

Exclusão do Muromonabe para tratamento de pacientes em imunossupressão em transplante renal



2020 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### *Elaboração do relatório*

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

#### *Elaboração dos estudos*

Bárbara Corrêa Krug - Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Candice B. Treter Gonçalves (HAOC)

Haliton Alves de Oliveira Junior (HAOC)

Paulo Dornelles Picon (HAOC)

Joslaine de Oliveira Nunes (CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS)

#### *Revisão*

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

#### *Supervisão*

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora 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 Sistema Único de Saúde (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 população.

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 no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1** - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
<b>Revisão Sistemática com ou sem meta-análise</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Parecer Técnico-científico</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)</b>	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
<b>Análise de Impacto Orçamentário</b>	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
<b>Monitoramento do Horizonte Tecnológico</b>	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 precificação das tecnologias.

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	6
4.	A DOENÇA.....	7
5.	TRATAMENTO.....	7
6.	JUSTIFICATIVA DA DEMANDA.....	8
7.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	8
8.	DECISÃO.....	9
9.	REFERÊNCIAS.....	9



## 1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação de tecnologias no SUS são avaliadas pela Conitec de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos, incorporação de medicamentos com tradição de uso ou exclusão de medicamentos devido indisponibilidade no mercado. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Desse modo, este relatório se refere à exclusão do medicamento muromonabe por motivo de registro cancelado e desuso.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

## 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** muromonabe – CD3

**Indicação:** profilaxia e o tratamento da rejeição celular aguda do órgão transplantado.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)

**Contexto:** o transplante renal é a opção terapêutica de escolha para pacientes com doença renal crônica em estágio terminal (estádio V). A imunossupressão é dividida em indução da imunossupressão e manutenção, podendo haver necessidade de tratamento da rejeição aguda do transplante. O anticorpo monoclonal anti-CD3 muromonabe atua no bloqueio de receptores CD3 das células T impedindo a reação de rejeição do enxerto. No processo de revisão do PCDT de imunossupressão, foi verificado que o medicamento muromonabe estava com o registro cancelado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), confirmando informações dos especialistas na reunião de escopo realizada em abril/2019 para revisão do PCDT vigente. Sendo assim, o PCDT foi atualizado sem o medicamento e com as alternativas medicamentosas como a timoglobulina e basiliximabe como opções para indução da imunossupressão e timoglobulina, imunoglobulina e plasmaférese para tratamento da rejeição aguda.

**Justificativa da exclusão:** medicamento com registro cancelado na ANVISA.

**Deliberação final:** na 90ª reunião do Plenário da Conitec, realizada nos dias 02 e 03 de setembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a exclusão de muromonabe para imunossupressão em transplante renal, conforme apresentado no Relatório de Recomendação nº 554/2020. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 548/2020.

**Decisão:** Excluir o muromonabe para tratamento de pacientes em imunossupressão em transplante renal, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 42, publicada no Diário Oficial da União nº 182, seção 1, página 159, em 22 de setembro de 2020.



## 4. A DOENÇA

O transplante renal é a opção terapêutica de escolha para pacientes com doença renal crônica em estágio terminal (estádio V). Quando comparado à diálise, o transplante proporciona melhor sobrevida, melhor qualidade de vida e menor custo no longo prazo<sup>1-4</sup>.

Segundo o DATASUS, em 2018 foram realizados pelo SUS 5.196 transplantes renais isolados e 90 transplantes duplos de pâncreas e rim. Os dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), também referentes ao ano de 2018, relatam 5.923 transplantes renais e 103 transplantes duplos de pâncreas e rim<sup>5</sup>. O Brasil é uma referência mundial de financiamento público dos transplantes, sendo a maioria realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), desde a avaliação pré-transplante, cirurgia, acompanhamento e distribuição dos medicamentos imunossupressores<sup>5-8</sup>.

Após o transplante renal, os medicamentos imunossupressores são utilizados para prevenir as rejeições aguda e crônica. A imunossupressão visa inibir o reconhecimento imunológico e a ativação da resposta alogênica celular e humoral e é dividida em duas fases: fase de indução e fase de manutenção. Adicionalmente pode haver necessidade do tratamento das rejeições agudas<sup>9,10</sup>.

## 5. TRATAMENTO

As estratégias de imunossupressão são divididas em 2 fases: indução da imunossupressão e manutenção, podendo haver necessidade de tratamento da rejeição aguda. Para pacientes com anticorpos pré-formados anti-HLA do doador, são adicionalmente descritas as terapias de dessensibilização.

A indução da imunossupressão (terapia de indução) é caracterizada pela utilização de agentes biológicos que inibem a atividade do linfócito T. É utilizada imediatamente antes do transplante, durante o procedimento e/ou no período peri-operatório precoce (primeira semana após o transplante). Seu objetivo principal é aumentar a eficácia da imunossupressão, a fim de reduzir o risco de rejeição ou permitir a minimização dos componentes do regime de manutenção<sup>11</sup>.

O anticorpo monoclonal anti-CD3 muromonabe atua no bloqueio de receptores CD3 das células T impedindo a reação de rejeição do enxerto. A imunoglobulina antitimócito ou timoglobulina e os anticorpos monoclonais antirreceptores de IL-2 (basiliximabe) também atuam na indução da imunossupressão e são indicados na redução de rejeições agudas.



## 6. JUSTIFICATIVA DA EXCLUSÃO

Em reunião de escopo para revisão do PCDT de Imunossupressão no Transplante Renal em 29/04/2019, na qual estavam presentes metodologistas, especialistas em nefrologia e membros do DGITIS, foi relatado pelos especialistas que o medicamento muromonabe não era mais fabricado e que deveria ser retirado do texto do PCDT.

Em consulta à ANVISA foi verificado que o registro do produto não está válido (quadro 1).

**Quadro 1.** Informações do registro do medicamento

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Muromonabe – CD3
<b>Nome comercial</b>	Orthoclone® OKT3
<b>Apresentação</b>	1 mg/mL sol inj cx 5 amp X 5 mL
<b>Detentor do registro</b>	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA
<b>Data do registro</b>	09/05/1988
<b>Vencimento do registro</b>	05/2013
<b>Situação do registro</b>	Caduco/Cancelado

Fonte: site da ANVISA- <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=6494&monodroga=S&situacaoRegistro=C>

Se comparado ao muromumabe, o basiliximabe possui melhor eficácia, visto que os pacientes em uso deste medicamento apresentam menor incidência de rejeição aguda, bem como menor tempo de internação. O basiliximabe também é mais seguro, visto que possui uma menor incidência de eventos adversos específicos, além de ser melhor tolerado pelos pacientes<sup>12-15</sup>.

O PCDT revisado indica os medicamentos timoglobulina e basiliximabe para indução da imunossupressão e a timoglobulina, imunoglobulina e plasmaférese para tratamento da rejeição aguda.

## 7. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros presentes na 90ª reunião do Plenário da Conitec, realizada nos dias 02 e 03 de setembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a exclusão de muromonabe para imunossupressão em transplante renal, conforme apresentado no Relatório de Recomendação nº 554/2020. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 548/2020.





## 8. DECISÃO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 42, DE 21 DE SETEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de excluir o muromonabe para tratamento de pacientes em imunossupressão em transplante renal, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.123557/2020-09, 0016775906.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica excluído o muromonabe para tratamento de pacientes em imunossupressão em transplante renal, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

## 9. REFERÊNCIAS

1. Sesso R, Eisenberg JM, Stabile C, Draibe S, Ajzen H, Ramos O. Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care*. 1990;6(1):107-14.
2. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093-109.
3. Silva SB, Caulliraux HM, Araújo CA, Rocha E. Cost comparison of kidney transplant versus dialysis in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2016;32(6).
4. Gouveia DSES, Bignelli AT, Hokazono SR, Danucalov I, Siemens TA, Meyer F, et al. Analysis of economic impact between the modality of renal replacement therapy. *J Bras Nefrol*. 2017;39(2):162-71.
5. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada Estado (2011-2018) <http://www.abto.org.br>: Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos; 2019
6. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H, Jr., Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):472-84.

7. Garcia VD, Abbud-Filho M, Felipe C, Pestana JM. An Overview of the Current Status of Organ Donation and Transplantation in Brazil. *Transplantation*. 2015;99(8):1535-7.
8. Garcia VD KE, Abbud Filho M. Avaliação Econômica do Transplante Renal no Brasil. In: Silva Junior GB OJ, Martins CTB, editor. *A Nefrologia e o Sistema de Saúde do Brasil*. 1. São Paulo: Livraria Balieiro; 2019. p. 175-200.
9. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet*. 1999;353(9158):1083-91.
10. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1451-62.
11. Group KDIGOKTW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
12. Heifets M, Saeed MI, Parikh MH, Sierka D, Kumar MS. Induction immunosuppression in kidney transplant recipients older than 60 years of age: safety and efficacy of ATGAM, OKT3 and Simulect. *Drugs Aging*. 2004;21(11):747-756.
13. Chowdhury S, Kode RK, Ranganna K, et al. Induction strategy using basiliximab combined with mycophenolate MMF and immediate low-dose cyclosporin is steroid sparing and more effective than OKT3. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1057-1058.
14. Segovia, Javier & Rodríguez-Lambert, José & Crespo-Leiro, Maria & Almenar, Luis & Roig, Eulàlia & Sanchez, Miguel & Lage, Ernesto & Manito, Nicolas & Alonso-Pulpón, Luis. (2006). A Randomized Multicenter Comparison of Basiliximab and Muromonab (OKT3) in Heart Transplantation: SIMCOR Study. *Transplantation*. 81. 1542-8.
15. Kode R, Fa K, Chowdhury S, et al. 2003. Basiliximab plus low-dose cyclosporin vs OKT3 for induction immunosuppression following renal transplantation. *Clin Transplant*, 17:369–76.