

NOTA TÉCNICA Nº 5395/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: Justiça Federal de Primeiro Grau – São Bernardo do Campo
- 1.3. Processo nº: 5007228-04.2023.4.03.6114
- 1.4. Data da Solicitação: 21/11/2023
- 1.5. Data da Resposta: 28/11/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 07/02/2020 – 03 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Santo André/SP
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome Delta de PI3 quinase ativada

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO - **RAPAMICINA 1MG/ML**
- 4.2. Princípio Ativo: Sirolimo
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim como CORRELATOS - 10287411285
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, porém não está disponível para a doença em questão.
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Não existe diretrizes brasileiras para a doença em questão.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:
A síndrome de fosfoinositídeo 3-quinase Δ ativado (APDS) é um Erro Inato da Imunidade (EII) e se apresenta como uma doença autossômica dominante. O primeiro caso foi descrito em meados de 2013, nesse mesmo período houve sequenciamento genético de pacientes com patologias de etiologia desconhecida e que foi observado raras mutações heterozigóticas de ganho de função germinativa.
A síndrome de fosfoinositídeo 3-quinase Δ ativado e caracteriza pela codificação de uma subunidade catalizadora denominada p110d do fosfoinositídeo 3-quinase d (PI3Kd) e mutações em PIK3CD (APDS1) ou PIK3R1 (APDS2), sendo encontrada em linfócitos B e T

principalmente. Os maníferos são espécies onde essas enzimas são encontradas e podem ser classificadas em I, II, III, no entanto, a classe I ainda pode ser subdividida em A e B. Com base no mesmo autor a classe A são ativadas através de receptores tirosina cinases, uma vez que possuem a subunidade p85, já a classe B são ativadas por receptores acoplados em proteínas G. A função da classe IA PI3Ks é a de conversão do fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato em fosfatidilinositol 3,4,5-tri-esfosfato (PIP3), um mensageiro secundário de fosfolípido que interage com enzimas intracelulares contendo domínios de homologia de plestrina. Quando se avalia a sinalização de PI3K observa-se um papel importante em vários estágios do desenvolvimento, diferenciação e função das células B e T, e sua ativação ocorre a jusante do receptor de antígeno e moléculas coestimulatórias.

As enzimas fosfatidilinositol 3- cinases são cinases de ação intracelular que tem a função de fosforilar o grupo 3' – hidroxila de fosfatidilinositol e fosfoinosítídeos (ORCY RB, et al., 2008). A via da PI3K promove a codificação da p110d que é expresso principalmente em células hematopoiéticas formando um heterodímero somado a subunidade reguladora p85a, essa ligação de moléculas que incluem os linfócitos CD8 e os receptores das células T potencializam o recrutamento e ativação da o110d culminando em ativação de moléculas efetoras.

Essas vias são importantes para as atividades como a inibição do apoptose celular, regulação do ciclo celular e controle do crescimento de células, os movimentos complexos da PI3K no citoplasma para a membrana plasmática podem ser ativados pela ligação de vírus e estimulam fatores de crescimento ou citocinas a receptores na membrana plasmática.

Além disso, a sinalização PI3K tem um papel importante no processo de maturação dos anticorpos, pois está envolvida na regulação da recombinação de troca de classe de imunoglobulinas e diferenciação de células plasmáticas. Até o momento, quatro heterozigotos de mutações GOF PIK3CDn (E1021K, N334K, E525K e C416R) foram descritas, sendo o E1021K o mais comum.

O processo de diagnóstico deve ser iniciado por meio da suspeita clínica de imunodeficiência primária, e devido à baixa disponibilidade de exames complexos em algumas localidades é importante a solicitação de exames mais simples como hemograma e dosagem de imunoglobulinas que costumam estar alteradas nesses casos, já o diagnóstico da mutação do PI3K é necessário testes genéticos além dos já citados.

O tratamento proposto para as APDS vai desde a profilaxia com antibióticos até terapia de reposição de imunoglobulina, no entanto o transplante de células tronco hematopoiética apresentou significativas taxas de sucesso e é relevante a indicação em pacientes jovens, além disso, os imunossupressores como o rituximab e rapamicina também são terapias propostas atualmente.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Vide item anterior.

5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: Trata-se de uma doença rara, síndrome de fosfoinosítídeo 3-quinase Δ ativado (APDS), com indicação de sirolimo (rapamicina) baseado em literatura.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

SIM, com potencial risco de vida

SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. BRODSKY NN et al. Infections in activated PI3K delta syndrome (APDS). Current Opinion In Immunology, 2021; 72: 146-157.
2. CHELLAPANDIAN D et al. Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodysregulatory Diseases. Immunology And Allergy Clinics Of North America, 2020; 40(3): 511-526.
3. COULTER TI, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase d syndrome: a large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol., 2017; 139(2): 597-606.
4. COHEN JI. Herpesviruses in the Activated Phosphatidylinositol-3-Kinase- δ Syndrome. Frontiers In Immunology, 2018; 9: 1-8.
5. MICHALOVICH D e NEJENTSEV S. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: from genetics to therapy. Frontiers In Immunology, 2018; 9: 1-6.

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP