Nota Técnica 311074

Data de conclusão: 11/02/2025 11:33:32

Paciente

Idade: 20 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Cruz do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 311074

CID: D18.0 - Hemangioma de qualquer localização

Diagnóstico: hemangioma de qualquer localização

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: SIROLIMO

Via de administração: VO

Posologia: sirolimo 1 mg - Tomar 2 comprimidos, de 12/12h.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: SIROLIMO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamentos locais (embolização, cirurgias), os quais o paciente já vem realizando.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SIROLIMO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: SIROLIMO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: SIROLIMO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: 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 à proteína FKBP12 (FK binding protein), formando um complexo fármaco-proteína que inibe uma proteína citoplasmática (mTOR – mamalian 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 [2,3].

Uma revisão sistemática publicada em 2023 revisou a literatura em busca de estudos sobre o tratamento de malformações vasculares linfáticas em pacientes pediátricos com sirolimo [4]. Os critérios de pesquisa foram aplicados nas bases de dados MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov e incluíram todos os estudos publicados até março de 2022 que relatavam malformações linfáticas pediátricas tratadas com sirolimus. Entre 153 citações únicas, 19 estudos foram considerados elegíveis, com dados de tratamento relatados para 97 pacientes pediátricos. A maioria dos estudos (n=9) eram relatos de casos. A resposta clínica foi descrita em 89 pacientes, nos quais foram relatados 94 eventos adversos leves a moderados. O esquema de tratamento administrado com mais frequência foi sirolimo oral 0,8 mg/m2 duas vezes ao dia, com o objetivo de atingir uma concentração sanguínea de 10-15 ng/mL. Os autores concluíram que apesar dos resultados promissores para o tratamento com sirolimo na malformação linfática, a eficácia e o perfil de segurança permanecem incertos devido à falta de estudos de alta qualidade.

Uma outra revisão sistemática, publicada em 2018, incluiu 20 estudos, incluindo 71 pacientes [5]. A maioria dos estudos eram séries de casos ou relatos de casos, retrospectivos. Não foi localizado nenhum ensaio clínico randomizado. Quarenta e cinco pacientes tiveram malformações linfáticas, oito pacientes malformações venolinfáticas e 19 pacientes malformações capilar-linfático-venosas. Todos os pacientes tinham malformações extensas, a idade dos pacientes variava de recém-nascidos a 64 anos; no entanto, a maioria dos pacientes eram crianças. Todos os pacientes foram tratados antes do uso do medicamento, sem sucesso. Houve uma grande heterogeneidade na dose do sirolimo, na duração do uso, no monitoramento do tratamento e na definição de sucesso terapêutico. Alguma resposta (remissão parcial) foi relatada em 60 pacientes dos 63 em que esse desfecho foi reportado. Três pacientes tiveram uma doença progressiva e o desfecho de oito pacientes não foi relatado. Os efeitos adversos mais comuns foram hiperlipidemia e neutropenia.

Uma terceira revisão sistemática encontrou achados semelhantes [6]. Foram incluídos 73 artigos: 2 estudos randomizados controlados (ambos de sirolimo tópico), 2 estudos prospectivos não randomizados (um deles de sirolimo tópico e outro de sirolimo oral) e 69 relatos de casos retrospectivos e séries de casos. No total, 373 pacientes foram incluídos. O sirolimo foi administrado topicamente em 56 pacientes e por via oral em 317 pacientes. O sirolimo foi altamente eficaz no tratamento de tumores vasculares associados ao fenômeno de Kasabach-Merritt (95,5% dos pacientes melhoraram clinicamente e 93% tiveram normalização

da coagulopatia), malformações venosas (redução de tamanho foi observada em 88,9% dos pacientes) e malformações linfáticas (melhora clínica em 94,9% dos pacientes). Os resultados do sirolimo tópico foram conflitantes. As malformações arteriovenosas não melhoraram com o sirolimo. Especificamente sobre este tipo de malformação, os autores localizaram somente uma série de casos que incluiu quatro pacientes com este tipo de malformação e nenhum deles apresentou benefício com o tratamento [7]. Os autores concluíram que evidências de baixo nível sugerem que o sirolimo pode melhorar o prognóstico de anomalias vasculares, principalmente tumores vasculares associados a coagulopatia com risco de vida e malformações venosas e linfáticas.

Posteriormente a estas revisões sistemáticas, um estudo prospectivo multicêntrico, de fase II, incluiu 126 pacientes pediátricos (0 a 14 anos) com anomalias vasculares complicadas (AVs) [8]. O desfecho primário foi a resposta, que foi medida usando ressonância magnética volumétrica sequencial. Os desfechos secundários foram o escore de gravidade da doença e a qualidade de vida. Dos 126 pacientes incluídos, 98 (77,8%) apresentaram resposta objetiva, com uma redução ?20% no volume da lesão. Em comparação com aqueles com malformações arteriovenosas, as taxas de resposta foram maiores (>80%) para pacientes com malformações linfáticas comuns, malformações venosas, hemangioendotelioma kaposiforme e malformações combinadas com um componente venoso ou linfático proeminente (P<0,05). Melhorias na pontuação de gravidade da doença e na qualidade de vida foram obtidas em 83,3% e 79,4% dos pacientes, respectivamente. O evento adverso mais comum foi mucosite em 47 pacientes. Eventos adversos mais sérios incluíram pneumonite reversível de grau 4 em 3 pacientes e infecção respiratória superior de grau 4 em 1 paciente.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
SIROLIMO	1 MG DRG CT BL25 AL PLAS TRANS X 60		R$ 2.056,53	R$ 51.413,25

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS 17%. O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O sirolimo é produzido pela indústria farmacêutica Pfizer em drágeas de 1 e 2 mg. De acordo com consulta à tabela CMED em janeiro de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Um estudo de avaliação econômica foi realizado para avaliar a custo-utilidade do sirolimo como um tratamento para malformações vasculares da perspectiva do sistema de saúde australiano [9]. Em um horizonte de tempo de um ano, o tratamento com sirolimus foi associado a um aumento de gastos de AU$ 2.832,80 e um ganho de 0,08 anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) quando comparado ao tratamento de suporte, resultando em uma relação custo-efetividade incremental de AU$ 35.410/QALY. Pela maioria das métricas, o sirolimo seria considerado um tratamento custo-efetivo para malformações vasculares naquele sistema.

Não encontramos avaliações de agência nacional (CONITEC) ou agências internacionais

(NICE, CADTH) acerca deste tema.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: resposta terapêutica (diminuição da lesão) em cerca de 80% a 90% dos pacientes.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: SIROLIMO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O uso de sirolimo para tratamento de malformações vasculares venosas tem resposta terapêutica (diminuição da lesão) em cerca de 80% a 90% dos pacientes. Ainda que boa parte da evidência científica que suporte este uso advenha de estudos observacionais, com números pequenos de indivíduos, sujeitos a diversos possíveis vieses metodológicos inerentes ao desenho experimental, existe um estudo prospectivo multicêntrico, de fase II com resultados muito semelhantes (confirmando estes achados anteriores). Ainda não estão disponíveis ensaios clínicos randomizados, com grupo comparador demonstrando este mesmo benefício.
Ainda, em relação ao custo, há uma análise econômica publicada (na perspectiva do sistema de saúde australiano) demonstrando que provavelmente o sirolimo é custo-efetivo neste contexto.
Diante do exposto acima, nos posicionamos de maneira favorável ao tratamento do paciente por seis meses - com reavaliação após este período. Recomendamos que a continuidade do tratamento seja condicionada a demonstração objetiva (por exames de imagem) do benefício observado nos estudos aqui citados (diminuição de pelo menos 20% da lesão).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Cooke-Barber J, Kreimer S, Patel M, Dasgupta R, Jeng M. Venous malformations. Semin Pediatr Surg. 2020 Oct;29(5):150976.

2. BRASIL. Ministério da Saúde. CONITEC. Ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose. Relatório Nº 539, julho/2020. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_539_Sirolimo_Linfangioleiomiomatose_Final_2020.pdf .

3. Oliveira NI, Harada KM, Spinelli GA, Park SI, Sampaio ELM, Felipe CR, et al. Eficácia, tolerabilidade e segurança do uso do sirolimo após o transplante renal. J Bras Nefrol. 2009;31(4):258–68

4. Saibene AM, Rosso C, Felisati G, Pignataro L, Schindler A, Ghilardi G, Colletti G,

Gaffuri M, Mozzanica F. Sirolimus treatment for paediatric head and neck lymphatic malformations: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023 Aug;280(8):3529-3540.

5. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. Lymphat Res Biol. 2018 Aug;16(4):330-339.

6. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, Costa J, Ferreira J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. J Vasc Surg. 2020 Jan;71(1):318-327.

7. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. Eur J Pediatr Surg 2017;27:86-90.

8. Ji Y, Chen S, Yang K, Zhou J, Zhang X, Jiang X, Xu X, Lu G, Qiu L, Kong F, Zhang Y. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. J Vasc Surg. 2021 Nov;74(5):1673-1681.e3.

9. Li GX, Sebaratnam DF. Cost-utility of sirolimus in the treatment of vascular malformations. Australas J Dermatol. 2024 Dec;65(8):e259-e262.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos (o último datado de setembro de 2024) informando o diagnóstico de malformação venosa em hemiface inferior esquerda, incluindo planos profundos. Já foi tratado com propranolol, embolização por cateterismo (novembro de 2022) e alcoolização percutânea (janeiro de 2023), sem resposta adequada (sendo considerado refratário a estas modalidades terapêuticas). Segue em acompanhamento no ambulatório de cirurgia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com aumento da lesão e risco de deformidade e sangramento. Neste contexto, foi indicado o uso do medicamento sirolimo que o paciente obteve por tutela antecipada. Iniciou com uso da dose de 1 mg, de 12/12 horas, porém está descrito em laudo médico (datado de setembro de 2023) que obteve resposta parcial e nível sérico inferior ao terapêutico. Pleiteia, então, tratamento com o medicamento na dose de 2 mg, de 12/12 horas.
Malformações vasculares venosas são um subconjunto de malformações vasculares caracterizadas por anormalidades estruturais no sistema venoso. Essas anomalias podem ser congênitas e são tipicamente classificadas como malformações vasculares de baixo fluxo. Os tipos mais comuns de anomalias vasculares venosas incluem malformações venosas e anomalias venosas do desenvolvimento (DVAs). Elas são o tipo mais prevalente de malformação vascular, com uma prevalência de aproximadamente 1% na população em geral. Essas malformações são compostas de veias anormalmente formadas, levando a canais venosos dilatados [1].
As anomalias vasculares venosas são frequentemente tratadas de forma conservadora,

especialmente quando assintomáticas. No entanto, os casos sintomáticos podem exigir intervenção, que pode incluir escleroterapia, ressecção cirúrgica ou terapias médicas direcionadas, como inibidores de mTOR, dependendo do tipo específico e da localização [1].