



Medicamento	X
Material	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 89

Solicitante: Juiz Dr. Carlos Rogério Facundo da 11^a. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0113213-12.2018.8.06.0001

Data: sexta-feira, 16 de março de 2018.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	2
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	2
3) Eficácia do medicamento e evidências científicas -----	3
4) Sobre o registro pela a ANVISA-----	4
5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC	4
6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	4
7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	5
8) Custo do tratamento -----	5
9) Conclusões -----	6
10) Referências -----	7

NOTA TÉCNICA

- 1) **Tema:** o uso do Ursacol® para o tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro após o transplante alogênico de medula óssea em paciente portador de Leucemia mieloide aguda.

2) Considerações teóricas sobre a doença.

A leucemia mieloide aguda (LMA) é um tipo de câncer hematológico que pode acontecer em qualquer idade, sendo mais frequente, entretanto, após os 65 anos. Sua principal característica é o aumento da produção de glóbulos brancos imaturos, também conhecidos por blastos.

Tais células passam a se multiplicar de forma descontrolada, perdendo sua funcionalidade, e deixando de proteger o organismo contra as infecções por bactérias e vírus. Em grande quantidade na medula óssea, os blastos também atrapalham a formação dos demais componentes do sangue (as hemácias, responsáveis pela oxigenação do corpo, e as plaquetas, que impedem as hemorragias). Por este motivo, a ocorrência de anemia e de sangramentos espontâneos também fazem parte das manifestações clínicas deste tipo de leucemia.

Por se tratar de uma leucemia aguda, ela apresenta rápido desenvolvimento, o que torna extremamente importante dar início ao tratamento o quanto antes. Neste contexto, o transplante de medula óssea se insere como uma importante opção terapêutica. Ele consiste na substituição de uma medula óssea doente por células normais da medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula saudável. O transplante é dito alogênico quando envolve a infusão das células progenitoras da medula óssea de um doador para um paciente receptor, o que só ocorre após a destruição terapêutica da medula enferma do receptor.

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), por sua vez, é uma condição peculiar ao transplante alogênico de medula óssea. Nesta condição, os linfócitos do doador imunocompetente, não reconhecem as células do receptor (o corpo do receptor) como próprias, podendo atacar o receptor principalmente em três órgãos: a pele, o tubo digestivo e o fígado.

3) Eficácia do medicamento e evidências científicas.

O Ursacol® é um fármaco utilizado para o tratamento da forma hepática da doença enxerto versus hospedeiro. Contém como princípio ativo o ácido ursodesoxicólico, que é um ácido biliar fisiologicamente presente na bile humana, embora em quantidade limitada.

Embora utilizado no tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro, o Ursacol® não é um fármaco imunossupressor, mas um tratamento suplementar - implementado de forma concomitante à terapia imunossupressora - direcionado para o combate dos sintomas colestáticos associados à doença do enxerto versus-hospedeiro.

No Brasil o Ursacol® tem seu uso aprovado pela ANVISA para o tratamento das doenças do fígado e das vias biliares nas seguintes situações:

- Dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou coledocolitíase sem colangite ou colecistite por cálculos não radiopacos com diâmetro inferior a 1,5 cm, que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma, ou que apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal;

- Tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária;

- Litíase residual do colédoco (pedra residual no canal da vesícula biliar) ou síndrome pós-colecistectomia (formação de novas pedras após cirurgia das vias biliares);

- Dispepsia (sintomas como dor abdominal, azia e sensação de estômago cheio) na vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia (doenças da vesícula biliar, com ou sem cálculos e, pós-operatório de cirurgia da vesícula biliar);

- Discinesias (alterações do funcionamento) de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas;

- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides);

- Terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea (dissolução de cálculos biliares por ondas de choque) para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase;

- Alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases).

O uso do Ursacol® para o tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro poderia ser enquadrado nesta última categoria: **“alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases).”**

Parece consensual na literatura médica que a terapia com Ursacol®, a curto e longo prazos, é efetiva, segura e tolerável em indivíduos com a forma hepática da doença do enxerto versus hospedeiro. O seu uso continuado está relacionado à melhora da função e à redução do dano hepático.²

Apesar disso, o ácido ursodesoxicólico não é um fármaco imunossupressor - drogas habitualmente utilizadas no tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro - sendo utilizado nesta patologia para o combate à colestase (retenção da bile), bem como para o combate às consequências deletérias sobre a função hepática relacionadas à própria colestase.

4) Sobre o registro pela ANVISA.

Este medicamento é produzido no Brasil pela empresa CHIESI FARMACÊUTICA LTDA e já tem registro aprovado pela ANVISA para uso e comercialização no país (número 100840067).

5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

Não existem pedidos de incorporação do ácido ursodesoxicólico à CONITEC para o tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.

Existe uma proposta de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Imunossupressão pós transplante de medula óssea³, no qual aponta a profilaxia e o tratamento da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) com imunossupressores já utilizados em outros transplantes, como Tacrolimo, Sirolimo e Micofenolato de Mofetil e Sódio. Contudo, aguarda-se ainda a publicação da versão final deste protocolo. Como este protocolo ainda não foi publicado, não se sabe que papel o ácido ursodesoxicólico poderia vir a desempenhar nele.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

O SUS disponibiliza fármacos imunossupressores para o tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro. O Ursacol® não é, entretanto, um medicamento imunossupressor, sendo o seu papel complementar ao destes fármacos no tratamento desta condição.

O Ursacol® não faz parte da RENAME, logo não é considerado um medicamento essencial pelo ministério da Saúde, não estando contemplado em nenhum dos seus componentes (Básico, Estratégico ou Especializado).

Contudo, o Estado do Ceará possui um elenco de medicamentos revisado e pactuado anualmente em CIB, financiado pelo Estado e municípios, para a aquisição de medicamentos não contemplados nos PCDT's do Ministério da Saúde e que não constam na RENAME⁴. Este elenco denomina-se de "Atenção Secundária". Entre os 184 municípios do Estado do Ceará, 182 participam desta pactuação, exceto Fortaleza e Sobral, os quais recebem somente a contrapartida Estadual em medicamentos mediante prestação de contas feita a cada trimestre.

Entre os medicamentos contemplados na Atenção Secundária, o Ácido Ursodesoxicólico 300mg faz parte da pactuação, conforme Resolução CIB N° 225/2017. O Estado faz a sua aquisição e distribui trimestralmente aos municípios, de acordo com a programação de cada um. No momento, a aquisição desse medicamento pelo Estado encontra-se regular. Quanto aos municípios que não pactuam com a aquisição centralizada pelo Estado (Fortaleza e Sobral), a aquisição desse medicamento é de responsabilidade própria, ficando a cargo do município a disponibilização nos serviços de saúde.

8) Custo do tratamento

Medicamento	Tabela de preços da medicação Ácido Ursodesoxicólico 300mg (preço por caixa com 30 comprimidos)			
	PMC ICMS 18%	PMVG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
	R\$ 222,96	R\$ 130,19	R\$ 390,57	R\$ 4.686,84
<p>PMC: preço máximo ao consumidor.</p> <p>PMVG: preço máximo de venda ao governo (este medicamento não está contemplado no convênio CONFAZ).</p> <p>Obs 1: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG.</p> <p>Obs 2: Valores obtidos com referência na lista CMED⁵ 2018.</p>				

9) Conclusões

- A forma hepática da doença do enxerto contra o hospedeiro é uma complicação do transplante alogênico de medula óssea.
- Parece consensual na literatura médica que a terapia com Ursacol®, a curto e longo prazos, é efetiva, segura e tolerável em indivíduos com a forma hepática da doença do enxerto versus hospedeiro. O seu uso continuado está relacionado à melhora da função hepática e à redução do dano hepático.
- O ácido ursodesoxicólico não é um fármaco imunossupressor - drogas habitualmente utilizadas no tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro - sendo o seu papel complementar aos destes fármacos no tratamento desta condição. Ele é utilizado nesta patologia para o combate à colestase (retenção da bile), bem como para o combate às consequências deletérias sobre a função hepática relacionadas à própria colestase.
- O ácido ursodesoxicólico tem seu uso previsto pela ANVISA para o tratamento “das alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases)”, o que se encaixa na sua utilização no caso do tratamento da doença do enxerto versus o hospedeiro.
- Não existem pedidos de incorporação do ácido ursodesoxicólico à CONITEC para o tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro.
- O ácido ursodesoxicólico não faz parte da relação dos medicamentos que constam na lista da RENAME e tão pouco há protocolo para sua inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do requerente.
- Apesar disso, o ácido ursodesoxicólico é um dos medicamentos contemplados pelo SUS na atenção secundária do Estado do Ceará, fazendo parte da relação dos medicamentos pactuados anualmente na CIB e já sendo empregado habitualmente no tratamento da patologia em questão.
- Em Fortaleza, a responsabilidade pela aquisição e distribuição deste medicamento cabe à Prefeitura Municipal.

10) Referências

- 1) http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7508892015&pIdAnexo=2819844.
- 2) Arat, M. *et al.* Ursodeoxycholic acid treatment in isolated chronic graft versus-host disease of the liver. *Clin. Transplant.* **19**, 798–803 (2005).
- 3) Relatório de Recomendação – Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea. CONITEC, 2016.
- 4) Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Ministério da Saúde, 2018.
- 5) Câmara de Regulação – CMED. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018.