Nota Técnica 351743

Data de conclusão: 22/05/2025 11:46:35

Paciente

Idade: 2 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 351743

CID: Q87.2 - Síndromes com malformações congênitas afetando predominantemente os membros

Diagnóstico: Síndromes com malformações congênitas afetando predominantemente os membros

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 0,25 mg duas vezes ao dia; a dose de 0,25 mg deve ser preparada triturando e misturando 1 drágea de 1 mg de sirolimo em 10 ml de água - administrar, via oral, 2,5 ml da suspensão preparada (equivalente a 0,25 mg de sirolimo) a cada 12 horas.

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) e uso de anticoagulantes.

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 se liga à proteína FKBP12 (FK binding protein), formando um complexo fármaco-proteína que inibe uma proteína citoplasmática chamada mTOR (mamalian target of rapamycin) que está envolvida na via de sinalização intracelular e coordena processos de crescimento, metabolismo, proliferação celular, autofagia e angiogênese. (13).
Em um estudo observacional retrospectivo e prosprectivo de 29 pacientes (idades entre 0 e 30 anos, mediana de 8 anos) com malformações capilares, linfáticas e venosas (incluindo SKT), o sirolimo melhorou a qualidade de vida em 93% dos pacientes em pelo menos um aspecto de qualidade de vida, através de um instrumento que a avalia pelos sintomas da doença e de forma retrospectiva. Melhora radiológica foi reportada em 31% dos pacientes e melhora parcial das lesões de pele em 71%. Dos 15 indivíduos que apresentavam complicações hemorrágicas, houve resolução em 13 (14). Outro estudo prospectivo de fase 2 recrutou 19 pacientes (idades entre 3 e 64 anos, mediana de 15 anos) com malformações linfáticas e venosas de baixo fluxo para administração de sirolimo. Após 12 meses de seguimento, 16 pacientes estavam disponíveis para avaliação e todos apresentaram uma melhora dos sintomas e da qualidade de vida (15). Já em um estudo que incluiu 31 pacientes pediátricos e 101 adultos (idades entre 3 meses e 73 anos, mediana de 30 anos), a análise interina demonstrou melhora em 85% dos pacientes em dois anos, porém apenas entre 61 pacientes que completaram 24 meses (16). Adicionalmente, uma série de 12 casos em que foi usado sirolimo em baixas doses demonstrou eficácia (melhora dos sintomas em 11 pacientes) e menor incidência de eventos adversos graves, embora distúrbios menstruais tenham sido observados em pacientes jovens do sexo feminino (17).
O sirolimo provoca imunossupressão, com aumenta do risco de infecção e maior susceptibilidade ao desenvolvimento de câncer (18).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
SIROLIMO	1 MG DRG CT BL12 AL PLAS TRANS X 60		R$ 2.044,14	R$ 24.529,68

* 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 setembro de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Não encontramos estudos de custo efetividade para o uso de sirolimo em malformações vasculares. Da mesma forma, não foram localizadas avaliações de agência nacional (CONITEC) ou agências internacionais (NICE, CADTH) acerca deste tema.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida e facilitação de intervenções cirúrgicas (evidência limitada).

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

Conclusão

Tecnologia: SIROLIMO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de sirolimo para tratamento de malformações vasculares, incluindo Klippel-Trenaunay é embasado em estudos observacionais, com número pequenos de indivíduos, com alta heterogeneidade em relação à dose utilizada, muitas vezes com desfechos substitutos e compostos, sujeitos a diversos possíveis vieses metodológicos inerentes ao seu desenho experimental. Existe alerta de agência internacional (Food and Drug Administration, FDA) para o risco de aumento de infecções e predisposição a neoplasias. Dessa forma, há incerteza do benefício deste tratamento, bem como da segurança do uso deste medicamento no cenário clínico em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. https://medlineplus.gov/genetics/condition/klippel-trenaunay-syndrome/

2. Oduber, C. E. U., van der Horst, C. M. A. M. & Hennekam, R. C. M. Klippel-Trenaunay syndrome: diagnostic criteria and hypothesis on etiology. Ann. Plast. Surg. 60, 217–223 (2008).

3. Jacob, A. G. et al. Klippel-Trénaunay syndrome: spectrum and management. Mayo Clin. Proc. 73, 28–36 (1998).

4. Li, J., Lv, G., Han, Z. & Xin, X. Total knee arthroplasty in patients with Klippel Trenaunay syndrome and knee osteoarthritis: A case report and a literature review. Medicine 103, e37000 (2024).

5. Capraro, P. A., Fisher, J., Hammond, D. C. & Grossman, J. A. Klippel-Trenaunay syndrome. Plast. Reconstr. Surg. 109, 2052–60; quiz 2061–2 (2002).

6. Gloviczki, P. et al. Klippel-Trenaunay syndrome: the risks and benefits of vascular interventions. Surgery 110, 469–479 (1991).

7. DeMaio, A., New, C. & Bergmann, S. Medical Treatment of Vascular Anomalies. Dermatol. Clin. 40, 461–471 (2022).

8. Léauté-Labrèze, C. Medical management of vascular anomalies of the head and neck. J. Oral Pathol. Med. 51, 837–843 (2022).

9. Randrianarisoa, E. et al. Management of disseminated intravascular coagulopathy with direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in Klippel-Trénaunay syndrome. Blood Coagul. Fibrinolysis 24, 766–770 (2013).

10. Noel, A. A. et al. Surgical treatment of venous malformations in Klippel-Trénaunay syndrome. J. Vasc. Surg. 32, 840–847 (2000).

11. Frasier, K., Giangola, G., Rosen, R. & Ginat, D. T. Endovascular radiofrequency ablation: a novel treatment of venous insufficiency in Klippel-Trenaunay patients. J. Vasc. Surg. 47, 1339–1345 (2008).

12. Terlecki, P. et al. Klippel-Trenaunay Syndrome: Employment of a New Endovascular Treatment Technique-Mechanochemical Ablation Using the Flebogrif System. J. Clin. Med. Res. 11, (2022).

13. Hardinger K & Brennan DC. Pharmacology of mammalian (mechanistic) target of rapamycin (mTOR) inhibi. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on Sep 24, 2024)

14. Engel, E. R. et al. Response to sirolimus in capillary lymphatic venous malformations and associated syndromes: Impact on symptomatology, quality of life, and radiographic response. Pediatr. Blood Cancer 70, e30215 (2023).

15. Hammer, J. et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet J. Rare Dis. 13, 191 (2018).

16. Seront, E. et al. Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations. JCI Insight 8, (2023).

17. Harbers, V. E. M. et al. Patients with Congenital Low-Flow Vascular Malformation Treated with Low Dose Sirolimus. Adv. Ther. 38, 3465–3482 (2021).

18. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021083s059,021110s076lbl.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório médico(Evento 1 - OUT6), trata-se de paciente com malformação vascular extensa, envolvendo os componentes capilar, venoso e linfático do membro inferior direito, acarretando assimetria do membro afetado. Exame de ecografia com doppler em serviço especializado realizado no dia 03 de abril de 2024 apontou achados compatíveis com malformação vascular mista no membro inferior direito. Os achados são sugestivos de síndrome de Klippel-Trenaunay (SKT), com predomínio dos componentes linfático e venoso. Além disso, paciente apresenta coagulopatia, tem exame D-dímero realizado com um mês de vida com valor de 39.625 (valor de referência: até 500). Neste contexto, paciente recebeu prescrição de sirolimo, o qual seus representantes legais demandam neste processo.
A SKT é uma síndrome vascular genética rara, com uma incidência estimada de 2 a 5 casos por 100.000 indivíduos, sendo mais prevalente em homens do que em mulheres. É caracterizada por um conjunto de características clínicas, sendo as mais comuns as malformações linfáticas, malformações dos vasos sanguíneos - manifestadas pela presença de manchas na pele e varizes) e hipertrofia (aumento) de ossos e tecidos moles que costumam estar presentes desde o nascimento (1-3). O diagnóstico da SKT baseia-se na presença destas características, sendo que nem todos os pacientes apresentam todas as manifestações; exames de imagem podem auxiliar na identificação do grau de acometimento e severidade dos sintomas (4). As malformações venosas, como varizes, são comuns e podem levar a complicações como trombose venosa profunda. A hipertrofia dos membros, frequentemente afetando uma extremidade, pode causar comprometimento funcional e assimetria. O prognóstico da SKT varia de acordo com a gravidade dos sintomas e complicações (5).
O tratamento da SKT envolve uma abordagem multidisciplinar, adaptada aos sintomas e complicações individuais de cada paciente. O manejo não cirúrgico inclui o uso de roupas de compressão para controlar a insuficiência venosa e reduzir o edema (3,6). Além disso, o uso de anticoagulantes pode ser necessário para pacientes com complicações tromboembólicas (9). Intervenções cirúrgicas, incluindo a excisão de varizes e malformações venosas são consideradas quando as medidas conservadoras falham ou quando há comprometimento funcional significativo (10). Técnicas endovasculares, como ablação por radiofrequência e ablação mecanicoquímica, também têm sido empregadas para tratar a insuficiência venosa, com resultados promissores (11,12). De forma geral, o manejo da SKT requer uma abordagem multidisciplinar e consideração cuidadosa da apresentação clínica específica do paciente e das possíveis complicações.