

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Dimas Ramon Esper

PROCESSO N.º: 50009794520228130040

CÂMARA/VARA: 2ª vara criminal e da infância e juventude

COMARCA: Araxá

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MCES

IDADE: 12 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Sirolimo 01 mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): D 57.0, Z 94.8

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de profilaxia imunossupressora após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) de doador haploidêntico

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMSP 91689

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002694

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

a) qual o princípio ativo do medicamento SIROLIMUS? **R.: Sirolimo, também conhecido como inibidor da rapamicina (mammalian target of rapamycin inhibitors, mTOR), é o derivado hidroxietil da rapamicina.**

b) há evidências científicas de que tal medicamento é adequado para o quadro de saúde da paciente, ou seja, reduz o risco de rejeição da medula enxertada, melhor controle da doença do enxerto contra o hospedeiro e previne a necessidade de um segundo transplante alogênico? **R.: Sim.**

c) o medicamento é fornecido pelo SUS, através da farmácia do Estado? **R.: O medicamento está disponível no SUS, sob protocolos clínicos específicos para tratamento de linfangioleiomiomatose (LAM), e profilaxia de rejeição de transplante renal, e na imunossupressão no transplante de fígado em pediatria.**

Medicamentos disponibilizados através de protocolos, são fornecidos pelo componente especializado de assistência farmacêutica, cuja

competência é do Estado.

d) em caso de resposta negativa para o item "c", há alternativa de medicamento que tenha efeitos adequados ao tratamento pretendido e que sejam fornecidos pelo SUS? **R.: Não há protocolo no SUS para o fornecimento de imunossupressão para a profilaxia no transplante de medula óssea. Os medicamentos disponíveis para imunossupressão no transplante hepático em pediatria são:**



FÁRMACOS

Na imunossupressão no transplante de fígado em pediatria poderão ser utilizados os seguintes fármacos:

Azatioprina: comprimido de 50 mg	Basiliximabe: frasco-ampola de 20 mg	Ciclosporina: cápsulas de 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml (frascos de 50 ml); frasco-ampola de 50 mg	Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg
Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg	Micofenolato de mofetila: comprimidos de 500 mg	Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg	Prednisolona: solução oral de 1 mg/ml ou 3 mg/ml
Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg	Sirolimo: comprimidos de 1 e 2 mg	Timoglobulina: frasco-ampola de 25 mg; 22	Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg; frasco-ampola de 0,5 mg

e) qual o seu custo médio do medicamento? **R.: O preço máximo de venda ao governo do sirolimo 01 mg / 60 drágeas, publicado em 04/03/202, é de R\$ 1.386,49. O gasto mensal da dose atual prescrita é de R\$ 3.446,22.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de anemia falciforme estabelecido precocemente no teste do pezinho. Consta que paciente evoluiu com graves complicações secundárias à doença de base, sendo indicado e realizado transplante alogênico de medula óssea com doador haploidêntico (pai doador), alcançando pega da medula em 12/12/2021.

A paciente após o transplante apresentou quadro compatível com doença do soro, com recorrência do quadro, foi tratada com corticoide, o qual foi mantido. Foi também iniciada profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro e para evitar rejeição do transplante, com o uso de ciclofosfamida, Sirolimus® e micofenolato de mofetila, com indicação de uso por pelo menos 02 anos.

Consta que foi prescrita a dose de 05 mg/dia, podendo serem

necessários ajustes de dose de acordo com o nível sérico identificado através do monitoramento de nível mínimo terapêutico. Imunossupressores apresentam alta toxicidade associada a estreita faixa terapêutica, devendo-se ter controle de níveis séricos através de verificação periódica.

O desenvolvimento dos transplantes foi baseado no uso de imunossupressores que possibilitaram a tolerância do enxerto em relação ao hospedeiro. Os transplantes figuram entre as terapias mais dispendiosas acessíveis universalmente através do SUS. *“O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas – TCTH (denominado genericamente de transplante de medula óssea) é um tipo de tratamento proposto, em sua maioria, para algumas doenças que afetam as células do sangue. Consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição da hematopoese”.*³

*“Infelizmente, parte das células imunocompetentes do doador, responsáveis pelo efeito EVT “enxerto versus tumor”, também reconhecem como “estranhas” células dos diferentes sistemas orgânicos e tecidos do receptor (exemplo: pele, fígado), gerando desordens multissistêmicas denominadas «Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro» Aguda e Crônica (DECHa e DECHc). Ambas as manifestações representam atualmente umas das principais barreiras para a utilização mais eficiente e bem-sucedida dessa modalidade de terapia celular e contribuem significativamente para a mortalidade relacionada ao TCTH”.*³

A Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) é uma causa importante de morbidade e mortalidade após o TCTH alogênico. Estudos recentes mostraram que a alta incidência da complicação (DECH), não alcançou melhora significativa nas últimas décadas mediante o uso dos imunossupressores convencionais. Avanços, foram possíveis com esquemas alternativos profiláticos e de condicionamento.

“A DECHa moderada (grau II) ou grave (grau III-IV) está associada com o aumento da morbidade e, por sua vez, a manifestação grave com a diminuição da sobrevida. Outro ponto de destaque é a possibilidade de não

resposta ao tratamento da DECH no momento da sua apresentação. São estes os motivos que justificam a profilaxia. Sem a profilaxia, a incidência da DECHa, clinicamente significativa, pode variar entre 70 a 100%, a depender do grau de incompatibilidade do HLA e do tipo de transplante.³ (destaque nosso).

*“DECH aguda e crônica consistem importantes causas de mortalidade não atribuídas à recidiva da doença primária, mesmo sob o uso contínuo de ciclosporina”.*³

*“O objetivo principal da imunoprofilaxia ou da terapia imunossupressora em episódios de «Doenças do Enxerto Contra o Hospedeiro» Aguda e Crônica (DECHa e DECHc), é a imunossupressão das células do doador”.*³

Sirolimo: é um agente imunossupressor, uma lactona macrocíclica produzida pelo *Streptomyces hygroscopicus*. É também conhecido como rapamicina. A rapamicina e derivados produzem efeitos de imunossupressão e antiproliferação, com ação sobre as células T via o receptor-alvo da rapamicina nos mamíferos, *mTORs* do inglês *mammalian Target Of Rapamycin*, bloqueando o ciclo celular na fase G1.

*“O sirolimo é um imunossupressor que, diferentemente de outros imunossupressores, inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. O sirolimo após penetrar na célula, se liga a outra proteína (FKBP12 – FK binding protein), formando um complexo fármaco-proteína que inibe uma proteína citoplasmática (mTOR – mammalian target of rapamycin) envolvida na via de sinalização intracelular que coordena processos de crescimento, metabolismo, proliferação celular, autofagia e angiogênese. A inibição da mTOR promove a redução da síntese de proteínas, bloqueando a proliferação e diferenciação após a ativação celular, inibindo a proliferação celular e a produção de anticorpos”.*²

O medicamento está disponível no SUS, sob protocolos clínicos específicos para tratamento de linfangioleiomiomatose (LAM), e profilaxia de rejeição de transplante renal, e na imunossupressão no transplante de fígado em pediatria. Não está disponível para o tratamento da condição mórbida

apresentada pela paciente em tela. Medicamentos disponibilizados através de protocolos, são fornecidos através do componente especializado de assistência farmacêutica, cuja competência é do Estado.

O preço máximo de venda ao governo do sirolimo 01 mg / 60 drágeas, publicado em 04/03/202, é de R\$ 1.386,49.

A CONITEC em novembro de 2016, analisou a incorporação de medicamentos para imunossupressão alternativa de resgate para profilaxia e tratamento de eventos da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratárias, no período ambulatorial de manutenção da imunossupressão após transplantes alogênicos de células-tronco hematopoiéticas (Tacrolimo, Micofenolato de mofetila ou sódico e Sirolimo).

A conclusão foi que *“O uso das alternativas terapêuticas varia com a tolerância dos pacientes e também podem causar eventos adversos. Por isto, observa-se uma dinâmica de trocas entre as alternativas visando evitar e superar os episódios da doença do enxerto contra o hospedeiro, refratários. Embora a síntese da literatura não mostre taxa diferente de mortalidade entre os esquemas alternativos, cerca de 300 a 500 transplantados poderiam ser mantidos com alternativas e apresentar menores taxas de morbidade”*.³

A decisão dos membros presentes foi que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos medicamentos para imunossupressão em Transplante de Médula Óssea.

“Os transplantes alogênicos de células-tronco hematopoiéticas salvam mais de 600 vidas por ano reembolsadas pelo SUS e a incorporação de alternativas terapêuticas no nível ambulatorial para a profilaxia e manutenção da imunossupressão em pacientes com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, tais como tacrolimo, micofenolatos e sirolimo, podem sim auxiliar a resgatar 10 a 20% ou diminuir a ocorrência ou gravidade de episódios da doença do enxerto contra o hospedeiro refratária, e eventos adversos graves”.³ (destaque nosso).

Especificamente em relação ao sirolimo, a conclusão dos membros da CONITEC, foi que: *“Existem evidências consistentes que a associação de*

*sirolimo ao tacrolimo pode auxiliar na resolução de DECHa de grau II-IV, com ênfase em casos cortico-refratários, e prevenção de DECHc em comparação com a associação possível de inibidores de calcineurina e metotrexato, bem como apresenta significativa redução de eventos adversos, aumentando a segurança dos pacientes mais complexos”.*³

No **caso concreto**, trata-se de paciente submetida a transplante alogênico haploidêntico (com doador pai), a evolução mostra um quadro complexo, que apesar de não tratar-se de doença do enxerto contra o hospedeiro já instalada e refratária, a profilaxia com o uso de sirolimo em casos complexos, têm sido empregada como alternativa para esses pacientes, devido à alta morbimortalidade nesses casos.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Transplantes de Células-Tronco hematopoiéticas para o Tratamento de Anemia Falciforme em Pediatria. Hematology, Transfusion and Cell Therapy Volume 42, Supplement 2, novembro de 2020, Páginas 329-330. DOI: 10.1016/j.htct.2020.10.549

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253113792030835X?via%3Dihub>

2) Relatório de Recomendação – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose, dezembro/2020. CONITEC.

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20210104_PCDT_Uso_do_Sirolimo_CP_71.pdf

3) Imunossupressores pós transplante de Médula Óssea. Relatório de Recomendação, CONITEC, novembro/2016.

4) Perfil de Utilização de Imunossupressores para Profilaxia de Doença Enxerto versus Hospedeiro em Pacientes Submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n2.148>.

5) Câmara de regulação CMED, Secretaria Executiva, Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo, para Compras Públicas, Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), publicada em 04/03/2022.

6) Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 04, de 10 de janeiro de 2019. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão de transplante hepático em pediatria.

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/>

[Relatorio_PCDT_Imunossupressao_TransplanteHepatico_Pediatria.pdf](#)

V – DATA:

10/03/2022

NATJUS – TJMG