



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados

ANÁLISE Nº 41/2021-CGSH/DAET/SAES/MS

Brasília, 04 de novembro de 2021.

Processo Nº 25000.160450/2020-33

Interessado: CGSH/DAET/SAES/MS

Assunto: **Relatório contendo Análise de Impacto Regulatório referente ao projeto de portaria SAES/MS que redefine o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor.**

1. **INTRODUÇÃO**

1.1. No cumprimento das determinações do Decreto nº 10.411, de 30 de junho de 2020, a presente nota técnica pretende apresentar elementos que justificam a dispensa de realização de Análise de Impacto Regulatório - AIR quanto a proposta de publicação de portaria que *redefine o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor*, com base no histórico do referido regulamento.

2. **IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA REGULATÓRIO**

2.1. Trata-se de projeto de portaria SAES/MS que redefine o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor.

3. **IDENTIFICAÇÃO DE AGENTES RELACIONADOS AO PROBLEMA REGULATÓRIO**

3.1. As ações de saúde relacionadas a atenção às coagulopatias hereditária são de responsabilidade da **Secretaria de Atenção Especializada à Saúde**, no âmbito da *Política Nacional de Sangue e Hemoderivados*, e incluem a regulamentação técnica da atenção à saúde, a padronização de procedimentos assistências, bem como a garantia da oferta de medicamentos hemoderivados e outros pró-coagulantes para a população.

3.2. Nesse sentido, o programa de coagulopatias é desenvolvido a partir da **Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados – CGSH/DAET/SAES/MS**, tem atuado na formulação de estratégias de atenção à saúde de **pacientes com hemofilia**, inclusive com a elaboração de manuais e protocolos de uso, que orientam as atividades assistenciais aos pacientes nos **centros de tratamento da Rede de Serviços de Hematologia e Hemoterapia do SINASAN/SUS**, a partir das melhores práticas nacionais e internacionais, bom como, com o uso de medicamentos consolidados nas terapias de reposição e novas incorporações ao SUS.

4. **FUNDAMENTAÇÃO LEGAL**

- Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que *dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências* (notadamente Art. 6º-XI e Art. 15-XIV)

- Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, que *regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências.*
- Decreto nº 3.990, de 30 de outubro de 2001, que *regulamenta o art. 26 da Lei no 10.205, de 21 de março de 2001, que dispõe sobre a coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, e estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades* (notadamente o Art. 5º-IX e X), conforme redação do Decreto nº 5.045, de 08 de abril de 2004.
- Portaria nº 1.419, de 8 de junho de 2017, que *aprova os Regimentos Internos e o Quadro Demonstrativo de Cargos em Comissão e das Funções de Confiança das unidades integrantes da Estrutura Regimental do Ministério da Saúde* (Art. 39-I-b).

5. OBJETIVO PREVISTO COM O ATO REGULATÓRIO

5.1. A hemofilia, e sua principal complicação no tratamento, a geração de inibidores (anticorpos anti-fator), foram sucintamente descritas na Nota Técnica nº 16/2021 (0020052934), conforme transcrito a seguir:

A hemofilia é uma doença hemorrágica, de herança genética ligada ao cromossomo X. Ela se caracteriza pela deficiência quantitativa e/ou qualitativa do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B) da coagulação. As hemofilias A e B ocorrem em cerca de 1:10.000 e 1:50.000 nascimentos de crianças do sexo masculino.

A magnitude das manifestações hemorrágicas nas hemofilias é variável, conforme a gravidade do caso, e a prevenção ou o tratamento das hemartroses e outros episódios hemorrágicos na hemofilia envolvem a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente de origem plasmática ou recombinante, procedimento este que pode ser realizado em ambiente hospitalar, ambulatorial ou domiciliar.

Contudo, a própria terapia de reposição e/ou profilática, traz como principal complicador o desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos policlonais da classe IgG direcionados contra os fatores VIII e IX infundidos (aloanticorpos). A presença dos inibidores afeta a função coagulante do fator deficiente e o tratamento de reposição passa a ser ineficaz. Conforme valor do título do inibidor, os pacientes requerem uso de concentrados de fator conhecidos como “*bypassing*” para o controle dos episódios hemorrágicos, que representa um tratamento de maior custo e menor eficiência.

O tratamento de eleição para pacientes com hemofilia A e inibidor é a imunotolerância (IT), que consiste na infusão diária ou em dias alternados do concentrado de fator VIII, na tentativa de dessensibilizar o paciente. Este tratamento pode durar de semanas a anos e, de acordo com estudos de vários grupos, a IT é capaz de erradicar os inibidores na hemofilia A em 60% a 80% dos casos tratados. Após a erradicação do inibidor, o paciente pode retomar o tratamento com o concentrado de fator VIII. O desenvolvimento de inibidores contra o fator IX é bem mais raro e a IT para a hemofilia B é bastante complexa e sujeita a eventos adversos, tais como reação anafilática e insuficiência renal.

5.2. Para orientar o tratamento de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor é proposto um protocolo de uso, instalado a partir Portaria SAS/MS nº 478, de 16 de junho de 2014, o qual pretende-se no presente processo sua atualização, conforme já justificado nos autos do processo 25000.160450/2020-33.

5.3. Na proposta de atualização, o *Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor* passará a ser considerado a primeira linha assistencial para cura do inibidor, e tratará alternativa para o eventual desfecho “falha da imunotolerância”, o seguimento do paciente ao *Protocolo de Uso de Tratamento de Indivíduos com Hemofilia A e Inibidores ao Fator VIII Refratários ao Tratamento de Imunotolerância, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS*, com a utilização do medicamento *Emicizumab*, incorporado para essa finalidade, pela CONITEC no ano de 2019.

6. ANÁLISE DA SOLUÇÃO NORMATIVA E PARTICIPAÇÃO SOCIAL NA ELABORAÇÃO DA PROPOSTA

6.1. A primeira versão do Protocolo de Uso de Imunotolerância, foi elaborada em novembro de 2011, a qual entrou em fase de avaliação na Rede de Serviços de Hemoterapia, para ajustes e adequações^[1]. Em maio de 2013 uma segunda versão foi elaborada pela área técnica, culminando no *Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor*, publicado na Portaria SAS/MS nº 478, de 16 de junho de 2014.

6.2. Em agosto de 2015, o Protocolo de Uso de Imunotolerância teve uma atualização de procedimentos, sendo publicada nova versão do documento na Portaria SAS/MS nº 1.120, de 21 de outubro de 2015.

6.3. A quarta versão do *Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor*, atualizada por profissionais renomados e reconhecidos cientificamente nacional e internacionalmente, foi encaminhada à Consulta Pública SAES/MS nº 01/2021 (0020279474), cujas as contribuições foram analisadas incorporadas na Minuta CGSH 0023128558.

6.4. Também, considerando a vinculação entre os tratamentos de indução de imunotolerância e do uso do emicizumabe, aguardou-se a conclusão dos trâmites da publicação do Portaria Conjunta SAES-SCTIE nº 15, de 26 de agosto de 2021, que introduziu o "*Protocolo de Uso de Emicizumabe para Tratamento de Indivíduos com Hemofilia A e Inibidores do Fator VIII Refratários ao Tratamento de Imunotolerância*", seguindo-se o trabalho de harmonização do texto do Protocolo de Uso da Imunotolerância, em especial quanto ao nível de complexidade dos centros onde o tratamento de IT (referente ao processo 25000.160439/2020-73).

7. IDENTIFICAÇÃO DE EFEITOS E RISCOS DECORRENTE DA ALTERAÇÃO DO ATO NORMATIVO

7.1. Com o decurso de tempo transcorrido desde a publicação da Portaria 478/2014, e com os avanços tecnológicos dos medicamentos e das alternativas terapêuticas incorporadas nos últimos anos, em especial o Emicizumabe para o tratamento de pacientes refratários à imunotolerância, torna-se de fundamental importância a atualização e alterações pontuais no protocolo em questão.

7.2. A não atualização do protocolo pode levar a prejuízo da prática clínica, em especial, quanto a possibilidade de seguimento do tratamento de inibidores nos pacientes, em caso de refratariedade à imunotolerância, uma que já se encontra incorporada alternativa terapêutica no SUS, para esses casos.

7.3. O *Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor*, ora proposto, traz como possibilidade para o desfecho "falha no tratamento", a alternativa para inserção dos pacientes no Protocolo de Uso do Emicizumabe, sendo essa condição necessária para acesso à nova tecnologia terapêutica.

8. ESTRATÉGIA DE IMPLEMENTAÇÃO DA ALTERNATIVA E DE MONITORAMENTO

8.1. Ressalta-se que *Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor*, já vem implementado no SUS desde a Portaria SAS nº 478/2014, descrevendo os procedimentos técnicos e administrativos necessários à eleição de pacientes, acompanhamento do tratamento e do fornecimento de medicamentos, entre outros.

8.2. A atualização proposta para o Protocolo de Uso de Imunotolerância, manterá a estratégia de monitoramento por meio do sistema Hemovida Web Coagulopatias, junto aos Estados e Distrito Federal, incluindo práticas já em curso, como:

- a) Proposta de inclusão no tratamento, a partir da análise clínica e indicação de médico assistente;
- b) Aprovação da inclusão do paciente no protocolo, e estabelecimento de pauta mensal de distribuição dos medicamentos aos serviços de hematologia, pelo Ministério da Saúde; e - Registro das infusões de medicamentos, e monitoramento da evolução do

tratamento por meio de exame laboratorial, tempo de tratamento e desfecho, pela equipe assistencial dos estados.

9. ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO

9.1. *Quanto ao impacto na estrutura técnico administrativa do SUS, tem-se que:*

9.1.1. *O Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor, oriundo da Portaria SAS nº 478/2014, embora possua abrangência nacional, é restrito aos pacientes elegíveis e que estejam adequados aos critérios de inclusão no tratamento.*

9.1.2. *Atualmente, há 122 pacientes em tratamento de imunotolerância, distribuídos em 19 Estados e do Distrito Federal, sendo que 7 outras unidades da federação não possuem pacientes aderidos ao protocolo. E, desde 2011, já foram registrados 358 pacientes no tratamento.*

9.1.3. *De forma geral, observa-se que os procedimentos técnicos associados ao Protocolo de Uso de Imunotolerância são inerentes às atividades desenvolvidas nos centros de tratamento dos estados e do Distrito Federal, **não trazendo impactos à estrutura destes serviços.***

9.2. *Quanto ao impacto financeiro, tem-se que:*

9.2.1. *Entre janeiro e outubro de 2021, foram distribuídos aos estados 30.000.000 UI de fator VIII para uso o tratamento de imunotolerância, sendo:*

a) 16.000.000 UI de fator VIII de origem plasmática, ao custo estimado de R\$ 4.160.000,00 (R\$ 0,26/UI)

b) 14.000.000 UI de fator VIII recombinante, ao custo estimado de R\$ 19.180.000,00 (R\$ 1,37/UI)

9.3. *Verifica-se, no entanto, que na proposta de atualização do *Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor*, não são trazidas inovações tecnológicas que já não tenham sido incorporadas no SUS, também, **não sendo previsto novos impactos econômicos ou estruturais no SUS**, haja vista que os medicamentos e tecnologias relacionadas na proposta já estão em uso.*

10. CONCLUSÃO

10.1. *Ante ao exposto e, com fundamento nas definições do Inciso II do Artigo 2º do Decreto nº 10.411/2020, considera-se que a proposta de ato normativo que *redefine o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor*, conforme Minuta CGSH 0023128558, possui **baixo impacto** regulatório, em razão de:*

a) *não ser previsto aumento na previsão de custos para aquisição centralizada do medicamento, já regularmente adquirido pelo Ministério da Saúde para a essa finalidades;*

b) *não ser previsto aumento de despesa orçamentária ou financeira, haja vista, não existirem inovações tecnológicas que já não tenham sido incorporadas no SUS; e*

c) *não ser prevista a repercussão substancial nas políticas públicas de saúde, considerando que a proposta apenas traz a atualização pontual dos procedimentos previsto.*

10.2. *Ainda, salvo melhor compreensão, considera-se que pode ser **dispensada a Análise de Impacto Regulatório** para a ato normativo proposto, que *redefine o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor*, conforme Minuta CGSH 0023128558, em vista das condições previstas do Ar. 4º do Decreto nº 10.411/2020, por se tratar a presente proposta de:*

a) *ato normativo que vise à atualização ou à revogação de normas consideradas obsoletas, sem alteração de mérito (4º-IV); e/ou*

b) ato normativo que revise normas desatualizadas para adequá-las ao desenvolvimento tecnológico consolidado internacionalmente, nos termos do disposto no [Decreto nº 10.229, de 5 de fevereiro de 2020](#) (4º-VIII)

11. ENCAMINHAMENTO

11.1. Sugere-se o envio da norma para avaliação superior e deliberação, com vista a continuidade da publicação de ato normativo que *redefine o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor*, conforme Minuta CGSH 0023128558.

FABIANO ROMANHOLO FERREIRA

Substituto Eventual do Coordenador Geral de Sangue e Hemoderivados
CGSH/DAET/SAES/MS

De acordo. Ao GAB/SAES para conhecimento e providências.

MAIRA BATISTA BOTELHO

Diretora
Departamento de Atenção Especializada e Temática
DAET/SAES/MS

[1] Ofício Circular nº 076/2011/CGSH/DAE/SAS/MS, de 06 de outubro de 2011, que orientou a utilização do "Protocolo Brasileiro de Imunotolerância para o Tratamento de Pacientes com Hemofilia A e Inibidor".



Documento assinado eletronicamente por **Fabiano Romanholo Ferreira, Coordenador(a)-Geral de Sangue e Hemoderivados substituto(a)**, em 12/11/2021, às 10:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maíra Batista Botelho, Diretor(a) do Departamento de Atenção Especializada e Temática**, em 13/11/2021, às 00:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0023616103** e o código CRC **140F11EC**.

Referência: Processo nº 25000.160450/2020-33

SEI nº 0023616103

Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados - CGSH
Eplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br