

Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Abril de 2021

Ampliação de uso da dosagem de sirolimo para pacientes adultos com linfangioleiomiomatose

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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 análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos 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 população¹.

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 DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1 - Acontecimentos recentes no tratamento da LAM.	11
--	-----------

QUADRO

Quadro 1 - Características apresentadas pelos pacientes com LAM, com frequências diferenciadas conforme o tipo. ...	9
Quadro 2 - Custos do procedimento.	12
Quadro 3 - Custo anual de acordo com a frequência de realização do procedimento de dosagem de sirolimo.	12
Quadro 4 - Impacto orçamentário total da ampliação do procedimento dosagem do sirolimo para pacientes com LAM de acordo com a frequência de realização do procedimento de dosagem de sirolimo.....	13
Quadro 5 - Impacto orçamentário da ampliação do procedimento dosagem do sirolimo para pacientes com LAM considerando a realização do procedimento a cada 15 dias.	13
Quadro 6 - Impacto orçamentário da ampliação do procedimento dosagem do sirolimo para pacientes com LAM considerando a realização do procedimento a cada 10 dias.	14
Quadro 7 - Impacto orçamentário da ampliação do procedimento dosagem do sirolimo para pacientes com LAM considerando a realização do procedimento a cada 20 dias.	14

FIGURA

Figura 1 - Algoritmo proposto para diagnóstico da LAM. Adaptado de O’Mahony et al., 2020 (3) com modificações de acordo com critérios diagnósticos de LAM do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose (8).	10
--	-----------

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	8
4.	INTRODUÇÃO	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	9
4.2	Tratamento recomendado	11
5.	JUSTIFICATIVA DA DEMANDA	11
6.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	12
6.1	Impacto orçamentário.....	12
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
8.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	15
9.	REFERÊNCIAS.....	16

1. APRESENTAÇÃO

Algumas demandas de avaliação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) são analisadas pela Conitec de forma simplificada. Esta demanda se enquadra nesse critério, por se tratar de uma solicitação de ampliação de uso de um procedimento já incorporado no SUS. Desse modo, este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso da dosagem de sirolimo para pacientes adultos com linfangioleiomiomatose, demandada pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT) / Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), do Ministério da Saúde (MS), por meio do Despacho CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS, constante no processo 25000.025556/2021-72.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dosagem de sirolimo.

Indicação: Pacientes adultos com linfangioleiomiomatose em uso de sirolimo.

Demandante: Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS)/ Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

Contexto: A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença neoplásica sistêmica rara e com ocorrência quase exclusiva em mulheres. É caracterizada por destruição pulmonar cística e doença extrapulmonar que consiste em anormalidades linfáticas axiais e angiomiolipomas abdominais com impacto significativo na vida dos pacientes acometidos. Atualmente, o imunossupressor sirolimo desempenha um papel central no tratamento de LAM. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose que está em elaboração no Brasil preconiza que as concentrações de sirolimo no sangue total devem ser medidas a cada 10-20 dias. Todavia, o procedimento para dosagem de sirolimo está aprovado para uso no SUS somente em pacientes transplantados.

Justificativa da demanda: Considerando a elaboração do PCDT do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose e a necessidade observada de dosagem das concentrações de sirolimo no sangue total a cada 10-20 dias, fez-se necessária a avaliação da ampliação do procedimento de dosagem de sirolimo para pacientes adultos com LAM no SUS, uma vez que atualmente o procedimento é restrito a pacientes transplantados.

Impacto orçamentário: A partir da população do Relatório de Recomendação nº 539 da Conitec, que demonstra a estimativa de pacientes com LAM que estarão em uso de sirolimo nos próximos anos, foi construído um cenário principal considerando que a frequência de realização da dosagem corresponderia à média do intervalo de tempo de 10-20 dias, preconizado pelo PCDT em elaboração. Além disso, foram realizados cenários alternativos com os limites inferior e superior desse período de tempo (a cada 10 e 20 dias, respectivamente). Assim, verificou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 1.272.246,96 nos cinco anos considerados, podendo variar entre R\$ 954.185,22 e R\$ 1.908.370,44, com a ampliação do procedimento para pacientes com LAM em uso de sirolimo no SUS.

Considerações finais: A monitoração das concentrações de sirolimo é necessária para garantir que o tratamento seja eficaz e seguro para pacientes com LAM em uso do medicamento. Ademais, o PCDT em elaboração do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose preconiza a dosagem de sirolimo a cada 10-20 dias. Dessa forma, entende-se como um procedimento necessário para a manutenção da oferta de sirolimo a pacientes com LAM atendidos no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso da dosagem de sirolimo para pacientes adultos com linfangioleiomiomatose no SUS. Os membros da Conitec consideraram a necessidade de monitoração das concentrações de sirolimo para garantir que o tratamento seja eficaz e seguro para pacientes com LAM em uso do medicamento. Dessa forma, entendeu-se que se trata de um procedimento necessário para a manutenção da oferta de sirolimo a pacientes com LAM atendidos no SUS.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença neoplásica sistêmica rara e com ocorrência quase exclusiva em mulheres. Afeta aproximadamente de 3,4 a 7,8 de mulheres por milhão em todo o mundo e já foi considerada uma doença fatal em mulheres em idade reprodutiva, para a qual não havia tratamento eficaz, exceto o transplante de pulmão (1–3). É caracterizada por destruição pulmonar cística e doença extrapulmonar que consiste em anormalidades linfáticas axiais e angiomiolipomas abdominais (2). As características patológicas da LAM resultam da proliferação de células neoplásicas (células LAM), que possuem características tanto de células musculares lisas quanto de melanócitos (1). A LAM é um distúrbio complexo em que a fisiopatologia é apenas parcialmente compreendida. Resumidamente, células neoplásicas semelhantes a músculo liso de origem desconhecida circulam no sangue e nos vasos linfáticos e se depositam nos pulmões, causando destruição do parênquima e doença cística (3).

A doença pode ocorrer tanto esporadicamente (S-LAM) como no contexto do complexo de esclerose tuberosa, um distúrbio neuro-cutâneo autossômico dominante (TSC-LAM) (1). Em geral, a doença pulmonar tende a ser mais branda em pacientes com TSC-LAM do que a observada na população de LAM esporádica, mas em ambos os casos, a LAM é causada por mutações dos genes TSC1 ou TSC2, dois genes supressores de tumor que codificam, respectivamente, hamartina e tuberina, resultando na disfunção dessas duas proteínas regulatórias principais e levando à proliferação descontrolada de células LAM (2,4).

Os pacientes costumam apresentar história de pneumotórax recorrentes ou dispneia ao esforço, que piora com o tempo. Menos comumente, os pacientes apresentam um derrame quiloso, hemoptise, hemorragia abdominal originada de uma LMA ou são identificadas massas tumorais abdominais ou pélvicas (Quadro 1) (5).

Quadro 1 - Características apresentadas pelos pacientes com LAM, com frequências diferenciadas conforme o tipo.

Sinais ou sintomas (ordem alfabética)	Significado	Frequência	
		S-LAM não hereditária	TSC-LAM hereditária
Angiomiolipomas abdominais	Tumores benignos raros derivados do tecido mesenquimal, compostos em graus variados de tecido adiposo, muscular e de vasos sanguíneos. Embora sejam encontrados principalmente nos rins, também podem surgir nos ovários, trompas, fígado e no cordão espermático.	32%	93%
Ascites	Existência de líquido (transudado ou exsudado) na cavidade peritoneal com correspondente aumento do volume abdominal.	10%	6%
Derrames pleurais	Acúmulo anormal de líquido no espaço pleural (o espaço entre as duas camadas da membrana fina que reveste os pulmões).	12%	6%
Dispneia ao esforço	Falta de ar associada a atividades físicas regulares, como subir escadas ou dar um passeio rápido.	73%	71%
Hemoptise	Expectoração de sangue originário dos pulmões ou da árvore traqueobrônquica.	32%	21%
Pneumotórax	Presença de ar entre as duas camadas da pleura (membrana fina, transparente, de duas camadas que reveste os pulmões e o interior da parede torácica), resultando em colapso parcial ou total do pulmão	57%	47%

Fonte: Adaptado com modificações de Taveira-DaSilva et al., 2015 (5).

Devido à natureza rara e aos sintomas inespecíficos, os pacientes frequentemente tendem a ser diagnosticados erroneamente com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar idiopática ou tuberculose, sendo comum diagnóstico definitivo tardio (6,7). Uma vez que a LAM é caracterizada por destruição cística progressivamente difusiva dos pulmões, o que resulta em sintomas clínicos descritos anteriormente, a tomografia computadorizada mostra cistos de paredes finas espalhados pelos pulmões, angiomiolipomas abdominais e linfangioleiomiomas (2,6). A figura 1 apresenta um algoritmo de diagnóstico de LAM.

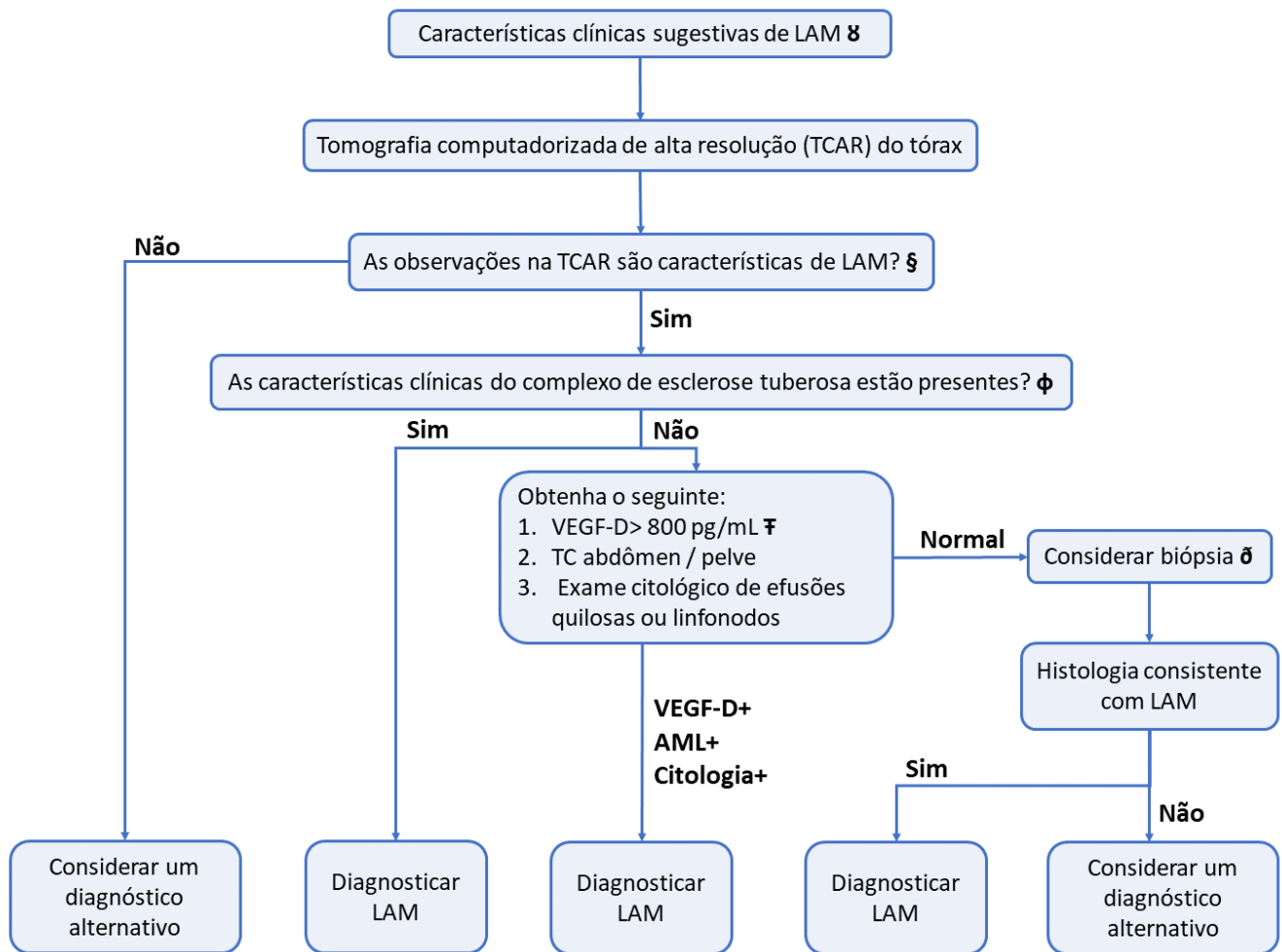


Figura 1 - Algoritmo proposto para diagnóstico da LAM. Adaptado de O'Mahony et al., 2020 (3) com modificações de acordo com critérios diagnósticos de LAM do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose (8).

§: Deve-se suspeitar de LAM clinicamente em mulheres jovens e de meia-idade com dispneia progressiva e / ou pneumotorax / quilotórax, ascite quilosa ou complicações linfáticas linfangioleiomiomas; §: As características na TCAR incluem cistos múltiplos, difusos, redondos e de paredes finas em uma distribuição uniforme, muitas vezes desprovidos de estruturas internas; φ: As características sugestivas de complexo de esclerose tuberosa incluem a presença de qualquer um dos seguintes elementos: fibromas subungueais; angiofibromas faciais; maculas hipomelanóticas; lesões de confete; manchas de *Shagreen*; história familiar positiva de TSC; história de convulsões ou comprometimento cognitivo ou presença de displasias corticais, nódulos subependimários e / ou astrocitomas subependimários de células gigantes na imagem cerebral. Deve-se considerar o encaminhamento para um centro especializado se houver incerteza quanto ao diagnóstico de TSC; ¶: Os níveis séricos de VEGF-D > 800 pg/mL na presença de cistos pulmonares e anormalidades abdomino-pélvicas, como linfangioleiomiomas e angiomiolipomas renais na TC estão associados a uma especificidade que se aproxima de 100% para o diagnóstico de LAM; ¶: A decisão de fazer biópsia deve ser individualizada. Alguns pacientes assintomáticos com doença leve podem ser submetidos a vigilância. No entanto, todos os esforços para estabelecer um diagnóstico devem ser feitos se o tratamento com um inibidor de mTOR for planejado; AML: Angiomiolipomas; LAM: Linfangioleiomiomatose; TCAR: Tomografia computadorizada de alta resolução; TSC: complexo de esclerose tuberosa; TC: Tomografia computadorizada; VEGF-D: Fator de Crescimento Endotelial Vascular tipo D.

4.2 Tratamento recomendado

A LAM já foi considerada uma doença fatal, cujo único tratamento era o transplante de pulmão (1–3). Entretanto, a compreensão do papel da ativação da sinalização mTOR, regulada pela mutação de inativação de TSC2, como alvo crucial da terapia com rapamicina e ponto-chave da patogênese do LAM mudaram profundamente o manejo e prognóstico dos pacientes afetados, apesar de ainda não existir tratamento que cure a doença (6,9) (Tabela 1). Neste contexto, atualmente o sirolimo desempenha um papel central no tratamento de LAM (9).

Tabela 1 - Acontecimentos recentes no tratamento da LAM.

Ano	Eventos
2010	Publicação das primeiras diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento de LAM pela <i>European Respiratory Society</i> (10).
2011	Ensaio clínico demonstram a eficácia e segurança da terapia com sirolimo em pacientes com S-LAM e TSC-LAM (11).
2015	A Organização Mundial de Saúde lista a LAM na Classificação de Tumores Pulmonares de 2015 (12).
2016	Publicação das diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento de LAM pelas <i>American Thoracic Society</i> e <i>Japanese Respiratory Society</i> (13).
2017	Publicação da atualização das diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento de LAM pelas <i>American Thoracic Society</i> e <i>Japanese Respiratory Society</i> (14).
2020	O relatório nº 539 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) aprova a ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose no Sistema Único de Saúde (SUS) (15).
2021	É aberta consulta pública para avaliar proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose (8).

Fonte: Adaptado com modificações de Kai-Feng Xu et al, 2018 (9).

O sirolimo (Rapamune®) é um imunossupressor (medicamento que inibe o sistema imunológico) que, diferentemente de outros imunossupressores, inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. O sirolimo liga-se a uma proteína chamada mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), inibindo sua atividade, e assim suprimindo a proliferação de células (9). Embora a dosagem ideal de sirolimo para LAM não tenha sido completamente definida, a dose inicial atualmente é de 2 mg por dia ("dose baixa") para atingir um nível sérico mínimo de cerca de 5 ng/mL, com ajuste de dose para manutenção das concentrações séricas entre 5-15 ng/mL (6,9). Dessa forma, o PCDT do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose preconiza que as **concentrações de sirolimo no sangue total devem ser medidas em 10-20 dias**. Uma vez que uma dose estável é alcançada, a monitorização terapêutica deve ser realizada pelo menos a cada três meses (8). Todavia, o procedimento para dosagem de sirolimo está incorporado no SUS somente para realização em pacientes transplantados.

5. JUSTIFICATIVA DA DEMANDA

Considerando a elaboração do PCDT do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose e a necessidade observada de dosagem das concentrações de sirolimo no sangue total a cada 10-20 dias, fez-se necessário a avaliação da ampliação

do procedimento referente à dosagem de sirolimo, para pacientes com LAM no SUS, uma vez que atualmente o procedimento é restrito a pacientes transplantados (8).

6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1 Impacto orçamentário

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação do procedimento de dosagem de sirolimo para pacientes com LAM no SUS. Esta análise de impacto orçamentário (AIO) adotou a perspectiva do SUS e o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológica de AIO do Ministério da Saúde (16).

Uma vez que se trata da avaliação da ampliação de uso de um procedimento já incorporado no SUS, as estimativas quantos aos custos foram feitas baseadas nos valores apresentados pela tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Quadro 2 - Custos do procedimento.

Descrição do Procedimento	Código	Valor total hospitalar	Competência	Fonte
Dosagem de sirolimo (em paciente transplantado)	05.01.08.004-0	R\$ 52,33	03/2021	SIGTAP, 2021 8

Fonte: Elaboração própria. 8: Disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0501080040/03/2021>

Uma vez que o PCDT do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose preconiza que as concentrações de sirolimo no sangue total devem ser medidas em 10-20 dias, o custo anual varia de acordo com a frequência de realização do procedimento, conforme apresentado no Quadro 3.

Quadro 3 - Custo anual de acordo com a frequência de realização do procedimento de dosagem de sirolimo.

Procedimento	Frequência da dosagem	Duração	Quantidade	Custo unitário por paciente	Custo anual por paciente	Fonte
Dosagem de sirolimo	A cada 10 dias	01 ano	36	R\$ 52,33	R\$ 1.883,88	SIGTAP, 2021 8
Dosagem de sirolimo	A cada 15 dias	01 ano	24	R\$ 52,33	R\$ 1.255,92	SIGTAP, 2021 8
Dosagem de sirolimo	A cada 20 dias	01 ano	18	R\$ 52,33	R\$ 941,94	SIGTAP, 2021 8

Fonte: Elaboração própria. 8: Disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0501080040/03/2021>

Para a estimativa da população-alvo, utilizou-se a mesma população elegível apresentada no Relatório nº 539 da Conitec que aprova a ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com LAM (15), com atualização para o ano de 2025 (Quadro 4).

Quadro 4 - Impacto orçamentário total da ampliação do procedimento dosagem do sirolimo para pacientes com LAM de acordo com a frequência de realização do procedimento de dosagem de sirolimo.

Ano	População elegível*	Procedimento realizado a cada 10 dias	Procedimento realizado a cada 15 dias	Procedimento realizado a cada 20 dias
		Impacto Orçamentário	Impacto Orçamentário	Impacto Orçamentário
2021	173	R\$ 325.911,24	R\$ 217.274,16	R\$ 162.955,62
2022	188	R\$ 354.169,44	R\$ 236.112,96	R\$ 177.084,72
2023	203	R\$ 382.427,64	R\$ 254.951,76	R\$ 191.213,82
2024	217	R\$ 408.801,96	R\$ 272.534,64	R\$ 204.400,98
2025	232	R\$ 437.060,16	R\$ 291.373,44	R\$ 218.530,08
Total	1.013	R\$ 1.908.370,44	R\$ 1.272.246,96	R\$ 954.185,22

*Conforme Relatório nº 539 da Conitec que aprova a ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com LAM, com atualização para o ano de 2025 (15).

Para AIO, propôs-se um cenário principal considerando que a frequência de realização da dosagem corresponderia à média do intervalo de tempo proposto no PCDT por ano (365 dias), ou seja, a cada 15 dias ou 24 vezes no ano. O intervalo de tempo de 10-20 dias para realização da dosagem proposto no PCDT foi utilizado como limite inferior e superior na AIO em dois cenários alternativos, sendo o mínimo estabelecido em 18 dosagens anuais (cada 20 dias) e o máximo em 36 dosagens anuais (cada 10 dias).

Não foi estabelecido taxa de difusão gradual, pois o sirolimo já está incorporado no SUS e a dosagem é preconizada pelo o PCDT do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose. Portanto, considerou-se que já no primeiro ano, 100% da população seria atendida. Conforme o Quadro 5, o cenário principal causaria um impacto orçamentário incremental de R\$ 1.272.246,96 nos cinco anos considerados.

Quadro 5 - Impacto orçamentário da ampliação do procedimento dosagem do sirolimo para pacientes com LAM considerando a realização do procedimento a cada 15 dias.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário sem dosagem ¹ (Cenário base)	Taxa de difusão da tecnologia	Impacto Orçamentário com dosagem ²	Impacto Orçamentário incremental
2021	173	R\$ 0,00	100%	R\$ 217.274,16	R\$ 217.274,16
2022	188	R\$ 0,00	100%	R\$ 236.112,96	R\$ 236.112,96
2023	203	R\$ 0,00	100%	R\$ 254.951,76	R\$ 254.951,76
2024	217	R\$ 0,00	100%	R\$ 272.534,64	R\$ 272.534,64
2025	232	R\$ 0,00	100%	R\$ 291.373,44	R\$ 291.373,44
Total	1013	R\$ 0,00	100%	R\$ 1.272.246,96	R\$ 1.272.246,96

¹Atualmente o procedimento não é realizado para pacientes em uso de sirolimo, não havendo custos associados.

²Custo de tratamento anual considerando a realização do procedimento a cada 15 dias em um ano = R\$ 1.255,92.

Uma vez que o PCDT do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose preconiza que as concentrações de sirolimo no sangue total devem ser medidas em 10-20 dias, dois novos cenários foram propostos. No primeiro cenário, de maior impacto, o procedimento seria realizado a cada 10 dias, ou 36 vezes no ano. Este primeiro cenário alternativo causaria um impacto orçamentário incremental de R\$ 1.908.370,44 nos cinco anos considerados (Quadro 6).

Quadro 6 - Impacto orçamentário da ampliação do procedimento dosagem do sirolimo para pacientes com LAM considerando a realização do procedimento a cada 10 dias.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário sem dosagem ¹ (Cenário base)	Taxa de difusão da tecnologia	Impacto Orçamentário com dosagem ²	Impacto Orçamentário incremental
2021	173	R\$ 0,00	100%	R\$ 325.911,24	R\$ 325.911,24
2022	188	R\$ 0,00	100%	R\$ 354.169,44	R\$ 354.169,44
2023	203	R\$ 0,00	100%	R\$ 382.427,64	R\$ 382.427,64
2024	217	R\$ 0,00	100%	R\$ 408.801,96	R\$ 408.801,96
2025	232	R\$ 0,00	100%	R\$ 437.060,16	R\$ 437.060,16
Total	1013	R\$ 0,00	100%	R\$ 1.908.370,44	R\$ 1.908.370,44

¹Atualmente o procedimento não é realizado para pacientes em uso de sirolimo, não havendo custos associados.

²Custo de tratamento anual considerando a realização do procedimento a cada 10 dias em um ano = R\$ 1.883,88.

Por sua vez, no segundo cenário alternativo, de menor impacto orçamentário para o Sistema, o procedimento seria realizado a cada 20 dias, ou 18 vezes em um ano. Neste segundo cenário haveria um impacto orçamentário incremental de R\$ 954.185,22 nos cinco anos considerados (Quadro 7).

Quadro 7 - Impacto orçamentário da ampliação do procedimento dosagem do sirolimo para pacientes com LAM considerando a realização do procedimento a cada 20 dias.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário sem dosagem ¹ (Cenário base)	Taxa de difusão da tecnologia	Impacto Orçamentário com dosagem ²	Impacto Orçamentário incremental
2021	173	R\$ 0,00	100%	R\$ 162.955,62	R\$ 162.955,62
2022	188	R\$ 0,00	100%	R\$ 177.084,72	R\$ 177.084,72
2023	203	R\$ 0,00	100%	R\$ 191.213,82	R\$ 191.213,82
2024	217	R\$ 0,00	100%	R\$ 204.400,98	R\$ 204.400,98
2025	232	R\$ 0,00	100%	R\$ 218.530,08	R\$ 218.530,08
Total	1013	R\$ 0,00	100%	R\$ 954.185,22	R\$ 954.185,22

¹Atualmente o procedimento não é realizado para pacientes em uso de sirolimo, não havendo custos associados.

²Custo de tratamento anual considerando a realização do procedimento a cada 15 dias em um ano = R\$ 941,94.

Considerando que o custo total varia conforme a frequência de realização do procedimento, preconizado para ser feito a cada 10-20 dias (8), estima-se que o impacto orçamentário poderá variar de R\$ 954.185,22 até R\$ 1.908.370,44 para que sejam atendidos todos os pacientes em uso de sirolimo no SUS.

Cabe ressaltar que a bula do sirolimo estabelece que uma vez que a dose estável é alcançada, a monitorização terapêutica deve ser realizada pelo menos a cada três meses (17). Todavia, devido à incerteza quanto ao momento em que os pacientes atingirão essa dose estável, foram adotados cenários mais conservadores, em que se considerou

manutenção dos espaçamentos de tempo entre as dosagens. Além disso, não necessariamente todos os pacientes estimados no Relatório de Recomendação nº 539 da Conitec utilizarão o medicamento desde o primeiro momento e, conseqüentemente, nem todos realizarão a dosagem de sirolimo (15). Portanto, considera-se que o impacto orçamentário incremental estimado neste relatório provavelmente está superestimado.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O imunossupressor sirolimo desempenha um papel central no tratamento da LAM, doença neoplásica sistêmica rara e com ocorrência quase exclusiva em mulheres. A doença tem impacto significativo na vida dos pacientes acometidos, que costumam apresentar história de pneumotórax recorrentes ou dispnéia ao esforço, que piora com o tempo. O PCDT do Uso de Sirolimo em Linfangioleiomiomatose que está em elaboração no Brasil preconiza que as concentrações de sirolimo no sangue total devem ser monitoradas. Dessa forma, estima-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 1.272.246,96 em cinco anos (2021-2025) no cenário principal, com a ampliação de uso da dosagem do sirolimo no SUS. Este impacto incremental poderia variar entre R\$ 954.185,22 e R\$ 1.908.370,44 no mesmo período dependendo da frequência de realização do procedimento.

8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso da dosagem de sirolimo para pacientes adultos com linfangioleiomiomatose no SUS. Os membros da Conitec consideraram a necessidade de monitoração das concentrações de sirolimo para garantir que o tratamento seja eficaz e seguro para pacientes com LAM em uso do medicamento. Dessa forma, entendeu-se que se trata de um procedimento necessário para a manutenção da oferta de sirolimo a pacientes com LAM atendidos no SUS.

9. REFERÊNCIAS

1. Harari S, Spagnolo P, Coconcelli E, Luisi F, Cottin V. Recent advances in the pathobiology and clinical management of lymphangioleiomyomatosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 Sep;24(5):469–76.
2. Taveira–DaSilva AM, Pacheco–Rodriguez G, Moss J. The Natural History of Lymphangioleiomyomatosis: Markers of Severity, Rate of Progression and Prognosis. *Lymphat Res Biol*. 2010 Mar;8(1):9–19.
3. O’Mahony AM, Lynn E, Murphy DJ, Fabre A, McCarthy C. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical review. *Breathe*. 2020 Jun 18;16(2):200007.
4. Liu HJ, Krymskaya VP, Henske EP. Immunotherapy for Lymphangioleiomyomatosis and Tuberous Sclerosis: Progress and Future Directions. *Chest*. 2019;156(6):1062–7.
5. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol*. 2015 Apr;7:249.
6. Song X, Cai H, Yang C, Xue X, Wang J, Mo Y, et al. Possible Novel Therapeutic Targets in Lymphangioleiomyomatosis Treatment. *Front Med*. 2020;7(September):1–13.
7. Hu S, Wu X, Xu W, Tian X, Yang Y, Wang S-T, et al. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Dec 20;14(1):206.
8. Ministério da Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Uso de Sirolimo em linfangioleiomiomatose [Internet]. Brasília, DF; 2020. 16 p. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20210104_PCDT_Uso_do_Sirolimo_CP_71.pdf
9. Xu K-F, Tian X, Ryu JH. Recent advances in the management of lymphangioleiomyomatosis. *F1000Research*. 2018 Jun 18;7(0):758.
10. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010 Jan 1;35(1):14–26.
11. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1595–606.
12. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243–60.
13. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 Sep 15;194(6):748–61. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201607-1384ST>

14. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, et al. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov 15;196(10):1337–48.
15. Ministério da Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose [Internet]. Brasília, DF: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1122908/relatorio_539_sirolimo_linfangioleiomiomatose_final_2020.pdf; 2020. 65 p. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_539_Sirolimo_Linfangioleiomiomatose_Final_2020.pdf
16. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário. [Internet]. Brasília, DF; 2012. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
17. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento Rapamune® [Internet]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190262201916/>

