

Nota Técnica 89811

Data de conclusão: 12/08/2022 15:25:32

Paciente

Idade: 2 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cachoeirinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 89811

CID: C49.9 - Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles, não especificados

Diagnóstico: Hemagioendotelioma Kaposiforme

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, prontuário médico e anatomopatológico corroborado por imuno-histoquímica

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: Sirolimus 1 mg, diluir 1 comprimido em 4 mL de água fervida / filtrada, administrar 0,95 mL a cada 12 horas todos os dias.

Uso contínuo? Sim

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: SIROLIMO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SIROLIMO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.537,48

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 inibidor da mTOR com propriedade imunossupressora capaz de suprimir a proliferação de linfócitos T mediada por citocinas (2). Por ser agente imunossupressor o risco de infecções oportunistas são uma preocupação, outros efeitos adversos relacionados à medicação são dislipidemia, proteinúria, piora da cicatrização de feridas além do aumento do risco de neoplasias secundárias (2). É recomendada a monitorização do nível sérico da medicação a intervalos mínimos de 7 dias.

Em estudo prospectivo com 60 crianças com diversas anomalias vasculares, tratamento com Sirolimo na dose de 0,8 mg/m² de 12/12 horas por 12 ciclos de 28 dias, com dose ajustada para se atingir um nível sérico de 10-15 ng/mL, foi avaliado como desfecho primário do estudo a eficácia após 6 meses (3). Entre estes pacientes 13 apresentavam HEK, sendo que 10 apresentavam KMS. As taxas de resposta parcial, definida como redução de 20% do tumor, resolução de disfunção orgânica e melhora de qualidade de vida em pelo menos 4 pontos de acordo com escala apropriada, foi reportada em 10/13 casos após 6 meses e em 12/13 casos após 12 meses de seguimento (3). Durante o seguimento do estudo não houve mortes relacionadas a toxicidade medicamentosa.

Outro estudo retrospectivo com 8 crianças com idades entre 2-7 meses com HEK e apresentando KMS refratários ao uso de vincristina foi avaliada a eficácia do sirolimo. Neste estudo a dose administrada foi 0,05 mg/Kg/dose a cada 12 horas, com o mesmo alvo terapêutico (nível sérico de vale de 10-15 ng/dL) (4). O critério de resposta completa foi plaquetometria > 100.000 *10³ /dL, fibrinogênio > 200 mg/dL e de 75% redução da massa tumoral. Sete pacientes apresentaram resposta completa enquanto um paciente apresentou resposta parcial. A duração do tratamento com sirolimo durante a observação do estudo variou entre 24 a 78 semanas, não foi reportada toxicidade grave (4).

Análise retrospectiva multicêntrica de 52 pacientes portadores de HEK avaliou a eficácia do uso de sirolimo com ou sem prednisolona (5). O desfecho primário era escala de sintomas definida da seguinte forma 1 = nenhum sintoma, 2 = sintomas moderados limitando atividades de vida diária, 3 = sintomas graves que limitam autocuidado mas não ameaçam a vida imediatamente, 4 = consequências com ameaça imediata a vida requerendo intervenção urgente. Este estudo incluiu pacientes com e sem KMS, foi reportado em 12 meses uma redução média aproximada de 80% no volume do tumor e redução média de 2 pontos no escore de gravidade com 96% dos casos (50/52) apresentando resposta em 6 meses (5). Neste estudo a duração mediana do tratamento foi de 18 meses.

Com base na prescrição médica e após consulta ao índice PMVG da tabela CMED em maio de 2022 foi elaborada a tabela acima com estimativa do custo anual do tratamento.

Não foram encontradas análises de custo efetividade pertinentes ao caso.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle da coagulopatia e redução do tumor.

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

Conclusão

Tecnologia: SIROLIMO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O sirolimo apresenta atividade marcante para a patologia em questão que é extremamente rara e apresentou potencial letal, sendo tratada em ambiente de terapia intensiva. Além disso, o caso em tela exauriu possibilidades terapêuticas comumente usadas para esta patologia (cirurgia, vincristina, corticoides e propranolol).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Tufted angioma, kaposiform hemangioendothelioma, and the Kasabach-Merritt phenomenon - UpToDate \[Internet\]. \[citado 23 de maio de 2022\]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/tufted-angioma-kaposiform-hemangioendothelioma-and-the-kasabach-merritt-phenomenon>](https://www.uptodate.com/contents/tufted-angioma-kaposiform-hemangioendothelioma-and-the-kasabach-merritt-phenomenon)
2. [Sirolimus \(conventional\): Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 23 de maio de 2022\]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/sirolimus-conventional-drug-information>](https://www.uptodate.com/contents/sirolimus-conventional-drug-information)
3. Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. fevereiro de 2016;137(2):e20153257.
4. Wang H, Duan Y, Gao Y, Guo X. Sirolimus for Vincristine-Resistant Kasabach-Merritt Phenomenon: Report of Eight Patients. *Pediatr Dermatol*. maio de 2017;34(3):261–5.
5. Ji Y, Chen S, Xiang B, Li K, Xu Z, Yao W, et al. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study. *Int J Cancer*. 15 de agosto de 2017;141(4):848–55.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é paciente de 4 meses de vida portadora de tumor vascular raro, Hemangioendotelioma Kaposiforme (HEK), diagnosticado com 1 mês de vida. À época, paciente foi admitida em unidade de terapia intensiva com choque hemorrágico, necessitando de medidas de ressuscitação agressivas. Após abordagem cirúrgica e intervenções médicas necessárias, clinicamente seu quadro clínico ficou caracterizado por tumoração intra-abdominal e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Posteriormente, ficou caracterizado por exame anatomopatológico que se trata de um Hemangioendotelioma Kaposiforme. Após tentativas terapêuticas com vincristina, propranolol e corticoides, o quadro clínico manteve-se inalterado, sendo iniciado o inibidor da rapamicina, sirolimo, com reversão da coagulopatia deflagrada e resposta clínica seguida de alta da UTI.

O HEK é um tumor vascular extremamente raro de incidência estimada em 0,7 casos por 100.000 crianças/ano. Aproximadamente metade dos casos apresenta este diagnóstico ao nascer e os demais casos ainda no período neonatal (primeiro mês de vida), sendo raros os

diagnósticos após o primeiro ano (1). Comumente este tumor afeta a pele e tecido subcutâneo, entre os sítios extracutâneos mais acometidos estão o retroperitônio (mais comum), músculos, ossos e cavidade torácica (1). Até 70% dos casos desenvolvem CIVD deflagrada pelo tumor, também denominado de fenômeno de Kasabach-Merrit (KMS). Este quadro ameaçador a vida de coagulopatia deflagrada pelo tumor caracteriza-se pela ativação da 'cascata' de coagulação com consumo dos seus elementos (plaquetas, fibrinogênio e demais fatores) de maneira que há de maneira concomitante e paradoxal a formação de coágulos e um elevado risco de sangramento (1).

Entre as modalidades terapêuticas que são consideradas para esta patologia estão a observação clínica (entre assintomáticos, sem acometimento de órgãos vitais), ressecção cirúrgica (quando o tumor for ressecável) ou terapia medicamentosa (quando a ressecção não for possível) (1). Recomenda-se em primeira linha tratamento com corticoides além de aspirina em dose 'antiplaquetária' sendo outras alternativas o uso de vincristina, sirolimo, propranolol, interferon e ticlopidina. O prognóstico da doença é variável, com índices de mortalidade de 12-24% entre pacientes com CIVD/KMS. Entre 5 casos de HEK assintomáticos acompanhados por longo período 2 apresentaram remissão espontânea dentro de 2 anos de seguimento.