

Nota Técnica 21096

Data de criação: 12/11/2020 09:34:18

Data de conclusão: 12/11/2020 09:42:34

Paciente

Idade:

20 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Santa Maria/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Santa Maria

Diagnóstico

Diagnóstico:

D18 Hemangioma e linfangioma de qualquer localização e I77 Outras afecções das artérias e arteríolas.

CID:

D18 - Hemangioma e linfangioma de qualquer localização

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo médico, registros hospitalares e resultado de ressonância magnética.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

OK-432 (Picibanil®)

Via de administração:

INTRALESIONAL

Posologia:

OK-432, aplicação intralesional periódica, uso contínuo enquanto apresentar resposta clínica.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Não

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não

Oncológico?

Não

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

OK-432 (Picibanil®□)

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Tratamento cirúrgico e farmacológico das complicações, incluindo terapia antiinflamatória e anti infecciosa, tópica e sistêmica.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

O medicamento não está previsto na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA, portanto, não existem genéricos e similares previstos na lista supracitada.

O OK-432 não tem registro na ANVISA, sua aquisição é regulamentada via importação conforme Resolução nº 349 publicada em 6 de fevereiro de 2009 pela ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

OK-432 (Picibanil®□)

Laboratório:

-

Marca Comercial:

Picibanil®□

Apresentação:

OK-432 (Picibanil®□ 1KE) Frasco-ampola com 2,8g de pó líofilo para injeção

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

OK-432 (Picibanil®)

Dose Diária Recomendada:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

NOTA FISCAL JUNTADA AOS AUTOS DO PROCESSO

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

OK-432 (Picibanil®)

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O OK-432 é uma mistura liofilizada de *Streptococcus pyogenes* do grupo A, tipo 3, de origem humana tratados com benzilpenicilina. O OK-432 tem ação esclerosante, mediada por anafilotoxinas e fatores quimiotáticos que causam uma reação inflamatória, ativando células do tipo “killer”, citocinas e produção de interleucinas que agem no endotélio interrompendo a progressão do linfangioma e promovendo sua cicatrização (3).

Dada a condição de doença rara do linfangioma congênito, as evidências disponíveis demonstrando os resultados da terapia com OK-432 no tratamento de linfangiomas são majoritariamente provenientes de relatos e séries de casos, publicados desde 1987. Apenas um ensaio clínico randomizado foi encontrado e está apresentado abaixo.

Em ensaio clínico randomizado, multi-institucional de fase II, em que se avaliou a eficácia e segurança do uso intralesional de OK-432 no tratamento de crianças com malformação linfática cérvico-facial. Foi realizado entre 1998 e 2004 e incluiu 27 centros pediátricos dos Estados Unidos, totalizando 151 pacientes que apresentavam pelo menos 50% de suas lesões passíveis de infusão intralesional (macroscópicas). Destes, 117 com idade entre seis meses e 18 anos foram randomizados em proporção 2:1, sendo dois terços incluídos no grupo tratamento e um terço no grupo controle. O grupo controle foi acompanhado por seis meses e, caso não apresentassem remissão espontânea do quadro, eram realocados para o grupo tratamento. Os outros 34 pacientes foram alocados em um terceiro grupo não-controlado, que incluiu aqueles

com lesões de tórax e axila, menos de seis meses de idade ou mais de dezoito anos, tratados em regime de emergência e que apresentaram recidiva ou doença residual após tratamento cirúrgico realizado em até seis meses antes do recrutamento. O tratamento consistiu na aplicação intralesional de quatro doses de OK-432, em intervalos de oito semanas. A resposta à terapia foi medida radiograficamente pela quantificação da mudança no tamanho da lesão e classificada como completa (90% -100%), substancial (60% -89%), intermediária (20% -59%) ou nenhuma (<20%). Os pacientes foram acompanhados por até dois anos após o término das quatro aplicações. Após seis meses de seguimento, 68% dos pacientes do grupo tratamento apresentaram resposta completa ou substancial, 48% com resposta completa, enquanto apenas 2 pacientes do grupo controle apresentaram remissão espontânea. Aqueles do grupo controle que não tiveram remissão foram realocados para o grupo tratamento e, após seis meses do início da terapia com OK-432, 58% deles haviam alcançado resposta completa ou parcial, sem apresentar diferença estatística em relação ao grupo arrolado como tratamento (P = 0,84). Se considerados apenas aqueles que tinham lesões macrocíticas, 94% alcançou resposta completa ou substancial após aplicação da segunda dose. No grupo não controlado observou-se resposta completa ou substancial em 68% dos indivíduos. Seis meses após a última aplicação as taxas de resposta completa e substancial foram mantidas, sendo aferidas em 66% para o grupo que passou pelo processo de randomização e 68% no grupo não-controlado. Apenas 9% dos pacientes tiveram recorrência em um tempo mediano de 2,9 anos (variando de 1,1 a 8 anos). Quanto à segurança, os principais eventos adversos foram reinternação por infecção (n = 3) e por edema (n = 3), reação obstrutiva das vias aéreas (n = 2) e hemorragia intracística (n = 1). Em análise complementar que comparou os resultados obtidos com o OK-432 nestes pacientes com os resultados de outros estudos que trataram os indivíduos com ressecção cirúrgica das lesões, o tratamento com o medicamento pleiteado mostrou associação com resultado completo ou satisfatório (Razão de Chances - RC de 3,86 IC95% 1,83 - 8,14; P < 0,001), além de associação com menores eventos adversos (RC 0,10 IC95% 0,04 - 0,22; P < 0,001) (4,5).

Uma revisão sistemática que buscou por publicações que avaliassem o uso do OK-432 no tratamento do linfangioma encontrou 10 estudos publicados entre 1966 a 2009 que recrutaram pelo menos cinco pacientes, classificaram as lesões entre macrocíticas e microcíticas e acompanharam os sujeitos por mais de um ano. Os resultados destes estudos foram classificados individualmente como excelente, quando houve regressão de pelo menos 90% das lesões, bom quando aconteceu em 50% ou mais das lesões, e ruim quando aconteceu em menos de 50%. Se considerados os casos tratados cuja lesão foi classificada como microcítica, os resultados foram excelentes em 27% dos casos, bons em 33% e ruins em 40%; já para lesão macrocítica, 88% dos resultados foram excelentes, 8% como bons e 4% como ruins. As taxas de recorrência foram de 8% no grupo cujas lesões eram microcíticas e 8% nas macrocíticas. Os resultados parecem ser persistentes após aplicação de 4 doses (6).

Foi encontrado um estudo realizado por pesquisadores brasileiros, trata-se de uma análise retrospectiva de 9 crianças com linfangioma macrocítico, tratadas com OK-432 entre 1998 e 2011 no Hospital Universitário da UNICAMP. Todas apresentaram resposta, mesmo que parcial (n = 5, 56%) após segunda aplicação intralesional do medicamento (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

As evidências de eficácia do uso do OK-432 no tratamento do linfangioma congênito (com destaque para aqueles cuja lesão é dita macrocítica), apesar de majoritariamente provenientes de relatos e séries de caso, são consistentes e corroboradas por estudo controlado de boa qualidade metodológica.

Conforme relatado pela médica assistente ao caso em tela, o paciente alcançou resposta parcial ao tratamento com OK-432 após seis aplicações realizadas ao longo de 4 anos. Recomenda-se que as próximas aplicações aconteçam com intervalo aproximado de 8 semanas e continuem até redução de pelo menos 60% das lesões, ou ausência de resposta após duas aplicações subseqüentes.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- 1 Mello-Filho Francisco V., Tone Luiz G., Kruschewsky Leonardo S.. O uso de Picibanil (OK-432) no tratamento do linfangioma de cabeça e pescoço. Rev. Bras. Otorrinolaringol. [Internet]. 2002 Aug [citado em 13 de outubro de 2020]; 68(4): 552-556.
- 2 Frieden IJ, Adams D, Levy ML, Corona R. Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) and noninvoluting congenital hemangioma (NICH) [Internet] UpToDate: Setembro de 2020, [citado em 13 de outubro de 2020].
- 3 Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? J Pediatr Surg. 1996 Apr;31(4):477-80. doi: 10.1016/s0022-3468(96)90478-9. PMID: 8801295.
- 4 Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ; OK-432 Collaborative Study Group. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. Laryngoscope. 2009 Jan;119(1):107-15. doi: 10.1002/lary.20041. PMID: 19117316.
- 5 Giguère CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, Kelley P, Georgeson K, Smith RJ. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 Oct;128(10):1137-44. doi: 10.1001/archotol.128.10.1137. PMID: 12365884.
- 6 Poldervaart, M. T., Breugem, C. C., Speleman, L., & Pasmans, S. (2009). Treatment of Lymphatic Malformations With OK-432 (Picibanil). Journal of Craniofacial Surgery, 20(4), 1159–1162. doi:10.1097/scs.0b013e3181abb249
- 7 Olímpio Hugo de Oliveira, Bustorff-Silva Joaquim, Oliveira Filho Antonio Gonçalves de, Araujo Kleber Cursino de. Cross-sectional study comparing different therapeutic modalities for cystic lymphangiomas in children. Clinics [Internet]. 2014 Aug [citado em 13 de outubro de 2020] ; 69(8): 505-508.

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora, hoje com 20 anos, apresenta laudo médico atestando diagnóstico de hemangioma sangrento e linfangioma congênito ao primeiro ano de vida, quando foi submetido à sua primeira cirurgia de ressecção das lesões localizadas na região dorsal esquerda e axila. Ao longo dos anos manteve acompanhamento junto ao Hospital Universitário de Santa Maria, apresentando infecções de repetição, requerendo uso repetido de antibioticoterapia e aumento no número e tamanho das lesões. Passou por uma segunda cirurgia para ressecção, sem melhora do quadro. Em 2015, foi encaminhado para serviço especializado em Porto Alegre, quando realizou ressonância magnética que caracterizou as lesões como infiltrativas na parede torácica e abdominal esquerda de aspecto tubular e grosseiramente nodular. Foi prescrito uso de OK-432 visando o controle das lesões e, por consequência, das repetidas infecções. Devido a impossibilidade de tratamento pela instituição, o paciente foi encaminhado para o Hospital A.C.Camargo, em São Paulo, que reiterou a prescrição de OK-432 intralesional dada a natureza progressiva da condição. Em 2016, o autor ajuizou ação para realização das aplicações de OK-432, deferida no mesmo ano, quando foram iniciadas as aplicações do medicamento. De acordo com a médica assistente houve estabilização na progressão das lesões e cicatrização significativa das vesículas superficiais; o paciente encontra-se assintomático. Até o momento foram realizadas seis aplicações (uma em 2016, uma em 2017, duas em 2018 e duas em 2019); atualmente se avalia a continuidade do tratamento.

Os hemangiomas congênitos são tumores vasculares benignos apresentados ao nascimento; quando incluem o tecido linfático são chamados de linfangiomas. Apresentam-se na forma de lesões císticas decorrentes da má-formação destes tecidos, tipicamente na cabeça, pescoço e membros. São lesões de natureza infiltrativa e característica progressiva que podem provocar graves deformidades estéticas, bem como comprometimento das vias aéreas e digestivas, a depender da profundidade e local da lesão. Apresentam episódios infecciosos recorrentes (linfangite), cujo quadro clínico característico inclui aumento da lesão, dor local e febre (1).

O tratamento inclui o manejo farmacológico das complicações infecciosas, sintomáticos e ressecção cirúrgica das lesões. Contudo, por causa de seu caráter infiltrativo, nem sempre é possível remover completamente essas lesões, favorecendo a recidiva. Atualmente estão disponíveis no mercado medicamentos de ação esclerosante aplicados na lesão de maneira adjuvante à cauterização cirúrgica, sendo o OK-432, pleiteado pela parte autora, um representante da classe (1,2).