Nota Técnica 348750

Data de conclusão: 16/05/2025 12:13:59

Paciente

Idade: 25 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rio Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Rio Grande

Tecnologia 348750

CID: K50.1 - Doença de Crohn do intestino grosso

Diagnóstico: Doença de Crohn do intestino grosso

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Procedimento

Descrição: Tratamento-Autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH), transplante autólogo não mieloablativo de células tronco hematopoiéticas.

O procedimento está inserido no SUS? Sim

O procedimento está incluído em: SIGTAP

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Tratamento-Autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH), transplante autólogo não mieloablativo de células tronco hematopoiéticas.

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS para tratamento de DC os medicamentos sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, alopurinol (1).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Tratamento-Autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH), transplante autólogo não mieloablativo de células tronco hematopoiéticas.

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Tratamento-Autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH), transplante autólogo não mieloablativo de células tronco hematopoiéticas.

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um método estabelecido para o tratamento de inúmeras condições malignas e certas condições benignas com potencial de cura, sendo a imunoterapia celular mais utilizada. O procedimento envolve a administração de células-tronco hematopoiéticas para substituir o sistema hematopoiético do receptor. O TCTH é um procedimento de várias etapas que inclui a coleta de células-tronco hematopoiéticas, o tratamento do paciente com um regime de condicionamento seguido pela infusão de células-tronco hematopoiéticas e subsequente geração de um novo sistema hematopoiético e imunológico. O transplante de células-tronco hematopoéticas pode induzir remissão a longo prazo, redefinindo o sistema imunológico por meio da erradicação de células imunes autorreativas e da geração de um sistema imunológico autotolerante de novo (3).
Ensaio clínico randomizado controlado, que incluiu 45 pacientes com idade entre 18 e 50 anos com Doença de Crohn refratária ao tratamento com pelo menos três imunossupressores ou imunobiológicos foi realizado em 11 unidades de transplante europeias de julho de 2007 a setembro de 2011, com acompanhamento até março de 2013 (4). Os pacientes apresentavam qualidade de vida prejudicada pela doença de Crohn refratária não passível de cirurgia apesar do tratamento com 3 ou mais agentes imunossupressores ou biológicos e corticosteróides. Todos os pacientes foram submetidos à mobilização de células-tronco antes da randomização 1:1 para imunoablação e TCTH (n = 23) ou tratamento controle (TCTH adiado por 1 ano [n = 22]). Todos receberam tratamento padrão para a doença de Crohn, conforme necessário. O desfecho primário composto foi a remissão sustentada da doença em 1 ano, o que compreendeu remissão clínica (Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) <150 [intervalo, 0-600]), sem uso de corticosteróides ou medicamentos imunossupressores ou biológicos por pelo menos 3 meses, e nenhuma evidência endoscópica ou radiológica de doença ativa (erosiva) em qualquer parte do trato gastrointestinal (GI).
A remissão sustentada da doença foi alcançada em 2 pacientes submetidos a TCTH (8,7%)

versus 1 paciente controle (4,5%) (diferença absoluta, 4,2% [IC 95%, -14,2% a 22,6%]; P ?=? 0,60). Quatorze pacientes submetidos a TCTH (61%) versus 5 pacientes controle (23%) descontinuaram agentes imunossupressores ou biológicos ou corticosteróides por pelo menos 3 meses (diferença, 38,1% [IC 95%, 9,3% a 59,3%]; P ?=? 0,01). Houve 76 eventos adversos graves em pacientes submetidos ao TCTH versus 38 nos controles. Um paciente submetido ao TCTH faleceu. O estudo concluiu que entre pacientes adultos com doença de Crohn refratária não passíveis de cirurgia e com qualidade de vida prejudicada, o TCTH, comparado à terapia convencional, não resultou em uma melhora estatisticamente significativa na remissão sustentada da doença em 1 ano e foi associado a toxicidade significativa (4).

Outro ensaio clínico aberto, multicêntrico e randomizado avaliou a segurança e eficácia do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas com mobilização de ciclofosfamida em baixas doses e condicionamento de intensidade reduzida versus tratamento padrão na doença de Crohn refratária. Quarenta e nove pacientes foram triados para elegibilidade, dos quais 23 (47%) foram alocados aleatoriamente: 13 (57%) para o grupo de intervenção e dez (43%) para o grupo de controle. No grupo intervenção, dez (77%) participantes realizaram TCTH e nove (69%) atingiram 48 semanas de seguimento; No grupo controle, nove (90%) atingiram 48 semanas de seguimento. Na semana 48, a ausência de ulceração endoscópica sem cirurgia ou morte foi relatada em três (43%) dos sete participantes do grupo de intervenção e em nenhum dos seis participantes do grupo de controle com dados disponíveis. O estudo foi interrompido em resposta a nove suspeitas de reações adversas graves inesperadas relatadas em seis (46%) pacientes no grupo de intervenção, incluindo insuficiência renal devido a microangiopatia trombótica comprovada em três participantes e uma morte devido a doença veno-oclusiva pulmonar. Embora o TCTH com um regime imunoablativo de intensidade reduzida tenha diminuído a atividade endoscópica da doença, eventos adversos significativos consideram este regime inadequado para uso clínico futuro em pacientes com doença de Crohn refratária (5).

O conselho federal de medicina no PARECER CFM nº 6/2019 considera o transplante de medula óssea (autólogo de células-tronco hematopoiéticas) para o tratamento da doença de Crohn de natureza experimental (6). Portanto, deve ser realizada de acordo com um protocolo de pesquisa experimental e seguir as normas do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

Descrição	Quantidade	Valor Unitário*
05.01.03.007-7 - MOBILIZAÇÃO, COLETA E ACONDICIONAMENTO DE CELULAS TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO NO BRASIL PARA TRANSPLANTE AUTOGENICO OU DE DOADOR APARENTADO OU NAO APARENTADO	1	R$ 2.461,24
05.05.01.008-9 - TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO	1	R$ 22.968,78
TOTAL		R$ 25.430,02

* Valor conforme Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde, acesso por meio do SIGTAP.

Não foram encontradas análises desta tecnologia para a doença de Crohn nas

principais agências de saúde internacionais.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível remissão sustentada da doença de Crohn, com elevadas taxas de eventos adversos inclusive óbito.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: Tratamento-Autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH), transplante autólogo não mieloablativo de células tronco hematopoiéticas.

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas não é um tratamento usual para Doença de Crohn. A literatura sobre esse tratamento é escassa, composta, sobretudo, de evidências de baixa qualidade (série de casos). Ensaio clínico randomizado citado apresenta pequeno número de pacientes, e demonstrou que essa terapia não leva a remissão da doença, nem melhora a qualidade de vida dos pacientes. É um procedimento de alto risco, podendo levar a graves complicações e até ao óbito. Devemos considerar que no caso em específico, trata-se de um paciente extremamente emagrecido e debilitado que ainda possui diagnóstico de linfoma primário de mediastino recentemente tratado.
Por fim, considerando que a presente tecnologia possui caráter experimental no tratamento da doença de Crohn, impõe-se o parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 - Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf
2 - Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI–IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.
3- Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. Br J Hosp Med (Lond). 2019 Jan 2;80(1):33-39. doi: 10.12968/hmed.2019.80.1.33. PMID: 30592675.
4- Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO, Ricart E, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314:2524-34.
5 -Lindsay JO, Hind D, Swaby L, et al. Safety and efficacy of autologous haematopoietic stem-cell transplantation with low-dose cyclophosphamide mobilisation and reduced intensity conditioning versus standard of care in refractory Crohn's disease (ASTIClite): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 Apr;9(4):333-345. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00460-0. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38340759.

6- CFM. Processo-Consulta nº 5/2019 – Parecer CFM nº 6/2019. Transplante de medula óssea para doença de Crohn. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/BR/2019/6_2019.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 22 anos, apresenta laudos médicos informando diagnóstico de Doença de Crohn, CID K50.1, há mais de 10 anos apresentando neste momento, doença em atividade (escore CDAI 369) sendo refratário aos tratamentos clínicos, além de apresentar ausência de resposta a imunobiológicos. Laudo adicional de fevereiro de 2024 indica uso de diversos imunobiológicos como infliximabe, adalimumabe e atualmente ustequinumabe. Laudo segue indicando que o paciente apresenta inúmeras evacuações diárias, acima de 20, diarreicas, estando extremamente emagrecido e debilitado, com intensa interferência em sua qualidade de vida e sem alternativas atuais de tratamento. No ano de 2023 teve diagnóstico de Linfoma Primário de Mediastino - EC IVB (invasão óssea)- R-DA-EPOCH C1 25/01/23 / C2 08/03/23 / ?3 04/04 / C4 18/05/23 / C5 18/07/23. Neste cenário e devido a resultados anteriores de projetos de pesquisa, é pleiteado tratamento com Transplante Autólogo não mieloablativo de Células Tronco Hematopoéticas.
A doença de Crohn (DC) é uma enfermidade crônica do trato digestivo, de origem auto-imune, podendo acometer qualquer porção da boca ao ânus, localizando-se principalmente no íleo (porção final do intestino delgado) e no cólon. A história natural da doença é de alternância entre períodos de atividade e períodos de remissão (1,2). O curso e a gravidade da doença são variáveis entre os seus portadores: em uma extremidade, está a doença leve, sem fístulas ou estenoses, com exacerbações infrequentes e bom controle de doença com uso de medicamentos que modulam levemente a resposta inflamatória; no outro lado está a doença grave, com exacerbações frequentes, podendo cursar com fístulas ou estenoses intestinais, diarreia de difícil controle, má absorção de nutrientes, internações e risco aumentado de óbito, havendo necessidade de tratamento com imunossupressores de alta potência (2).

O tratamento divide-se nas fases de indução de remissão (isto é, aquisição de controle de doença em pacientes que estão com exacerbação de sintomas) e manutenção de remissão (isto é, manter a doença controlada naqueles que já adquiriram remissão). Nos casos graves, a indução pode ser feita com corticóides (p. ex: prednisona, hidrocortisona) ou imunobiológicos, isolados ou em combinação com imunomoduladores (azatioprina ou metotrexato) (1,2). Nas formas graves é bem estabelecida a indicação de imunobiológicos, que são anticorpos monoclonais com ação específica contra um determinado alvo do corpo (por exemplo, uma proteína que participa da reação inflamatória auto-imune) (1,2). Os alvos dos imunobiológicos de primeira linha são os fatores de necrose tumoral (TNF, na sigla em inglês), chamados de anti-TNF. Os representantes dessa classe são infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. Há outros alvos na doença de Crohn, que são abordados pelos imunobiológicos de segunda linha anti-integrina (vedolizumabe) e anti-interleucinas 12-23 (ustequinumabe) (1,2).