado e não aparentado (34), enquanto o estudo de Sureda (2012) foi um ensaio clínico fase II multicêntrico com 92 pacientes (30).

Cinco estudos avaliaram a OS em 24 meses e três estudos em 48 meses, identificando, respectivamente, valores de OS que variaram de 37 a 64% e de 43 a 55,7%, considerando doadores aparentados e não aparentados. Spina e cols. (2018) avaliaram esse desfecho em 60 meses e reportaram uma sobrevida global de 59% (IC 95%: 48–73%)(29). O estudo que avaliou a OS no maior tempo de seguimento foi o de Anderlini e colaboradores (2008), no qual foi reportada uma OS de 48% em 80 meses, porém não foi apresentado o intervalo de confiança para este resultado(31).

O estudo de Castagna et al. (2009) (25) foi o único estudo incluído que avaliou a OS de pacientes submetidos a alo-TCTH comparados a pacientes em quimioterapia em 24 meses e não encontrou diferenças estatisticamente significativas. Os valores de OS reportados foram, respectivamente, 65% e 50% na análise por intenção de tratar. Por sua vez, quando a sobrevida global foi calculada incluindo pacientes que receberam alo-TCTH (n = 44), houve uma diferença

estatisticamente significativa (31 meses versus 22 meses,  $p=0,031$ , HR no grupo alo-TCTH versus grupo quimioterapia  $=0,45$  (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,21; 0,95).

É importante ressaltar que a heterogeneidade metodológica entre os estudos (diferentes perfis de pacientes, tempos de seguimento, critérios de inclusão, tipos de condicionamento e suporte pós-transplante), exige cautela na comparação direta dos resultados reportados. A inclusão de mais pacientes com doença ativa pode impactar nos desfechos de OS e PFS.

### **Sobrevida Livre de Progressão (PFS)**

A sobrevida livre de progressão (PFS) refere-se ao intervalo de tempo em que o paciente permanece vivo sem evidência de recidiva da doença após o transplante. Embora, na literatura este desfecho seja associado à melhora da qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes, um estudo de 2018 de Kovic e cols., procurou identificar uma associação entre PFS e HRQoL por meio de uma revisão sistemática que incluiu 52 artigos relatando resultados de 38 ensaios clínicos randomizados. Todavia, os autores não identificaram esta associação(38). Porém, ao considerar que esse desfecho é frequentemente reportado nos estudos de oncologia e que ainda há uma controvérsia em relação ao papel desse desfecho nos estudos clínicos e sua relevância para o paciente, ele foi analisado.

A PFS foi reportada por 10 estudos, porém apenas seis estudos apresentaram estimativas em 24 meses. Os demais relataram PFS em tempos distintos, como 12, 48 ou 60 meses, o que limita comparações diretas. A PFS reportada em 24 meses variou de 20% a 41% entre os estudos. Burroughs (2008) identificou uma diferença estatisticamente significativa no grupo HLA-h em relação a MRD (HR: 0,30; IC 95%: 0,1-0,6;  $p=0,008$ ) e MUD (HR: 0,46; IC 95%: 0,2-0,9;  $p=0,03$ ), indicando que o alo-TCTH realizado com um doador HLA-h poderia apresentar melhores resultados para PFS do que com um doador compatível aparentado e um doador não aparentado. Esse estudo não identificou diferenças na PFS entre doadores aparentados compatíveis e não aparentados (compatíveis ou não)(33). Peggs e cols. (2005) também não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre doadores compatíveis aparentados e compatíveis não aparentados (35). No estudo de Spina e cols (2018), a análise mostrou que pacientes com um doador não aparentado compatível tiveram melhor PFS do que HLA-idêntico irmão (HR 0,32, IC 95%: 0,12–0,82,  $p=0,018$ ). Esse resultado não foi discutido pelos autores, limitando as interpretações (29). O estudo de Sureda (2012), por sua vez, não encontrou associação entre o tipo de doador e os resultados de PFS. Este estudo avaliou doador compatível aparentado e não aparentado (compatível ou não)(30).

Os modelos matemáticos utilizados por alguns estudos para investigar a associação de determinadas variáveis com este desfecho identificaram que o TCTH autólogo prévio afetou significativamente a sobrevida livre de progressão, sendo de 23,7% para pacientes previamente transplantados e 80% para os não transplantados (35). A presença de doença no momento do transplante também reduziu a PFS (29,30). O estudo de Devetten e cols (2009), que avaliou a PFS em 12 e 24 meses identificou que a intensidade do regime de condicionamento não impactou a PFS (RIC ou NMA) (34).

A PFS em 48 meses foi reportada por três estudos e variou de 24% a 32%. Paviglianiti e cols (2018) analisaram somente pacientes submetidos a alo-TCTH proveniente de UCB e reportaram uma PFS de 26% também em 48 meses (28).

O estudo que avaliou a PFS em mais longo prazo foi o estudo de Spina (2018) que reportou uma PFS de 49% em 60 meses (29).

Destaca-se que, nos diferentes estudos, a PFS ficou em torno de 20% a 30% em quatro anos, indicando que a recidiva pós-transplante continua sendo um grande desafio clínico.

## 7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### **Mortalidade Não Relacionada à Recidiva (NRM)**

Seis estudos avaliaram a NRM. O tempo de seguimento variou entre 100 dias pós-transplante (aproximadamente 3,3 meses) e 48 meses. Resultados em 3,3 meses variaram de 4% a 9%. Três estudos reportaram NRM em 12 meses e os percentuais de 8%, 15% e 16%. Em 24 meses, a NRM foi relatada também em três estudos, variando de 8% a 17%, sendo que Peggs e colaboradores identificaram NRM significativamente maior em doadores não aparentados compatíveis do que em doadores aparentados compatíveis ( $p=0,0206$ , MUD = 34,1% [IC 95%: 16,5–70,3] e MRD = 7,2% [IC 95%: 1,9–27,5]) em 24 meses (35).

Peggs e colaboradores (2005) discutem em seu artigo a possibilidade de a NRM total ter sido de 16,3% devido a menor toxicidade dos regimes de condicionamento, porém sugere a necessidade de descartar um possível viés de seleção, que pode ocorrer em estudos observacionais (35). Paviglianiti e cols (2018) relatam uma NRM de 31% em 48 meses e identificam associação do regime não-mieloablativo de condicionamento com diminuição do risco de NRM (HR=0,26; IC 95%: 0,10-0,64,  $P=0,004$ ) (28).

Burroughs e cols também reportaram resultados de acordo com o subgrupo de doadores e identificou em 6,6 meses uma NRM de 16% para MRD e de 0% para UD e HLA-h. Em 24 meses, o resultado foi de 21% para MRD, 8% para UD e 9% para HLA-h. A NRM foi significativamente menor para HLA-h comparado a MRD. Não houve diferenças entre MRD e UD e HLA-h e UD (33).

### **Mortalidade Relacionada ao Transplante (TRM)**

A TRM representa mortes atribuídas a complicações do procedimento, como infecções oportunistas, toxicidade do regime de condicionamento e complicações imunológicas, incluindo GVHD, excluindo a progressão do linfoma, representando, portanto, um importante desfecho crítico, especialmente em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (HL R/R). Nesse sentido, a redução da TRM é essencial para o sucesso terapêutico nos transplantes.

Apenas cinco estudos relataram este desfecho. Nenhum estudo identificou diferenças significativas em relação ao tipo de doador. Este aspecto foi investigado por Anderlini, (2008) (31) e Majhail (2006)(26), sendo que este último avaliou UCB em comparação ao MRD (irmão). Devetten e cols. (2009) avaliaram se haveria diferença neste desfecho a depender do condicionamento – se RIC ou NMA - e não foram encontradas diferenças entre esses dois regimes de condicionamento (34).

Os estudos reportaram este desfecho majoritariamente em 3,3 meses e 24 meses. Resultados em 3,3 meses variaram de 7% a 15%(31,36,39) e em 24 meses de 15% a 33% (31,34).

### **Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GVHD)**

A doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) é uma das principais complicações imunológicas dos transplantes alogênicos de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), especialmente em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (HL R/R). A incidência e gravidade da GVHD estão diretamente relacionadas à compatibilidade HLA entre doador e receptor, à fonte de células-tronco utilizada e ao regime imunossupressor adotado.

A GVHD é tradicionalmente dividida em forma aguda (aGVHD), que ocorre nos primeiros 100 dias pós-transplante, e forma crônica (cGVHD), que pode se manifestar posteriormente, inclusive, anos depois, e se assemelha a doenças autoimunes. As formas de GVHD graus II a IV, representam formas clínicas mais graves e requerem tratamento com imunossupressão sistêmica. A incidência desses quadros é de aproximadamente 35% quando o doador é HLA idêntico e aparentado (irmão consanguíneo), mas pode chegar a 70% - 80% com o uso de enxertos HLA parcialmente compatíveis ou quando o doador não é aparentado (16).

Todos os estudos incluídos reportaram este desfecho. A GVHD aguda foi majoritariamente reportada em 100 dias e a GVHDc em 24 meses. A incidência de GVHDa graus II e IV em 100 dias foi bastante variável de 16%(35) até 60% (34). Já a GVHDc em 24 meses foi relatada no mínimo em 19%(32), e no máximo 73% (31).

Anderlini (2008) encontrou diferença estatisticamente significativa entre os tipos de doadores e a ocorrência de GVHD, tanto aguda quanto crônica. A maior ocorrência foi observada em receptores de doadores não aparentados compatíveis em comparação aos receptores de doadores aparentados compatíveis. Na coorte analisada, a taxa de GVHD aguda grau II-IV foi de 28% no total, sendo 12% no grupo MRD e 39% no grupo MUD ( $p = 0,04$ ). Para GVHD crônica, a taxa geral foi de 73%, com 57% no grupo MRD e 85% no grupo MUD ( $p = 0,006$ ) (31). Já os estudos de Peggs (2005) e Burroughs (2008) não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos analisados (33,35).

De acordo com Sureda (2012), uma significativa melhora da PFS foi observada em pacientes com GVHDc em comparação aos pacientes sem GVHDc. A menor NRM devido ao uso de RIC permitiu a detecção de GVHD clinicamente significativa. GVHDc foi associada com menor incidência de recidiva pós transplante. A baixa incidência de recidiva traduziu-se em uma melhora significativa da sobrevida livre de progressão(30).

### **7.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis**

Os achados desta síntese de evidências sugerem que, embora o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) utilizando MUD e cordão umbilical (UCB) em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário pode representar uma alternativa viável diante da impossibilidade de se conseguir doadores aparentados HLA-idênticos, entretanto, os efeitos indesejáveis associados ao procedimento são substanciais e merecem análise criteriosa.

### Efeitos desejáveis

Destacam-se, como efeitos desejáveis do transplante de células-tronco hematopoiéticas de MUD em pacientes com linfoma de Hodgkin, a possibilidade de alcançar um pouco mais de sobrevida global (OS) em alguns subgrupos, a despeito das limitações apontadas anteriormente.

Estudos como o de Devetten et al. (2009) reportaram OS de até 58% em três anos com MUD, sugerindo potencial curativo relevante para pacientes sem outras opções terapêuticas (34). O uso do sangue de cordão umbilical também demonstrou resultados comparáveis ao uso de MUD em determinados contextos, o que reforça seu papel como recurso de resgate em pacientes criteriosamente elegíveis.

A efetividade do transplante com doadores não-aparentados, em termos de PFS deve ser também considerado como um efeito desejável em pacientes transplantados com MUD. Taxas variaram de 24% a 32% em quatro anos, refletindo algum controle da doença em curto e médio prazos. No caso do UCB, a PFS reportada foi de 26%, indicando possibilidade de estabilização da doença em pacientes com quimiossensibilidade, a despeito das limitações anteriormente apresentadas.

### Efeitos indesejáveis

Tão crítico quanto os desfechos de eficácia e efetividade, são os desfechos de segurança analisados nesta síntese de evidências, associados ao uso de doadores não-aparentados. Esses desfechos pareceram expressivos, principalmente no que se refere à mortalidade não relacionada à recidiva (NRM), cujas taxas entre os pacientes transplantados com MUD chegaram a 34% em dois anos (35).

No caso do uso do sangue de cordão umbilical, a TRM reportada em um dos estudos foi de 33% em dois anos (34), o que evidencia risco importante de eventos adversos graves, mesmo quando a recidiva é evitada.

A alta incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), tanto na forma aguda quanto crônica foi outro efeito indesejável que também chamou a atenção. Transplantes com MUD apresentaram GVHD aguda grau II-IV em até 60% dos pacientes (34) e GVHD crônica em até 85% em dois anos (31), índices que comprometem a qualidade de vida e aumentam o risco de óbito. Transplante com UCB apresentou taxas de GVHD crônica de 32% em 4 anos.

Ademais, não foram identificados estudos que subsidiassem a análise da ampliação da oferta de transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas de MUD na população de pacientes com mais de 70 anos, nem tão pouco foram encontradas nas evidências selecionadas a perspectiva do paciente.

## 8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

### 8.1 Risco de viés dos estudos selecionados

O risco de viés foi avaliado de acordo com o delineamento do estudo, por um único avaliador (RC). A revisão sistemática incluída foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2(36), composta por 16 itens que avaliam o

cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A única revisão sistemática incluída nesta síntese de evidências foi o estudo publicado por Messer e cols. (27). Aplicando os critérios da ferramenta AMSTAR-2, a confiança foi considerada muito baixa, devido às várias falhas críticas nos domínios mais importantes da AMSTAR-2, entre os quais: ausência de registro do protocolo, ausência de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e estratégia de busca nas bases utilizadas pouco detalhada.

O estudo de Sureda e colaboradores (2012) (30) foi classificado como ensaio clínico não randomizado. Neste estudo, os pesquisadores decidiram sobre a intervenção que seria realizada e, posteriormente, selecionaram os pacientes, por isso foi considerado como estudo de intervenção. Como neste estudo não houve grupo comparador, a avaliação do risco de viés foi realizada pela ferramenta da colaboração Cochrane: *The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) (37), uma ferramenta de avaliação de risco de viés de estudos não randomizados de intervenções. Os domínios (D) avaliados incluem:

- D 1: Risco de viés devido a confundimento
- D 2: Risco de viés na classificação das intervenções
- D 3: Risco de viés na seleção dos participantes para o estudo (ou na análise)
- D 4: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas
- D 5: Risco de viés devido a dados faltantes
- D 6: Risco de viés decorrente da medição do resultado
- D 7: Risco de viés na seleção do resultado relatado

Risco de viés geral

Os riscos são graduados como baixo, moderado, grave ou crítico. Esta mesma ferramenta foi utilizada para avaliação dos demais estudos incluídos, que eram observacionais.

De acordo com a avaliação realizada, cujos resultados são apresentados no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, os estudos observacionais incluídos apresentaram um grave risco de viés, incluindo viés de seleção - em geral, inclusão de pacientes de forma consecutiva, sem grupo comparador e sem controle de potenciais confundidores; não houve randomização nos estudos que apresentaram grupo controle. Foram incluídos estudos que fizeram análise retrospectiva de banco de dados, devido ao número limitado de estudos disponíveis. Esses estudos, por sua vez, apresentaram diferenças na forma como foram registrados os dados dos pacientes e na definição de desfechos. Em um estudo, o protocolo de tratamento sofreu mudanças ao longo do tempo.

**Quadro 7:** Avaliação do Risco de Viés com a ferramenta ROBINS-I dos estudos observacionais incluídos no PTC.

| Estudo                                                                 | D1                     | D2                     | D3                      | D4                 | D5    | D6    | D7    | Viés Geral |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------|-------|-------|------------|
| Sobrevida Global (OS) e Sobrevida Livre de Progressão (PFS) e Recidiva |                        |                        |                         |                    |       |       |       |            |
| Peggs 2005                                                             | grave <sup>3,4</sup>   | grave <sup>3,4</sup>   | alto <sup>2,3,4</sup>   | baixo              | baixo | baixo | baixo | grave      |
| Castagna 2009 <sup>1</sup>                                             | grave <sup>3,4</sup>   | grave <sup>3,4</sup>   | baixo                   | baixo              | baixo | baixo | baixo | grave      |
| Devetten 2009                                                          | grave <sup>3,4</sup>   | grave <sup>3,4</sup>   | moderado <sup>3,4</sup> | baixo              | baixo | baixo | baixo | grave      |
| Majhail 2006                                                           | grave <sup>3,4</sup>   | grave <sup>3,4</sup>   | baixo                   | baixo              | baixo | baixo | baixo | grave      |
| Spina 2018                                                             | grave <sup>1,2,4</sup> | grave <sup>2,3,4</sup> | alto <sup>2</sup>       | grave <sup>2</sup> | baixo | baixo | baixo | grave      |

|                                                                                           |                      |                         |                         |       |       |       |       |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Anderlini 2008                                                                            | grave <sup>3,4</sup> | grave <sup>3,4</sup>    | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Sureda, 2012                                                                              | grave <sup>4</sup>   | baixo                   | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| <b>Mortalidade não Relacionada à Recidiva (NRM) e ao Relacionada ao Transplante (TRM)</b> |                      |                         |                         |       |       |       |       |       |
| Peggs 2005                                                                                | grave <sup>3,4</sup> | grave <sup>3,4</sup>    | Alto <sup>1,2,3,4</sup> | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Castagna 2009                                                                             | grave <sup>3,4</sup> | grave <sup>3,4</sup>    | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Devetten 2009                                                                             | grave <sup>3,4</sup> | grave <sup>3,4</sup>    | moderado <sup>1,3</sup> | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Majhail 2006                                                                              | grave <sup>3,4</sup> | grave <sup>3,4</sup>    | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Anderlini 2008                                                                            | grave <sup>3,4</sup> | grave <sup>3,4</sup>    | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Peggs 2005                                                                                | grave <sup>3,4</sup> | grave <sup>3,4</sup>    | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Sureda, 2012                                                                              | grave <sup>4</sup>   | baixo                   | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| <b>Doença do Enxerto vs Hospedeiro (GVHD)</b>                                             |                      |                         |                         |       |       |       |       |       |
| Paviglianiti 2018                                                                         | grave <sup>3,4</sup> | grave <sup>3,4,5</sup>  | moderado <sup>5</sup>   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Majhail 2006                                                                              | grave <sup>3,4</sup> | baixo                   | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Devetten 2009                                                                             | grave <sup>3,4</sup> | moderado <sup>3,4</sup> | moderado <sup>3,4</sup> | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Peggs 2005                                                                                | grave <sup>3,4</sup> | moderado <sup>3,4</sup> | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Anderlini 2008                                                                            | grave <sup>3,4</sup> | moderado <sup>3,4</sup> | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |
| Sureda, 2012                                                                              | grave <sup>4</sup>   | baixo                   | baixo                   | baixo | baixo | baixo | baixo | grave |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: D1: Viés por confundimento; D2: Viés na seleção dos participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas; D5: Viés por dados faltantes; D6: Viés na medida dos desfechos; D7: Viés na seleção dos resultados reportados; NR: não reportado.

<sup>1</sup>Estudo comparativo apenas entre tipos de doador, com foco também em haploidenticidade <sup>2</sup>Mudança no protocolo de haploidenticidade ao longo do tempo (T-deplete para T-replete) e seleção de pacientes com melhor desempenho funcional e sem comorbidades. <sup>3</sup>Problemas nas análises de subgrupos. <sup>4</sup>Inclusão de pacientes com carga tumoral elevada, múltiplas recidivas e diferentes regimes de tratamento de primeira e segunda linha. <sup>5</sup>Estudo de base populacional.

## 9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências, foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (21). Foram incluídos nesta-análise os desfechos sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS), mortalidade relacionada ao transplante (NRM) e segurança (GVHD).

A avaliação seguiu os domínios definidos pela metodologia GRADE: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação e foi realizada por um avaliador e depois debatida com um segundo (21).

Os desfechos citados incluídos nas análises foram considerados relevantes tanto para paciente como para gestores de saúde, deste modo, na tabela, todos os desfechos foram considerados críticos, exceto PFS, que foi considerado como importante por estar frequentemente relatado nos estudos oncológicos, mas por ainda não ter uma associação bem estabelecida na literatura com a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde e poder ser considerado um desfecho substituto (38).

Os resultados encontrados nos estudos incluídos neste PTC para estes desfechos foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa certeza da evidência. As certezas iniciais das evidências foram consideradas 'Baixa', pois todos os artigos incluídos são observacionais e não fizeram comparação direta entre grupos de pacientes que receberam transplante alogênico de doadores não aparentados, com grupo de pacientes submetidos a quimioterapia paliativa. Posteriormente, conforme a análise dos domínios sugeridos pela ferramenta GRADE, os resultados para todos os desfechos foram considerados com um nível de certeza “muito baixa”.

Os desfechos apresentaram fatores importantes para rebaixamento, pois não foi obtida evidência direta que comparasse alo-TCTH com o melhor cuidado padrão disponível no SUS (quimioterapia paliativa), alguns estudos eram descritivos, sem comparadores e com pequeno número de participantes incluídos, com heterogeneidade entre as amostras no que concerne ao *status* pré-transplante, ao regime de condicionamento, métodos de coleta de dados e definições de desfechos.

A análise da certeza da evidência por desfecho foi realizada, para os estudos observacionais, conforme reportado abaixo:

**Sobrevida Global (OS):** todos os estudos incluídos avaliaram a OS. Para este desfecho, o resultado obtido na avaliação GRADE foi uma certeza da evidência muito baixa. Apesar do delineamento observacional dos estudos analisados, este é um desfecho menos suscetível a vieses, por ser objetivo e mais fácil de mensurar. Porém, de um modo geral, possivelmente devido ao número de participantes incluídos nos estudos, bem como os diferentes tempos de seguimento em que este desfecho foi medido, houve grande variação nas estimativas. Além disso, os pacientes incluídos apresentavam grande variabilidade clínica (idade, *status* da doença, diferentes regimes de condicionamento pré-transplante) e esquemas de tratamento quimioterápico, que também podem ter impacto neste desfecho. De um modo geral, os estudos não controlavam esses fatores potencialmente confundidores.

**Sobrevida Livre de Progressão (PFS):** todos os estudos incluídos avaliaram a PFS e para esse desfecho, foram considerados de certeza da evidência muito baixa. Diferentes definições foram utilizadas para o cálculo/estimativa deste desfecho, que foi medido em diferentes períodos de seguimento para os estudos. Os resultados obtidos também apresentaram uma grande variabilidade e alguns estudos não relataram os intervalos de confiança.

**Mortalidade relacionada ao transplante e mortalidade sem recidiva:** a certeza do conjunto das evidências também foi considerada muito baixa para estes desfechos, devido à ausência de comparador nos estudos e o fato de que cada estudo incluiu pacientes que foram submetidos a diferentes regimes de condicionamento. Os transplantes variaram quanto a origem das células tronco (cordão umbilical, sangue periférico ou medula óssea) e diferentes tipos de doador (aparentado, não aparentado, compatível ou não), não sendo possível combinar os percentuais retratados nos diferentes estudos devido a heterogeneidade das amostras. O número de pacientes incluídos também foi pequeno, contribuindo para a baixa precisão das estimativas. Além disso, houve bastante variabilidade nos resultados reportados. Adicionalmente nenhum estudo realizou comparações entre o allo-TCTH e a quimioterapia paliativa.

**GVHD (aguda e crônica):** a certeza do conjunto das evidências também foi considerada muito baixa para estes desfechos, pois foram adotadas diferentes definições e diferentes tempos de acompanhamento, embora tenham predominado acompanhamento de 100 dias para GVHD aguda e acima de 100 dias para GVHD crônica. Ao final, a classificação da evidência também foi considerada muito baixa por motivos similares aos apresentados acima para os demais desfechos, como heterogeneidade nas amostras de pacientes, nas definições e diferenças nos regimes de condicionamento, origem das células tronco e tipo de doador. Os achados de GVHDa variam em quase 40% nas estimativas dos estudos e os de GVHDc em torno de 30%. Para este desfecho, nenhum dos estudos comparou TCTH alogênico com TCTH autólogo.

A certeza da evidência, avaliada por meio da abordagem GRADE, foi considerada muito baixa. Uma análise completa está disponível no Quadro 8.

Quadro 8: Avaliação da certeza do conjunto das evidências, utilizando o GRADE

| Avaliação da certeza da evidência                                                                                         |                        |                    |                    |                          |                          |                                                                                                                   | Nº de pacientes |               | Efeito            |                   | Certeza                                                                                                                 | Importância |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Nº dos estudos                                                                                                            | Delineamento do estudo | Risco de viés      | Inconsistência     | Evidência indireta       | Imprecisão               | Outras considerações                                                                                              | allo-TCTH UD    | Quimioterapia | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |                                                                                                                         |             |
| Sobrevida Global (seguimento: variação 12 meses para 60 meses; avaliado com: %)                                           |                        |                    |                    |                          |                          |                                                                                                                   |                 |               |                   |                   |                                                                                                                         |             |
| 10                                                                                                                        | estudo observacional   | não grave          | grave <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup>       | grave <sup>c</sup>       | todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. | 27/31           | 34/61         | não combinado     | Ver comentário    | <br>Muito baixa <sup>a,b,c</sup>     | CRÍTICO     |
| Sobrevida Livre de Progressão (seguimento: variação 12 meses para 60 meses; avaliado com: %)                              |                        |                    |                    |                          |                          |                                                                                                                   |                 |               |                   |                   |                                                                                                                         |             |
| 10                                                                                                                        | estudo observacional   | grave <sup>d</sup> | grave <sup>a</sup> | muito grave <sup>f</sup> | grave <sup>c</sup>       | todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. | 27/31           | 34/61         | não combinado     | Ver comentário    | <br>Muito baixa <sup>c,d,e,f</sup>   | IMPORTANTE  |
| Doença do Enxerto versus Hospedeiro (seguimento: variação 3 meses para 48 meses; avaliado com: Incidência cumulativa (%)) |                        |                    |                    |                          |                          |                                                                                                                   |                 |               |                   |                   |                                                                                                                         |             |
| 10                                                                                                                        | estudo observacional   | grave <sup>d</sup> | grave <sup>a</sup> | muito grave <sup>h</sup> | muito grave <sup>i</sup> | todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. | 27/31           | 34/61         | não combinado     | Ver comentário    | <br>Muito baixa <sup>d,g,h,i</sup>   | CRÍTICO     |
| Mortalidade Relacionada ao Transplante (seguimento: variação 3 meses para 48 meses; avaliado com: %)                      |                        |                    |                    |                          |                          |                                                                                                                   |                 |               |                   |                   |                                                                                                                         |             |
| 5                                                                                                                         | estudo observacional   | grave <sup>d</sup> | grave <sup>j</sup> | muito grave <sup>h</sup> | muito grave <sup>k</sup> | todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. | 68/266          | 0/0           | não combinado     | Ver comentário    | <br>Muito baixa <sup>d,h,j,k</sup> | CRÍTICO     |
| Recidiva (seguimento: variação 3 meses para 48 meses; avaliado com: %)                                                    |                        |                    |                    |                          |                          |                                                                                                                   |                 |               |                   |                   |                                                                                                                         |             |
| 6                                                                                                                         | estudo observacional   | grave <sup>d</sup> | grave <sup>j</sup> | muito grave <sup>f</sup> | muito grave <sup>m</sup> | todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado. | 125/266         | 0/0           | não combinado     | Ver comentário    | <br>Muito baixa <sup>d,f,l,m</sup> | CRÍTICO     |

CI: Confidence interval

- a. Resultados de OS medidos em 12 meses variaram de 56% a 71% (reportados somente em 2 estudos - Sureda, 2012 e Devetten, 2009, que incluíram pacientes com HL R/R, a maioria com transplante anterior). 5 estudos (Anderlini, 2008; Burroughs, 2008; Castagna, 2009; Devetten, 2009; Majhail, 2009) reportaram resultados em 24 meses, variando de 37 a 65%. (Populações podem ser consideradas similares. Majhail incluiu allo TCTH de UCB). Três estudos apresentaram resultados em 48 meses e a variação nos resultados ficou em torno de 10% (Peggs, 2005 e paviglianti, 2018).
- b. A pergunta de pesquisa objetiva comparar allo-TCTH não aparentado com altas doses de quimioterapia seguido de transplante autólogo. Foi identificado o estudo de Castagna, 2009 que comparou allo-TCTH com quimioterapia, porém não apresentou resultados por doador. Alguns estudos reportam os resultados por doador, (Anderlini, 2008; Burroughs, 2008; Majhail, 2006; Peggs, 2005) porém não comparam com a quimioterapia/TCTH autólogo. Outros estudos não têm grupo comparador (Paviglianti, 2018; Brunstein, 2009, comparou diferentes linfomas)
- c. Algumas estimativas de efeito apresentaram amplos intervalos de confiança. Em geral, os estudos incluíram um número pequeno de pacientes (ver resultados por desfecho no documento).
- d. Há alguns estudos que não possuem grupo comparador (Paviglianti, 2018, Devetten, 2009). Comparações realizadas se referem a diferentes regimes de condicionamento, quanto a origem das células tronco (cordão umbilical, sangue periférico ou medula óssea) e diferentes tipos de doador (aparentado, não aparentado, compatível ou não), não sendo comparações entre o allo-TCTH e a terapia padrão. Número de pacientes incluídos é pequeno. Os pacientes incluídos possuem diferentes condições de saúde.
- e. Desfechos medidos em 12 meses variaram de 30% a 48%; medidos em 24 meses variaram entre 20 e 51% (em diferentes subgrupos de doadores), medidos em 48 meses variaram em torno de 10%
- f. Nenhum estudo comparou TCTH alogênico com quimioterapia
- g. Os achados de GVHDa variam em quase 40%. Os de GVHDc em torno de 30% de variação nos resultados de incidência.
- h. Nenhum estudo comparou TCTH alogênico com TCTH.
- i. Alguns estudos não relataram os intervalos de confiança (Burrough, 2008; Castagna, 2009; Majhail, 2006 para GVHDa graus II a IV; Peggs 2005 para GVHDa pós allo TCTH, Spina, 2018) e outros relataram amplos IC 95%
- j. Para 100 dias (~3 meses) de seguimento a TRM variou em torno de 10% (7% a 17%) dentre os estudos. Somente um estudo avaliou este desfecho em seis meses (Majhail, 2006), em um ano (Devetten, 2009) e em 36 meses (Brunstei, 2009). Dois estudos avaliaram TRM em 24 meses e o resultado variou de 15% a 33%.
- k. Dois estudos não relataram IC: Majhail (2006) e Castagna (2009). Os demais estudos apresentaram variações de até 20% em seus intervalos de confiança.
- l. Os estudos não informam quantos pacientes MUD morreram especificamente após ou em consequência da recidiva. Resultados apresentam grande variabilidade (consultar texto completo - resultados por desfecho).
- m. Os artigos não permitiram determinar de forma precisa o número exato de óbitos nos 266 pacientes MUD. Dois estudos não relataram IC (Castagna, 2009 e Burroughs, 2008); IC amplos, número de pacientes avaliados foi pequeno.

## 10. LIMITAÇÕES

A presente síntese de evidências incluiu apenas estudos realizados em países da América do Norte e Europa, contextos e realidades um tanto quanto distintas daquelas observadas no SUS. Portanto, recomenda-se cautela na extrapolação dos resultados encontrados, sobretudo no que se refere ao contexto dos centros habilitados no SUS, considerando a experiência acumulada das equipes na realização de TCTH de doadores não-aparentados.

A maioria dos estudos incluídos não foi desenhada originalmente para comparar diretamente os efeitos do tipo de doador não aparentado e a quimioterapia paliativa, mas sim para avaliar outras variáveis, como regimes de condicionamento, estratégias imunossupressoras, resposta à quimioterapia prévia ou características prognósticas específicas. Nenhum dos estudos comparou prospectivamente e de forma controlada os diferentes tipos de doador com distribuição equilibrada de características prognósticas.

Cabe destacar que, de acordo com alguns autores citados nesta síntese de evidências, não raramente os pacientes sem doador aparentado tendem a ser transplantados mais tardiamente, com mais linhas terapêuticas anteriores e estado clínico mais deteriorado, possivelmente enviesando as comparações de eficácia e segurança analisadas.

As análises observadas e reportadas nos estudos incluídos são, na maioria dos casos, comparações indiretas e não ajustadas para variáveis-chave como idade, estado da doença, tempo de seguimento ou tipo de fonte celular, limitando consideravelmente a validade interna das conclusões. Os resultados para os desfechos reportados por esses estudos e incluídos nesta síntese de evidências, podem ser considerados evidências indiretas, uma vez que o tipo de doador e a quimioterapia paliativa não foram o objeto de pesquisa ou o objetivo primário dos estudos incluídos.

Deve-se destacar também a expressiva heterogeneidade metodológica observada nos estudos incluídos nesta síntese de evidências. Muitos estudos incluíram diferentes fontes de células (PBSC, medula, UCB) ou diferentes intensidades de condicionamento dentro de um mesmo grupo de doadores, dificultando a atribuição dos efeitos exclusivamente ao tipo de doador.

## 11. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 11.1 Avaliação Econômica

Foi conduzida uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade comparando o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador não aparentado (alo-TCTH MUD) com quimioterapia em pacientes adultos com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário. A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação de Tecnologias em Saúde do SUS, considerando apenas custos médicos diretos. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência do estudo, este relato segue o *Reporting Checklist CHEERS Task Force Report* – 2022 (39) e os principais aspectos das análises estão sumarizados no Quadro 9.

**Quadro 9:** Principais características do modelo de custo-utilidade do TCTH MUD para linfoma de Hodgkin

|                                 |                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Análise</b>                  | Análise de custo-utilidade (ACU) de transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador não aparentado (alo-TCTH MUD) versus quimioterapia paliativa  |
| <b>População-alvo</b>           | Pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário (HL R/R), inclusive pré-transplantados ou que apresentaram quimiossensibilidade, sem restrição de idade.   |
| <b>Intervenção</b>              | Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas provenientes de cordão umbilical, sangue periférico ou de medula óssea, de doadores não-aparentados          |
| <b>Comparador</b>               | Quimioterapia                                                                                                                                                        |
| <b>Modelo</b>                   | Híbrido: árvore de decisão e Markov                                                                                                                                  |
| <b>Horizonte temporal</b>       | Trinta anos com ciclos mensais                                                                                                                                       |
| <b>Taxa de desconto</b>         | 5% para custos e desfechos clínicos                                                                                                                                  |
| <b>Perspectiva de análise</b>   | Sistema Único de Saúde (SUS)                                                                                                                                         |
| <b>Medidas de efetividade</b>   | Anos de vida ajustados por qualidade (QALY)                                                                                                                          |
| <b>Estimativa de custos</b>     | Custos médicos diretos                                                                                                                                               |
| <b>Moeda</b>                    | Real (R\$)                                                                                                                                                           |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Análise determinística univariada e análise probabilística com 10.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i> ) |

Fonte: Elaboração própria.

#### População alvo

A população elegível para a análise foi composta por indivíduos com linfoma de Hodgkin recidivado, refratário ou quimiossensíveis, incluindo aqueles previamente transplantados e semelhantes àqueles incluídos no estudo de Castagna e colaboradores (2009) (25) e Messer e colaboradores (2014) (27), nos quais a mediana de idade variou de 28 a 36 anos (variação de 17 a 64 anos). Considerou-se que os pacientes eram elegíveis ao alo-TCTH MUD ou, na ausência de indicação clínica ou de disponibilidade de doador aparentado, receberiam quimioterapia.

#### Intervenções comparadas

As estratégias avaliadas foram alo-TCTH MUD, realizado após regime de condicionamento, seguido de acompanhamento clínico no período pós-transplante, e a quimioterapia convencional, composta por esquemas quimioterápicos heterogêneos utilizados como segunda ou terceira linha no SUS, com o objetivo de controle temporário

da doença e alívio de sintomas, representando, portanto, uma alternativa não curativa diante da impossibilidade de realização de um alo-TCTH com doador não aparentado, procedimento ainda não coberto no SUS para essa indicação.

A comparação econômica entre o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador não aparentado e a quimioterapia deve ser interpretada à luz das diferenças fundamentais entre os objetivos terapêuticos das intervenções. Essa distinção é particularmente relevante no contexto desta avaliação econômica, uma vez que intervenções com propósitos terapêuticos tão distintos geram perfis temporais de custos e benefícios substancialmente diferentes que precisam ser considerados.

O alo-TCTH MUD é reconhecido como uma estratégia com potencial curativo, capaz de proporcionar remissão sustentada e sobrevida prolongada em uma proporção de pacientes selecionados, que apresentaram recidiva ou recaída mesmo após transplante prévio, e que são quimiossensíveis, ainda que associado a um risco inicial elevado de morbimortalidade e a custos concentrados no curto prazo (3,4,6,7,15). Em contraste, para esse perfil de pacientes, a quimioterapia é empregada com finalidade não curativa, tendo como principal objetivo o controle temporário da doença, o alívio de sintomas e, eventualmente, a extensão limitada da sobrevida, sem expectativa de erradicação definitiva da doença.

O alo-TCTH MUD apresenta custos iniciais elevados e risco clínico significativo, concentrados nos primeiros meses após o procedimento, seguidos por um potencial de benefícios duradouros ao longo do tempo, incluindo sobrevida de longo prazo e ganhos sustentados em qualidade de vida para os pacientes que alcançam remissão prolongada. Por outro lado, a quimioterapia paliativa tende a apresentar custos distribuídos ao longo do tempo, associados a ciclos repetidos de tratamento e manejo de toxicidades, mas com benefícios clínicos intrinsecamente limitados e temporários (6,33,34).

Dessa forma, a análise econômica não deve ser interpretada como uma simples comparação entre alternativas terapêuticas equivalentes, mas sim como a avaliação de estratégias com objetivos clínicos distintos, aplicáveis a um mesmo cenário de decisão em pacientes elegíveis ao transplante alogênico.

## Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

## Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Para esta análise, o horizonte temporal adotado foi de trinta anos e foram adotados ciclos mensais, para refletir a história natural da doença e as condições clínicas dos pacientes. Foram aplicadas taxas de desconto de 5% para custos e desfechos, além de correção de meio ciclo de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde(40).

Foi adotado horizonte temporal de 30 anos, considerado suficiente para capturar a maior parte dos custos e consequências clínicas associadas ao transplante alogênico de doador não aparentado em pacientes com linfoma de Hodgkin recaído/refratário. Estudos observacionais demonstram que o maior custo e a maior concentração de eventos clínicos, incluindo recaída, mortalidade relacionada ao transplante e complicações graves, ocorre nos primeiros anos após

o procedimento, com estabilização progressiva das curvas de sobrevida após aproximadamente cinco anos. Dessa forma, entende-se que um horizonte de 30 anos captura adequadamente os benefícios clínicos incrementais e os custos relevantes da intervenção (3,6,33,34).

#### Racional e descrição do modelo

O estudo de Castagna (2009), (25) identificado na revisão sistemática, demonstrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida global de pacientes que receberam alo-TCTH ( $n = 44$ ) em comparação com aqueles que receberam quimioterapia (31 meses versus 22 meses), no grupo alo-TCTH versus grupo quimioterapia ( $HR = 0,45$ ;  $IC95\%: 0,21 - 0,95$ ). Embora o referido estudo tivesse incluído uma população bastante heterogênea, incluindo doadores aparentados e não aparentados (23% dos transplantes) e uma mistura de diferentes tipos de doadores: irmãos HLA-identícos; doadores não aparentados (MUD); familiares haploidentícos; familiares incompatíveis, este foi o único estudo identificado que reportou resultados de comparação entre transplante alogênico com doador não aparentado versus quimioterapia não curativa, os resultados sugerem que o transplante com doador não aparentado pode trazer algum benefício para indivíduos com linfoma de Hodgkin recidivado, refratário ou quimiossensível, incluindo transplantados previamente.

Assim, mesmo considerando as importantes limitações das evidências disponíveis, um modelo híbrido de árvore de decisão e estados transicionais de Markov com os estados de saúde doença controlada, doença ativa, morte tardia e cuidados paliativos exclusivos (CP) foi elaborado

**Figura 5:** Modelo híbrido de árvore de decisão seguido de Markov elaborado para análise de custo-utilidade do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado para pacientes com linfoma de Hodgkin, apresentando doença refratária, recidiva ou quimiossensível. .

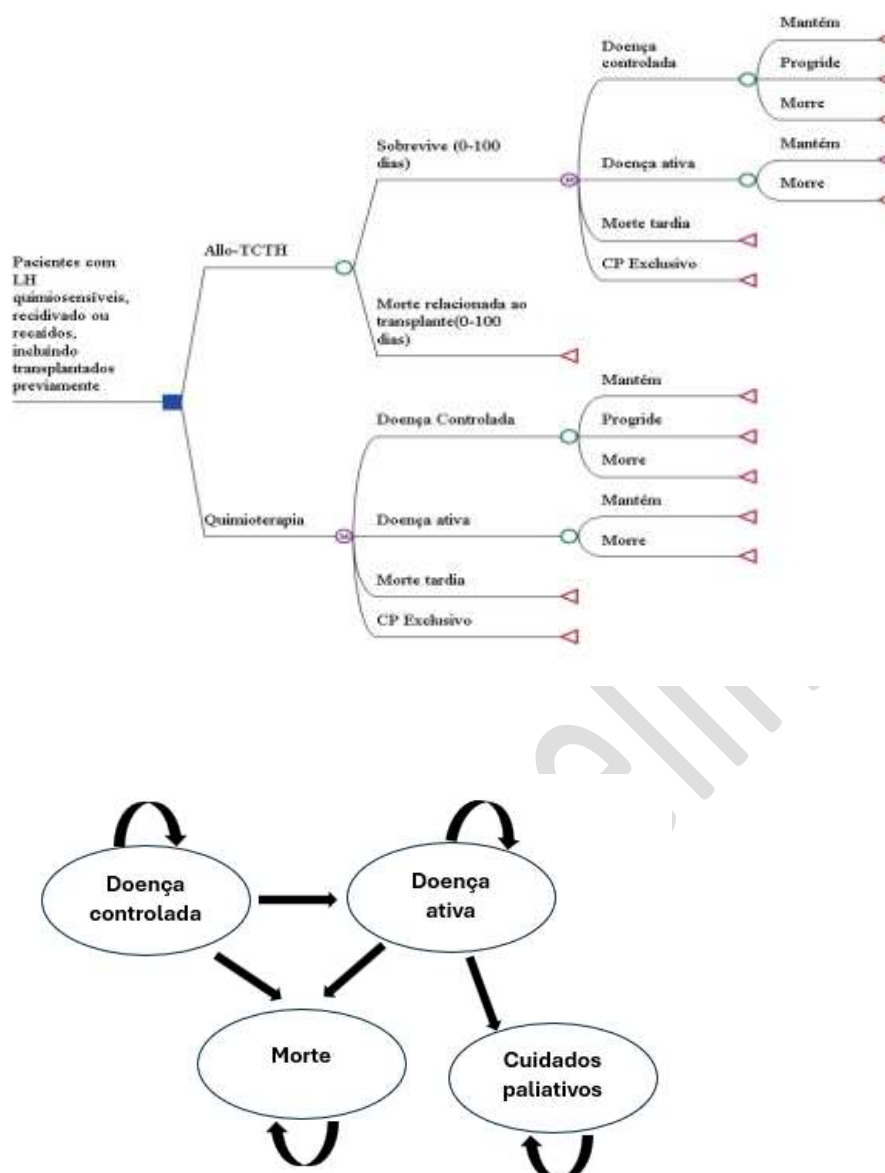


**Figura 5:** Modelo híbrido de árvore de decisão seguido de Markov elaborado para análise de custo-utilidade do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado para pacientes com linfoma de Hodgkin, apresentando doença refratária, recidiva ou quimiossensível.

Fonte: elaboração própria com o auxílio do software TreeAge Pró-Health care®2022.

Notas: CP Exclusivo (Cuidados Paliativos Exclusivos)

A estrutura híbrida do modelo econômico adotado foi para refletir as diferenças em termos de custos e consequências das intervenções comparadas, permitindo capturar adequadamente tanto os custos e riscos iniciais elevados associados ao transplante quanto os benefícios potenciais de longo prazo, ao mesmo tempo em que representa de forma realista a evolução clínica e os custos recorrentes associados à quimioterapia não curativa. Cabe destacar que o modelo utilizou um único custo/efetividade médio para todas as fontes, tendo em vista que não foram identificados na literatura, a discriminação quantitativa das fontes utilizadas, se de medula óssea, sangue periférico e cordão umbilical.

No modelo proposto, os pacientes que entram no braço alo-TCTH MUD da árvore de decisão poderiam sobreviver ou não aos primeiros 100 dias pós-transplante, período caracterizado por um alto risco de eventos agudos, incluindo mortalidade relacionada ao transplante, doença do enxerto versus hospedeiro aguda, complicações infecciosas graves, toxicidades associadas ao condicionamento e internações prolongadas (41,42). Esses eventos ocorrem em um intervalo de tempo curto, geralmente nos primeiros três meses após o transplante, apresentam natureza não recorrente e implicam custos elevados e concentrados, particularmente relacionados ao procedimento, à hospitalização e ao manejo de complicações precoces.

Por esse motivo, considerou-se que a utilização de uma árvore de decisão foi metodologicamente mais apropriada para capturar, de forma explícita, a sequência de eventos clínicos mutuamente excludentes e seus custos e consequências no curto prazo, permitindo simular diretamente a mortalidade relacionada ao transplante em até 100 dias pós-TCTH, bem como a distinção clara entre pacientes que evoluem para óbito precoce e aqueles que sobrevivem ao período inicial, evitando a diluição desse risco em ciclos longos de um modelo de Markov e reduzindo vieses na estimativa de custos e desfechos iniciais.

Uma vez que os pacientes sobrevivem aos primeiros 100 dias pós-transplante, a tendência é que eles apresentem um curso clínico mais estável (42), no qual os eventos relevantes, como manutenção da doença controlada, progressão da doença, transição para cuidados paliativos exclusivos, independentemente de desenvolverem doenças do enxerto contra o hospedeiro crônica, e óbito, por exemplo, ocorrem de forma recorrente ao longo do tempo.

Para o período superior a 100 dias de pós-operatório, o modelo de Markov foi considerado mais adequado, pois permite representar a evolução crônica da doença por meio de estados de saúde bem definidos, com transições repetidas entre estados ao longo de ciclos regulares, incorporando custos e utilidades associados a cada estado. Assim, esses pacientes ingressam no modelo de Markov a partir do ciclo subsequente, garantindo consistência temporal, evitando dupla contagem de eventos e permitindo uma estimativa mais realista dos custos acumulados e dos desfechos em saúde de longo prazo.

No braço do alo-TCTH MUD, os pacientes entram no modelo de Markov ou com a doença controlada ou com doença ativa, e podem transicionar a cada 30 dias, entre os estados de saúde mutuamente excludentes, doença controlada; doença ativa (recaída ou progressão da doença); cuidados paliativos e morte. Todos os pacientes ingressaram no Markov sem GVHD crônica (GVHDc). A ocorrência de GVHD crônica pôde ocorrer a partir do período pós-transplante tardio (> 100 dias), independentemente da presença prévia de GVHD aguda, de acordo com as classificações atuais do *National Institutes of Health* (NIH).

No braço da quimioterapia, os pacientes entram diretamente no modelo de Markov e assim como no braço do alo-TCTH MUD, podem entrar com doença controlada ou com doença ativa e transicionar entre os estados mutuamente excludentes, doença controlada; doença ativa (recaída ou progressão da doença); cuidados paliativos e morte.

Os pacientes podiam apresentar resposta inicial ao tratamento paliativo ou falha terapêutica, refletindo a natureza não curativa dessa estratégia (43). A probabilidade de doença controlada inicial foi estimada com base nas taxas de resposta reportadas na literatura (25). A progressão subsequente da doença foi modelada com base na duração mediana

de resposta descrita na literatura, assumindo progressão inevitável ao longo do tempo, com mortalidade elevada (15,41). Não foi permitida a transição de estados de recaída ou progressão de volta à remissão sustentada em nenhuma das estratégias, considerando que tais eventos são raros e geralmente não duráveis, e visando uma abordagem conservadora (4,15,41).

### Desfechos em saúde

O desfecho avaliado para a efetividade da tecnologia foi ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Sendo assim, o resultado foi apresentado como razão de custo-utilidade incremental (RCUI), estimada pela razão entre a diferença de custos e diferença de desfechos das intervenções analisadas.

### Mensuração e valoração de custos em saúde

Na análise, os custos foram extraídos em janeiro de 2026 do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (44). Foram incluídos custos médicos diretos relevantes para o SUS, incluindo procedimentos e exames pré-transplante e transplante, hospitalizações e manejo clínico das complicações decorrentes de GVHDc e da toxicidade da quimioterapia, APAC de quimioterapia, exames, acompanhamento ambulatorial e cuidados paliativos, de acordo com os estados de saúde do modelo, e seguindo as recomendações do PCDT vigente de linfoma de Hodgkin (4,19). Os custos foram expressos em reais (R\$) e atualizados para o ano-base da análise utilizando índices oficiais de inflação em saúde, quando aplicável.

No braço do transplante foram considerados os custos referentes ao transplante alogênico não aparentado e aos procedimentos e exames necessários para a identificação do doador e do receptor (tipagem HLA), exames de compatibilidade, coleta e acondicionamento e transporte de células-tronco, tanto de doador brasileiro quanto de doador estrangeiro.

As bases de dados públicas disponíveis para consulta na internet que compilam os procedimentos de transplante de células-tronco hematopoiéticas no SUS, não disponibilizam diretamente, em literatura secundária ou em resumos estatísticos abertos, uma proporção estratificada dos transplantes realizados com doador do tipo “não aparentado estrangeiro” versus outros tipos de doadores. O que se sabe é que uma fração substancial dos transplantes alogênicos utiliza doadores não aparentados, entretanto, não é possível, com as fontes atualmente acessíveis, separar especificamente os transplantes de doadores não aparentados nacionais daqueles de doadores não aparentados estrangeiros.

Uma análise mais específica, realizada a partir de dados do DATASUS e da SBTMO, mostra que, entre os transplantes de medula óssea realizados em 2023 pelo SUS, 883 foram com doadores aparentados e 225 com doadores não aparentados, representando cerca de 20,3% do total dos alogênicos naquele ano específico. Essa distribuição sugere que, mesmo com variação ano a ano, a proporção de transplantes com doador não aparentado no SUS é relevante e consistente com o padrão mais amplo observado nos relatórios nacionais consolidados. Estudos prévios indicam que a proporção de transplantes com doador não aparentado pode variar entre 30% e 44%, refletindo diferenças

metodológicas, temporais e de acesso a doadores. Assim, embora haja variação entre fontes e contextos, os dados indicam que os transplantes com doadores não aparentados representam uma parcela relevante dos transplantes alogênicos no Brasil (45,46).

Diante desse contexto e considerando que os custos com doador estrangeiro podem aumentar em mais de 10 vezes o custo total do transplante com doador não aparentado, para não superestimar os custos do alo-TCTH MUD, assumiu-se, no modelo econômico, que os custos com os procedimentos pré-transplante foram ponderados pela média de doadores estrangeiros. Sendo assim, foi assumida uma proporção conservadora de 4% a 6% de MUD realizados com doadores estrangeiros, adotando-se 5% como valor do caso-base. Esse intervalo é compatível com a prática contemporânea do SUS, evita superestimação dos custos associados à busca internacional e foi explorado em análises de sensibilidade determinística e probabilística, de modo a capturar a incerteza associada a essa premissa estrutural.

Essa premissa se apoia no fato de o Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) ser o terceiro maior registro mundial, integrado ao SUS e à cooperação internacional de doadores, sendo um banco nacional de doadores que articula doadores brasileiros e acesso a bancos internacionais, sugerindo que transplantes com doadores estrangeiros ocorrem apenas em último caso, quando não há doador compatível no Brasil, ainda que não havendo dados públicos quantitativos.

No braço da quimioterapia, considerou-se o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Linfoma de Hodgkin do Ministério da Saúde (4) segundo o qual pacientes refratários ou recidivados após transplante autólogo têm indicação de tratamento paliativo. O objetivo não é mais cura, mas sim redução da carga tumoral, controle de sintomas e prolongamento da sobrevida com qualidade.

Os regimes de quimioterapia mais frequentemente utilizados no tratamento do Linfoma de Hodgkin (LH) recidivante ou refratário com cobertura no SUS, compreendem esquemas com GVD (Gemcitabina + Vinorelbina + Doxorubicina lipossomal); ICE (Ifosfamida + carboplatina + etoposídeo); DHAP (dexametasona + citarabina + cisplatina); GDP (gencitabina + dexametasona + cisplatina), bendamustina (o acesso pode variar conforme o centro de referência) ou vimbastina isolada (4,19).

Na prática clínica, a escolha do regime de quimioterapia, diante da impossibilidade de realização de um transplante alo-TCTH MUD no SUS vai depender da performance/status do paciente, de suas comorbidades e do objetivo paliativo (controle de sintomas vs. prolongamento da vida), dando preferência por regimes e esquemas que o paciente ainda não realizou previamente.

Sendo assim, considerando que o SUS não tem um código específico para tratamento paliativo do linfoma de Hodgkin, mas a quimioterapia é remunerada por meio de APAC oncológica (procedimentos de quimioterapia) e exames complementares, podendo a tabela de valores exatos variar por regime, foram considerados no modelo os códigos de APAC oncológica relativos à quimioterapia de 2ª e 3ª linha (44). Os custos associados aos eventos adversos devido à toxicidade, com necessidade de internação hospitalar, foram estimados pela abordagem do custo médio por internação (custo médio de AIH clínicas oncológicas e códigos SIGTAP de “tratamento de intercorrências clínicas do paciente oncológico”), considerando permanência hospitalar variando entre 5 e 10 dias, uso de medicamentos, exames e suporte

transfusional, ponderados pela probabilidade de ocorrência dos eventos adversos graves da quimioterapia (grau  $\geq 3$ ), para os quais, o manejo clínico frequentemente exige internação não eletiva, com uso intensivo de recursos. No SUS, esses eventos não são capturados integralmente pelo valor da APAC de quimioterapia e costumam ser fracionados por AIH clínica de intercorrência, com custos próprios. Sendo assim, deixar de considerar esses custos poderia subestimar sistematicamente os custos reais do tratamento no braço quimioterapia.

Quanto ao braço da quimioterapia, as imunoterapias (anti-PD1 como nivolumabe e pembrolizumabe) não foram consideradas como alternativas terapêuticas no modelo proposto, uma vez que não estão incorporadas ao SUS para o Linfoma de Hodgkin recidivado. Embora o brentuximabe vedotina possua incorporação para cenários específicos pós-falha de transplante autólogo, optou-se pela sua exclusão para manter a comparabilidade direta com as estratégias de resgate quimioterápico padrão do sistema (46).

Os custos com cuidados paliativos exclusivos foram extraídos de uma análise de custo-utilidade de cuidados paliativos, que utilizou a abordagem de microcusteio de baixo para cima, para estimar os custos do tratamento de pacientes oncológicos em estágio avançado da doença, internados nas quatro unidades assistenciais do Instituto Nacional do Câncer. Para a análise de sensibilidade, foram considerados o menor e o maior custo apurado entre as quatro unidades analisadas no estudo (47).

O Quadro 10 apresenta os custos com a fase pré-transplante, os custos com o transplante e os custos mensais por estado de saúde que foram incluídos no modelo.

**Quadro 10:** Custos da quimioterapia e do transplante utilizados no modelo.

| Procedimento                                                                                                                              | Código SIGTAP                                      | Custo (R\$) | Frequência       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|------------------|
| Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de sangue de cordão umbilical, medula óssea e sangue periférico de não aparentado | 05.05.01.004-6<br>05.05.01.002-0<br>05.05.01.006-2 | 71.602,25   | única            |
| Acompanhamento de paciente pós-transplante de medula óssea - alogênico não aparentado                                                     | 05.06.01.008-2                                     | 135,00      | consulta mensal  |
| Identificação/confirmação de receptor de células tronco hematopoiéticas (tipagem hla)                                                     | 05.01.02.004-7                                     | 496,94      | única (premissa) |
| Intercorrência pós transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas - não aparentado                                               | 05.06.02.001-0                                     | 135,00      | única (premissa) |
| Identificação internacional de doador não aparentado de células-tronco hematopoiéticas 1ª. fase                                           | 05.01.03.004-2                                     | 400,00      | única (premissa) |
| Identificação internacional de doador não aparentado de células-tronco hematopoiéticas 2ª. fase                                           | 05.01.03.005-0                                     | 1.200,00    | única (premissa) |
| Coleta, acondicionamento e transporte internacional de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea p/ transplante                      | 05.01.03.001-8                                     | 48.000,00   | única (premissa) |
| Confirmação de identificação de doador não aparentado de células tronco hematopoiéticas                                                   | 05.01.01.007-6                                     | 1.030,00    | única (premissa) |
| Confirmação de tipificação de doador não aparentado de células tronco hematopoiéticas                                                     | 05.01.01.009-2                                     | 375,0       | única (premissa) |
| Transporte de medula óssea ou de células tronco hematopoiéticas de sangue periférico no brasil de doador não aparentado                   | 05.01.03.008-5                                     | 1.000,00    | única (premissa) |
| Fornecimento e acondicionamento e transporte no brasil de linfócitos de doador não DATASUS/aparentado                                     | 05.01.03.010-7                                     | 3.461,24    | única (premissa) |

|                                                                                                  |                |           |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|----------------------|
| Identificação de doador não aparentado de células-tronco hematopoiéticas (tipagem HLA)           | 05.01.01.006-8 | 550,00    | única (premissa)     |
| Fornecimento, acondicionamento e transporte internacional de linfócitos de doador não aparentado | 05.01.03.003-4 | 10.000,00 | única (premissa)     |
| Acompanhamento ambulatorial de paciente pós-transplante                                          | 05.06.01.006-6 | 135,00    | consulta mensal      |
| Custo com APAC oncológica – quimioterapia da doença de Hodgkin - 2ª linha                        | 03.04.06.003-8 | 1.258,64  | por ciclo (de 2 a 3) |
| Custo com APAC oncológica – quimioterapia da doença de Hodgkin - 3ª linha                        | 03.04.06.004-6 | 5.767,33  | por ciclo (de 2 a 3) |
| Internação para quimioterapia doença agudizada                                                   | 03.04.08.003-9 | 562,50    | até 16 eventos       |
| Hemograma completo                                                                               | 02.02.02.038-0 | 4,11      | mensal (premissa)    |
| Dosagem de ureia                                                                                 | 02.02.01.069-4 | 1,85      | mensal (premissa)    |
| Dosagem de creatinina                                                                            | 02.02.01.031-7 | 1,85      | mensal (premissa)    |
| Dosagem de TGO                                                                                   | 02.02.01.064-3 | 2,01      | mensal (premissa)    |
| Dosagem de TGP                                                                                   | 02.01.01.004-6 | 2,01      | mensal (premissa)    |
| Dosagem de bilirrubinas(total/frações)                                                           | 02.01.01.007-2 | 2,01      | mensal (premissa)    |
| Dosagem de sódio                                                                                 | 02.02.01.063-5 | 1,85      | mensal (premissa)    |
| dosagem de potássio                                                                              | 02.02.01.060-0 | 1,85      | mensal (premissa)    |
| Dosagem de cálcio                                                                                | 02.02.01.021-0 | 1,85      | mensal (premissa)    |
| Radiografia de tórax (PA e perfil)                                                               | 02.04.03.015-3 | 9,50      | semestral (premissa) |
| Tomografia computadorizada (abdome/pelve)                                                        | 02.06.03.003-7 | 138,63    | semestral (premissa) |
| Tomografia computadorizada (tórax)                                                               | 02.06.02.003-1 | 138,41    | semestral (premissa) |
| Custo de internação devido a toxicidade em quimioterapia                                         | premissa       | 24.000,00 | por evento           |

Fonte: elaboração própria.

Nota: Como premissa, assumiu-se no modelo que um único doador seria identificado e tipado para HLA, sendo, portanto, únicas todas as frequências para os demais procedimentos pré-transplante, exceto os exames laboratoriais e de imagem (RX e TC). Assumiu-se também que os exames realizados mensalmente e semestralmente seriam realizados ao longo de 6 a 36 meses.

### Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e são apresentados em reais (BRL, R\$), considerando os procedimentos realizadas em janeiro de 2026 conforme descritos nos códigos da tabela SIGTAP. Conversões de moeda não foram necessárias.

### Definição de utilidades

Foram conduzidas buscas na literatura para identificar valores de utilidade para a análise. Foi necessário assumir dados de utilidade provenientes da literatura internacional devido à ausência de estudos que abordassem a utilidade para brasileiros com linfoma de Hodgkin nos estados de saúde considerados no modelo de Markov.

Considerou-se o valor médio de utilidade apresentado no estudo de Swinburn et al. (2014) (48) para a população brasileira, no qual os autores estimaram a utilidade por meio de *vinhetas* clínicas, com preferências elicitadas no Brasil por técnica de *time trade-off* (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

**Tabela 2:** Utilidades agregadas para o modelo de Markov (Brasil – Swinburn et al., 2014)

| Estado de saúde                  | Média | Mínimo | Máximo |
|----------------------------------|-------|--------|--------|
| utilidade da doença controlada   | 0,74  | 0,72   | 0,76   |
| utilidade da doença ativa        | 0,52  | 0,28   | 0,70   |
| utilidade da GVHDc               | 0,48  | 0,42   | 0,54   |
| utilidade de cuidados paliativos | 0,44  | 0,35   | 0,55   |

Considerando que o referido estudo não aplicou diretamente o EQ-5D em pacientes, impossibilitando a valoração direta pela tarifa brasileira, adotou-se a estratégia de calibração indireta por ancoragem a partir dos diferenciais de utilidade (*decrements*) entre os estados de saúde observados no estudo original. A incerteza associada a essas estimativas foi explorada em análises de sensibilidade.

Foi assumida uma perda de utilidade para os pacientes que desenvolveram GVHDc, progrediram e seguiram para cuidados paliativos exclusivos, refletindo o impacto negativo dessas condições na qualidade de vida. O estado de morte teve utilidade igual a zero.

### Probabilidades aplicadas ao modelo

As probabilidades de doença controlada superior a 100 dias representam probabilidades iniciais de entrada no Markov, e não probabilidades de transição mensais. Todas as probabilidades de transição entre os estados de saúde foram convertidas para base mensal, compatível com o ciclo do modelo de Markov, assumindo risco constante ao longo do intervalo considerado, conforme prática metodológica consolidada em avaliações econômicas em saúde.

No braço do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com MUD, a probabilidade de manutenção de doença controlada foi derivada da sobrevida livre de progressão reportada em registros internacionais, sendo utilizada como proxy da proporção de pacientes sem recaída ou progressão após o procedimento. A mortalidade relacionada ao transplante foi modelada de forma diferenciada em dois períodos: até 100 dias pós-transplante, representando mortalidade precoce associada ao procedimento, e após 100 dias, representando mortalidade tardia, incluindo eventos relacionados à recidiva, à GVHD crônica e a outras causas não relacionadas à recaída. A ocorrência de GVHD crônica foi modelada como evento específico, com probabilidade mensal derivada da incidência cumulativa reportada na literatura, e seus impactos foram incorporados por meio de custos adicionais e redução de utilidade enquanto o evento esteve ativo.

A literatura científica relata resultados de quimioterapia de resgate em contexto de intenção de consolidação com transplante, mas não especificamente em pacientes inesgotáveis e não transplantáveis (tratamento paliativo) com quimioterápicos tradicionais, frequentemente utilizados como pilares da quimioterapia de salvamento clássica, como o Etoposídeo, Citarabina, Cisplatina, Gemcitabina e Doxorrubicina, por exemplo, antes da disponibilidade de terapias-alvo/imunoterapia (43,49). Contudo, os dados desses estudos podem servir de proxy refletindo os resultados da quimioterapia tradicional, sendo utilizados nesta análise como os melhores dados disponíveis para parâmetros imputados no braço quimioterapia, adaptados de forma conservadora para o cenário paliativo sem elegibilidade para transplante.

No braço da quimioterapia não curativa, as probabilidades de transição entre doença controlada e doença ativa foram estimadas a partir da sobrevida livre de progressão reportada em estudos de quimioterapia paliativa em população intensamente pré-tratada. A mortalidade em pacientes com doença ativa foi derivada da sobrevida global observada nesse contexto, enquanto a mortalidade em pacientes com doença controlada foi considerada residual, relacionada a toxicidades e intercorrências clínicas, adotando-se uma premissa conservadora amplamente utilizada em modelos

oncológicos. A transição para cuidados paliativos foi considerada implícita à progressão refratária da doença, refletindo a prática clínica habitual no SUS.

As curvas de sobrevida global publicadas nos estudos (25,26,30) foram utilizadas para estimar taxas de mortalidade ao longo do tempo, assumindo distribuição exponencial. Quando dados diretos não estavam disponíveis, foram adotadas estimativas baseadas na literatura e em julgamento clínico, de forma conservadora. Devido a indisponibilidade de curvas de Kaplan-Meier individualizáveis ou de dados individuais dos estudos incluídos, adotou-se a distribuição exponencial para a conversão de medianas e probabilidades cumulativas em probabilidades mensais, por se tratar da abordagem mais parcimoniosa, transparente e conservadora diante da limitação dos dados reportados nos estudos. A consistência interna dessa parametrização foi verificada por checagem aritmética dos valores reconstruídos e explorada em análises de sensibilidade. A incerteza associada às probabilidades estimadas foi explorada por meio de análises de sensibilidade determinística e probabilística, utilizando intervalos plausíveis e distribuições apropriadas, de modo a avaliar a robustez dos resultados frente às principais fontes de incerteza do modelo.

As probabilidades aplicadas ao modelo, assim como os valores mínimos e máximos estimados os quais foram utilizados nas análises de sensibilidade são apresentados abaixo.

**Tabela 3:** Probabilidades aplicadas ao modelo.

| Parâmetros                                                                         | Valor determinístico | Valor mínimo | Valor máximo | Referência |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------|--------------|------------|
| Probabilidade de morte relacionada ao transplante ≤100 dias                        | 0,15                 | 0,08         | 0,2          | 30,32,39   |
| Probabilidade de doença controlada >100 dias TCTH                                  | 0,575                | 0,359        | 0,792        | 30,32,39   |
| Probabilidade de doença controlada >100 dias quimioterapia                         | 0,215                | 0,125        | 0,305        | 30,54      |
| Probabilidade mensal de desenvolver GVHDc                                          | 0,086                | 0,07         | 0,106        | 39         |
| Probabilidade mensal de transição de doença controlada para doença ativa pós-QT    | 0,12                 | 0,07         | 0,16         | 30         |
| Probabilidade mensal de doença controlada se manter controlada pós TCTH            | 0,905                | 0,885        | 0,923        | 39         |
| Probabilidade mensal de transição de doença controlada para morte pós-QT           | 0,04                 | 0,02         | 0,06         | 31,35,39   |
| Probabilidade de doença controlada >100 pós-QT                                     | 0,215                | 0,125        | 0,305        | 30         |
| Probabilidade mensal de transição de doença ativa para morte >100 pós QT           | 0,15                 | 0,1          | 0,2          | 30         |
| Probabilidade de ser doador estrangeiro                                            | 0,05                 | 0,04         | 0,06         | Premissa   |
| Probabilidade de progressão da doença >100 pós QT                                  | 0,491                | 0,366        | 0,617        | 30         |
| Probabilidade mensal de transicionar de doença ativa para morte >100 pós TCTH      | 0,085                | 0,08         | 0,09         | 39         |
| Probabilidade mensal de transicionar de doença controlada para morte >100 pós TCTH | 0,015                | 0,01         | 0,02         | 31,35,39   |
| Probabilidade de internação por toxicidade em quimioterapia                        | 0,35                 | 0,25         | 0,5          | 55,56      |

Fonte: elaboração própria.

No braço do alo-TCTH, a mortalidade relacionada ao transplante foi modelada como uma probabilidade elevada nos ciclos iniciais (até 100 dias), refletindo eventos adversos precoces como a GVHD aguda, por exemplo. A mortalidade

relacionada ao transplante foi modelada como probabilidade cumulativa até 100 dias, não sendo possível discriminar subperíodos menores (por exemplo:  $\leq 10$  dias) devido à indisponibilidade de dados específicos (26,35).

No modelo de Markov, a incidência cumulativa de GVHD crônica (GVHDc) foi incorporada ao modelo de forma ponderada, como um evento possível e esperado em alo-TCTH MUD, a partir do estado de doença controlada pós-transplante, com potencial para impactar nos custos do tratamento e na utilidade da doença controlada. Assumiu-se que a GVHD crônica impacta custos e utilidades enquanto ativa, sem alterar diretamente as probabilidades de progressão da doença (26,29,35).

No braço da quimioterapia paliativa, a probabilidade de doença controlada inicial foi estimada com base nas taxas de resposta reportadas na literatura científica. A progressão subsequente da doença foi modelada com base na duração mediana de resposta, assumindo progressão inevitável ao longo do tempo (25,43).

As probabilidades de eventos adversos foram obtidas a partir de estudos clínicos e revisões sistemáticas envolvendo esquemas quimioterápicos de resgate amplamente utilizados em linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, incluindo ICE, DHAP, GDP e ESHAP. As taxas observadas nesses estudos foram agregadas para estimar probabilidades médias de ocorrência de neutropenia febril, suporte transfusional e hospitalizações relacionadas ao tratamento.

As probabilidades de eventos adversos relacionados à toxicidade no braço de quimioterapia, como neutropenia febril, infecções graves, mucosite, sepse, necessidade de suporte transfusional e internações foram obtidas a partir de estudos clínicos e revisões sistemáticas (30,50–52) envolvendo esquemas quimioterápicos de resgate amplamente utilizados em linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, incluindo ICE, DHAP, GDP e ESHAP. As taxas observadas nesses estudos foram agregadas para estimar probabilidades médias de ocorrência de neutropenia febril, suporte transfusional e hospitalizações relacionadas ao tratamento.

Não foi permitida a transição de estados de recaída ou progressão de volta à remissão sustentada em nenhuma das estratégias, considerando que tais eventos são raros e geralmente não duráveis, e visando uma abordagem conservadora (25–27,34,35).

### Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (diagrama de Tornado). Para a PSA foram executadas 10.000 simulações de Monte Carlos de segunda ordem em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura.

Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, acompanhados de análise narrativa.

As análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos utilizados como referências (IC: intervalo de confiança; mínimo e máximo).

Em todas as análises de sensibilidade, o limiar de disposição de pagar por QALY ganho foi de R\$ 120.000,00, considerando o linfoma de Hodgkin como sendo uma doença rara, tendo em vista a classificação de uma doença como rara é baseada principalmente na prevalência, e não na incidência, refletindo, portanto, o impacto total da doença sobre o sistema de saúde e a sociedade, que é o parâmetro relevante para políticas públicas, planejamento assistencial e avaliação de tecnologias em saúde.

No Brasil, a definição oficial de doença rara está estabelecida pela Portaria nº 199/2014 do Ministério da Saúde, que define doença rara como aquela que afeta até 65 pessoas por 100.000 habitantes, o que corresponde explicitamente a um critério de prevalência.

No caso do linfoma de Hodgkin, embora a incidência anual seja baixa (aproximadamente 2–3 casos por 100.000 habitantes), a prevalência também permanece abaixo do limite estabelecido pela Portaria nº 199/2014, especialmente quando se considera subgrupos clínicos como doença recidivada ou refratária. Por esse motivo, sob o ponto de vista regulatório e epidemiológico, o critério relevante para classificá-lo como doença rara é sua prevalência populacional, não sua incidência (8,53).

Os valores determinísticos dos parâmetros, bem como a variação aplicada, estão detalhados na Tabela 4.

**Tabela 4:** Variáveis consideradas na análise de sensibilidade determinística.

| Estado de saúde                                                                 | Média     | Mínimo    | Máximo    |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Utilidade da doença controlada                                                  | 0,74      | 0,72      | 0,76      |
| Utilidade da doença ativa                                                       | 0,52      | 0,28      | 0,70      |
| Utilidade da GVHDc                                                              | 0,48      | 0,42      | 0,54      |
| Utilidade de cuidados paliativos                                                | 0,44      | 0,35      | 0,55      |
| Custo com APAC oncológica – quimioterapia                                       | 3.512,97  | 1.258,64  | 5.767,33  |
| Custo com GVHDc                                                                 | 48.667,50 | 135,00    | 97.200,00 |
| Custo com exames básicos de sangue                                              | 2.443,14  | 698,04    | 4.188,24  |
| Custo com internação em enfermaria                                              | 8.750,00  | 6.250,00  | 11.250,00 |
| Custo com internação em UTI                                                     | 7.000,00  | 3.500,00  | 10.500,00 |
| Custo de internação para quimioterapia                                          | 5.062,50  | 1.125,00  | 9.000,00  |
| Custo com cuidados paliativos                                                   | 1.632,61  | 666,93    | 2.598,30  |
| Custo de internação por toxicidade na quimioterapia                             | 24.000,00 | 15.000,00 | 35.000,00 |
| Probabilidade de morte relacionada ao transplante ≤ 100 dias                    | 0,15      | 0,08      | 0,2       |
| Probabilidade mensal de doença controlada >100 dias TCTH                        | 0,575     | 0,359     | 0,792     |
| Probabilidade mensal de doença controlada >100 dias-quimioterapia               | 0,215     | 0,125     | 0,305     |
| Probabilidade mensal de desenvolver GVHDc                                       | 0,086     | 0,07      | 0,106     |
| Probabilidade mensal de transição de doença controlada para doença ativa pós-QT | 0,12      | 0,07      | 0,16      |
| Probabilidade mensal da doença controlada se manter controlada pós TCTH         | 0,905     | 0,885     | 0,923     |
| Probabilidade mensal de transição de doença controlada para morte pós-QT        | 0,04      | 0,02      | 0,06      |
| Probabilidade mensal de transição de doença ativa para morte pós-QT             | 0,15      | 0,1       | 0,2       |
| Probabilidade de doença controlada pós-QT                                       | 0,215     | 0,125     | 0,305     |
| Probabilidade de doença controlada pós-TCTH                                     | 0,575     | 0,359     | 0,792     |
| Probabilidade de doador estrangeiro                                             | 0,05      | 0,04      | 0,06      |

|                                                                                    |       |       |       |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Probabilidade de progressão da doença após QT                                      | 0,491 | 0,366 | 0,617 |
| Probabilidade mensal de transicionar de doença ativa para morte >100 pós TCTH      | 0,085 | 0,08  | 0,09  |
| Probabilidade mensal de transicionar de doença controlada para morte >100 pós TCTH | 0,015 | 0,01  | 0,02  |

Fonte: elaboração própria.

Por fim, baseado nas recomendações de boas práticas de modelagem orientadas pelo guia CHEERS(39), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

## Resultados

A ACU demonstrou que o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical provenientes de doador não aparentado não é uma estratégia custo-efetiva para pacientes com linfoma de Hodgkin, sem restrição de idade, apresentando doença refratária, recidiva ou quimiossensível. No horizonte temporal de 30 anos, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador não aparentado demonstrou incremento 2,57 QALYs e aumento de custos em R\$ 403.105,56 resultando numa RCUI de R\$ 157.106,56 por QALY ganho (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

**Tabela 5:** Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal de trinta anos para a análise.

| Estratégia    | Custo (R\$) | Efetividade QALY | RCEI QALY(R\$) |
|---------------|-------------|------------------|----------------|
| Quimioterapia | 15.515,39   | 1,07             | 157.106,56     |
| alo-TCTH      | 418.620,95  | 3,64             |                |
| Incremental   | 403.105,56  | 2,57             |                |

Fonte: elaboração própria. Legenda: QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Uma importante limitação desses resultados que foi refletida na análise de sensibilidade (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) está relacionada aos dados de efetividade das estratégias analisadas no que se refere ao desfecho “doença controlada”, em que pese o fato destes parâmetros não terem provocado expressivas variações no RCUI, sem qualquer possibilidade de situações de dominância (maior benefício clínico e menor custo do TCTH ou da quimioterapia) ou situações de custo efetividade do TCTH (abaixo do limiar de R\$ 120.000).

Essas estimativas apresentam limitações relevantes para interpretação dos resultados, uma vez que foram obtidas de estudos internacionais que não compararam diretamente o transplante alogênico com doador não aparentado e quimioterapia, e o único estudo que fez essa comparação (25), analisou uma população bastante heterogênea, tanto em termos de perfil clínico quanto em termos de regimes de condicionamento pré-transplante e regimes de quimioterapia. Sendo assim, algumas estimativas de probabilidade de transição entre os estados de saúde, por exemplo, precisaram ser extrapoladas de estudos que compararam transplante alogênico de doador não aparentado com doador aparentado, ou que analisaram regimes de quimioterapia utilizados para fins de resgate após recidiva ou recaída. Além do mais, os

estudos não reportaram dados mais detalhados e completos sobre a sobrevida global e livre de eventos, como curvas de sobrevida, por exemplo, impossibilitando estimar diretamente as probabilidades mensais de transição.



**Figura 6:** Análise de sensibilidade determinística para a análise da ampliação do uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado

Outra importante limitação refletida nessa análise de sensibilidade está relacionada aos dados de utilidade. A referência utilizada foi o estudo de Swinborn et al., 2014 (48) que estimou a utilidade dos estados de saúde do linfoma de Hodgkin, a partir da população geral saudável no Reino Unido, e não de pacientes com linfoma de Hodgkin, o que pode subestimar a gravidade percebida dos estados clínicos. Além disso, a amostragem por conveniência e o tamanho reduzido da amostra brasileira no estudo (n=101) limitam a representatividade dos valores para a população nacional.

A análise de sensibilidade probabilística (

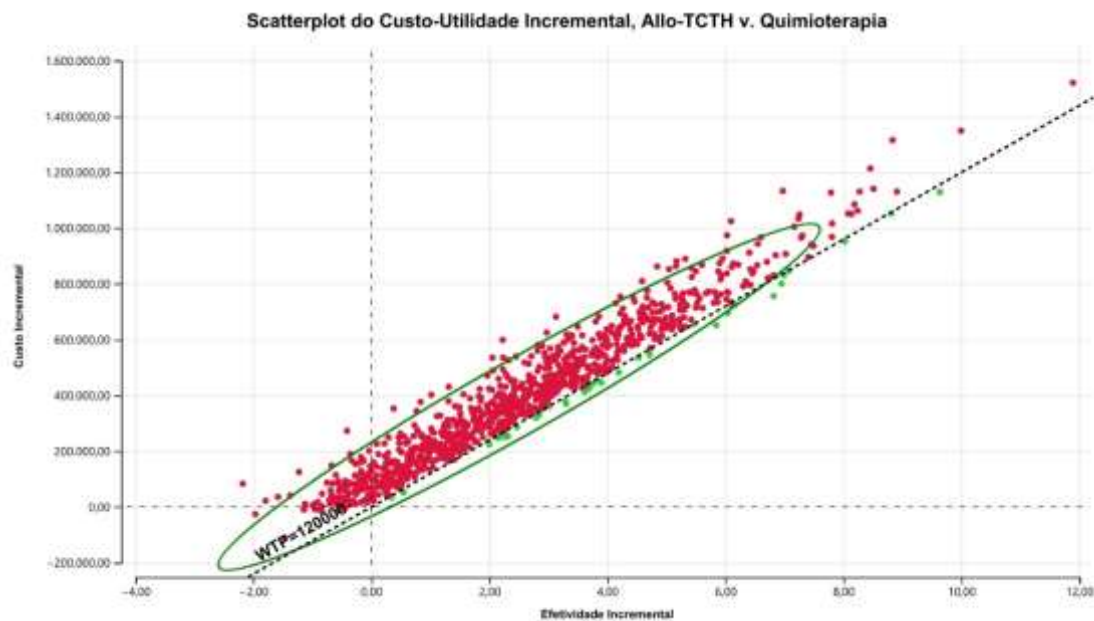


**Figura 7:** Análise de sensibilidade probabilística para a análise da ampliação do uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado.

), utilizando 10.000 simulações de Monte Carlo, e considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00, tendo em vista que o linfoma de Hodgkin é uma doença rara, demonstrou visualmente que são em menor número de iterações favoráveis ao transplante alo-TCTH MUD, representadas no gráfico por pontos verdes.

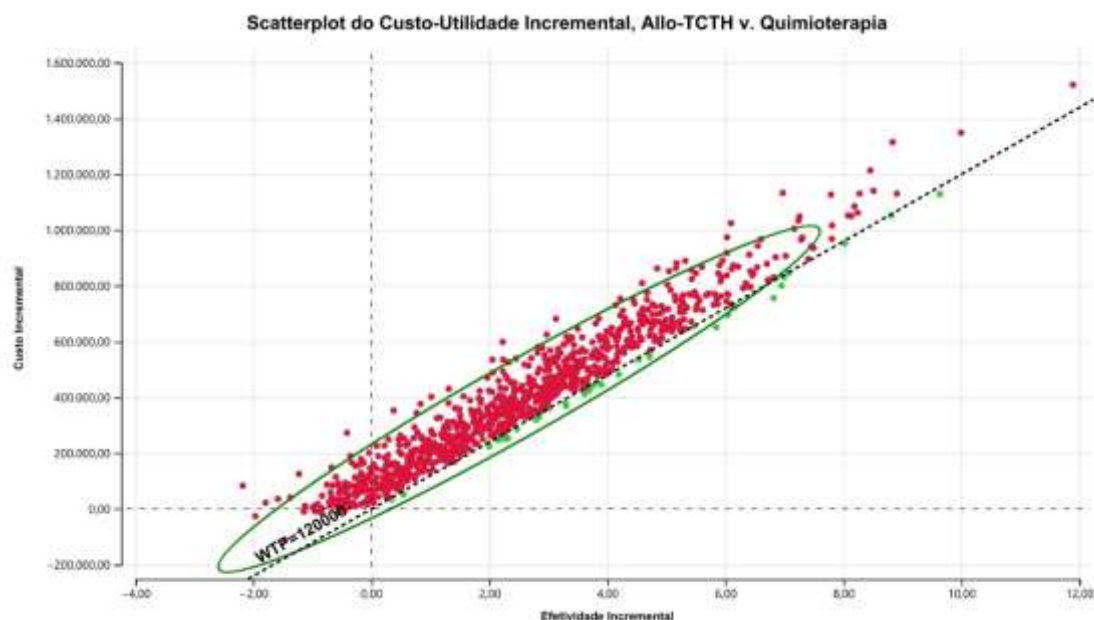


**Figura 7:** Análise de sensibilidade probabilística para a análise da ampliação do uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado.

Fonte: elaboração própria.

No **Erro! Fonte de referência não encontrada.** são apresentados os resultados numéricos de frequência e proporção das iterações nas 10.000 simulações de Monte Carlo realizadas e que foram utilizadas para plotar o gráfico da **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Constatase que em apenas 4,5% das simulações o transplante alo-TCTH MUD foi custo-efetivo (componentes C1, C2) quando comparado a quimioterapia, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00.

**Quadro 11:** Relatório do custo-efetividade incremental das 10.000 Simulações de Monte Carlo

| Componente | Quadrante | Incr. Efetividade | Incr. Custo | Incr. Custo-efetividade | Frequência | Proporção |
|------------|-----------|-------------------|-------------|-------------------------|------------|-----------|
| C1         | IV        | IE>0              | IC<0        | Superior                | 0          | 0,0000    |
| C2         | I         | IE>0              | IC>0        | ICER<120.000            | 319        | 0,0319    |
| C3         | III       | IE<0              | IC<0        | ICER>120.000            | 0          | 0,0000    |
| C4         | I         | IE>0              | IC>0        | ICER>120.000            | 8513       | 0,8513    |
| C5         | III       | IE<0              | IC<0        | ICER<120.000            | 100        | 0,01      |
| C6         | II        | IE<0              | IC>0        | Inferior                | 1068       | 0,1068    |

Fonte: elaboração própria.

Notas: C= Componente e Incr= Incremento

## 11.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da ampliação de uso do Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) de doador não aparentado para pacientes com Doença de Hodgkin, sem restrição de idade, apresentando doença refratária, recidiva ou quimiossensibilidade. Os cenários analisados estão representados na Figura 8.

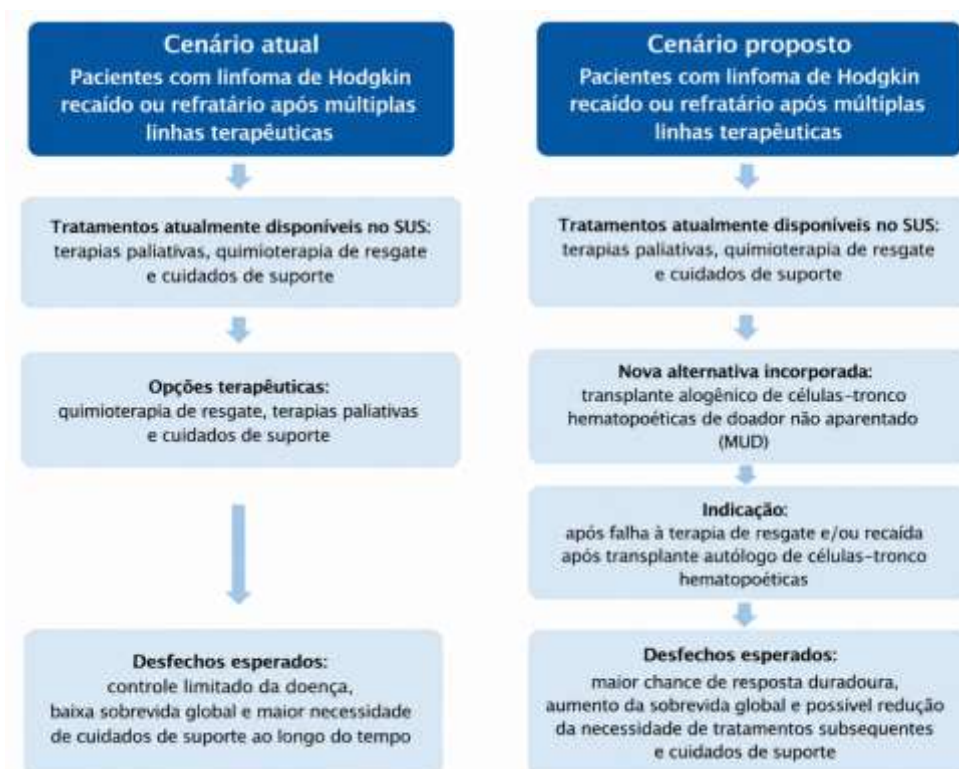


**Figura 8:** Representação esquemática dos cenários comparados na análise de impacto orçamentário da incorporação do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de doador não aparentado (MUD) no SUS.

Fonte: elaboração própria.

As principais características da análise de impacto orçamentário (AIO) conduzida encontram-se descritas no Quadro 12.

**Quadro 12:** Características da análise de impacto orçamentário.

| Parâmetros               | Descrição                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antecedentes e objetivos | Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de doador não aparentado (MUD) para pacientes com linfoma de Hodgkin recaído ou refratário após múltiplas linhas terapêuticas no Sistema Único de Saúde (SUS). |
| Intervenção              | Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas de doador não aparentado (MUD).                                                                                                                                                                                  |
| População-alvo           | Pacientes com linfoma de Hodgkin recaído ou refratário após falha à terapia de resgate e/ou recidiva após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.                                                                                                        |
| Perspectiva de análise   | Sistema Único de Saúde (SUS).                                                                                                                                                                                                                                           |

|                          |                                                                                                                                  |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Comparadores             | Tratamento atualmente disponível no SUS, incluindo terapias paliativas, quimioterapia de resgate e cuidados de suporte.          |
| Horizonte temporal       | 5 anos para análise de impacto orçamentário.                                                                                     |
| Taxa de desconto         | Não aplicada na análise de impacto orçamentário, conforme diretrizes metodológicas da CONITEC.                                   |
| Estimativa de custos     | Custos médicos diretos relacionados ao transplante e ao tratamento quimioterápico e de suporte, hospitalização e acompanhamento. |
| Moeda                    | Real brasileiro (R\$).                                                                                                           |
| Análise                  | Modelo epidemiológico baseado em coorte dinâmica associado à projeção de adoção tecnológica.                                     |
| Market-share             | 30%, 40%, 50%, 60% e 70%                                                                                                         |
| Análise de sensibilidade | Análise de Cenários                                                                                                              |

Fonte: Elaboração própria

### Perspectiva da análise

Os custos foram mensurados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

### Horizonte temporal da análise

O horizonte temporal da análise de impacto orçamentário é de 5 anos.

### População elegível

A estimativa da população elegível ao TCTH-MUD para linfoma de Hodgkin no SUS foi construída em etapas sucessivas, combinando dados epidemiológicos nacionais, registros de transplante e evidências internacionais sobre falha terapêutica, refratariedade e elegibilidade ao transplante. O objetivo foi gerar uma estimativa para a análise de impacto orçamentário conforme as diretrizes metodológicas, priorizando dados nacionais e, na ausência destes, complementando com evidências internacionais. A seguir, descrevem-se em detalhes as premissas e referências utilizadas.

Estimativas oficiais do Instituto Nacional de Câncer (INCA), que indicam aproximadamente 3.000 a 5.000 casos novos anuais de LH no país (2). Não há dados sobre o número de pacientes com LH que recidivaram ou recaíram após todas as linhas de tratamento possíveis disponíveis no SUS, incluindo aqueles previamente transplantados. Também não há dados sobre o número de pacientes com LH elegíveis ou submetidos ao transplante alogênico com doador não aparentado, por se tratar de um procedimento que não tem cobertura no SUS. Assim, a população elegível foi estimada com base em fontes nacionais e internacionais e nos registros administrativos de internações hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS), mantidos pelo Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Na base de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) foram recuperadas informações de todas as AIH aprovadas relativas aos transplantes alogênicos (1192), ocorridos no Brasil, no período entre janeiro e dezembro de 2025. Os dados foram obtidos em março de 2026 e analisados através do software TabWin 32. Assim, verificou-se que, em 2025, com fonte de doadores aparentados, foram realizados 520 transplantes alogênicos de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico (procedimento: 0505010054) e 359 de células-tronco hematopoéticas de medula óssea (Procedimento: 0505010011). Com fonte de doadores não aparentados, foram realizados 131 transplantes alogênicos de células-tronco

hematopoéticas de medula óssea (Procedimento: 0505010020), 07 de células-tronco hematopoéticas de sangue de cordão umbilical (Procedimento: 0505010046) e 175 de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico (Procedimento: 0505010062). Transplantes alogênicos com doadores não aparentados representaram 26,3% do total de transplantes alogênicos realizados no SUS em 2025.

### Cálculo da população-alvo

Diante da inexistência de dados sobre o número de pacientes com LH que falharam nos tratamentos anteriores, adotou-se como valor base para a estimativa do tamanho da população de pacientes que poderiam ser submetidos ao transplante alogênico com doador não aparentado, uma incidência anual estimada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA)(2), de aproximadamente 5.000 novos casos de linfoma de Hodgkin por ano no Brasil. Para fins deste modelo, assume-se que 100% desses pacientes serão transplantados e acompanhados no SUS.

Foram considerados elegíveis os pacientes que apresentaram falha ao transplante autólogo prévio; e/ou eram quimiossensíveis após esquemas de resgate, porém inelegíveis ao transplante autólogo, seja por falha de mobilização de células-tronco, contraindicação clínica ou recaída precoce. Essa definição está alinhada ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Linfoma de Hodgkin no Adulto e ao Consenso Brasileiro de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (53).

As taxas globais de cura do linfoma de Hodgkin variam entre 80% e 85%, implicando que cerca de 17,5% dos pacientes evoluem com recaída ou refratariedade após o tratamento inicial. Assim, estima-se que, entre os 5.000 casos incidentes anuais, 875 pacientes, em média, apresentem doença recaída ou refratária após quimioterapia de primeira e segunda linhas (16,18,53,54).

Entre os pacientes recaídos ou refratários, assumiu-se que cerca de 65% apresentam quimiossensibilidade aos esquemas de resgate, representando, em média, 568 pacientes, dos quais, aproximadamente 70% são considerados elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (398 pacientes). A taxa média de recaída após o transplante autólogo é de 35%, resultando em 139 pacientes com falha pós-transplante autólogo (16,18,53,54).

Considerando que o transplante alogênico é indicado a um subgrupo selecionado de pacientes, considerando idade, status funcional e controle de doença, estima-se que em média, 27,5% dos pacientes com falha pós-transplante autólogo mantenham elegibilidade clínica para transplante alogênico, correspondendo a 38 pacientes por ano. Adicionalmente, uma média de 22,5% de pacientes quimiossensíveis que não realizaram transplante autólogo (71 pacientes), dentre estes, cerca de 35% permanecem clinicamente aptos ao transplante alogênico, o que poderia representar um acréscimo de 25 pacientes por ano, elegíveis ao transplante alogênico (18,54–57).

Somando-se os pacientes com falha pós-transplante autólogo e aqueles quimiossensíveis inelegíveis ao autólogo, mas ainda elegíveis ao transplante alogênico, estima-se um total de aproximadamente 63 pacientes clinicamente elegíveis ao transplante alogênico por ano. Considerando que aproximadamente 26% dos transplantes alogênicos no SUS utilizam doador não aparentado, a população-alvo final desta análise é estimada em 16 pacientes por ano (Tabela 6**Erro! Fonte**

de referência não encontrada.). Essas estimativas representam a população potencialmente tratada e servem como base para o cálculo do impacto orçamentário incremental (55–57).

**Tabela 6:** Cálculo da população elegível para o transplante alogênico de células troco de doador não aparentado – método epidemiológico.

| Anos                                                                                                                                             | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Casos incidentes anuais de LH (INCA)                                                                                                             | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| Recaída ou refratariedade após quimioterapia de 1ª e 2ª linha entre 15 a 20% (média de 17,5%)                                                    | 875  | 875  | 875  | 875  | 875  |
| Entre 60 e 70% são quimiossensíveis após terapias de resgate (média de 65%)                                                                      | 568  | 568  | 568  | 568  | 568  |
| Aproximadamente 70% dos quimiossensíveis são clinicamente elegíveis ao transplante autólogo                                                      | 398  | 398  | 398  | 398  | 398  |
| Recaída após o transplante autólogo entre 30% e 40% (média de 35%)                                                                               | 139  | 139  | 139  | 139  | 139  |
| Em média, 27,5% dos pacientes com falha pós-transplante autólogo são elegíveis ao alogênico                                                      | 38   | 38   | 38   | 38   | 38   |
| Em média, 22,5% dos pacientes quimiossensíveis não realizam transplante autólogo                                                                 | 71   | 71   | 71   | 71   | 71   |
| Em média, 35% dos pacientes que não receberam transplante autólogo permanecem clinicamente aptos ao transplante alogênico                        | 25   | 25   | 25   | 25   | 25   |
| Total de pacientes com falha pós-transplante autólogo e quimiossensíveis inelegíveis ao autólogo clinicamente elegíveis ao transplante alogênico | 63   | 63   | 63   | 63   | 63   |
| Aproximadamente 26% vão realizar transplante alogênico com doador não aparentado                                                                 | 16   | 16   | 17   | 17   | 18   |

Fonte: Elaboração própria.

Crescimento anual da população-alvo

Para as estimativas do impacto orçamentário, na ausência de séries nacionais específicas sobre a evolução da população elegível ao transplante alogênico com doador não aparentado, adotou-se, no cenário-base, crescimento anual de 2%, como pressuposto conservador do modelo, refletindo tendências demográficas, baseada na projeção da população do IBGE, revisão 2024 (11). As taxas de incidência, elegibilidade clínica, disponibilidade de doador e acesso ao transplante foram mantidas constantes entre 2027 e 2031, sendo a incerteza avaliada em análises de cenários.

Limitações da estimativa da população-alvo

A estimativa apresenta limitações inerentes à disponibilidade de dados nacionais:

- Ausência de dados observacionais específicos do SUS
- Dependência de literatura internacional para taxas de recidiva e falha terapêutica, que podem não refletir integralmente o contexto brasileiro.
- Elegibilidade clínica variável, influenciada por fatores como comorbidades, acesso a centros transplantadores e disponibilidade de doadores.
- Estimativa de crescimento anual fixa, que pode não capturar variações epidemiológicas futuras.
- População elegível não equivale necessariamente à população tratada, uma vez que o SUS não publica dados de utilização real por diagnóstico.

### Taxa de incorporação

Foi assumido o pressuposto de: 30%, 40%, 50%, 60% e 70% para cada ano da estimativa do impacto respectivamente, em virtude do transplante alogênico com doador não aparentado já estar incorporado ao SUS para outras doenças hematológicas, o que provavelmente poderá acelerar a curva de aprendizado (Tabela 7).

**Tabela 7:** População elegível para o transplante alogênico de células-tronco de doador não aparentado – método epidemiológico.

| Cenário de referência                               | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
|-----------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| <i>Market Share</i>                                 | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Quimioterapia e/ou melhor cuidado disponível no SUS | 16   | 16   | 17   | 17   | 18   |
| Cenário de intervenção                              | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| <i>Market Share</i>                                 | 70%  | 60%  | 50%  | 40%  | 30%  |
| Quimioterapia e/ou melhor cuidado disponível no SUS | 11   | 10   | 9    | 7    | 5    |
| <i>Market Share</i>                                 | 30%  | 40%  | 50%  | 60%  | 70%  |
| TCTH-MUD                                            | 5    | 6    | 7    | 9    | 13   |

Fonte: Elaboração própria.

### Custos

Estimativas descritas na avaliação de custo-utilidade incluem custos relativos às fases pré, trans e pós-transplante, como o custo com o procedimento, com tratamento das complicações, com internações e com o acompanhamento pós-transplante (Tabela 8). Assumimos que os custos a cada ano permanecem inalterados no modelo. Foram considerados no modelo exclusivamente os custos médicos diretos associados a cada uma das alternativas analisadas, como já apresentado no Quadro 10. Os custos com os procedimentos pré-transplante, como já explicitado na análise de custo-utilidade, foram ponderados pela média de doadores estrangeiros, assumindo-se uma proporção conservadora de 5% como valor do caso-base.

**Tabela 8:** Custos das intervenções analisadas

| Custo por ano            | Ano 1          | Ano 2          | Ano 3          | Ano 4          | Ano 5          |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Tecnologia de referência | R\$ 36.126,05  | R\$ 36.126,05  | R\$ 36.126,05  | R\$ 36.126,05  | R\$ 36.126,05  |
| Nova tecnologia          | R\$ 110.814,83 | R\$ 110.814,83 | R\$ 110.814,83 | R\$ 110.814,83 | R\$ 110.814,83 |

Fonte: Elaboração própria.

### Cálculo do Impacto Orçamentário

Considerando a incorporação progressiva ampliação do Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) com doador não aparentado (*market share* de 30% a 70%), observou-se incremento orçamentário crescente ao longo do horizonte temporal, variando de R\$ 358.506,14 no primeiro ano para R\$ 941.078,63 no quinto ano, totalizando impacto acumulado de R\$ 3.174.273,15. No Quadro 13 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** é apresentada a estimativa de impacto orçamentário.

**Quadro 13:** Análise de impacto orçamentário da incorporação da tecnologia considerando cenário atual, novo cenário e impacto incremental acumulado no horizonte de cinco anos.

| Cenários            | 2027       | 2028         | 2029         | 2030         | 2031         | Em 5 anos    |
|---------------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Atual               | 578.016,80 | 578.016,80   | 614.142,85   | 614.142,85   | 650.268,90   | 3.034.588,20 |
| Proposto            | 936.523,94 | 1.056.025,99 | 1.248.997,48 | 1.375.968,41 | 1.591.348,53 | 6.208.864,35 |
| Impacto Incremental | 358.507,14 | 478.009,19   | 634.854,63   | 761.825,56   | 941.079,63   | 3.174.272,80 |

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Valores expressos em reais (R\$). O novo cenário proposto considera incorporação progressiva da tecnologia com *market share* de 30%, 40%, 50%, 60% e 70% ao longo do horizonte temporal de cinco anos.

### Análise de Sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade de cenário, considerando uma população de pacientes 50% maior (24 pacientes elegíveis) acrescidos de 2% anualmente, refletindo tendências epidemiológicas e demográficas relacionadas ao LH no Brasil, e um *market share* de 35% no primeiro ano, 45% no segundo, 55% no terceiro, 65% no quarto e 80% no quinto ano. Os resultados são apresentados no Quadro 14.

**Quadro 14:** Impacto orçamentário considerando população elegível aumentada em 50% com crescimento de 2% a cada ano e *market share* de 35, 45, 55, 65 e 80%.

| Ano             | Cenários alternativos | N. Pacientes | Custo            |
|-----------------|-----------------------|--------------|------------------|
| 2027            | Cenário de Referência | 16           | R\$ 867.025,20   |
|                 | Cenário novo          | 8            | R\$ 1.494.410,95 |
|                 | IOI                   |              | R\$ 627.385,75   |
| 2028            | Cenário de Referência | 13           | R\$ 867.025,20   |
|                 | Cenário novo          | 11           | R\$ 1.673.664,02 |
|                 | IOI                   |              | R\$ 806.638,82   |
| 2029            | Cenário de Referência | 11           | R\$ 903.151,25   |
|                 | Cenário novo          | 14           | R\$ 1.930.121,98 |
|                 | IOI                   |              | R\$ 1.026.970,73 |
| 2030            | Cenário de Referência | 9            | R\$ 903.151,25   |
|                 | Cenário novo          | 26           | R\$ 2.116.843,93 |
|                 | IOI                   |              | R\$ 1.213.692,68 |
| 2031            | Cenário de Referência | 5            | R\$ 939.277,30   |
|                 | Cenário novo          | 21           | R\$ 2.492.803,92 |
|                 | IOI                   |              | R\$ 1.553.526,62 |
| Total em 5 anos |                       |              | R\$ 5.228.214,60 |

Fonte: Elaboração própria.

O impacto orçamentário incremental no primeiro ano foi de R\$ 627.385,75 e no quinto ano, de R\$ 1.553.526,62. Ao final de cinco anos, implicaria em um gasto de R\$ 5.228.214,60, caso a população elegível fosse 50% maior em relação àquela analisada no caso-base e se o *Market Share* chegasse a 80% no último ano. Esse custo total em cinco anos representa um custo adicional de 64,71% em relação ao custo total em cinco anos no caso base.

Foi realizada também uma análise de cenário de ressarcimento considerando exclusivamente o custo do TCTH MUD, estimado em R\$ 110.814,83 por paciente e a população elegível estimada em 16 pacientes ao ano, com aplicação

progressiva de *market share* de 35%, 45%, 55%, 65% e 80% ao longo dos cinco anos. O impacto acumulado foi de R\$ 4.986.667,35 em cinco anos (Quadro 15).

**Quadro 15:** Cenário de ressarcimento do TCTH considerando participação de mercado progressiva.

| Parâmetros          | 2027       | 2028       | 2029       | 2030         | 2031         | Acumulado    |
|---------------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Market share</i> | 35%        | 45%        | 55%        | 65%          | 80%          | —            |
| Pacientes*          | 6          | 7          | 9          | 10           | 13           | 45           |
| Custo (R\$)         | 664.888,98 | 775.703,81 | 997.333,47 | 1.108.148,30 | 1.440.592,79 | 4.986.667,35 |

Fonte: Elaboração própria.

Notas: Valores expressos em reais (R\$).

\*Arredondamento para o número inteiro mais próximo, pois não há fração de paciente.

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente PTC objetivou analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de não aparentado para Linfoma de Hodgkin (HL), objetivando subsidiar a análise de ampliação de uso desse procedimento no Sistema Único de Saúde (SUS).

As evidências identificadas e analisadas são consideradas indiretas e provenientes de estudos observacionais e, de acordo com a análise da certeza, realizada utilizando o GRADE, foram classificadas com nível de certeza muito baixo. Foi identificado o estudo de Castagna, 2009 (25) que comparou alo-TCTH com quimioterapia, porém não apresentou resultados por doador. Alguns estudos reportam os resultados por doador (26,31,33,35) porém não comparam com a quimioterapia/TCTH autólogo. Outros estudos não têm grupo comparador, enquanto Paviglianiti (2018) e Brunstein (2009) compararam diferentes linfomas - (28,32).

De um modo geral, os estudos identificados parecem não tender para uma contraindicação do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas de doador não aparentado em pacientes com HL R/R quando comparando com doadores aparentados. Em termos de segurança, a mortalidade não relacionada à recidiva entre os pacientes transplantados com MUD chegaram a 34% em dois anos. No processo de decisão clínica, ressalta-se a necessidade de considerar fatores como idade, *status* da doença e demais condições clínicas, além de dialogar com o paciente para compreender a sua expectativa e o seu desejo. A maioria dos estudos não demonstra diferença nos desfechos quando são comparados diferentes doadores. Com relação ao tipo de doador e à quimioterapia paliativa, não foram encontradas evidências científicas suficientes que possibilitassem qualquer inferência acerca desta comparação.

## 13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado

ou refratário, inclusive pré-transplantados ou que apresentam quimiossensibilidade. A busca foi realizada em 26 de agosto de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) ClinicalTrials.gov: Hodgkins Disease | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021 (1)
- (2) Cortellis: Current Development Status (Indication (Hodgkins disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) (2)

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4, disponíveis nas bases de dados de ensaios clínicos, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (3,4,5).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (6) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (7).

## 14. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 71/2025 esteve aberta durante o período de 15 a 25 de agosto de 2025 recebeu 5 inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não se enquadravam para a participação na Perspectiva do Paciente Assim. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, porém não identificou um participante. Assim, não houve participação.

## 15. DISCUSSÃO DO COMITÊ NA DELIBERAÇÃO INICIAL

Durante a apreciação inicial, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec discutiram a posição do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas na linha de cuidado dos pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário. Foram solicitados esclarecimentos sobre a robustez metodológica dos estudos disponíveis, a comparabilidade entre os grupos avaliados e a aplicabilidade dos resultados ao contexto do Sistema Único de Saúde. Embora tenham sido reconhecidas as limitações das evidências, incluindo o risco de viés, a heterogeneidade das populações e o pequeno número de pacientes, considerou-se que essas limitações estavam relacionadas, em parte, à dificuldade de condução de estudos comparativos robustos em uma população reduzida e com doença grave.

O Comitê discutiu que o transplante alogênico não seria indicado de forma ampla a todos os pacientes com linfoma de Hodgkin, mas a um grupo específico, geralmente composto por pessoas com falha após as opções terapêuticas

anteriores, incluindo o transplante autólogo e terapias sistêmicas mais recentes, e que permanecem com doença ativa ou recorrente. O especialista convidado pela Associação Médica do Brasil (AMB), vinculado à Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), esclareceu que a indicação depende de avaliação individualizada e criteriosa, considerando as condições clínicas gerais, a resposta aos tratamentos anteriores, a situação da doença e a viabilidade de realização do procedimento.

Também foram abordadas as mudanças ocorridas nas estratégias de transplante ao longo dos anos. Segundo o especialista, os avanços nos regimes de condicionamento, nos métodos de seleção de doadores e no manejo das complicações associadas ao transplante ampliaram as possibilidades terapêuticas para os pacientes elegíveis. Nesse sentido, o Comitê considerou que as evidências provenientes de estudos mais antigos poderiam não refletir integralmente os resultados alcançados na prática clínica atual, embora permanecesse a necessidade de ponderar os riscos e benefícios do procedimento em cada caso.

Em relação à implementação no SUS, os participantes discutiram a disponibilidade e a identificação de doadores, inclusive doadores internacionais, bem como a organização da rede assistencial responsável pela realização dos transplantes. Foi ressaltado que a ampliação do acesso deve ocorrer de forma compatível com a capacidade operacional dos serviços especializados, considerando a necessidade de infraestrutura adequada, equipes qualificadas, logística de acondicionamento e transporte do material e acompanhamento dos pacientes antes e após o procedimento.

A representante da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) destacou a complexidade da trajetória assistencial dos pacientes com doença recidivada ou refratária, especialmente após o insucesso das linhas terapêuticas anteriores. Também foram mencionadas as desigualdades territoriais no acesso aos serviços especializados e as limitações enfrentadas pelos pacientes e seus familiares diante da progressão da doença. Para a representação dos pacientes, a disponibilização do transplante alogênico poderia ampliar as perspectivas de controle da doença e de sobrevida para pessoas que dispõem de poucas alternativas terapêuticas.

No campo econômico, os membros solicitaram esclarecimentos sobre as premissas empregadas na modelagem e os fatores com maior influência nos resultados de custo-utilidade e impacto orçamentário. Foi esclarecido que as incertezas identificadas nas evidências clínicas repercutiam diretamente nas estimativas econômicas. Também se destacou que a necessidade de busca por doadores internacionais e os custos relacionados ao acondicionamento e ao transporte do material poderiam elevar os valores associados ao procedimento. Apesar dessas incertezas, considerou-se a população potencialmente elegível pequena, a existência de necessidade terapêutica não atendida e o fato de esses pacientes já serem submetidos, na prática assistencial, a um processo criterioso de avaliação da elegibilidade para o transplante.

Ao ponderar os elementos apresentados, o Comitê reconheceu a elevada incerteza das evidências clínicas e econômicas, mas considerou que o transplante alogênico pode constituir uma alternativa terapêutica para um grupo

restrito de pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, sem resposta satisfatória às opções terapêuticas anteriores. Nesse contexto, foram consideradas essenciais a seleção criteriosa dos pacientes, a avaliação individualizada da relação entre riscos e benefícios e a realização do procedimento em centros especializados.

## 16. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, presentes na 155ª Reunião Ordinária, realizada em 4 de setembro de 2026, deliberaram, por unanimidade, recomendar preliminarmente a incorporação do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea, de sangue periférico e de sangue de cordão umbilical de doador não aparentado para pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, no Sistema Único de Saúde.

A recomendação considerou a necessidade de alternativas terapêuticas para pacientes criteriosamente selecionados que permanecem com doença ativa ou recorrente após falha dos tratamentos anteriores, com indicação individualizada e realização do procedimento em centros especializados, apesar das incertezas das evidências clínicas e econômicas disponíveis.

## 17. REFERÊNCIAS

1. Takahara T, Satou A, Tsuzuki T, Nakamura S. Hodgkin Lymphoma: Biology and Differential Diagnostic Problem. *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022. doi:10.3390/diagnostics12061507
2. Brasil. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. . Rio de Janeiro ; 2022.
3. Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Clinical practice guideline: Hodgkin lymphoma in adults—diagnosis, treatment, and follow-up. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Aug 6;115(31–32):535–40. doi:10.3238/arztebl.2018.0535 PubMed PMID: 30149835.
4. Brasil. Portaria Conjunta nº 24, de 29 de dezembro de 2020: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
5. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>&#x2020;</sup>. *Annals of Oncology*. 2018 Oct 1;29:iv19–29. doi:10.1093/annonc/mdy080
6. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Jun 1;91(4):434–42. doi:https://doi.org/10.1002/ajh.24272
7. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013. doi:10.1002/14651858.CD009411.pub2 PubMed PMID: 23784872.
8. Brasil. Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660
10. Brasil, Departamento de Informática do SUS. Sistema de Informações Hospitalares [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 28]. Sistema de Informações Hospitalares. Morbidade Hospitalar do SUS. Available from: Sistema de Informações Hospitalares
11. Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação: 2000-2070 [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 10]. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação: 2000-2070. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
12. Brasil, Departamento de Informática do SUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 28]. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Mortalidade – desde 1996 pela CID-10. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10>
13. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 956, de 26 de setembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. Brasília; 2014.
14. Lima MFS, Minetto R de C. Conhecimento de pacientes onco-hematológicos em tratamento quimioterápico sobre os cuidados para prevenção de infecções. *Com Ciências Saúde*. 2014;25(1):35–44.
15. Paz AA, Lerner D, Bittencourt R, Melo A, Leila MMP, Melo M, et al. Consenso Brasileiro de Transplante de Célula Tronco Hematopoiética (TCTH) LINFOMA HODGKIN [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 [cited 2025 Jun 10]. Available from: [https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2021/07/11\\_Transplante.pdf](https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2021/07/11_Transplante.pdf)

16. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tópicos em transplante de células-tronco hematopoéticas [Internet]. Rio de Janeiro; 2012 [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//topicos-transplantes-medula.pdf>
17. Magedanz L, Leal JV de O, Santos BL dos, Brito ES de, Saavedra PAE, Soares LS da S, et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro, 2001 a 2020. *Cien Saude Colet*. 2022;27.
18. Simione AJ, Seber A, dos Santos RM, Talarico WO, Malerba W, Compt LCBM, et al. The Map of BMT in Brazil: A Public Access Panel to Hematopoietic Stem Cell Transplantation Data. *JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY*. 2021 Jul 17;2(2):p101. doi:10.46765/2675-374X.2021v2n2p101
19. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 1.813, de 22 de Julho de 2020 - Altera o Anexo 21 do Anexo I da Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre Transplante De Células-Tronco Hematopoéticas, e os atributos dos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
20. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 28]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)
21. Brasil. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2014.
22. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Diretrizes Metodológicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. p. 1–122.
23. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n160. doi:10.1136/bmj.n160
24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
25. Castagna L, Sarina B, Todisco E, Magagnoli M, Balzarotti M, Bramanti S, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Compared with Chemotherapy for Poor-Risk Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Apr;15(4):432–8. doi:10.1016/j.bbmt.2008.12.506 PubMed PMID: 19285630.
26. Majhail NS, Weisdorf DJ, Wagner JE, Defor TE, Brunstein CG, Burns LJ. Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma [Internet]. 2006. doi:10.1182/blood
27. Messer M, Andrea S, Elke V, Christian L, Bernd R, Peter D, et al. Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Leuk Lymphoma*. 2014 Feb 1;55(2):296–306. doi:10.3109/10428194.2013.802780
28. Paviglianiti A, Tozatto Maio K, Rocha V, Gehlkopf E, Milpied N, Esquirol A, et al. Outcomes of Advanced Hodgkin Lymphoma after Umbilical Cord Blood Transplantation: A Eurocord and EBMT Lymphoma and Cellular Therapy & Immunobiology Working Party Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Nov 1;24(11):2265–70. doi:10.1016/j.bbmt.2018.07.019 PubMed PMID: 30031070.

29. Spina F, Radice T, De Philippis C, Soldarini M, Di Chio MC, Dodero A, et al. Allogeneic transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: long-term outcomes and graft-versus-host disease-free/relapse-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jan 2;60(1):101–9. doi:10.1080/10428194.2018.1459607 PubMed PMID: 29716416.
30. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/ Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012 Feb 1;97(2):310–7. doi:10.3324/haematol.2011.045757 PubMed PMID: 21993674.
31. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Giralt SA, Andersson B, Ueno NT, et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: The updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica*. 2008 Feb;93(2):257–64. doi:10.3324/haematol.11828 PubMed PMID: 18223284.
32. Brunstein CG, Cantero S, Cao Q, Majhail N, McClune B, Burns LJ, et al. Promising Progression-Free Survival for Patients Low and Intermediate Grade Lymphoid Malignancies after Nonmyeloablative Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Feb;15(2):214–22. doi:10.1016/j.bbmt.2008.11.013 PubMed PMID: 19167681.
33. Burroughs LM, O'Donnell P V., Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, et al. Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidentical Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008 Nov;14(11):1279–87. doi:10.1016/j.bbmt.2008.08.014 PubMed PMID: 18940683.
34. Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, van Besien K, Bredeson CN, et al. Unrelated Donor Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Jan;15(1):109–17. doi:10.1016/j.bbmt.2008.11.011 PubMed PMID: 19135949.
35. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005 Jun 4;365(9475):1934–41. doi:10.1016/S0140-6736(05)66659-7 PubMed PMID: 15936420.
36. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*. 2017;358. doi:10.1136/bmj.j4008 PubMed PMID: 28935701.
37. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*. 2016;355. doi:10.1136/bmj.i4919 PubMed PMID: 27733354.
38. Kovic B, Jin X, Kennedy SA, Hylands M, Pędziwiatr M, Kuriyama A, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med*. 2018 Dec 1;178(12):1586–96. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4710
39. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):3–9. doi:10.1016/j.jval.2021.11.1351 PubMed PMID: 35031096.
40. Brasil; Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia; Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde;

2014 [cited 2026 Feb 18]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf/view)

41. Driessen J, Tonino SH, Moskowitz AJ, Kersten MJ. How to choose first salvage therapy in Hodgkin lymphoma: traditional chemotherapy vs novel agents. *Hematology*. 2021 Dec 10;2021(1):240–6. doi:10.1182/hematology.2021000311
42. Patel SS, Rybicki LA, Corrigan D, Bolwell B, Dean R, Liu H, et al. Prognostic Factors for Mortality among Day +100 Survivors after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 May;24(5):1029–34. doi:10.1016/j.bbmt.2018.01.016 PubMed PMID: 29369800.
43. Bröckelmann PJ, Müller H, Gillessen S, Yang X, Koeppel L, Pilz V, et al. Clinical outcomes of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma patients after contemporary first-line treatment: a German Hodgkin Study Group analysis. *Leukemia*. 2022 Mar 9;36(3):772–80. doi:10.1038/s41375-021-01442-8
44. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS. Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. 2025. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).
45. Duarte FB, Garcia YDO, Hamerschlak N, Funke VAM, Moreira MCR, Paz AA, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Elderly Patients in a Latin American Country: Analysis of 11 Year of Data from the Brazilian Registry SBTMO/CIBMTR. *Transplant Cell Ther*. 2025 Feb;31(2):79.e1-79.e9. doi:10.1016/j.jtct.2024.12.003
46. Fatobene G, Vergueiro C, Simione AJ, Mariano L, Colturato V, Filho JUA, et al. Regional Disparities and Socioeconomic Factors Affecting Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation in Brazil: Insights From the Brazilian Bone Marrow Transplant Map. *Transplant Cell Ther*. 2025 Dec. doi:10.1016/j.jtct.2025.12.001
47. Nigri RB. Custo-utilidade dos cuidados paliativos em oncologia. [Rio de Janeiro]: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; 2024.
48. Swinburn P, Shingler S, Acaster S, Lloyd A, Bonthapally V. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun 3;56(6):1839–45. doi:10.3109/10428194.2014.970542
49. Ramzi M, Rezvani A, Dehghani M. GDP versus ESHAP Regimen in Relapsed and/or Refractory Hodgkin lymphoma: A Comparison Study. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2015 Jan 1;9(1):10–4. PubMed PMID: 25802695.
50. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258–66. doi:10.1002/cncr.21847
51. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010 Dec 29;116(23):5555–63. doi:10.1002/cncr.25332
52. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*. 2004 May 1;100(S9):1995–2025. doi:10.1002/cncr.20162
53. Brasil; Ministério da Saúde; Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; Diretriz terapêutica [Internet]. 2020 [cited 2026 Feb 19]. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin. Available from: <https://www.gov.br/conitec>
54. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. ABTO [Internet]. [cited 2026 Jun 1]. Registro Brasileiro de Transplantes. Available from: <https://site.abto.org.br/publicacoes/rbt/>
55. Instituto Nacional de Câncer. Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea [Internet]. 2026 [cited 2026 Jun 2]. Available from: <https://redome.inca.gov.br/redome-em-numeros/>

56. Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E. Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies The EBMT Handbook.
57. Advani RH, Kelsey CR, Armand P, Bello CM, Benitez CM, Bond D, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2026 Feb 1;24(2):41–60. doi:10.6004/jnccn.2026.0006 PubMed PMID: 41671432.

Relatório preliminar

## APÊNDICE A - Estudos Excluídos e respectivas justificativas

| Autor                  | Título                                                                                                                                                                                                                      | Motivo                             |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Baron, et al           | Factors Associated With Outcomes in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Nonmyeloablative Conditioning After Failed Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation                                          | População                          |
| Carella, et al         | Role of hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory hodgkin lymphoma                                                                                                                                     | Tipo de estudo (Revisão Narrativa) |
| Chakraverty, et al     | Allogeneic transplantation for lymphoma                                                                                                                                                                                     | Intervenção                        |
| Chen, et al.           | Reduced-intensity conditioning stem cell transplantation: current perspectives                                                                                                                                              | Intervenção e População            |
| Copelan, et al         | Hematopoietic stem-cell transplantation                                                                                                                                                                                     | Intervenção e População            |
| Das-Gupta, et al.      | Outcomes of patients with Hodgkin lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation treated with reduced intensity allogeneic transplantation                                                                    | Intervenção e População            |
| Doocey, et al.         | Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma                                                                                          | Intervenção                        |
| Eapen, et al           | Bone marrow or peripheral blood for reduced-intensity conditioning unrelated donor transplantation.                                                                                                                         | População                          |
| Fausser, et al.        | High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: recent results and current perspectives                                                                                                   | Intervenção                        |
| Gaudio, et al.         | Allogeneic transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: an Italian retrospective multicenter study                                                                                                              | Intervenção                        |
| Gauthier, et al        | Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: a study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy | Intervenção                        |
| Georges, et al.        | Nonmyeloablative stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease: effective disease control with low treatment-related mortality                                                                    | Intervenção                        |
| Gross,et al            | Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents.                                                                                                       | Intervenção                        |
| Haebe, et al.          | Allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: improved outcomes over time                                                                                                                                       | Intervenção                        |
| Hegerova, et al.       | Improving outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma in the Brentuximab Vedotin era                                                                                                  | Intervenção                        |
| Horwitz, et al         | Nicord Single Unit Expanded Umbilical Cord Blood Transplantation (UCBT): Final Results of a Multicenter Phase I/ II Trial                                                                                                   | Intervenção                        |
| Introna, et al.        | Repeated infusions of donor-derived cytokine-induced killer cells in patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation: a phase I study                                                                         | Intervenção e População            |
| IQWiG                  | Stem cell transplantation in Hodgkin's disease: final report A05-07                                                                                                                                                         | Intervenção                        |
| Johansson, et al.      | Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a population-based study                                                                                               | Intervenção e Desenho              |
| Koen van Besien, et al | Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for non-hodgkin lymphoma: long-term outcomes.                                                                                                                            | População                          |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Kopińska, et al.         | Prognostic value of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review                                                                                                                                 | Intervenção                      |
| Kurtzberg, et al.        | Results of the first 100 unrelated donor umbilical cord blood transplantations for hematologic malignancies                                                                                                                                                              | Tipo de estudo e População       |
| Lamm, et al              | Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: A Retrospective Analysis of 7 Patients                                                                                                                                                       | Intervenção e População          |
| MA Kharfan-Dabaja, et al | Managing Hodgkin lymphoma relapsing after autologous hematopoietic cell transplantation: a not-so-good cancer after all!                                                                                                                                                 | Intervenção                      |
| Massoud, et al.          | Allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma: a concise review                                                                                                                                                                                              | Intervenção                      |
| Morris, et al            | Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma.                                                                                                                             | População                        |
| Ramadan, et al           | Allogeneic SCT for relapsed composite and transformed lymphoma using related and unrelated donors: long-term results.                                                                                                                                                    | Intervenção                      |
| Rambaldi, et al.         | Reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma: a retrospective study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo                                                         | Intervenção                      |
| Robinson, et al.         | Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome                                                                                                                      | Intervenção                      |
| Rodrigues, et al.        | Analysis of risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation in adults with lymphoid malignancies                                                                                                                                                    | Intervenção e População          |
| Saini, et al             | Impact of Donor Type and Melphalan Dose on Allogeneic Transplantation Outcomes for Patients with Lymphoma.                                                                                                                                                               | Intervenção                      |
| Sakellari, et al.        | The role of low-dose anti-thymocyte globulin as standard prophylaxis in mismatched and matched unrelated hematopoietic peripheral stem cell transplantation for hematologic malignancies                                                                                 | Intervenção e População          |
| Salit, et al             | Prognostic Value of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index for Patients Undergoing Reduced-Intensity Conditioning Cord Blood Transplantation                                                                                                           | Intervenção                      |
| Sarina, et al.           | Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability                                      | Intervenção                      |
| Satwani, et al           | Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor-risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma | Intervenção e População          |
| Satwani, et al.          | Outcome of ex vivo T cell-depleted allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with hematologic malignancies using CD34+ selection: single-center experience over 10 years                                                                                | Intervenção e População          |
| Schetelig, et al.        | Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia                                                                                                     | Intervenção, Desenho e Desfechos |
| Shah, et al              | Allogeneic transplantation in elderly patients ≥65 years with non-Hodgkin lymphoma: a time-trend analysis                                                                                                                                                                | População                        |

|                 |                                                                                                                                               |                         |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Thomson, et al. | Reduced-intensity sibling and unrelated donor transplantation in Hodgkin's lymphoma: An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT  | Intervenção             |
| Tomblyn, et al. | Allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current data                              | Intervenção e Desenho   |
| Yao, et al.     | Unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation is underused as a curative therapy in eligible patients from the United States  | Intervenção e População |
| Yoon, et al     | Allogeneic stem cell transplantation using lymphoablative rather than myeloablative conditioning regimen for relapsed or refractory lymphomas | Intervenção             |

## APENDICE B – Resultados dos estudos primários por desfecho

**Quadro 16:** Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho Sobrevida Global.

| Sobrevida Global   |                                                                      |                    |                                                                                                                                                 |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estudo             | Resultado                                                            | Seguimento (meses) | Observações                                                                                                                                     |
| Anderlini, 2008    | 64% (IC 95%: 49-76)                                                  | 24 (4-78)          | Sem diferenças entre MRD e MUD. IC 95% não relatado para 80 meses.                                                                              |
|                    | 48%                                                                  | 80                 |                                                                                                                                                 |
| Brunstein, 2009    | 69% (IC 95%: 48-90)                                                  | 36                 | Resultado para HL. Foi comparado com outros tipos de linfoma, sem diferenças estatisticamente significativas                                    |
| Burroughs, 2008    | MRD: 53%<br>UD: 58%<br>HLA-h: 58%                                    | 24                 | No modelo multivariado controlado para status da doença e impacto da doença, a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos |
| Castagna, 2009     | Allo-TCTH: 31 meses (mediana)<br>Químio: 22 meses<br>Todos: 27 meses | 28 (1-110)         | Na ITT, a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos                                                                      |
|                    | Allo-TCTH: 65%<br>Químio: 50%                                        | 24                 |                                                                                                                                                 |
| Devetten, 2009     | 56% (IC 95%: 48-64%)                                                 | 12                 | Não houve diferenças estatisticamente significativas entre RIC e NMA.                                                                           |
|                    | 37% (IC 95%: 29-46%)                                                 | 24                 |                                                                                                                                                 |
| Majhail, 2006      | UCB: 51% (IC 95%: 16-86%)<br>MSD: 48% (IC 95%: 19-77%)               | 24                 | p=0,93                                                                                                                                          |
| Paviglianiti, 2018 | 46% (IC 95%: 37-55%)                                                 | 48                 | Todos os pacientes submetidos a UCB. Sem comparador.                                                                                            |

|              |                                                                                                       |    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Peggs, 2005  | Todos: 55,7% (IC 95%: 39,3–72,0),<br>MRD: 62,0% (IC 95%: 42,3–81,6)<br>MUD: 45,1% (IC 95%: 18,3–71,8) | 48 | Não houve diferenças estatisticamente significativas entre MRD e MUD. O status da doença no momento do transplante teve um efeito significativo sobre OS. (Respondedores completos comparado a parcial e refratários com OS 100% versus 51,4% e 35,9%, respectivamente) |
| Spina, 2018  | 59% (IC 95%: 48–73%)                                                                                  | 60 | Na análise univariada, o status da doença no momento do transplante foi a única variável que impactou a OS (Doença resistente - HR=6,06, IC 95%: 2,37-15,45, p<0,001).                                                                                                  |
| Sureda, 2012 | 71% (IC 95%: 67–76%)                                                                                  | 12 | Doença refratária (HR 1,9, IC 95%: 1,0–2,7, p=0,001) e status de desempenho ruim (HR 2,5, IC 95% 1,3–4,2, p=0,01 pioraram significativamente a OS.                                                                                                                      |
|              | 43% (IC 95%: 39–46%)                                                                                  | 48 |                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Quadro 17:** Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho Sobrevida Livre de Progressão.

| Sobrevida Livre de Progressão |                                                                                                    |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estudo                        | Resultado                                                                                          | Seguimento (meses) | Observações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Anderlini, 2008               | 32% (IC 95%: 20-45)                                                                                | 24 (4-78)          | Sem diferenças entre MRD e MUD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Brunstein, 2009               | 33% (IC 95%: 12-53%)                                                                               | 36                 | Resultado para HL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Burroughs, 2008               | MRD: 23%<br>UD: 29%<br>HLA-h: 51%                                                                  | 24                 | No modelo multivariado controlado para status da doença e impacto da doença, a diferença foi estatisticamente significativa no grupo HLA-h em relação a MRD (HR: 0,30; IC 95%: 0,1-0,6; p=0,008) e UD (HR: 0,46; IC 95%: 0,2-0,9; p=0,03). Não houve diferenças entre MRD e UD.                                                                                                                                               |
| Castagna, 2009                | Allo-TCTH: 41%<br>Quimio: não relatado                                                             | 24                 | IC não reportados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Devetten, 2009                | 30% (IC 95%: 23-38%)                                                                               | 12                 | Não houve diferenças estatisticamente significativas entre RIC e NMA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                               | 20% (IC 95%: 13-27%)                                                                               | 24                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Majhail, 2006                 | UCB: 25% (IC 95%: 0-55%)<br>MSD: 20% (IC 95%: 0-44%)                                               | 24                 | p=0,67                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Paviglianiti, 2018            | 26% (IC 95%: 19-34%)                                                                               | 48                 | Todos os pacientes submetidos a UCB. Sem comparador.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Peggs, 2005                   | Todos: 32,4% (IC 95%: 16,5–48,3),<br>MRD: 36,3% (IC 95%: 16,4–56,2) MUD: 22,6% (IC 95%: 0,0 –48,9) | 48                 | Não houve diferenças estatisticamente significativas entre MRD e MUD. O status da doença no momento do transplante teve um efeito significativo sobre PFS. (Respondedores completos comparado a parcial e refratários com PFS 83,3% versus 33,6% e 21,8%, respectivamente). TCTH autólogo prévio afetou significativamente a sobrevida livre de progressão (23,7% [7,2–40,2] vs 80,0% [44,2–100] para aqueles sem, p=0,0267). |
| Spina, 2018                   | 49% (IC 95%: 39–63%)                                                                               | 60                 | Pacientes com um doador não aparentado tiveram melhor PFS do que                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|              |                      |    |                                                                                                                                                                                                |
|--------------|----------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                      |    | HLA-idêntico (HR 0,32, IC 95%: 0,12–0,82, p=0,018). Presença de doença no momento do transplante reduziu a PFS.                                                                                |
| Sureda, 2012 | 48% (IC 95%: 44–52%) | 12 | O tipo de doador não apresentou associação com PFS pós allo-TCTH RIC. Pacientes em remissão completa tiveram melhor PFS, sendo 70% (IC 95%: 67–73%) em 1 ano e 50% (IC 95%: 47–53%) em 4 anos. |
|              | 24% (IC 95%: 22–27%) | 48 |                                                                                                                                                                                                |

**Quadro 18:** Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho GVHD.

| GVHD            |                                                                                     |                    |                                                                                                                      |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estudo          | Resultado                                                                           | Seguimento (meses) | Observações                                                                                                          |
| Anderlini, 2008 | Todos: 28% (IC 95%: 18-42%)<br>MRD: 12% (4-36)<br>MUD: 39% (26-60),                 | 3,3                | Incidência cumulativa de grau II–IV GVHDa, diferença estatisticamente significativa entre MRD e MUD (p=0,04)         |
|                 | Todos: 73% (IC 95%: 62-87%)<br>MRD: 57% (IC 95%: 40-82)<br>MUD: 85% (IC 95%: 73-99) | 24                 | Incidência cumulativa de GVHDc diferença estatisticamente significativa entre MRD e MUD (p=0,006)                    |
| Brunstein, 2009 | 57% (IC 95%: 43-70%)                                                                | 3,3                | Incidência de grau II-IV GVHDa – Reportada para toda a coorte mas foi similar entre os diferentes grupos de linfoma. |
|                 | 19% (IC 95%: 9-29%)                                                                 | 24                 | Incidência de GVHDc – Reportada para toda a coorte mas foi similar entre os diferentes grupos de linfoma.            |
| Burroughs, 2008 | MRD: 50%<br>UD: 50%<br>HLA-h: 43%                                                   | 3,3                | Incidência de grau II-IV GVHDa                                                                                       |
|                 | MRD: 50%<br>UD: 63%                                                                 | 24                 | Incidência de GVHDc. No modelo multivariado controlado para status da                                                |

|                    |                                                                                                         |              |                                                                                                                                                                             |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | HLA-h: 35%                                                                                              |              | doença e impacto da doença, a diferença não foi estatisticamente significativa.                                                                                             |
| Castagna, 2009     | Allo-TCTH: 36% (8/22)                                                                                   | Não relatado | Incidência de GVHDa (graus I-IV)                                                                                                                                            |
|                    | Allo-TCTH: 48% (10/21)                                                                                  | Não relatado | Incidência de GVHDc                                                                                                                                                         |
| Devetten, 2009     | 60% (IC 95%: 51-69%)                                                                                    | 3,3          | Probabilidade de grau II-IV GVHDa                                                                                                                                           |
|                    | 66% (IC 95% 58-74%)                                                                                     | 12           | Incidência de GVHDc                                                                                                                                                         |
|                    | 68% (IC 95% 60-76%)                                                                                     | 24           | Incidência de GVHDc                                                                                                                                                         |
| Majhail, 2006      | UCB: 33% (IC 95%: 2-64%)<br>MSD: 33% (IC 95%: 6-60%)                                                    | Não relatado | Incidência cumulativa de GVHDa graus III-IV (p=0,99)                                                                                                                        |
|                    | UCB: 67%<br>MSD: 58%                                                                                    | Não relatado | Incidência cumulativa de GVHDa graus II-IV (p=0,70). IC 95% não relatado.                                                                                                   |
|                    | UCB: 11% (IC 95% CI: 0-31%)<br>MSD: 33% (IC 95%: 7-59%)                                                 | 12           | Incidência de GVHDc (p=0,24)                                                                                                                                                |
| Paviglianiti, 2018 | 26% (IC 95%: 20-35%)                                                                                    | 3,3          | Incidência cumulativa de GVHDa graus II-IV. Na análise multivariada, transplante duplo UCB foi associado a maior risco de GVHDa (HR=2,89; IC 95%: 1,14 - 7,36, P=0,03).     |
|                    | 32% (IC 95%: 24%-43%)                                                                                   | 48           | Incidência de GVHDc                                                                                                                                                         |
| Peggs, 2005        | 16%                                                                                                     | 3,3          | Incidência de GVHDa graus II-IV pós alloTCTh                                                                                                                                |
|                    | 14%                                                                                                     | Não relatado | Percentual calculado a partir do texto do artigo para GVHDc (7/49) pós alloTCTh                                                                                             |
|                    | Todos: 21,0% (IC 95%: 12,1–36,5%)<br>MRD: 16,5 (IC 95%: 7,4-36,8%)<br>MUD: 28,2% (IC 95%: 13,4-59,5%)   | 12           | Incidência cumulativa de GVHDa graus II-IV incluindo antes e depois da infusão de linfócitos do doador. Não houve diferença estatisticamente significativa entre MRD e MUD. |
|                    | Todos: 32,6% (IC 95%: 20,9–50,7%)<br>MRD: 24,9% (IC 95%: 13,0-47,9%)<br>MUD: 49,7% (IC 95%: 27,8-88,6%) | 24           |                                                                                                                                                                             |
|                    | Todos: 22,6% (IC 95%: 13,1–39,1%)<br>MRD: 17,7% (IC 95%: 8,0-39,2%)<br>MUD: 39,1% (IC 95%: 20,9-73,5%)  | 24           | Incidência cumulativa de GVHDc incluindo antes e depois da infusão de linfócitos do doador. Não houve                                                                       |

|              |                      |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|----------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                      |     | diferença estatisticamente significativa entre MRD e MUD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Spina, 2018  | 34%                  |     | GVHDa, independentemente do grau                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|              | 3%                   |     | GVHDa graus III-IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|              | 44%                  |     | GVHDc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sureda, 2012 | 32% (IC 94%: 28–36%) | 3,3 | Incidência cumulativa de GVHDa, independentemente do grau                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|              | 30% (IC 95%: 24–34)  | 6   | Incidência cumulativa de GVHDc. Uma significativa melhora da PFS foi observada em pacientes com GVHDc em comparação aos pacientes sem GVHDc. A menor NRM devido ao uso de RIC permitiu a detecção de GVHD clinicamente significativa. GVHDc foi associada com menor incidência de recidiva pós transplante. A redução da recidiva foi traduzida em uma menor PFS (evidência indireta do efeito da GVHDc na PFS). |
|              | 40% (IC 95%: 37–44%) | 12  | Incidência cumulativa de GVHDc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|              | 44% (IC 95%: 41–47%) | 24  | Incidência cumulativa de GVHDc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Quadro 19:** Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho TRM

| Mortalidade relacionada ao transplante (TRM) |                             |                    |                                                                                                              |
|----------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estudo                                       | Resultado                   | Seguimento (meses) | Observações                                                                                                  |
| Anderlini, 2008                              | 7% (IC 95%: 2-12)           | 3,3                | Sem diferenças entre MRD e MUD (8% vs 6%)                                                                    |
|                                              | 15% (IC 95%: 8-28)          | 24                 | Sem diferenças entre MRD e MUD (13% vs 16%)                                                                  |
| Brunstein, 2009                              | 13% (IC95%: 0-27)           | 36                 | Resultado para HL. Foi comparado com outros tipos de linfoma, sem diferenças estatisticamente significativas |
| Castagna, 2009                               | Allo-TCTH: 8%<br>Químio: 0% | 28 (mediana)       | IC não reportados                                                                                            |
| Devetten, 2009                               | 15% (IC 95%: 10 -21%)       | 3,3                | Incidência cumulativa HL/RR. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre RIC e NMA.           |
|                                              | 30% (IC 95%: 22 -37%)       | 12                 |                                                                                                              |

|               |                       |     |        |
|---------------|-----------------------|-----|--------|
|               | 33% (IC 95%: 25 -41%) | 24  |        |
| Majhail, 2006 | UCB: 11%<br>MSD: 17%  | 3,3 | p=0,80 |
|               | UCB: 22%<br>MSD: 25%  | 6   | p=0,88 |

**Quadro 20:** Resumo dos resultados dos estudos incluídos para o desfecho NRM

| Mortalidade sem recidiva (NRM) |                                                                                                     |                    |                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estudo                         | Resultado                                                                                           | Seguimento (meses) | Observações                                                                                                                                                                |
| Burroughs, 2008                | MRD: 16%<br>UD: 0%<br>HLA-h: 0%                                                                     | 6,6                | A diferença foi estatisticamente significativa no grupo HLA-h em relação a MRD (HR: 0,14; IC 95%: 0,0-0,7; p=0,02). Não houve diferenças entre MRD e UD e HLA-h e UD.      |
|                                | MRD: 21%<br>UD: 8%<br>HLA-h: 9%                                                                     | 24                 |                                                                                                                                                                            |
| Castagna, 2009                 | Allo TCTH: 4%                                                                                       | 3,3                | IC não reportado                                                                                                                                                           |
|                                | Allo TCTH: 8%                                                                                       | 12                 | IC não reportado                                                                                                                                                           |
| Paviglianiti, 2018             | 31% (IC 95%: 23 -40%)                                                                               | 48                 | Regime de condicionamento com Cy+Flu+2GyTBI (NMA) foi associado à diminuição do risco de NRM (HR=0,26; IC 95%: 0,10-0,64, P=0,004).                                        |
| Peggs, 2005                    | 4,1% (IC 95%: 1,1-15,9%)                                                                            | 3,3                | NRM significativamente maior em doadores não aparentados compatíveis do que em doadores aparentados compatíveis (p=0,0206).                                                |
|                                | Todos: 16,3% (IC 95%: 8,2-32,3%)<br>MUD: 34,1% (IC 95%: 16,5-70,3)<br>MRD: 7,2% (IC 95%: 1,9-27,5%) | 24                 |                                                                                                                                                                            |
| Spina, 2018                    | 9% (IC 95%: 3-17%)                                                                                  | 3,3                |                                                                                                                                                                            |
|                                | 10% (IC 95%: 4-20%)                                                                                 | 6                  |                                                                                                                                                                            |
|                                | 16% (IC 95%: 8-26%)                                                                                 | 12                 |                                                                                                                                                                            |
| Sureda, 2012                   | 8% (IC 95%: 6-11%)                                                                                  | 3,3                | Idade > 45 anos no momento do allo-TCTH RIC (p=0,05), status de desempenho ruim (p=0,05) e doença refratária (p=0,01) foram significativamente associados a NRM mais alta. |
|                                | 15% (IC 95%: 13-17%)                                                                                | 12                 |                                                                                                                                                                            |
|                                | 17% (IC 95%: 15-19%)                                                                                | 24                 |                                                                                                                                                                            |

Relatório preliminar