

Ampliação de uso do sirolimo para
tratamento de indivíduos adultos com
linfangioleiomiomatose

Nº 539
Julho/2020



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose

Brasília – DF
2020

2020 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CMATS

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –
CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Thales Brendon Castano Silva

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges

Revisão

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Luís Meffe Andreoli

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	23
Figura 2. Evolução temporal de eventos adversos e eventos adversos graves durante 2 anos de tratamento com sirolimo no estudo.	35
Figura 3. Tipo e frequência de eventos adversos* verificados no estudo conduzido por Takada et al., 2016.	37
Figura 4. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane.	40
Figura 5. PERFIL DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA SIROLIMO.	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. CONSIDERAÇÕES SOBRE OS ESTUDOS APRESENTADOS.	24
Quadro 2. CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.	41
Quadro 3. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ESTUDOS para a avaliação da eficácia e segurança do sirolimo no tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM).	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico)	18
Tabela 2. Termos utilizados na estratégia de busca.	19
Tabela 3. ESTUDOS INCLUIDOS PELO DEMANDANTE NO DOSSIÊ.	20
Tabela 4. Classificação da qualidade das evidências, considerando os estudos incluídos na revisão da literatura.	21
Tabela 5 - bases de dados e estratégia de busca secretaria-executiva da conitec.	21
Tabela 6. RESULTADOS REPORTADOS POR McCormack et al., 2011.	31
Tabela 7. RESULTADOS REPORTADOS POR MCCORMACK ET AL., 2011.	33
Tabela 8. Detalhamento da escala de NewCastle.	40
Tabela 9. Escala visual analógica EuroQOL empregada como instrumento para a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde no ensaio clínico conduzido por McCormack et al., 2011 (estudo denominado MILES).	43
Tabela 10. Tipo e frequência dos eventos adversos observados pelo ensaio clínico desenvolvido por McCormack et al., 2011.	43
Tabela 11. Posologia, preço unitário e custo de tratamento individual da linfangioleiomiomatose (LAM) com sirolimo 2mg/dia.	44
Tabela 12. Custo anual de acompanhamento dos pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) tratados com sirolimo e cuidado conservador.	44
Tabela 13. Custo dos eventos adversos.	45
Tabela 14. Resultado da análise de custo-efetividade incremental do sirolimo versus cuidado conservador no tratamento da lam.	45
Tabela 15. Análise de sensibilidade univariada: variação da dose diária do sirolimo.	46
Tabela 16. Análise de sensibilidade univariada: Variação nos custos dos eventos adversos.	46
Tabela 17. Paciente com linfangioleiomiomatose (LAM) elegíveis ao tratamento com sirolimo.	48
Tabela 18. Quantidade sirolimo 2 mg para atender a todos os pacientes do período.	49

Tabela 19. Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do sirolimo 2mg no SUS no SUS para tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM), na perspectiva do SUS.	50
Tabela 20. PERFIL DOS PARTICIPANTES CONSULTA PÚBLICA SIROLIMO.....	56
Tabela 21. TEMAS CITADOS NAS CONTRIBUIÇÕES.....	57

SUMÁRIO EXECUTIVO

1.	CONTEXTO	4
2.	APRESENTAÇÃO	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	10
4.2	Diagnóstico	11
4.3	Tratamento	15
5.	A TECNOLOGIA	16
5.1	Descrição	16
5.2	Ficha técnica	16
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	18
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	18
6.2	Evidência apresentada pela Secretaria Executiva da Conitec	21
6.3	Evidência considerada por ambas as buscas	23
6.4	Características dos estudos incluídos no relatório	25
	OS ESTUDOS SELECIONADOS ENCONTRAM-SE DESCRITOS AO LONGO DO TEXTO E SUAS CARACTERÍSTICAS GERAIS ENCONTRAM-SE DESTACADAS NO QUADRO ANEXO PARA FACILITAR AS OBSERVAÇÕES (ANEXO 1).....	25
6.5	Resultados dos estudos separados por desfechos analisados	31
6.6	Limitações dos estudos selecionados	38
6.7	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	39
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	41
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	48
9.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	50
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	51
11.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	51
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	53
13.	CONSULTA PÚBLICA	53
13.1	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	54
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	59
15.	DECISÃO	60
16.	REFERÊNCIAS	61
	ANEXO 1.....	63

1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde (MS), assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foram publicados o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec,

bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

O presente relatório se refere à análise das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose (LAM) e análise crítica da proposta de ampliação de uso do sirolimo, apresentada em 21 de outubro de 2019, pelo LABORATORIOS PFIZER LTDA.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sirolimo

Indicação: Tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose (LAM).

Demandante: LABORATORIOS PFIZER LTDA.

Introdução: A LAM é uma doença sistêmica rara que está associada à proliferação das células musculares atípicas, podendo causar obstrução de vias aéreas e de vasos sanguíneos nos pulmões e, com o tempo, dificuldade de oxigenação adequada do organismo. Há dois tipos de LAM: a LAM esporádica (S-LAM, não hereditária) e a LAM associada à esclerose tuberosa (TSC-LAM, hereditária). Acomete principalmente mulheres em idade fértil, com uma prevalência de cerca de 3 a 5 mulheres a cada 1 milhão. A causa da LAM está associada à ativação inadequada da sinalização alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR -Mammalian Target of Rapamycin), que regula o crescimento celular e linfangiogênese. O tratamento se baseia no acompanhamento e tratamento das complicações e do acometimento pulmonar. O medicamento sirolimo, indicado para o tratamento de indivíduos com LAM, é um imunossupressor que inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos além de se ligar a uma proteína chamada mTOR, inibindo sua atividade, e assim suprimindo a proliferação de células.

Pergunta: Sirolimo é mais eficaz, seguro ou custo-efetivo para o tratamento de indivíduos com LAM quando comparado às opções já disponíveis no SUS?

Evidências científicas: A evidência que subsidia o uso do sirolimo para tratamento de indivíduos com LAM se baseia em três estudos de coorte, quatro ensaios clínicos e uma sub-análise de dados. Todos os estudos foram considerados como de baixa qualidade metodológica e alto risco de viés. Os estudos reportaram os resultados dos desfechos com diferentes formas e unidades de medidas, dificultando a interpretação, sumarização e análise. Seis estudos reportaram que as alterações do volume expiratório forçado em 1s (VEF₁) foram menores nos pacientes durante o uso do sirolimo, em comparação com placebo ou antes do uso. Após 12 meses de tratamento com sirolimo foi observado melhora no VEF₁, enquanto nos pacientes sem uso houve redução significativa de VEF₁. Em relação à capacidade vital forçada, quatro estudos reportaram melhora nos valores de pacientes que utilizaram sirolimo ($p \leq 0,001$). O desfecho qualidade de vida foi reportado por três estudos, houve melhora da qualidade de vida dos pacientes utilizando sirolimo em dois estudos ($p < 0,05$) e outro estudo não observou diferenças estatisticamente



significantes entre os grupos ao longo de 2 anos. Dos cinco estudos que reportaram dados sobre fator de crescimento endotelial vascular D, quatro observaram redução significativa dos valores durante o tratamento com sirolimo ($p < 0,05$). Nos desfechos capacidade residual funcional, capacidade vital, volume residual e capacidade pulmonar total não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre sirolimo e placebo ($p > 0,05$). As categorias mais frequentes de eventos adversos foram eventos gastrointestinais, infecciosos, pulmonares ou do trato respiratório superior, dermatológico e neurológico.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU) do uso de sirolimo em comparação ao cuidado conservador no tratamento de pacientes com LAM, a análise resultou em incremento de custo de R\$ 5.643,12 e ganho de 0,0985 anos de vida ajustados à qualidade, resultando em uma RCEI de R\$ 57.290,55 por QALY ganho. A ACU apresenta incertezas, especialmente com relação ao delineamento do modelo e utilização de valores de utilidades extraídas de um estudo que avaliou um subgrupo específico de pacientes com LAM.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário resultou em orçamento incremental que variou de R\$ 896,2 mil no primeiro ano da incorporação a R\$ 1,22 milhão no quinto ano. No acumulado de cinco anos, o impacto orçamentário incremental estimado foi de aproximadamente de R\$ 5,3 milhões. A análise está subestimada devido às premissas adotadas para estimar a população.

Experiência internacional: Não foram encontradas avaliações do sirolimo para tratamento de LAM nos seguintes órgãos: NICE (National Institute for Clinical Excellence and Health – Reino Unido), SMC (Scottish Medicines Consortium – Escócia) e PBS (The Pharmaceutical Benefits Scheme – Austrália).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram identificados medicamentos potenciais para o tratamento da linfangioleiomatose (LAM).

Recomendação preliminar: A Conitec, em sua 86ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de março de 2020, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso, no SUS, do sirolimo para tratamento de indivíduos com LAM.

Consulta Pública: Foram recebidas 1923 contribuições, 18 pelo formulário Técnico-científico e 1905 pelo formulário de Experiência e Opinião, sendo 1902 (99%) concordantes com a recomendação preliminar. O tema mais citado nas contribuições diz respeito a falta de



alternativa terapêutica para tratamento de LAM. Muitas contribuições abordaram a melhora na qualidade de vida dos pacientes, a possibilidade de estabilização da LAM, melhora da função pulmonar e as dificuldades de acesso ao medicamento devido ao alto custo.

Recomendação final: Foram discutidas e consideradas pelo plenário da Conitec a necessidade de incorporação ao SUS de tratamento medicamentoso com ação direta na doença, os benefícios clínicos do sirolimo na LAM, como diminuição da progressão da doença e as dificuldades de acesso devido ao alto custo do medicamento. Portanto, os presentes na 88ª reunião ordinária da Conitec, no dia 08 de julho de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com LAM no Sistema Único de Saúde.

Decisão: Ampliar o uso do sirolimo para o tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose (LAM), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Protocolo do Ministério da Saúde, conforme Portaria nº 24, publicada no Diário Oficial da União nº 149, seção 1, página 91, em 5 de agosto de 2020.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A LAM é uma doença neoplásica sistêmica rara, de etiologia desconhecida, que afeta principalmente mulheres jovens, geralmente entre a puberdade e a menopausa, ocorrendo esporadicamente ou como parte do complexo de esclerose tuberosa. A LAM é geralmente agressiva por natureza e resulta em insuficiência respiratória. É caracterizada por uma proliferação anormal de células do músculo liso imaturo (células LAM) que crescem de maneira aberrante nas vias aéreas, espaço parenquimatoso dos pulmões e vasos sanguíneos, determinando o aparecimento de lesões císticas pulmonares. Essa exacerbação celular pode obstruir os bronquíolos, levando a uma obstrução pulmonar, retenção de ar durante a expiração principalmente (air trapping), lesões quísticas e pneumotórax (1).

Há dois tipos de LAM: a LAM esporádica (S-LAM, não hereditária) e a LAM associada ao complexo de esclerose tuberosa (TSC-LAM, hereditária), que pode eventualmente atingir indivíduos do sexo masculino.

A LAM ocorre com maior frequência em pacientes com complexo esclerose tuberosa (TSC), um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no TSC1 ou TSC2 e caracterizados por retardo mental, autismo, convulsões e lesões hamartomatosas no cérebro, coração, pele, rim, olhos, pulmões e fígado. A forma não herdada de LAM, denominada LAM esporádica, é causada por mutações somáticas do gene TSC2 e estima-se tenha prevalência de aproximadamente 3,3 a 7,7 por 1.000.000 de mulheres(2).

Os genes TSC1 e TSC2 codificam duas proteínas, hamartina e tuberina, que juntas inibem o alvo mecanicista da via de sinalização da rapamicina (mTOR), um importante regulador do crescimento, proliferação e sobrevivência celular (3). Dessa forma, acredita-se que a deficiência de tuberina e hamartina e a consequente desregulação na via de sinalização mTOR é a causa da proliferação anormal das células LAM.

Ainda relacionada à proteína mTOR, é importante destacar a existência de dois complexos principais envolvidos na sensibilidade ou não à rapamicina: o complexo mTOR-raptor ou mTORC1 (sensível aos inibidores de mTOR, como o sirolimo) e o complexo mTOR-ricor ou mTORC2 (não sensível aos inibidores de mTOR).



A doença é caracterizada por destruição pulmonar cística e doença extrapulmonar composta por angiomiolipomas e tumores linfáticos, como por exemplo, linfangioleiomiomas e derrames quilosos. Histologicamente, as lesões pulmonares consistem em células musculares lisas atípicas (células LAM) nas paredes dos cistos e ao longo dos vasos sanguíneos, sistema linfático e bronquíolos, levando ao estreitamento das vias aéreas e obstrução do ar, lesões pulmonares quísticas e quistos contendo fluido linfático, espessamento das paredes vasculares, rompimento linfático e oclusão venosa.

Outros marcadores muito importantes e relacionados à fisiopatologia da doença são o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-D) e a função do estrogênio. O VEGF-D encontra-se elevado em pacientes com LAM, principalmente nos com acometimento do sistema linfático, é o fator de crescimento linfangiogênico considerado como um gatilho diagnóstico, além de ser um marcador de envolvimento linfático.

A LAM apresenta variadas manifestações clínicas e taxa de progressão, fatores prognósticos e diagnóstico pouco conhecidos, o que resulta em desinformação para os pacientes que acabam recebendo informações conflitantes.

4.2 Diagnóstico

Quase todos os casos de LAM são diagnosticados em mulheres durante o período reprodutivo, com poucos casos se desenvolvendo antes da puberdade ou após a menopausa, sugerindo um papel dos hormônios sexuais femininos na patogênese da doença (4).

Não raramente, as pacientes recebem outros diagnósticos, uma vez que muitos sintomas são semelhantes aos de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e bronquite. (4).

Deve-se suspeitar de LAM em mulheres na idade reprodutiva que apresentem dispneia progressiva, pneumotorax recorrente ou derrame pleural quiloso. Na investigação diagnóstica, o teste da função pulmonar é o método mais simples para testar o acometimento pulmonar, ao demonstrar evidências de obstrução ao fluxo de ar e/ou capacidade de difusão prejudicada; a tomografia computadorizada do tórax e do abdômen devem ser realizadas para detectar a presença de cistos pulmonares e anormalidades abdomino-pélvicas, como linfangioleiomiomas (4).



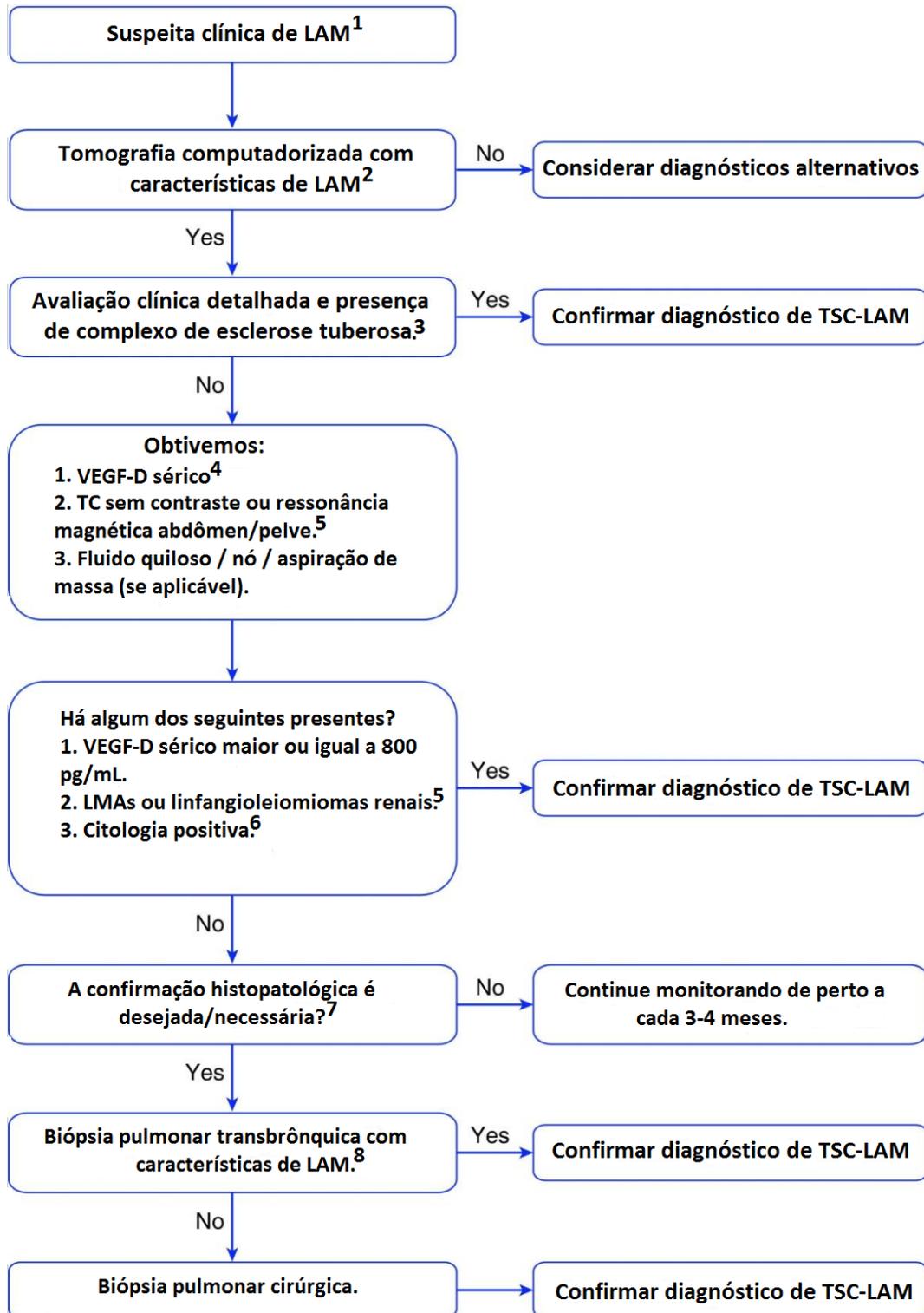
Segundo as orientações da European Respiratory Society (ERS) para diagnosticar-se a LAM é necessário dispor de:

- um exame de tomografia computadorizada (TC) que mostre cistos no pulmão, e
- outra evidência, por ex., esclerose tuberosa, tumor renal, quilotórax (5).

Nível sérico elevado de uma proteína chamada fator de crescimento endotelial vascular D (VEGF-D) também pode ajudar a diagnosticar LAM. Em casos muito raros, quando não for possível fazer um diagnóstico a partir de uma combinação dos critérios acima referidos, pode ser necessário realizar biópsia pulmonar.

O diagnóstico diferencial da LAM inclui histiocitose das células de Langerhans, síndrome de Birt-Hogg-Dubé, bronquiolite folicular, doença da cadeia leve, síndrome de Sjogren, alveolite alérgica, bronquiectasia, síndrome de Meunier-Kuhn, enfisema, sarcoidose, pneumoconiose e processos infecciosos pulmonares crônicos. Em geral, a maioria dessas condições pode ser facilmente excluída com base em achados clínicos, histopatológicos e radiológicos(5).

Segundo a American Thoracic Society (6) e Japanese Respiratory Society o diagnóstico de LAM deve ser estabelecido em uma abordagem algorítmica que progride do método menos ao mais invasivo, necessários para confirmar o diagnóstico de LAM, como demonstrado na figura adaptada abaixo:



Fonte: Adaptado das Diretrizes de LAM da American Thoracic Society.



Algoritmo proposto para o diagnóstico de LAM em um paciente com história clínica compatível. O algoritmo é projetado como uma abordagem passo a passo, menos invasiva, para confirmar o diagnóstico de LAM. Modificações com base no julgamento clínico são frequentemente necessárias e as decisões de diagnóstico devem ser individualizadas. LMA = angiomiolipoma; TC = tomografia computadorizada; TFP = testes de função pulmonar; TSC = complexo de esclerose tuberosa; VEGF-D = fator de crescimento endotelial vascular-D.

1 Suspeita de LAM clinicamente em pacientes jovens de meia-idade do sexo feminino com dispnéia em piora e / ou pneumotórax / quilotórax. A maioria dos pacientes com LAM terá um defeito obstrutivo nas TFP. Alguns pacientes, especialmente no início do curso da doença, podem ser assintomáticos e apresentar TFP normais.

2 Características da LAM na TCAR incluem a presença de cistos múltiplos, bilaterais, redondos, bem definidos, relativamente uniformes e de paredes finas em uma distribuição difusa. O parênquima pulmonar interveniente geralmente parece normal na TCAR. Outras características associadas que podem ser observadas na TCAR em alguns pacientes com LAM incluem a presença de: derrame pleural quiloso, pneumotórax, opacidade em vidro fosco sugestivo de congestão quilosa ou múltiplos nódulos minúsculos característicos da hiperplasia multifocal micronodular de pneumócitos (em pacientes com TSC- LAM).

3 O encaminhamento para um centro de TSC deve ser considerado se houver incerteza quanto ao diagnóstico de TSC. As características sugestivas de TSC incluem a presença de qualquer um dos seguintes: fibromas subungueais, angiofibromas faciais, máculas hipomelanóticas, lesões de confete, manchas de Shagreen, história familiar positiva de TSC, história de convulsões ou comprometimento cognitivo ou presença de displasias corticais, nódulos subependimários, e / ou astrocitomas subependimários de células gigantes na imagem cerebral. A imagem cerebral de rotina não é indicada se a suspeita clínica de TSC for baixa. Critérios diagnósticos detalhados para o TSC estabelecer um diagnóstico definitivo foram publicados.

4 Atualmente, o VEGF-D sérico está disponível nos Estados Unidos como um teste certificado pela College of American Pathologists / Clinical Clinical Improvement Act apenas através do Translational Trials Laboratory no Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Instruções detalhadas para a coleta, manuseio e transporte adequados das amostras de VEGF-D estão disponíveis no site do laboratório: www.cincinnatichildrens.org/ttdsl.

5 O diagnóstico de LMA geralmente pode ser feito radiograficamente com base na presença de gordura nos tumores. O uso rotineiro de contraste não é necessário ou recomendado para o diagnóstico de LMA. O contraste é útil para definir a carga aneurismática e outras características vasculares do tumor, como para avaliação do potencial de hemorragia ou planejamento para embolização. Da mesma forma, os linfangioleiomiomas podem ser tipicamente diagnosticados com base na aparência radiográfica característica.

6 A sensibilidade da análise citológica do líquido pleural para o diagnóstico de LAM requer investigação adicional e pode estar disponível apenas em centros selecionados. Na maioria dos pacientes com derrame piloso, o diagnóstico de LAM pode ser estabelecido com base no VEGF-D sérico elevado.

7 A decisão de obter confirmação tecidual por meios invasivos deve ser individualizada. Para alguns pacientes com doença leve e escassez de sintomas, um provável diagnóstico clínico de LAM com monitoramento seriado pode ser suficiente se um diagnóstico definitivo de LAM não alterar o gerenciamento e algum nível de incerteza diagnóstica for aceitável para o paciente e o clínico. Todas as tentativas devem ser feitas para estabelecer o diagnóstico de LAM com segurança antes do início da terapia farmacológica com inibidores da mTOR.

8 Biópsias transbrônquicas do pulmão tem um rendimento estimado de 50% maior do que para o diagnóstico de LAM, e marcadores de peso do parênquima LAM, tais como anormal D I CO estão associados com um aumento do rendimento de diagnóstico. A biópsia pulmonar transbrônquica parece ser segura na LAM com base em relatos de casos e pequenas séries, mas são necessários estudos adicionais. Recomenda-se a consulta a um centro especializado nos casos em que a biópsia transbrônquica está sendo considerada e para interpretação da biópsia(7).



4.3 Tratamento

Os cuidados iniciais do paciente com LAM podem passar pelo manejo de complicações clínicas como pneumotórax, quilotórax e ascite quilosa. Antes considerada uma doença fatal em mulheres em idade fértil para as quais não havia tratamento eficaz, exceto o transplante de pulmão, a descoberta da relação entre a LAM e a presença das mutações nos genes TSC1 e TSC2 provocou o desenvolvimento de estudos clínicos para a avaliação dos medicamentos da classe dos inibidores de mTOR, como o sirolimo, também para esta indicação terapêutica, visto que esta classe já é indicada e amplamente usada na prática clínica na profilaxia da rejeição de transplantes (4).

A LAM esporádica é geralmente uma doença progressiva caracterizada por deterioração da função pulmonar. Em pacientes com TSC-LAM e doença progressiva, recomenda-se acompanhamento regular da função pulmonar para detectar e intervir precocemente quando houver mudança no quadro clínico. Em pacientes com TSC-LAM e sintomas mínimos, o risco de LAM grave parece ser menor do que naqueles com LAM esporádico (8,9).

Assim como outras doenças pulmonares, os pacientes com LAM devem ser incentivados a manter um peso normal e a não fumar.

Embora não haja estudos específicos examinando o impacto da reabilitação pulmonar na LAM, evidências de benefício podem ser extrapoladas de outras doenças, incluindo DPOC (5).

Um quarto dos pacientes responde aos broncodilatadores inalatórios de acordo com critérios objetivos padrão e podem obter algum benefício clínico. Pacientes que respondem aos broncodilatadores tendem a apresentar obstrução ao fluxo aéreo e apresentam maior taxa de declínio no Volume Expiratório Forçado. Embora a inflamação bronquiolar seja observada em alguns pacientes, a eficácia dos corticosteróides inalados na LAM não foi avaliada (5,8)



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

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 a outra proteína (FKBP12 – FK binding protein), formando um complexo fármaco-proteína que inibe uma proteína citoplasmática (mTOR – mammalian 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 (10).

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Sirolimo

Nome comercial: Rapamune®

Apresentação: Sirolimo 1mg em embalagens contendo 60 drágeas Sirolimo 2mg em embalagens contendo 30 drágeas.

Detentor do registro: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Pfizer Ireland Pharmaceuticals – Newbridge, Irlanda.

Indicação aprovada na ANVISA: Rapamune® é indicado para profilaxia de rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais e para tratamento de pacientes adultos com LAM acima de 18 anos de idade.

Indicação proposta pelo demandante: Para tratamento de indivíduos com LAM.

Posologia e Forma de Administração: Para pacientes com LAM, a dose inicial de sirolimo (Rapamune®) deve ser 2 mg/dia. As concentrações de sirolimo no sangue total devem ser medidas em 10-20 dias, com ajuste de dose para manutenção das concentrações séricas entre 5 -15 ng/mL. Na maioria dos pacientes, os ajustes de dose podem ser baseados na simples proporção: nova dose de Rapamune® = dose atual x (concentração alvo/concentração atual). Frequentes ajustes de dose de Rapamune® com base em concentrações de sirolimo no não-estado de equilíbrio pode levar a superdose ou subdose porque o sirolimo tem meia-vida longa.



Uma vez que a dose de manutenção de sirolimo é ajustada, os pacientes devem continuar na nova dose de manutenção por pelo menos 7 a 14 dias antes de um novo ajuste de dose com monitoramento da concentração. Uma vez que uma dose estável é alcançada, a monitorização terapêutica deve ser realizada pelo menos a cada três meses.

Contraindicações: O uso do medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao sirolimo ou qualquer outro componente da formulação.

Advertências e precauções: Maior suscetibilidade a infecções e possível desenvolvimento de linfoma devido a imunossupressão. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, dermatite esfoliativa e vasculite por hipersensibilidade, foram associadas à administração de sirolimo. Outras advertências são relacionadas a outras indicações do medicamento.

Eventos adversos: A segurança foi avaliada em um estudo clínico controlado envolvendo 89 pacientes com LAM, 46 dos quais foram tratados com sirolimo (vide item 2. Resultados de Eficácia). As reações adversas observadas nos estudos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do produto para a indicação de profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais com adição da redução de peso não intencional, que foi reportado no estudo com alta incidência com sirolimo quando comparado ao observado com placebo. As reações adversas que ocorreram em uma frequência $\geq 20\%$ no grupo tratado com sirolimo incluem estomatite, diarreia, dor abdominal, náusea, nasofaringite, acne, dor no peito, fadiga, edema periférico, infecção do trato respiratório superior, tosse, dispneia, dor de cabeça, tontura, mialgia e hipercolesterolemia.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa LABORATORIOS PFIZER LTDA. e recuperadas na busca sistemática por evidências complementar elaborada pela Secretaria Executiva da Conitec sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do sirolimo para tratamento de indivíduos com LAM.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes adultos com LAM
Intervenção (tecnologia)	Sirolimo
Comparação	Sem comparador
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia, efetividade, segurança e qualidade de vida.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais comparativos.

Pergunta: Qual a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do sirolimo no tratamento da LAM em pacientes adultos, na perspectiva do SUS?

Segundo o demandante, não existem comparadores ao sirolimo porque não há tratamento medicamentoso específico e o PCDT publicado para LAM e os outros medicamentos sugeridos pela diretriz da SBPT (progesterona, doxiciclina e gosserreline) não possuem indicação registrada no Brasil para o tratamento da LAM.

As buscas eletrônicas foram realizadas nas seguintes plataformas de busca: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 2).



TABELA 2. TERMOS UTILIZADOS NA ESTRATÉGIA DE BUSCA.

Base de Dados
COCHRANE: (Lymphangiomiomatosis) AND (sirolimo) Resultados: 1 títulos (revisão completa).
PUBMED: (((("Lymphangiomiomatosis"[Mesh] OR "Lymphangiomiomatoses" OR "Lymphangiomyomatosis" OR "Lymphangiomyomatoses")) AND (("Sirolimo"[Mesh] OR "Rapamycin" OR "I-2190A" OR "I 2190A" OR "I2190A" OR "AY 22-989" OR "AY 22 989" OR "AY 22989" OR "Rapamune"))) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ("random allocation"[Mesh] OR ("double-blind method"[Mesh] OR ("single-blind method"[Mesh] OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh] OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp] OR ("comparative study"[pt] OR ("evaluation studies as topic"[Mesh] OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh] OR ("follow-up studies"[Mesh] OR ("prospective studies"[Mesh] OR ("multicenter study" [pt] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh] NOT ("humans"[Mesh])))
Resultados: 137 títulos.
LILACS: ("Lymphangiomiomatosis " OR "Linfangiomiomatosis" OR "Linfangiomiomatose") AND ("Sirolimo" OR "Sirolimo" OR "Sirolimo") Resultado: 4 títulos.
CRD: (Lymphangiomiomatosis) AND (sirolimo) Resultados: 2 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; RS: *Revisão sistemática*; ECR: *Ensaio clínico randomizado*.

Além de pesquisar nas plataformas de buscas eletrônicas, o demandante fez buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Os mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google®, buscas manuais de referência bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas apresentadas em congressos.

O demandante incluiu estudos de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase 2 ou 3, estudos envolvendo pacientes adultos com LAM em uso de sirolimo.

O demandante recuperou 145 publicações, incluindo duplicidades. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 7 artigos durante a fase de elegibilidade para leitura na íntegra. Desses, 5 artigos foram incluídos e apresentados no dossiê.



TABELA 3. ESTUDOS INCLUIDOS PELO DEMANDANTE NO DOSSIÊ.

AUTOR	TÍTULO	PUBLICAÇÃO
McCormack <i>et al.</i> 2011(11)	Efficacy and Safety of Sirolimo in Lymphangiomiomatosis	NEJM
Argula <i>et al.</i> 2016(12)	A Novel Quantitative Computed Tomographic Analysis Suggests How Sirolimo Stabilizes Progressive Air Trapping in Lymphangiomiomatosis	<i>Annals of the American Thoracic Society</i>
Takada <i>et al.</i> 2016(13)	Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimo Therapy for Asian Patients with Lymphangiomiomatosis.	<i>Annals of the American Thoracic Society</i>
Kitamura <i>et al.</i> 2017(14)	Risk factors for stomatitis in patients with lymphangiomiomatosis during treatment with sirolimo: A multicenter investigator-initiated prospective study.	<i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i>
Gupta <i>et al.</i> 2019(15)	Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangiomiomatosis.	<i>European Respiratory Journal</i>

NEJM: *The New England Journal of Medicine*

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada pelo demandante de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. As publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão.

Na avaliação da qualidade da evidência realizada pelo demandante, os estudos incluídos na revisão foram analisados excluindo os estudos conduzidos por Argula *et al.*, 2016 (10) e Gupta *et al.*, 2019 (13) com a justificativa que se tratam de sub-análises de estudos originais. A maioria dos desfechos foi considerado como de alta qualidade de evidência.



TABELA 4. CLASSIFICAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS, CONSIDERANDO OS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA LITERATURA.

Desfechos	Classificação
Resposta do VEF ₁	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
CVF	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Capacidade pulmonar funcional	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
DLCO	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Distância caminhada em 6 minutos	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Níveis séricos de VEGF-D	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos reportados pelo paciente	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Incidência de estomatite	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; DLCO: Difusão pulmonar para o monóxido de carbono; VEGF-D: *Vascular endothelial growth factor-D*. ¹inclusive qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e sintomas.

6.2 Evidência apresentada pela Secretaria Executiva da Conitec

A Secretaria-Executiva (SE) da Conitec realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e apesar de considerar a pergunta PICO adequada e os métodos utilizados para seleção dos artigos, ao avaliar as estratégias de busca observamos a utilização de descritores e sinônimos restritos, além de filtros para tipos de estudo.

Portanto, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, foi elaborada uma busca sistemática para recuperação mais abrangente e sensível de publicações. As estratégias de busca para recuperação de publicações em plataformas de buscas foram realizadas com base nos critérios estabelecidos no PICO do demandante, utilizando o máximo de descritores e sinônimos, a fim de recuperar todas as publicações relevantes ao tema (Tabela 5).

TABELA 5 - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

Plataformas de buscas	Estratégias de Busca	Publicações Recuperadas
MEDLINE (PUBMED)	("Lymphangiomiomatosis"[Mesh] OR "Lymphangiomiomatoses"[All Fields] OR "Lymphangiomyomatosis"[All Fields] OR ("lymphangiomiomatosis"[MeSH Terms] OR "lymphangiomiomatosis"[All Fields])) AND ("Sirolimo"[Mesh] OR "Rapamycin"[All Fields] OR "I-2190A"[All Fields] OR "I 2190A"[All Fields] OR "sirolimo"[MeSH Terms] OR "sirolimo"[All Fields]) OR "AY	288



	22-989"[All Fields] OR "AY 22 989"[All Fields] OR "AY 22989"[All Fields] OR "Rapamune"[All Fields])	
LILACS	(("Lymphangiomiomatose" OR "Linfangiomiomatose" OR "Linfangiomiomatose") AND ("Sirolimo" OR "Sirolimo" OR "Sirolimo"))	5
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Lymphangiomiomatose] explode all trees 22 #2 ("lymphangiomiomatose"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0 #3 ("lymphangiomiomatose"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5 #4(Lymphangiomiomatose):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 0 #5 MeSH descriptor: [Sirolimo] explode all trees 2131 #6 (Rapamune):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 126 #7("rapamycin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1736 #8 {OR #1-#4} 27 #9 {OR #6-#7} 1830 #10 #8 AND #9 9	9
TOTAL		302

Com base na pergunta PICO estruturada acima foram construídas estratégias nas plataformas de buscas The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via Pubmed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para recuperação das publicações.

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados, para avaliar documentos de avaliação do sirolimo. A estratégia de busca e o fluxograma de seleção de estudos do demandante se encontram na Figura 1 e Tabela 5, respectivamente.

Foram incluídos estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) que se enquadram na pergunta de pesquisa estruturada PICO. Foram excluídos estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*), revisões narrativas, estudos transversais, estudos de caso, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), relatórios, estudos em animais ou em *in vitro*, teses e dissertações.

Ao final da seleção das publicações recuperadas pela SE da Conitec, das 29 publicações selecionadas para leitura completa, oito publicações foram incluídas para análise das evidências, das quais três foram apresentadas pelo demandante. Os estudos incluídos pelo demandante e não incluídos pela busca sistemática da SE da Conitec foram excluídos por não responder



adequadamente ao PICO e aos critérios de inclusão de estudos ou por não reportarem desfechos de interesse.

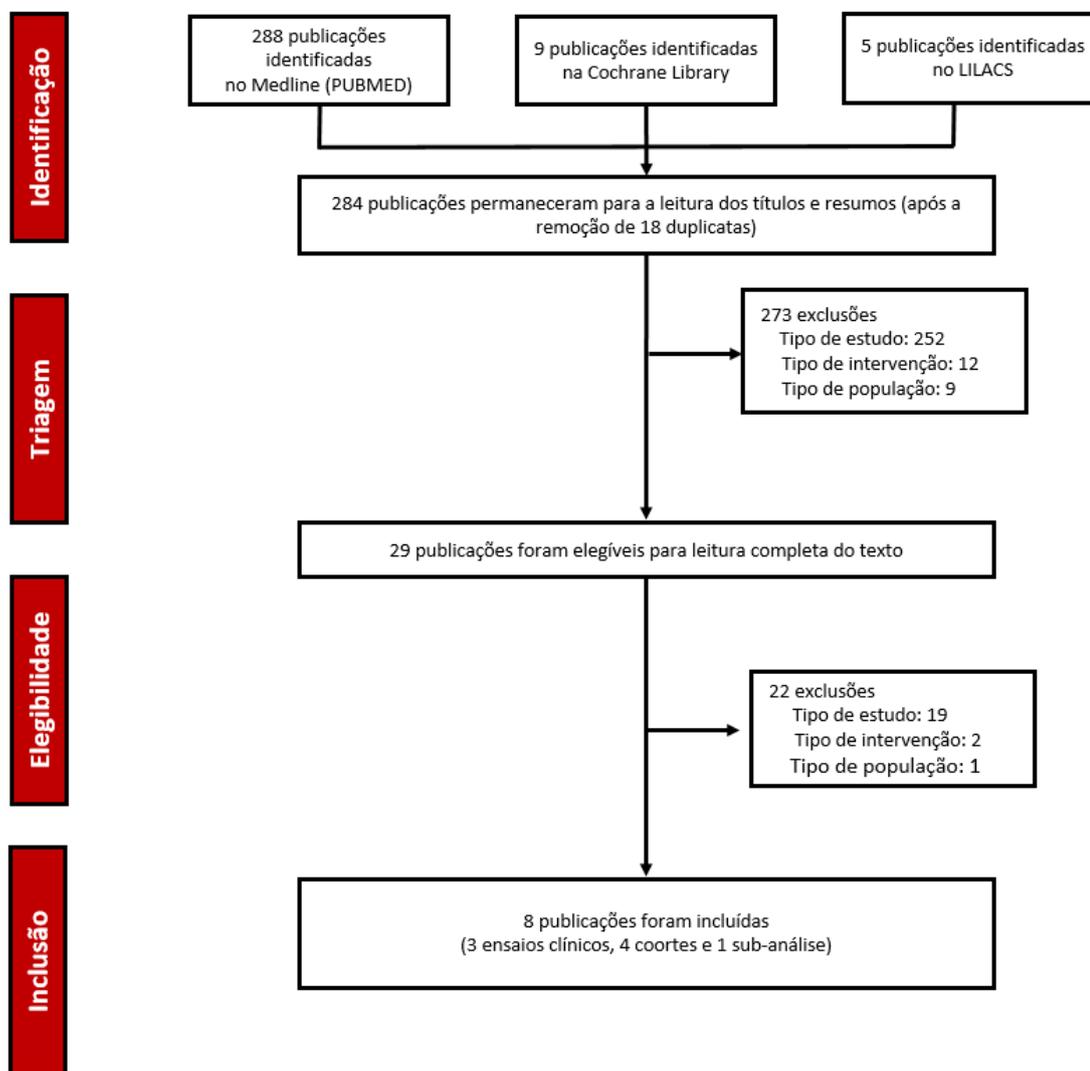


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

6.3 Evidência considerada por ambas as buscas

No quadro 1, são apresentados os estudos considerados para avaliação crítica das evidências neste relatório, incluídos pelo demandante e pela SE, bem como os motivos de exclusão dos estudos não considerados para essa análise.



QUADRO 1. CONSIDERAÇÕES SOBRE OS ESTUDOS APRESENTADOS.

Incluídos pela SE da Conitec e pelo demandante		
Estudos	Título	Justificativa
Argula et al., 2016	A Novel Quantitative Computed Tomographic Analysis Suggests How Sirolimo Stabilizes Progressive Air Trapping in Lymphangioleiomyomatosis	ATENDERAM AO PICO ESTABELECIDO
McCormack et al., 2011	Efficacy and Safety of Sirolimo in Lymphangioleiomyomatosis	
Takada et al., 2016	Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimo Therapy for Asian Patients with Lymphangioleiomyomatosis.	
Incluídos pela SE da Conitec		
Estudos	Título	Justificativa
Aghaeimeybodi et al., 2019	Effects of Sirolimo on Lung function in patients with Lymphangioleiomyomatosis.	ATENDERAM AO PICO ESTABELECIDO
Sigi Hu et al., 2019	Long-term efficacy and safety of sirolimo therapy in patients with lymphangioleiomyomatosis.	
Taveira-DaSilva et al., 2018	Long-Term Effect of Sirolimo on Serum Vascular Endothelial Growth Factor D Levels in Patients With Lymphangioleiomyomatosis.	
Young et al., 2013	Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimo (MILES) trial.	
Zhan et al., 2018	Functional improvements in patients with lymphangioleiomyomatosis after sirolimo: an observational study.	



6.4 Características dos estudos incluídos no relatório

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto e suas características gerais encontram-se destacadas no quadro anexo para facilitar as observações (ANEXO 1).

McCormack et al., 2011(11)

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, aberto que incluiu mulheres com 18 anos ou mais, que tivessem um VEF₁ após broncodilatação de 70% do valor previsto ou menos e tivessem recebido um diagnóstico de LAM com base em achados de compatibilidade cística compatível, alteração na tomografia computadorizada de alta resolução mais pelo menos um dos seguintes critérios: confirmação da LAM por biópsia, nível sérico de VEGF-D de 800 pg por mililitro ou mais, ou achados clinicamente consistentes (um diagnóstico existente de CET, derrame pleural quiloso prévio ou histórico de angiomiolipoma renal).

O desenho do estudo incluiu uma visita de triagem e um período de tratamento de 12 meses, duplo-cego, controlado por placebo, seguido de um período de observação de 12 meses durante o qual nenhum paciente recebeu o medicamento do estudo e todos os pacientes desconheciam sua atribuição ao tratamento. Os pacientes incluídos aleatoriamente foram designados 1:1 para receber placebo ou sirolimo 2 mg por dia. Os níveis de sirolimo eram medidos e mantidos com ajustes segundo as recomendações para manter os níveis mínimos de sirolimo entre 5 e 15 ng por mililitro, bem como os correspondentes ajustes de dose simulados no grupo placebo.

Dos 111 pacientes que consentiram em participar do estudo, 89 foram incluídos e randomizados, 43 no grupo placebo e 46 no grupo sirolimo. Entretanto, em 12 meses, 34 e 41 pacientes do grupo placebo e sirolimo possuíam dados disponíveis, respectivamente. Os desfechos foram avaliados em um intervalo de 12 meses. Após esse período, os pacientes foram observados por mais 12 meses no qual não receberam tratamento do estudo e se mantiveram cegos quanto ao braço de alocação inicial.

O desfecho primário foi a diferença entre os grupos na taxa de mudança (declive) no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF 1), outros desfechos avaliados foram: capacidade vital forçada, capacidade pulmonar total, volume residual, capacidade residual



funcional, DL_{CO} , distância de caminhada de 6 minutos, pontuação na escala visual-analógica EuroQOL para qualidade de vida, pontuação no inventário de desempenho funcional e VEGF-D sérico.

Young et al., 2013(16)

Estudo sub-análise dos resultados no MILE que avaliou a relação entre as concentrações séricas de VEGF-D e os resultados dos testes de função pulmonar, testes de caminhada de 6 min e resultados relatados pelos pacientes do estudo MILES (11). O VEGF-D é um fator de crescimento linfangiogênico que tem papel fundamental na metástase do tumor. As concentrações séricas de VEGF-D estão aumentadas na maioria dos pacientes com LAM, mas o uso dessas concentrações como um marcador da gravidade da doença, progressão e resposta ao tratamento não foi estabelecido.

As concentrações basais de VEGF-D foram associadas a marcadores de obstrução ao fluxo aéreo e hiperinsuflação. As concentrações aumentadas de VEGF-D foram associadas positivamente à CVF, capacidade pulmonar total, volume residual, capacidade residual funcional e vários resultados relatados pelos pacientes, incluindo pontuações no inventário de desempenho funcional e no questionário respiratório de St George, recentemente validado como medida longitudinal na LAM.

Takada et al., 2016 (13)

O estudo, denominado Estudo Multicêntrico de segurança de sirolimo para Linfangioleiomiomatose é um ensaio clínico aberto, não randomizado com o objetivo de avaliar segurança e durabilidade do efeito a longo prazo do sirolimo em pacientes asiáticas com LAM. Foram incluídas no estudo mulheres adultas diagnosticadas com LAM, seguindo os critérios de McCormack et al., 2011(11). Entretanto, diferentemente do estudo MILES, este estudo incluiu 25 pacientes com $VEF_1 > 70\%$ do valor previsto, dois pacientes com quilotórax e 19 pacientes tratados previamente com hormônio liberador de gonadotrofina. As pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade receberam dose inicial de 2 mg de sirolimo e, então, tiveram as doses ajustadas para manter os níveis séricos mínimos do fármaco entre 5 e 15 ng/mL.

Um total de 71 pacientes asiáticos consentiu em participar do estudo: destes, 63 indivíduos eram elegíveis e iniciaram o tratamento com sirolimo. O tempo total de permanência para todos os pacientes (em dias) foi de 41.488 dias, incluindo 2.639 paciente-dias (6,4%) no



qual o paciente não recebeu o tratamento com sirolimo por alguma razão (EA, relutância ou sem razão especificada). Dos 3.799 dias, a dose de sirolimo foi de 1 mg/dia para 5.741 paciente-dias, 2 mg/dia para 21.679 paciente-dias, 3 mg/dia para 10.1610 paciente-dias e 4 mg/dia para 1.296 paciente-dias. O aumento da dose foi necessário 43 vezes em pacientes com níveis séricos mínimos menores que 5 ng/mL, e a redução da dose foi necessária 104 vezes por EA e aumento no nível sérico além de 15 ng/mL. Com relação a adesão ao estudo e a medicação, no total, 52 indivíduos (82,5%) completaram todas as 12 visitas de estudo durante o período experimental de 2 anos.

O desfecho primário do estudo foi a frequência de eventos adversos (EA). Os EAs foram avaliados de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (versão 3.0). Os EAs foram classificados usando a Classe de Órgãos do Sistema (SOC) ou Termos Preferidos (PT) do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA) e foram contados como o número de EAs ou como EA-pessoa/ano. Os desfechos secundários incluíram respostas de VEF 1 e CVF e escores de qualidade de vida (QV).

Argula et al., 2016(12)

Estudo de coorte que analisou e comparou prospectivamente as variações nos achados da tomografia computadorizada (TC) daqueles indivíduos com LAM incluídos no estudo MILES (11) e que foram tratados com sirolimo ou placebo. No estudo MILES, os achados da TCAR (inspiratórias e expiratórias) foram analisadas nos meses 0,12 e 24 ; nesse estudo apenas foram avaliados s dados dos pacientes no baseline e após 12 meses de exposição (sirolimo e placebo).

De um total de 89 pacientes inscritos no estudo MILES (11), 16 não tiveram varreduras de linha de base; 5 tiveram varreduras inadequadas ou incompletas; e 7 apresentaram derrame pleural, consolidações ou pneumotórax agudo ou crônico. Entre os 61 indivíduos que tiveram varreduras de linha de base utilizáveis, 9 retiraram-se antes dos 12 meses; 20 tiveram varreduras incompletas, inadequadas, incompatíveis com o software ou ausentes em 12 meses; e um desenvolveu pneumotórax. Os 31 pacientes (14 placebos, 17 sirolimo) que emparelharam conjuntos de tomografia de base e tomografia computadorizada de 12 meses adequados e disponíveis para análise compuseram essa coorte MILES CT.

Para a análise, foram excluídos do estudo resultados de exames de indivíduos com pneumotórax loculado, áreas de consolidação, pequenos derrames pleurais e imagens



incompletas do tórax. Para avaliar a possível introdução de viés, compararam-se as variáveis demográficas e os parâmetros de função pulmonar dos indivíduos retidos e excluídos.

As características basais dos grupos placebo e sirolimo não foram diferentes daquelas do estudo MILES como um todo em relação às variáveis demográficas ou espirometria. Também não houve diferenças sistemáticas nas variáveis demográficas ou de função pulmonar entre os pacientes incluídos e os excluídos desta análise.

Sigi Hu et al., 2019(17)

Estudo de coorte retrospectivo que avaliou dados de 142 pacientes com LAM que atenderam aos seguintes critérios: (1) terapia com sirolimo com dados de acompanhamento após o tratamento e (2) terapia com sirolimo com avaliação inicial (dentro de 3 meses após o início do sirolimo). Não foram incluídos dados de pacientes com complexo de esclerose tuberosa e pacientes com outros tumores malignos e pacientes submetidos a transplante de pulmão.

O diagnóstico foi revisado e confirmado baseando-se nos critérios da American Thoracic Society e Japanese Respiratory Society publicados em 2017, a indicação de sirolimo foi baseada principalmente na função pulmonar reduzida (VEF_1 menor que 70% do valor previsto) ou na função pulmonar em declínio rápido (perda de VEF_1 acima de 90 ml por ano). Outras indicações incluíam quilotórax, ascite quilosa, angiomiolipomas ou pneumotórax repetido, etc.

A dosagem e o ajuste da dose de sirolimo foram baseados no julgamento dos médicos que trataram o paciente. Geralmente, os pacientes tomavam sirolimo 1 ou 2 mg por via oral uma vez ao dia. Um nível sérico de 5 a 10 ng/ml de sirolimo foi considerado faixa ideal de concentração. Para pacientes com nível sérico > 10 ng/ml ou < 5 ng/ml, a dose de sirolimo foi ajustada de acordo com os sintomas clínicos e eventos adversos.

Dos 142 indivíduos inscritos, 122, 83, 60 e 32 pacientes foram acompanhados por 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente.

Os desfechos analisados foram os relacionados a função pulmonar, gasometria arterial, Teste de Caminhada de 6 minutos(TC6), Questionários Respiratórios de St. George (SGRQ) e níveis séricos de fator de crescimento endotelial vascular-D (VEGF-D) antes e após a início da terapia com sirolimo. As taxas de mudança (declive) nessas variáveis foram calculadas e os eventos adversos também foram analisados.

Zhan et al., 2018(18)



Estudo de coorte que avaliou os registros de pacientes no Hospital da Faculdade de Medicina de Peking Union (PUMCH) que foram diagnosticados com LAM definitivo ou provável, com base nas diretrizes da Sociedade Respiratória Europeia (ERS) em 2010 e que receberam tratamento com sirolimo por pelo menos 12 meses.

De janeiro de 2010 a junho de 2015, 231 pacientes foram diagnosticados com LAM esporádico definido ou provável em PUMCH. Desses, 98 pacientes (70 definidos e 28 prováveis) foram incluídos no estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A maioria dos pacientes incluídos neste estudo seguiu regras comuns para ajustar a dose de sirolimo.

Foram coletados dados para desfechos relacionados a função pulmonar, gasometria arterial em repouso (ar ambiente), Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6), Questionário Respiratório de St. George (SGRQ), fator de crescimento endotelial vascular-D (VEGF-D) e taxa de resposta do quilotórax e presença de angiomiolipomas renais por avaliação radiológica.

Os dados da linha de base foram definidos como aqueles coletados dentro de 30 dias após o início do sirolimo, e dados adicionais foram coletados aos 6 meses (± 3 meses), 12 meses (± 3 meses) e ≥ 15 meses após o início do sirolimo.

As taxas de alteração nas variáveis de função pulmonar antes do sirolimo puderam ser obtidas em 38 pacientes ($- 22,20 \pm 26,07$ ml / mês) e as taxas de alteração após o sirolimo em 34 pacientes ($12,23 \pm 31,54$ ml / mês). Em 18 pacientes, as taxas de alteração antes e após o tratamento com sirolimo foram obtidas.

Taveira-Da Silva et al., 2018(19)

Estudo do tipo coorte prospectiva que acompanhou 25 pacientes com LAM, auto-referidos, encaminhados pela Fundação LAM, Aliança da Esclerose Tuberosa ou seus médicos ao Instituto Nacional de Saúde (NIH) para participação em um protocolo de história natural e patogênese da LAM. A decisão de iniciar o tratamento com sirolimo foi baseada na gravidade da doença ou na presença de doença linfática sintomática.

Foram coletadas no estudo medidas dos níveis séricos de VEGF-D antes e durante o tratamento com sirolimo. Como no estudo MILES, os níveis séricos de VEGF-D foram medidos apenas na linha de base, aos 6 e 12 meses. O objetivo foi investigar se a terapia com sirolimo está associada a uma redução sustentada a longo prazo dos níveis séricos de VEGF-D, paralelamente à estabilização do pulmão, função e resolução da doença linfática.



A idade no diagnóstico e a idade nos primeiros sintomas relacionados à LAM foram $38,3 \pm 10,0$ anos (variação de 22 a 59 anos) e $35,7 \pm 9,4$ anos (variação de 20 a 54 anos), respectivamente. Quinze pacientes foram diagnosticados pelos resultados da biópsia tecidual, e os demais foram diagnosticados por uma combinação de resultado da tomografia computadorizada característico do tórax e LMUA (n = 2), envolvimento linfático (n = 3), TSC (n = 2) e nível sérico de VEGF-D > 800 pg / mL (n = 5). Dezesesseis pacientes apresentaram evidências de envolvimento linfático, que foram definidos como presença de linfangioleiomiomas (n = 16), derrame piloso (n = 8) ou linfadenopatia (n = 3) ou uma combinação. Sete pacientes apresentaram angiomiolipomas. Onze dos 25 pacientes estavam na menopausa e 14 na pré-menopausa durante todo o período do estudo. Os sintomas mais frequentes foram dispnéia (n = 12) e pneumotórax (n = 8). Vinte e dois pacientes estavam recebendo oxigênio suplementar.

O tempo de seguimento e tratamento dos pacientes foram de $4,5 \pm 1,6$ anos. O nível sérico médio de sirolimo durante o período de tratamento foi de $9,4 \pm 3,7$ ng / mL. Dezesete dos 25 pacientes (68%) tiveram 100% de adesão ao tratamento com sirolimo. Oito pacientes interromperam a terapia em média 11 ± 9 semanas (variação de 3-28 semanas) devido a procedimentos cirúrgicos eletivos ou infecções intercorrentes que requerem antibioticoterapia.

Aghaeimeybodi et al., 2019(20)

O objetivo deste estudo do tipo ensaio clínico foi avaliar os efeitos da terapia com sirolimo na função pulmonar em pacientes com LAM. Foram incluídos oito pacientes com LAM atendidos no Hospital Masih Daneshvari, em Teerã. Os pacientes foram diagnosticados com base em biópsia, achados clínicos, TCAR e apresentação do TSC com LAM esporádica (S-LAM) ou relacionada ao complexo de esclerose tuberosa (TSC – LAM).

Foram excluídas as pacientes com cada um dos seguintes critérios: gravidez atual ou planejada, aleitamento materno, derrame plural, transplante cardiopulmonar, disfunção hepática (AST ou ALT > 150u / l, albumina > 150 g / lit), disfunção hematológica (TCTH) <30%, plt <10000 / mm, neutrófilos <1500 / cc, WBC <3000 / mm), hemorragia renal no ano passado, proteinúria > 1gr / 24hrs, infecção recorrente, cirurgia atual nos últimos 2 meses, conhecida alergia ao sirolimo, creatinina > 2,5mgr / dlit, história de malignidade ou acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, medicação com estrogênio e um paciente que não foi capaz de realizar teste de função pulmonar (TFP) ou teste de caminhada de seis minutos (TC6). Embora



os casos de LAM sejam raros, foi usada a amostragem não aleatória conveniente e, para aumentar o poder do estudo, o método antes-depois foi realizado.

Cinco pacientes foram diagnosticados com base em biópsia (3 biópsias aberta e 2 TBLB) e três pacientes em tomografia computadorizada e apresentação de TSC. Um dos casos morreu enquanto o outro foi submetido a transplante de pulmão. Finalmente, 6 pacientes completaram o estudo com 12 meses de acompanhamento e tinham idade média de 34,21 anos (variação: 26-50).

6.5 Resultados dos estudos separados por desfechos analisados

Não foi possível realizar meta-análise desses resultados devido aos diferentes desenhos de estudos, heterogeneidade do reporte dos dados e medidas diferentes de um mesmo desfecho.

- **Volume Expiratório Forçado em 1s (VEF₁)**

McCormack et al., 2011 observaram ao final de 12 meses que no grupo placebo, a taxa de variação (curva) de VEF₁ a partir do *baseline* até o mês 12 foi de -12 ± 2 mL por mês. Esta taxa de variação foi significativamente menor que zero (p-valor $<0,001$), sendo este achado consistente com o declínio da função pulmonar. Já para o grupo sirolimo, esta medida foi de 1 ± 2 mL por mês, não sendo significativamente diferente de zero e, portanto, indicando a estabilização da função pulmonar durante o tratamento. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa (p-valor $<0,001$). Um total de 12% dos pacientes no grupo placebo, em comparação com 46% dos pacientes no grupo sirolimo, apresentaram valores de VEF₁ iguais ou superiores aos valores basais na consulta de 12 meses (p $<0,001$).

TABELA 6. RESULTADOS REPORTADOS POR MCCORMACK ET AL., 2011.

Variável	Valor em 12 meses		A – B		Taxa de mudança por mês		Valor p
	Placebo (N = 34)	Sirolímus (N = 41)	Placebo (N = 34)	Sirolímus (N = 41)	Placebo (N = 34)	Sirolímus (N = 41)	
VEF 1 (ml)	1272 ± 414	1383 ± 394	-134 ± 182	19 ± 124	-12 ± 2	1 ± 2	<0,001

A – B : diferença entre os valores basais e os após 12 meses de tratamento.



Com relação ao período de observação (12 meses após tratamento com sirolimo ou placebo), houve redução do VEF₁ nos dois grupos um declínio de 8 ± 2 mL por mês no grupo placebo e de 14 ± 3 mL por mês no grupo sirolimo, mas sem diferença significativa entre elas ($p = 0,08$). A mudança média no VEF₁ da linha de base aos 24 meses não diferiu significativamente entre os dois grupos (-180 ± 100 mL no grupo placebo e -150 ± 170 mL no grupo sirolimo).

Sigi Hu et al. (2019) observaram uma redução de 10 ± 15 mL por ano no VEF₁ após uma média de $2,2 \pm 1,1$ anos de terapia com sirolimo enquanto durante uma duração média de $1,4 \pm 0,5$ anos antes do início da terapêutica com sirolímus, o VEF₁ diminuiu 178 ± 36 ml por ano ($P < 0,001$). O VEF₁ melhorou significativamente no primeiro ano, mas a significância não se manteve nos anos seguintes.

No estudo Zhan et al. (2018) observou-se que as alterações mensais médias do VEF₁ foram $-31,12 \pm 30,78$ mL antes do sirolimo e $16,11 \pm 36,00$ mL depois do sirolimo, respectivamente ($p = 0,002$).

Taveira-DaSilva et al. (2018) relataram que as alterações anuais no VEF₁ foram de $-7,4\% \pm 1,4\%$ antes da terapia e $-0,3\% \pm 0,5\%$ durante o tratamento com sirolimo, respectivamente ($P < 0,001$).

Aghaeimeybodi et al. (2019) observaram um incremento não significativo nas alterações mensais médias do VEF₁ de 9 ± 17 mL ($p = 0,674$), sendo observado valores de VEF₁ em unidade de medida cc, 100 na linha de base e de 1228 após 12 meses de tratamento com sirolimo.

No estudo Takada et al. (2016) não foi reportado valores da variação de VEF₁. Foi realizada análise de regressão multivariada para selecionar os fatores associados à melhora no VEF₁, ajustando-se aos conhecidos fatores de confusão (por exemplo, terapia com GnRH e adesão ao medicamento); os resultados mostram que a melhora no VEF₁ durante o estudo foi significativamente associada a uma história anterior de quilotórax ($n = 5$ e 2 TFP isentos) e quilotórax ativo ($n = 2$). Para os pacientes sem histórico atual ou prévio de quilotórax ($n = 47$), o VEF₁ diminuiu significativamente durante 2 anos ($p = 0,004$, contra inclinação = 0). Também observaram que não houve alteração significativa no VEF₁ da linha de base a 12 ou 24 meses para indivíduos com VEF₁ da linha de base $> 70\%$ do previsto, em comparação com aqueles com VEF₁ da linha de base $\leq 70\%$ do previsto.



- **Capacidade Vital Forçada (CVF)**

No estudo de McCormack et al., (2011), observou-se que a taxa de variação de CVF durante a fase de tratamento foi de -11 ± 3 mL por mês no grupo placebo, em comparação com 8 ± 3 mL por mês no grupo sirolimo ($p < 0,001$). A inclinação da CVF foi significativamente menor que zero no grupo placebo ($p = 0,001$), o que foi consistente com um declínio da função pulmonar, e a inclinação foi significativamente maior que zero no grupo sirolimo ($p = 0,009$), que foi consistente com uma melhora na função pulmonar durante o tratamento. A diferença absoluta na alteração média da CVF durante a fase de tratamento, calculada como a diferença entre a alteração média no grupo placebo (-129 ± 233 mL) e a alteração média no grupo sirolimo (97 ± 260 mL), foi 226 mL ($p = 0,001$ para a diferença entre os grupos). Um total de 23% dos pacientes no grupo placebo, em comparação com 54% dos pacientes no grupo sirolimo, tinham valores de CVF que estavam iguais ou acima dos valores basais na consulta de 12 meses ($p < 0,001$).

TABELA 7. RESULTADOS REPORTADOS POR MCCORMACK ET AL., 2011.

Variável	Valor em 12 meses		A – B		Taxa de mudança por mês		Valor p
	Placebo (N = 34)	Sirolímus (N = 41)	Placebo (N = 34)	Sirolímus (N = 41)	Placebo (N = 34)	Sirolímus (N = 41)	
CVF 1 (ml)	2843 ± 668	2780 ± 735	-129 ± 233	97 ± 260	-11 ± 3	8 ± 3	$<0,001$

A – B : diferença entre os valores basais e os após 12 meses de tratamento.

Sigi Hu et al. (2019) observaram um incremento de 54 ± 22 mL por ano ($2,78\% \pm 0,72\%$ previsto, $p < 0,001$) na CVF após uma média de $2,2 \pm 1,1$ anos de terapia com sirolimo enquanto durante uma duração média de $1,4 \pm 0,5$ anos antes do início da terapêutica com sirolimo, o CVF diminuiu 72 ± 68 ml por ano ($P < 0,001$). A CVF melhorou significativamente no primeiro e no segundo ano, mas a significância não se manteve nos anos seguintes.

Zhan et al. (2018) observou aumento significativo de CVF após 6 meses e ≥ 15 meses de uso de sirolimo, em relação aos níveis basais ($-1,13 \pm 0,93$ antes do sirolimo para $0,71 \pm 1,36$ depois do sirolimo, $p = 0,001$).

Aghaeimeybodi et al. (2019) observaram um incremento não significativo nas alterações mensais médias da CVF (6 ± 24 mL), sendo 49 mL antes do sirolimo e 55 mL depois de 12 meses com sirolimo, respectivamente ($p = 0,916$).

- **Capacidade Vital**



Argula et al. (2016) observaram que a capacidade vital diminuiu no grupo placebo e apresentou tendência mais alta no grupo sirolimo (-190 mL vs. + 15,5 mL, respectivamente; P = 0,075).

- **Capacidade Residual Funcional (CRF)**

No estudo de McCormack et al. (2011), observou-se que a diferença entre grupos na inclinação da CRF durante a fase de tratamento também foi significativa ($p = 0,049$), mas as diferenças nas inclinações da capacidade pulmonar total, volume residual, capacidade de difusão do monóxido de carbono e distância percorrida em um teste de caminhada de 6 minutos não foram significativas.

- **Capacidade pulmonar total**

Argula et al. (2016) observaram que a capacidade pulmonar total apresentou aumento em ambos os grupos (placebo: +19 mL; sirolimo: + 25,5 mL; p-valor= 0,077).

Em Zhan et al. (2018) não foram observados aumentos significativos na CPT antes e após o sirolimo ($1,02 \pm 4,49$ para $1,15 \pm 6,20$, $p = 0,953$) respectivamente.

- **Volume residual**

Argula et al. (2016) observaram que houve aumento significativo do volume residual no grupo de pacientes que receberam placebo (+214,4 mL) quando comparado ao grupo com sirolimo (2,92 mL; p-valor=0,05).

Em Zhan et al. (2018) não foram observados aumentos significativos no volume residual antes e após o sirolimo ($2,50 \pm 9,01$ para $0,16 \pm 8,30$, $p = 0,497$), respectivamente.

- **Qualidade de Vida**

Com relação aos resultados na pontuação na escala visual-analógica EuroQOL para qualidade de vida e na pontuação total no Inventário de Desempenho Funcional no estudo McCormack et al. (2011), observou-se diferenças significativas a favor do sirolimo ($p = 0,03$).



No estudo Takada et al. (2016) o desfecho de QVRS não variou significativamente ao longo dos 24 meses do estudo, conforme mostrado na (Figura 3).

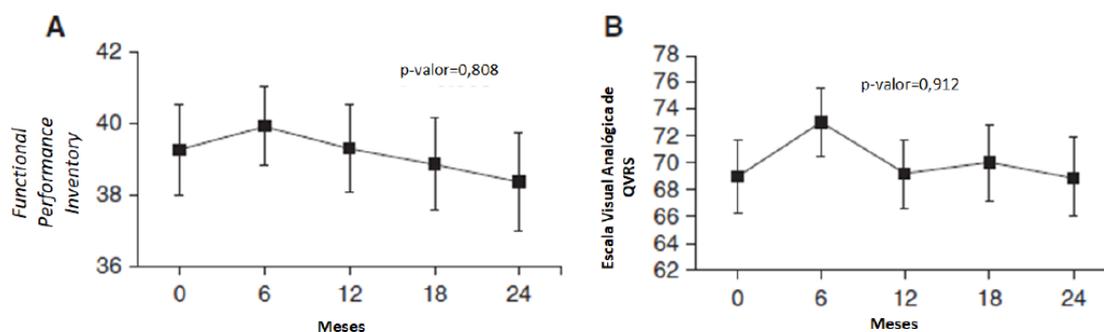


FIGURA 2. EVOLUÇÃO TEMPORAL DE EVENTOS ADVERSOS E EVENTOS ADVERSOS GRAVES DURANTE 2 ANOS DE TRATAMENTO COM SIROLIMO NO ESTUDO.

Zhan et al. (2018) observaram que nos grupos pareados ($n = 50$), os escores de sintomas, os escores de atividade, os escores de impacto e os escores totais do SGRQ após a terapia com sirolimo exibiram uma diminuição significativa em relação ao valor basal de $51,2 \pm 21,8$, $67,1 \pm 21,0$, $52,7 \pm 23,4$ e $57,2 \pm 21,0$ para o valor pós-tratamento de $41,0 \pm 25,1$, $59,9 \pm 23,5$, $42,3 \pm 25,0$ e $47,5 \pm 22,8$, respectivamente ($p < 0,05$). A redução média na pontuação total do SGRQ foi de 9,7. SGRQ aos 6 meses, 12 meses e 15 meses após o início da terapia de sirolimo todos diminuíram significativamente em comparação com os dados da linha de base ($p < 0,05$)

- **Fator de Crescimento Endotelial Vascular D (VEGF-D)**

No estudo McCormack et al. (2011), o nível médio de VEGF-D foi significativamente menor nos pacientes do grupo sirolimo do que nos do grupo placebo em seis e 12 meses (p -valor = 0,001). Os níveis médios de VEGF-D em 24 meses permaneceram elevados no grupo placebo (2107 ± 2146 pg por mililitro nos 13 pacientes para os quais os dados estavam disponíveis em 24 meses) e diminuídos no grupo sirolimo (930 ± 461 pg por mililitro em os 14 pacientes para os quais os dados estavam disponíveis em 24 meses).

Young et al. (2013) observaram que as concentrações séricas de VEGF-D foram semelhantes no início do estudo nos grupos placebo e sirolimo. As concentrações de VEGF-D permaneceram aproximadamente estáveis com o tempo no grupo placebo, mas caíram significativamente com o tempo no grupo sirolimo ($p < 0,0001$). As diferenças entre os grupos na concentração foram significativas aos 6 meses ($p = 0,0123$) e aos 12 meses (0,0047).



Os dados do estudo Sigi Hu et al. (2019) mostraram que os níveis basais de VEGF-D mantiveram a redução durante o tempo de acompanhamento e eram mais altos em pacientes com quilotórax, no entanto, não foram observadas diferenças significativas nas alterações dos níveis de VEGF-D e nas funções pulmonares em pacientes com e sem quilotórax ao longo de 4 anos de tratamento (dados não mostrados).

No estudo Zhan et al. (2018) a concentração sérica mediana de VEGF-D foi de 3075,6 pg/mL (2406,5 pg/mL, 4359,6 pg/mL) antes do sirolimo e 1609,4 pg/mL (1162,1 pg/mL, 2457,1 pg/mL) após o sirolimo ($n = 41$, $p < 0,05$).

Taveira-Da Silva et al. (2018) observaram que nem todos os pacientes experimentaram um declínio nos níveis de VEGF-D durante a terapia com sirolimo. Em três pacientes nos quais os níveis basais de VEGF-D eram 500 pg/mL ou menos, os níveis de VEGF-D não diminuíram durante a terapia com sirolimo. Uma redução nos níveis de VEGF-D nem sempre foi associada à estabilização ou melhora da função pulmonar. Em três pacientes, os níveis de VEGF-D diminuíram de 5.780 ± 7.290 pg/mL para 1.170 ± 1200 pg / mL, uma redução de $70\% \pm 21\%$; no entanto, o VEF₁ e o DLco continuaram a declinar. Dos dois pacientes que sofreram uma redução nos níveis de VEGF-D, um apresentou um declínio no VEF 1 e o outro teve um declínio no DLco. Em outro paciente, VEF₁ e DLco permaneceram estáveis durante o tratamento com sirolimo, embora os níveis de VEGF-D não tenham sido reduzidos.

- **Eventos Adversos**

McCormack et al. (2011), reportaram que os eventos adversos (EAs) mais comuns durante o tratamento foram mucosite, diarreia, náusea, hipercolesterolemia, *rash* acneiforme e edemas nos membros inferiores. O excesso de eventos adversos no grupo sirolimo ocorreu principalmente em oito categorias: eventos sanguíneos ou da medula óssea, eventos gastrointestinais, problemas dermatológicos (1,9 eventos por paciente no grupo placebo vs. 3,0 eventos por paciente no grupo sirolimo, $p < 0,001$), distúrbios metabólicos ou resultados laboratoriais anormais (2,2 eventos por paciente no grupo placebo vs. 2,8 eventos por paciente no grupo sirolimo, $p = 0,04$), eventos musculoesqueléticos ou de tecidos moles, dor, eventos neurológicos e problemas oculares ou visuais. Os eventos adversos cardíacos sérios (EAS) ocorreram apenas no grupo sirolimo, enquanto os EAS pulmonares ou no trato respiratório



superior ocorreram apenas durante o período de tratamento e foram reportados mais frequentemente em pacientes tratados com placebo do que com sirolimo (p -valor $<0,001$).

No estudo Takada et al., 2016, a maior frequência de EAs (EAS) ocorreu no primeiro trimestre do segundo ano de estudo, com 611 (DP 14) no intervalo de 0-6 meses, seguido de 369 (DP 9), 324 (DP 1), e 229 (DP 3) eventos reportados nos intervalos de 6-12 meses, 12-18 meses e de 18-24 meses de tratamento, respectivamente. As categorias mais frequentes de EAs foram eventos gastrointestinais, infecciosos, pulmonares ou do trato respiratório superior, dermatológico e neurológico (Figura 3). O evento mais frequente em cada categoria foi mucosite, faringite, infecção respiratória superior, *rash* acneiforme e cefaleia, respectivamente. Foram relatadas cinco ocorrências de pneumotórax.

	Eventos adversos		Eventos adversos sérios	
	N**	Taxa por pessoa-ano	N**	Taxa por pessoa-ano
Alteração nos resultados dos testes laboratoriais	47	0,41	0	0
Evento auditivo ou relacionado ao ouvido	3	0,03	0	0
Evento sanguíneo ou linfático	2	0,02	1	0,01
Evento cardíaco	3	0,03	0	0
Sintoma constitucional	58	0,51	2	0,02
Evento dermatológico	152	1,34	0	0
Evento gastrointestinal	513	4,52	4	0,04
Evento hepatobiliar ou pancreático	10	0,09	0	0
Evento imunológico	5	0,04	0	0
Infecção	255	2,25	6	0,05
Ferimento ou intoxicação	20	0,18	1	0,01
Evento psicológico	9	0,08	0	0
Evento metabólico	20	0,18	2	0,02
Evento musculoesquelético ou em tecido mole	60	0,53	0	0
Evento neurológico	113	1,00	0	0
Problema visual ou ocular	21	0,19	0	0
Evento pulmonar ou no trato respiratório superior	176	1,55	9	0,08
Evento renal e genitourinário	12	0,11	0	0
Evento sexual ou reprodutivo	58	0,51	2	0,02
Cirurgia ou atendimento médico	1	0,01	1	0,01
Evento vascular	11	0,10	0	0
Eventos totais	1.549	-	28	-

* Os EAs foram avaliados usando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE; versão 3.0).

** Número de eventos registrados para os 63 pacientes que receberam sirolimo.

FIGURA 3. TIPO E FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS* VERIFICADOS NO ESTUDO CONDUZIDO POR TAKADA ET AL., 2016.

No estudo Sigi Hu et al. (2019) observaram que no primeiro ano, os eventos adversos mais frequentes foram úlcera na boca (68,2%), anormalidade menstrual (57,9%), acne (34,6%),



fraqueza (11%), diarreia (6%) e edema periférico (5,6%). Durante 3 anos seguintes de acompanhamento, os eventos adversos comuns foram úlcera na boca, anormalidade menstrual e acne. A taxa de incidência de úlcera na boca, anormalidade menstrual e acne reduziu para 23,3, 26,7 e 10% no quarto ano.

No estudo Zhan et al. (2018) os eventos adversos mais comuns foram úlceras na boca, distúrbio menstrual, hiperlipidemia e erupção cutânea acneiforme. Apenas três pacientes interromperam o sirolimo devido a eventos adversos graves, que incluíram enzimas hepáticas elevadas, infecção pulmonar e febre. Todos os três pacientes iniciaram o tratamento novamente após 2 a 6 meses e estavam livres de eventos adversos graves.

- **Volume do cisto pulmonar**

Argula et al. (2016) observaram aumento na variação mediana do volume percentual do cisto (expiratório) em ambos os grupos, sem diferença significativa (placebo: +2,68% *versus* sirolimo: +0,97%; $p=0,10$) no período entre 0 e 12 meses. O volume percentual do cisto (inspiratório) tendeu a ser maior em ambos os grupos, também sem diferenças significativas (+0,44% *versus* +1,97%; $p=0,60$).

6.6 Limitações dos estudos selecionados

As características da população incluída no estudo MILES (11) são restritas e não refletem a população geral com LAM, o que impossibilita qualquer extrapolação dos resultados para pacientes com função pulmonar normal ou apenas com comprometimento leve. No estudo, a porcentagem mediana de VEF 1 foi de 48,5 (DP 13,8) e a capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono foi de 43,4 consistentes com doença moderadamente grave.

A dosagem de VEGF-D é utilizada tanto como critério de elegibilidade do estudo quanto como medida de resultado para 12 dos 87 (14%) pacientes no estudo MILES, e sua análise é confundida pela heterogeneidade da população do estudo, que incluiu pacientes com LAM associada ao complexo de esclerose tuberosa; esses pacientes podem ter um curso diferente da doença daqueles com LAM esporádica, o que acarreta incertezas sobre a interpretação dos resultados. No entanto, segundo os autores do estudo, os pacientes para os quais a



concentração de VEGF-D era um critério de elegibilidade e aqueles com LAM associada ao complexo de esclerose tuberosa foram igualmente distribuídos entre os grupos sirolimo e placebo, e as análises de sensibilidade mostraram que as principais variáveis permaneceram significativas quando esses indivíduos foram excluídos.

Também é importante considerar a incerteza inerente aos dados de natureza retrospectiva dos estudos de coorte e o tamanho limitado das amostras em observação e uso de sirolimo.

6.7 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos na busca sistemática foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa (Wells et al., 2005) para estudos de coorte, sendo atribuída uma estrela para cada item completado, resultando em escores que variam de zero (baixa qualidade metodológica) a nove (alta qualidade metodológica). Nessa escala os estudos foram analisados quanto à amostragem, seleção, exposição e desfechos clínicos por meio dos seguintes critérios: representatividade da coorte exposta, seleção da coorte não exposta, apuração da exposição, demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo, comparabilidade dos estudos, avaliação dos resultados, se o acompanhamento foi feito em tempo suficiente para obtenção dos resultados e adequação do acompanhamento das coortes.

São avaliadas três dimensões: seleção, comparabilidade e resultados.

Os critérios de seleção da amostra avaliam a representatividade da amostra, seleção da coorte, determinação da exposição e demonstração de que os resultados não estavam previamente definidos. A pontuação máxima que pode ser obtida neste item é de quatro estrelas. Dos 3 estudos, nenhum obteve pontuação máxima, sendo que um estudo obteve três e outros dois estudos duas estrelas.

Na comparabilidade da amostra a pontuação máxima é de duas estrelas. Dos 3 estudos, nenhum apresentou descrição sobre grupo comparador.

Em relação à avaliação dos resultados, considera-se o tempo suficiente para o aparecimento dos resultados e para acompanhamento da coorte. A pontuação máxima é de quatro estrelas, sendo que dois estudos atingiram três estrelas.



TABELA 8. DETALHAMENTO DA ESCALA DE NEWCASTLE

Estudo	Seleção				Comp.		Resultados			Total
	1	2	3	4	1	1	2	3	★	
Sigi Hu et al., 2019	1	0	1	1	0	1	1	1	6	
Zhan et al., 2018	0	0	1	1	0	1	1	1	5	
Aghaeimeybodi et a., 2019	0	0	1	1	0	1	1	0	4	

Comp.: Comparabilidade.

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos do tipo ensaio clínico foi avaliado utilizando a ferramenta da Colaboração Cochrane. Todos os estudos podem ser considerados como de baixa qualidade metodológica, conforme demonstrado na figura 4. Os estudos (9, 17) provavelmente realizaram a geração da sequência aleatória de forma correta e ocultação de alocação, mas os investigadores não descreveram de forma clara.

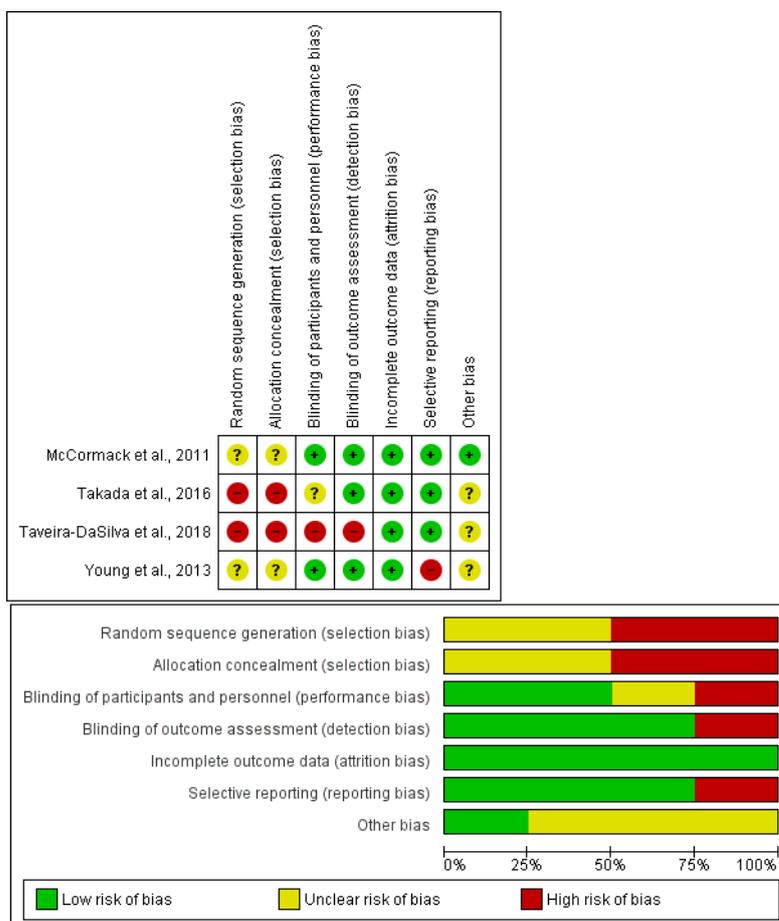


FIGURA 4. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS SEGUINDO OS CRITÉRIOS DA COLABORAÇÃO COCHRANE.



7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade, tendo anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ – sigla em inglês QALY) como desfecho de saúde empregado na análise, considerando um horizonte temporal de um ano. A população alvo foi mulheres adultas (≥ 18 anos) com diagnóstico de LAM.

O horizonte temporal se baseou no tempo de tratamento reportado no estudo MILES; apesar do acompanhamento de 2 (dois) anos, os pacientes foram tratados somente no primeiro ano e monitorados até o final do período de 24 meses.

Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no Quadro 2.

QUADRO 2. CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado.
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Sirolimo versus cuidado conservador	Adequado.
3. População em estudo e subgrupos	Mulheres adultas (≥ 18 anos) com diagnóstico de LAM.	Adequado.
4. Desfecho(s) de saúde utilizado	QALY – anos de vida ajustados pela qualidade e número de sangramentos.	Adequado.
5. Horizonte temporal	1 ano.	Adequado.
6. Taxa de desconto	Não se aplica.	
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
8. Medidas da efetividade	Não se aplica.	Adequado.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os dados clínicos utilizados para alimentar o modelo foram extraídos do ensaio clínico MILES (11).	Não adequado, devido a extrapolação de dados para população com outras características, diferentes do



		perfil da população incluída no ESTUDO.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram utilizados no modelo recursos diretos médicos, custos para tratamento de eventos adversos e complicações.	Adequado.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável).	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Arvore de Decisão	Adequado, mas o modelo não está claro e não foi apresentado nenhum modelo explicativo justificando as transições e pressuposições adotadas.
13. Pressupostos do modelo		Não foi descrito no dossiê de submissão.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foram realizadas análises de sensibilidade univariadas.	Inadequado pois outras análises de sensibilidade poderiam ter sido realizadas para investigar as incertezas da análise.

O demandante utilizou como comparador o cuidado conservador, devido à ausência de tratamento medicamentoso disponível para o manejo da LAM no SUS; o transplante seria indicado somente para os casos mais avançados da doença. Entende-se por cuidado conservador, neste contexto, o emprego de tecnologias e/ou ações em saúde para o monitoramento dos pacientes, ou seja, sem tratamento medicamentoso específico e nesta análise os dados de eficácia e segurança são aqueles referentes ao grupo placebo do ensaio clínico MILES(11).

O demandante construiu um modelo analítico de decisão em Microsoft Excel® com o objetivo de comparar custos diretos e os anos de vida ajustados pela qualidade no tratamento de pacientes com LAM tratados com o sirolimo ou sob cuidado conservador, mas as premissas e o modelo não foram claramente apresentadas, tanto no dossiê quanto nos documentos anexos.



Os dados clínicos utilizados no modelo foram extraídos do estudo MILES, que apresenta os resultados da escala visual analógica EuroQOL no baseline e sua variação após um ano de tratamento, conforme mostrado na Tabela 10.

TABELA 9. ESCALA VISUAL ANALÓGICA EUROQOL EMPREGADA COMO INSTRUMENTO PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE NO ENSAIO CLÍNICO CONDUZIDO POR MCCORMACK ET AL., 2011 (ESTUDO DENOMINADO MILES).

Tempo	Sirolimo Média (DP)	Cuidado conservador* Média (DP)	P-valor
Início do tratamento	68,50 (18,61)	67,09 (20,11)	0,83
Alteração em 12 meses	6,10 (16,96)	-2,34 (15,77)	0,02

DP: Desvio padrão; *Dados referentes ao grupo placebo do ensaio clínico denominado MILES.

Fonte: Dossiê do demandante.

Também foram imputados no modelo as probabilidades de ocorrência de EA, tanto para o grupo do estudo que utilizou sirolimo quanto cuidado conservador (placebo).

TABELA 10. TIPO E FREQUÊNCIA DOS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS PELO ENSAIO CLÍNICO DESENVOLVIDO POR MCCORMACK ET AL., 2011.

Evento	Sirolimo	Placebo*
Sanguíneo ou medula óssea	2,17%	0,00%
Cardíaco	10,87%	30,23%
Gastrointestinal	6,52%	2,33%
Infecção	4,35%	6,98%
Metabólicos	2,17%	0,00%
Musculoesquelético ou tecidos moles	2,17%	0,00%
Dor	15,22%	2,33%
Pulmonar ou trato respiratório superior	4,35%	30,23%
Vascular	2,17%	0,00%

*Dados referentes ao grupo placebo do ensaio clínico denominado MILES.

Fonte: Dossiê do demandante.

Os custos diretos do tratamento da LAM com sirolimo foram estimados com base nas recomendações de bula, a dose inicial de 2 mg por dia seguido de ajustes; mas para o modelo assumiu-se que as pacientes não necessitariam de ajustes de doses, adotando-se então a dose inicial como dose fixa de tratamento. Além disso, como o sirolimo já está incorporado no SUS para outra indicação e disponibilizado por meio do Componente Especializado da Assistência



Farmacêutica, o demandante utilizou o preço unitário de R\$ 14,34, referente a última aquisição realizada pelo MS, em 2019.

O demandante também considerou no modelo que o comparador, cuidado conservador, seria isento de custos de tratamento medicamentoso.

TABELA 11. POSOLOGIA, PREÇO UNITÁRIO E CUSTO DE TRATAMENTO INDIVIDUAL DA LINFANGIOLEIOMIOMATOSE(LAM) COM SIROLIMO 2MG/DIA.

Medicamento	Posologia	Quantidade por ano	Preço unitário	Custo anual de tratamento/ Pacientes
Sirolimo 2 mg	2 mg/dia	356 drágeas	R\$ 14,34	R\$ 5.234,10

Fonte: Dossiê do demandante.

Os custos de acompanhamento dos pacientes, para os dois grupos, foram extraídos por meio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) considerando exames e consultas a cada 3 (três) meses, resultando em 4 (quatro) ao ano, com exceção do teste de caminhada de 6 (seis) minutos, com frequência de dois exames ao ano. Os custos anuais dos dois grupos estão descritos na Tabela 13.

TABELA 12. CUSTO ANUAL DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM LINFANGIOLEIOMIOMATOSE (LAM) TRATADOS COM SIROLIMO E CUIDADO CONSERVADOR.

Acompanhamento	Sirolimo	Placebo*
Custo anual	R\$ 446,00	R\$ 509,50

Fonte: Dossiê do demandante.

Para estimar os custos do EA's reportados pelo estudo MILES, o demandante considerou mais adequado agrupar os EA's de acordo com a Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0. Assim, para custeá-los, optou-se por selecionar um EA como representante da categoria. Outros custos de EA's não considerados na classificação foram baseados no estudo de Fernandes et al., 2011, que avaliou o custo associado ao manejo de EAs sob as perspectivas pública e privada, e ajustados considerando o valor acumulado do Índice de Preços ao Consumidor (IPC) em saúde, do período de janeiro de 2011 a janeiro de 2019, sendo o fator de ajuste equivalente a 2,0159. As categorias e os custos são apresentados na Tabela 14.



TABELA 13. CUSTO DOS EVENTOS ADVERSOS.

Categoria	Evento adverso	Custo do evento
Sanguíneo ou medula óssea	Neutropenia/Leucopenia	R\$ 2.135,10
Cardíaco	Infarto agudo do miocárdio	R\$ 6.575,20
Gastrointestinal	Diarreia	R\$ 818,52
Infecção	Infecções	R\$ 1.662,37
Metabólicos	Alterações em exames laboratoriais	R\$ 70,78
Musculoesquelético ou tecidos moles	Artrite	R\$224,68
Dor	Dor	R\$ 1.079,39
Pulmonar ou trato respiratório superior	Pneumonite	R\$ 1.893,84
Vascular	Tromboembolismo venoso	R\$3.008,53

Fonte: Dossiê do demandante.

Resultados

A análise de custo-utilidade do sirolimo comparado com o cuidado conservador no tratamento de mulheres adultas diagnosticadas com LAM, apresentou como resultado o incremento de custo de R\$ 5.643,12 e acréscimo de 0,0985 anos de vida ajustados à qualidade, resultando em uma RCEI de R\$ 57.290,55 por QALY ganho.

TABELA 14. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL DO SIROLIMO VERSUS CUIDADO CONSERVADOR NO TRATAMENTO DA LAM.

Categoria	Sirolimo	Cuidado conservador	Incremental
Custo total	R\$ 6.885,29	R\$ 1.242,17	R\$ 5.643,12
Tratamento	R\$ 5,234,10	R\$ 0,00	R\$ 5.234,10
Acompanhamento	R\$ 446,00	R\$ 509,50	- R\$ 63,50
Eventos adversos	R\$ 1.205,19	R\$ 732,67	R\$ 472,52
QALY	0,7460	0,6475	0,0985
RCEI (por QALY ganho)			R\$ 57.290,55

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; QALY: *Quality Adjusted Life Years*.

Fonte: Dossiê do demandante.

Análise de sensibilidade univariada



Para avaliar a influência da variabilidade e incerteza dos parâmetros utilizados no modelo, foi conduzida apenas análise de sensibilidade univariada. A posologia do sirolimo foi variada para avaliar o impacto da variável nos resultados: foram utilizadas as doses de 1 mg/dia e 4 mg/dia para representar dois possíveis cenários para a manutenção das concentrações séricas entre 5-15 ng/mL, conforme recomendado na bula do medicamento.

As variações nos resultados são mostradas na Tabela 16.

TABELA 15. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA: VARIAÇÃO DA DOSE DIÁRIA DO SIROLIMO.

Dose diária sirolimo	Custo incremental (versus cuidado conservador)	RCEI por QALY ganho
1 mg/dia	R\$ 3.026,07	R\$ 30.721,51
Cenário base (2 mg/dia)	R\$ 5.643,12	R\$ 57.290,55
4 mg/dia	R\$ 10.877,22	R\$ 110.428,62

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; QALY: *Quality Adjusted Life Years*.

Fonte: Dossiê do demandante.

Os custos do manejo dos EA's também foram variados, pois, no cenário-base, apenas um evento isolado foi utilizado como representante de cada uma das categorias de EAs identificadas, o que pode acarretar incertezas.

Foram criados pelo demandante dois cenários para análise de sensibilidade considerando o custo do manejo de EA's, um cenário (1) onde nenhum custo com eventos adversos foi imputado no modelo, para os dois grupos de comparação e outro cenário (2) onde zerou-se apenas os custos dos EA's para o cuidado conservador, mantendo-se o custo dos EA's do tratamento com sirolimo.

TABELA 16. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA: VARIAÇÃO NOS CUSTOS DOS EVENTOS ADVERSOS.

Cenário	Custo incremental (versus cuidado conservador)	RCEI por QALY ganho
Cenário 1	R\$ 5.170,60	R\$ 52.493,40
Cenário base	R\$ 5.643,12	R\$ 57.290,55
Cenário 2	R\$ 6.375,79	R\$ 64.728,85

Cenário 1: Custo dos eventos adversos zerados para ambos os comparadores; Cenário 2: Manutenção do custo dos eventos adversos para sirolimo, zerando-se o custo dos eventos adversos para o cuidado conservador. RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; QALY: *Quality Adjusted Life Years*.



Limitações:

Os pressupostos do modelo de análise não foram devidamente esclarecidos, o modelo de decisão foi justificado utilizando supostamente 100% da população nos dois braços de comparação, sirolimo ou cuidado conservador.

A utilização de dados de utilidades baseados em população específica é inadequado; o demandante não considerou as diferentes características da população no mundo real, assim, baseou o modelo na extrapolação dos resultados do estudo MILES (11) que incluiu pacientes com doença pulmonar moderadamente grave e com VEF 1 médio (\pm DP) era $47,7 \pm 14,4\%$ do valor previsto no grupo placebo e $49,3 \pm 13,3\%$ do valor previsto no grupo sirolimo ($P = 0,77$) para toda população.

Todos os dados imputados na análise e descritos no dossiê agregam grande incerteza aos resultados desse estudo de custo-utilidade, a extrapolação dos dados pode estar subestimando ou superestimando os resultados de eficácia e segurança do sirolimo no mundo real, o que torna impossível a interpretação dos resultados para a população adotada no PICO da proposta de incorporação, que considera todos os pacientes com LAM.

Os custos imputados para eventos adversos estão subestimados por considerar apenas a participação da união no pagamento dos procedimentos incluídos no modelo, quando na verdade deveriam ser imputados também os custos referentes a complementação pelos estados e municípios.

O estudo de Fernandes et al., 2011, utilizado como referência para a maioria dos custos de eventos adversos não foi encontrada em nenhuma plataforma de busca de evidências e por isso não pode ser checada a veracidade dos dados incluídos no modelo.

A análise de sensibilidade apresentada não foi devidamente explorada para investigar as variações do modelo e incertezas, levou em considerações variáveis e variações fixas.



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

População Elegível

Na análise de impacto orçamentário o demandante considerou as diretrizes do Ministério da Saúde para elaboração de estudos de impacto orçamentário e empregou o método epidemiológico a partir dos dados da literatura. Os dados de incidência e prevalência de LAM utilizados no cálculo foram publicados pela ORPHANET e dizem respeito a população geral.

Os dados foram aplicados na população brasileira para o período de 5 (cinco) anos, considerando ainda que, de todos os pacientes elegíveis, 50% deles seriam diagnosticados e tratados no ano do diagnóstico confirmatório, como mostrado na Tabela 18.

TABELA 17. PACIENTE COM LINFANGIOLEIOMIOMATOSE (LAM) ELEGÍVEIS AO TRATAMENTO COM SIROLIMO.

Parâmetro	2020	2021	2022	2023	2024
População Brasileira	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462
Prevalência¹	318	-	-	-	-
Incidência²	-	29	29	29	29
Pacientes com LAM	318	346	375	405	434
Pacientes com LAM em tratamento	159	173	188	203	217

¹ Prevalência de 0,15/100,000 (21); ² Incidência de 0,0135/100,000 segundo o relatório publicado pela ORPHANET, em 2019 (19);

Fonte: Dossiê do demandante.

Com esses dados de população e considerando a posologia de tratamento de uma drágea de sirolimo 2mg/dia por 365 dias no ano, o demandante calculou a necessidade anual de drágeas para tratar a população estimada.



TABELA 18. QUANTIDADE SIROLIMO 2 MG PARA ATENDER A TODOS OS PACIENTES DO PERÍODO.

Ano	Nº de pacientes	Quantidade sirolimo 2 mg para atender a todos os pacientes do período
2020	159	58.035
2021	173	63.145
2022	188	68.620
2023	203	74.095
2024	217	79.205

Fonte: Dossiê do demandante.

Participação de mercado

O cenário referência leva em consideração o tratamento realizado atualmente no SUS, ou seja, 100% dos pacientes em cuidado conservador e 0% em tratamento com sirolimo.

Para o cenário de incorporação, o demandante considerou que todos os pacientes diagnosticados passariam a ser tratados com sirolimo, desde o primeiro ano de incorporação, considerando a premissa que apenas 50% dos pacientes com LAM seriam diagnosticados e tratados no ano do diagnóstico confirmatório.

Custo de tratamento

Foram considerados os custos de tratamento já calculados no estudo de custo-utilidade descrito acima neste relatório, como demonstrado na Tabela 13.

Resultados

Em um cenário de possível incorporação do sirolimo, a análise de impacto orçamentário estimou um valor incremental para o orçamento de R\$ 892,2 mil no primeiro ano de incorporação, chegando a aproximadamente R\$ 5,3 milhões no acumulado de 5 (cinco) anos.



TABELA 19. RESULTADO DA ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO SIROLIMO 2MG NO SUS NO SUS PARA TRATAMENTO DA LINFANGIOLEIOMIOMATOSE (LAM), NA PERSPECTIVA DO SUS.

Ano	Referência	Incorporação	Incremental
2020	R\$197.278	R\$1.093.500	R\$896.222
2021	R\$215.164	R\$1.192.641	R\$977.477
2022	R\$233.176	R\$1.292.484	R\$1.059.307
2023	R\$251.311	R\$1.393.003	R\$1.141.692
2024	R\$269.563	R\$1.494.174	R\$1.224.611
Total	R\$1.166.492	R\$6.465.801	R\$5.299.309

Limitações

O demandante considerou como premissa que apenas 50% dos novos pacientes seriam diagnosticados e receberiam tratamento, não imputando nos cálculos os pacientes já diagnosticados e em tratamento por via judicial ou rede privada, que podem ser tratados no SUS como de direito.

Nenhuma análise de sensibilidade variando a população ou o preço do medicamento foi proposta. Considerando o sirolimo incorporado no SUS, qualquer incremento de quantitativo adquirido pode acarretar variações no preço de compra do medicamento.

Nenhuma proposta de difusão de mercado foi adotada, apenas que a cada ano 100% da população com LAM seria atendida (esses 100% corresponde a apenas 50% da população com LAM, considerando a premissa de subdiagnóstico), o que pode estar agregando incerteza aos resultados.

9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontradas avaliações do sirolimo para tratamento de LAM nas principais agências internacionais de ATS: NICE (National Institute for Clinical Excellence and Health – Reino Unido), SMC (Scottish Medicines Consortium – Escócia) e PBS (The Pharmaceutical Benefits Scheme – Austrália).



10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, com o intuito de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da linfangioleiomatose (LAM). Utilizou-se o termo “lymphangiomyomatosis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório. No entanto, as pesquisas apontaram não haver outros medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da linfangioleiomatose.

11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A LAM é uma doença sistêmica rara que está associada à destruição cística do pulmão, derrames pleurais quilosos e tumores abdominais, como angiomiolipomas renais e acomete exclusivamente mulheres e ocorre esporadicamente, desenvolvendo-se em cerca de 5 pessoas por 1 milhão; também afeta 30 a 40% das mulheres com TSC.

A causa da LAM está associada a ativação inadequada da sinalização alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR), que regula o crescimento celular e linfangiogênese. O tratamento se baseia no acompanhamento e tratamento das complicações e do acometimento pulmonar causado.

O sirolimo é um imunossupressor (medicamento que inibe o sistema imunológico) que inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos além de se ligar a uma proteína chamada mTOR, inibindo sua atividade, e assim suprimindo a proliferação de células.

Foi realizada uma busca sistemática por evidências científicas do sirolimo para tratamento de pacientes com LAM, sendo selecionados quatro estudos de coorte e quatro ensaios clínicos foram incluídos para análise. Todos os estudos foram considerados como de baixa qualidade metodológica e alto risco de viés. Os estudos reportaram os resultados dos desfechos com diferentes formas e unidades de medidas, dificultando a interpretação, sumarização e análise.

Seis estudos reportaram que as alterações do volume expiratório forçado em 1s foram menores nos pacientes que usaram sirolimo em comparação com placebo (ou com os valores



anteriores ao uso do medicamento); após 12 meses de tratamento com sirolimo foi observado melhora no VEF₁ enquanto nos pacientes sem uso houve redução significativa de VEF₁. Em relação a capacidade vital forçada quatro estudos reportaram melhora nos valores de pacientes que utilizaram sirolimo ($p \leq 0,001$). O desfecho qualidade de vida foi reportado por três estudos; houve melhora da qualidade de vida dos pacientes utilizando sirolimo em dois estudos ($p < 0,05$) e, em outro estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ao longo de 2 anos. Dos cinco estudos que reportaram dados sobre fator de crescimento endotelial vascular D, quatro observaram redução significativa dos valores durante o tratamento com sirolimo ($p < 0,05$). Nos desfechos capacidade residual funcional, capacidade vital, volume residual e capacidade pulmonar total não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre sirolimo e placebo ($p > 0,05$). As categorias mais frequentes de eventos adversos foram eventos gastrointestinais, infecciosos, pulmonares ou do trato respiratório superior, dermatológico e neurológico.

Os resultados dos ensaios clínicos demonstram que o sirolimo pode interromper a progressão da doença e estabilizar a função pulmonar, mas a população incluída nos estudos é restrita e com características definidas, apresentando perfil mais grave de acometimento da função pulmonar. Em ambos os ensaios clínicos durante o período de observação de 12 meses, o declínio da função pulmonar foi retomado após a retirada do sirolimo. Ademais, o crescimento e o aumento de volume de angiomiolipomas foi retomado nos pacientes após interrupção da terapia com sirolimo por 1 ano. Os estudos de coorte apresentaram resultados marginais de melhora da função pulmonar e maior incidência de eventos adversos em pacientes usando sirolimo quando comparado ao placebo.

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade agregada de muitas incertezas, extrapolando dados de um estudo que observou uma população com características específicas, que não representa a população geral e de acordo com os resultados, o sirolimo gera um incremento de custo de R\$ 5.643,12 em comparação ao cuidado conservador; porém, proporciona um acréscimo de 0,0985 anos de vida ajustados à qualidade, resultando em uma RCEI de R\$ 57.290,55 por QALY ganho.

Na análise de impacto orçamentário apresentada, observamos que o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 896,2 mil no primeiro ano de



incorporação, chegando a R\$ 1,22 milhão no quinto ano. No acumulado de cinco anos, o impacto orçamentário incremental é de aproximadamente de R\$ 5,3 milhões. Os resultados foram considerados subestimados devido as limitações e premissas adotadas para estimar a população.

Foram pesquisados relatórios, avaliações e recomendações do sirolimo para tratamento de LAM publicados por outras agências internacionais, mas nenhum documento foi encontrado.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

A Conitec, em sua 86ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de março de 2020, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso, no SUS, do sirolimo para tratamento de indivíduos com LAM. Foram levados em consideração os aspectos relacionados a comprovação de eficácia e segurança do medicamento e as necessidades médicas não atendidas.

13. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 10, referente à recomendação inicial da Conitec favorável à ampliação de uso, no SUS, do sirolimo para tratamento de indivíduos com LAM, ficou disponível para contribuições no período de 20 de março a 08 de abril de 2020. Ao todo, foram recebidas 1923 contribuições, sendo 1905 do formulário “experiência ou opinião” e 18 do formulário “técnico-científico”.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e, a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e, a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do



participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

13.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 18 contribuições técnico-científicas, sendo que 10 não puderam ser analisadas por não apresentar nenhum conteúdo ou comentário. Todas as contribuições são concordantes com a recomendação preliminar. Dentre as contribuições, apenas uma trazia comentários sobre evidências científicas, as outras apenas afirmavam sobre o uso consolidado e os benefícios do sirolimo ou relatavam experiência profissional em tratamento de pacientes com LAM, não citando nenhum estudo ou referência adicional.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, 17 contribuições (95%) foram enviadas por pessoas físicas, dos quais 4 se declararam como pacientes, 6 com familiar, amigo ou cuidador de paciente, 3 como profissional de saúde e 4 como interessado no tema. Foi enviada apenas 1 contribuições de pessoa jurídica, por empresa farmacêutica.

O gênero feminino foi o responsável por 11 (65%) das contribuições; em 10 (59%) havia declaração de cor ou etnia branco, seguido por pardo com 4 (24) e preto com 3 (18%). Em 8 (47%) contribuições, a idade entre 40 e 59 anos, 5 (29) entre 25 a 39 anos e 2 (12%) entre 18 a 24 e também com mais de 60 anos de idade.

A maioria dos contribuintes, 12 (67%) ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho. As contribuições são oriundas de todas as regiões do Brasil.

Temas abordados



Apenas a empresa fabricante da tecnologia avaliada contribuiu com evidências, mas todos estudos apresentados e que se adequam aos critérios de elegibilidade já foram descritos neste relatório.

13.2 Contribuições sobre experiência e opinião

Das 1905 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 1174 não puderam ser analisadas por não conter nenhum comentário ou informação e 76 por se tratar de duplicações de outras contribuições.

Sobre a opinião em relação a recomendação preliminar, 1884 (99%) das contribuições foram concordantes, 19 (1%) não concordam e não discordam e apenas duas discordaram.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, 1901 contribuições (100%) foram enviadas por pessoas físicas, dos quais 102 se declararam como pacientes e 1236 como familiar, amigo ou cuidador de paciente, 101 como profissional de saúde e 462 como interessado no tema. Foram enviadas apenas 4 contribuições de pessoa jurídica, 2 por empresa farmacêutica, 1 por secretaria estadual de saúde e 1 por organização de pacientes.

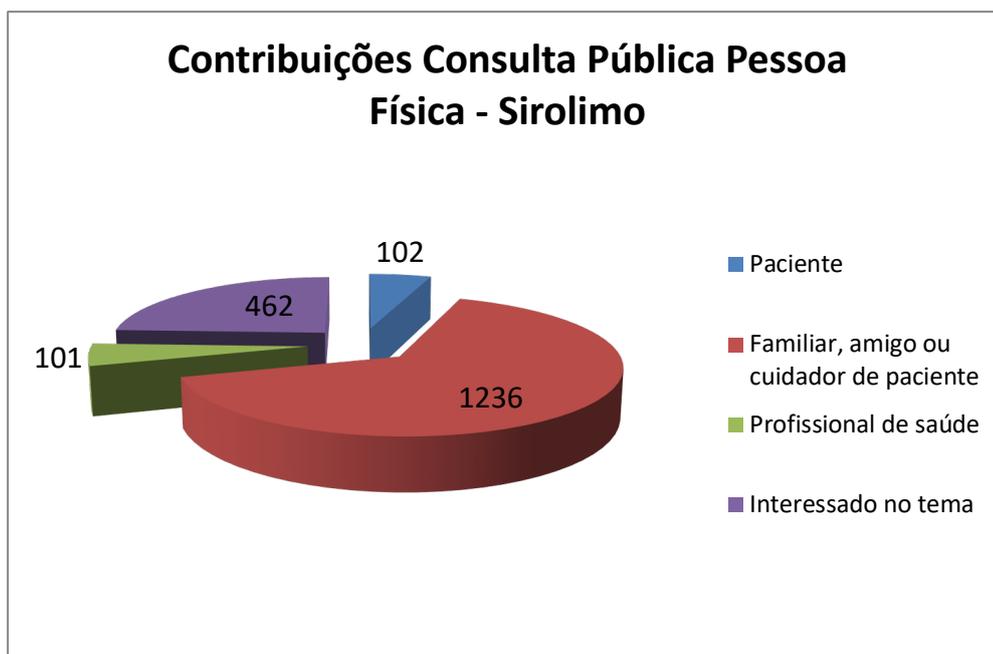


FIGURA 5. PERFIL DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA SIROLIMO.



As principais características dos contribuintes estão descritas na tabela abaixo:

TABELA 20. PERFIL DOS PARTICIPANTES CONSULTA PÚBLICA SIROLIMO.

	Contribuições	%
Sexo		
Masculino	1236	65
Feminino	665	35
Cor ou Etnia		
Amarelo	29	2
Branco	1258	66
Indígena	2	0
Pardo	525	28
Preto	87	5
Faixa etária		
menor 18	12	1
18 a 24	131	7
25 a 39	790	42
40 a 59	746	39
60 ou mais	222	12
Regiões brasileiras		
Norte	146	8
Nordeste	253	13
Sul	106	6
Sudeste	1197	63
Centro-oeste	203	11

Temas abordados

Sobre os temas abordados nas contribuições, foi feito uma análise dos conteúdos e a estratificação por citação do tema, como demonstrado na tabela abaixo.



TABELA 21. TEMAS CITADOS NAS CONTRIBUIÇÕES

TEMA CITADO NA CONTRIBUIÇÃO	NÚMERO ABSOLUTO DE CITAÇÕES (%)
Melhora da qualidade de vida	90
Necessidade terapêutica	55
Estabilização da LAM	45
Melhora da função pulmonar	45
Alto custo do medicamento	40
Eficácia	35
Direito de acesso	35
Aumento de sobrevida	30
Reduz complicações	30

Paciente

“Concordo, Sou portadora de LAM, vice-presidente da Alambra e esposa de pneumologista. Mantenho contato constante com as portadoras de LAM cadastradas no site da Alambra e que fazem parte do grupo de apoio e orientação do WhatsApp; com os médicos responsáveis pelo Centro de Referência em Pesquisa e Tratamento da LAM, que fica no HC, em SP, e com os médicos que atendem nos oito Centros de Tratamento da LAM localizados em capitais dos estados brasileiros. Também mantenho contato com a LAM Foundation e acompanho os estudos que vêm sendo feitos em torno do tratamento e do diagnóstico da LAM. Embora não tenha necessidade de usar o sirolimo, posso dizer, com conhecimento de causa, que esse medicamento transformou o prognóstico da doença e a qualidade de vida de quem passou a fazer uso dele. A interrupção do avanço da doença e a melhora de sua função pulmonar fazem parte dos relatos com os quais me deparo com frequência. Embora haja relatos de efeitos adversos do tratamento à base do sirolimo, eles são superados pelos seus efeitos benéficos.

Ademais, o acesso ao sirolimo pelos usuários do SUS reduzirá de maneira significativa a necessidade de transplantes pulmonares e, conseqüentemente, os custos governamentais com a doença serão reduzidos.”

Associação

“Concordo, Como Presidente da Alambra (Associação dos Portadores de LAM do Brasil) venho acompanhando a luta e dificuldades vivenciadas pelas pacientes para terem acesso ao Sirolimo. Sirolimo, visto que o mesmo não consta no rol de medicamentos distribuídos pelo SUS para tratamento de Lam. Acompanhamos pelos relatos apresentados em nossos fóruns de discussão melhora significativa do quadro de saúde das pacientes que fazem uso desta medicação, reduzindo as complicações decorrentes da doença, diminuição nas internações e,



até mesmo, na indicação para uso de oxigenoterapia e transplante pulmonar. Por outro lado, TB constatamos que a não disponibilização do Sirolimo Sirolimo enquanto política de saúde regular do SUS, vem agravando o estado de saúde das usuárias que tem seu tratamento interrompido por descontinuidade da entrega ou não garantia do Estado quando das medidas judiciais. “

Profissional de Saúde

“Sim, como profissional de saúde, Qual: Sirolimo, Positivo: Tenho experiência com a abordagem da LAM, pois sou o responsável pelo ambulatório no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, onde acompanho cerca de 170 pacientes. De fato a medicação determina estabilização ou melhora da função pulmonar, além dos benefícios nítidos sobre as manifestações extrapulmonares, como a redução do volume dos angiomiolipomas renais., Negativo: A medicação pode determinar eventos adversos, como hipercolesterolemia, eritema em pele, alterações menstruais e discretas infecções de vias aéreas superiores. Entretanto, habitualmente os eventos adversos são leves e facilmente controláveis. Não vejo qualquer restrição para a aprovação do sirolimo em função dos potenciais eventos adversos. A medicação é bastante segura. Tenho bastante experiência com a medicação para o tratamento da LAM.”

Interessado no tema

“Concordo, Pois, essa substância poderá ser usada para amenizar a doença é a sirolimo que retarda a proliferação das células musculares, sendo assim estendendo o tratamento aos pacientes do SUS essa substância pode determinar estabilização da doença e melhorar a qualidade de vida dessas pessoas/ pacientes. Enfim, previne o agravamento da LAM, mas o resultado enquanto a pessoa está a tomar a medicamento, ou seja, se parar de tomar a função pulmonar irá declinar outra vez por isso, poderia ter fornecido ao SUS.”

Familiar, amigo ou cuidador de pacientes

“Concordo, Devido ao alto custo do medicamento fica inviável fazer o tratamento recorrendo assim ao acesso via judicial que muitas vezes é demorado, comprometendo assim o tratamento. O medicamento melhora a função pulmonar estabilizando a doença e evitando assim o uso de oxigênio e até o transplante pulmonar.”

13.3 Avaliação global das contribuições

Foram recebidas 1923 contribuições, sendo 18 pelo formulário Técnico-científico e 1905 pelo formulário de Experiência e Opinião. Contribuições concordantes com a recomendação preliminar somaram 1902 (99%). O tema mais citado nas contribuições diz respeito a necessidade de ampliação de uso do sirolimo para tratamento de pacientes com LAM devido a falta de alternativa terapêutica com ação direta na doença, medicamento com indicação para tratamento de LAM. Muitas contribuições abordaram a melhora na qualidade de vida dos



pacientes, a possibilidade de estabilização da LAM, melhora da função pulmonar e as dificuldades de acesso ao medicamento devido ao alto custo para aquisição.

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, foi ratificada a recomendação inicial favorável à ampliação de uso do sirolimo no tratamento de LAM.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Foram discutidas e consideradas pelo plenário da Conitec a necessidade de incorporação ao SUS de tratamento medicamentoso com ação direta na doença, os benefícios clínicos do sirolimo na LAM, como diminuição da progressão da doença e as dificuldades de acesso devido ao alto custo do medicamento.

Os membros da Conitec presentes na 88ª reunião ordinária, no dia 08 de julho de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso do sirolimo para tratamento de indivíduos adultos com LAM no Sistema Único de Saúde.



15.DECISÃO

PORTARIA N° 24, DE 4 DE AGOSTO DE 2020

Torna pública a decisão de ampliar o uso do sirolimo para o tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose (LAM), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Protocolo do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.177933/2019-33, 0016036301.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto no 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1o Ampliar o uso do sirolimo para o tratamento de indivíduos adultos com linfangioleiomiomatose (LAM), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Protocolo do Ministério da Saúde.

Art. 2o Conforme determina o art. 25, do Decreto no 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3o O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4o Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO



16. REFERÊNCIAS

1. Moir LM. Lymphangioliomyomatosis: Current understanding and potential treatments. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;158:114–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.008>
2. Ferrans VJ. Lymphangioliomyomatosis (LAM) A Review of Clinical and Morphological Features.
3. Roberto Zoncu, David M. Sabatini and AE. NIH Public Access *Nat Rev Mol Cell Biol* mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and *Nat Rev Mol Cell Biol* Author Manuscript *Biol mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and Nat Rev Mol Cell Biol Author Manuscript* . Author. 2012;12(1):21–35.
4. Taveira-dasilva AM. Clinical features , epidemiology , and therapy of lymphangioliomyomatosis. 2015;249–57.
5. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010;35(1):14–26.
6. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, et al. Lymphangioliomyomatosis diagnosis and management: High-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management an Official American thoracic society/Japanese respiratory society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1337–48.
7. Harari S, Cassandro R, Torre O. The ATS/JRS guidelines on lymphangioliomyomatosis: Filling in the gaps. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(5):659–60.
8. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioliomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* [Internet]. 2004;126(6):1867–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.1867>
9. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee J, Brown KK, Chapman JT, et al. The NHLBI Lymphangioliomyomatosis Registry Characteristics of 230 Patients at Enrollment. 2006;(August 1998).
10. 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.
11. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595–606.
12. Argula RG, Kokosi M, Lo P, Kim HJ, Ravenel JG, Meyer C, et al. A novel quantitative computed tomographic analysis suggests how sirolimus stabilizes progressive air trapping in lymphangioliomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(3):342–9.
13. Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, et al. Efficacy and safety of



- long-term sirolimus therapy for asian patients with lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):1912–22.
14. Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, Suzuki M, Moriyama H, et al. Risk factors for stomatitis in patients with lymphangioleiomyomatosis during treatment with sirolimus: A multicenter investigator-initiated prospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(10):1182–9.
 15. Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, et al. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2019;53(4).
 16. Young, Lisa R. Hye-Seung Lee, PhD, Yoshikazu Inoue, MD, Joel Moss, MD, Lianne G singer, MD, Prof. Charlie Strange, MD, Prof Koh Nkaata, MD et al. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of LAM severity and treatment response: a prospective analysis of the MILES trial. 2014;1(6):445–52.
 17. Hu S, Wu X, Xu W, Tian X, Yang Y, Wang ST, et al. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–7.
 18. Zhan Y, Shen L, Xu W, Wu X, Zhang W, Wang J, et al. Functional improvements in patients with lymphangioleiomyomatosis after sirolimus: An observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):1–8.
 19. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Stylianou M, Moss J. Long-Term Effect of Sirolimus on Serum Vascular Endothelial Growth Factor D Levels in Patients With Lymphangioleiomyomatosis. *Chest* [Internet]. 2018;153(1):124–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.012>
 20. Aghaeimeybodi F, Najafizadeh K, Razavi-Ratki SK, Namiranian N. Effects of sirolimus on lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Casp J Intern Med.* 2019;10(1):7–10.
 21. Prevalência das doenças raras : Dados bibliográficos. 2019;



ANEXO 1

QUADRO 3. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS PARA A AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO SIROLIMO NO TRATAMENTO DA LAM.

Estudo	População	Intervenções	Desfechos
Aghaeimeybodi et al., 2019(20) Coorte prospectiva	n= 8 pacientes com LAM.	Sirolimo	Diferenças médias de VEF ₁ , CVF, VEF ₁ / CVF, FEF25% -75%, distância e saturação de O ₂ no TC6 antes e após o tratamento com sirolimo.
Argula et al., 2016(12) Análise post-hoc de ECR	n= 31 pacientes com LAM que apresentavam insuficiência pulmonar moderada	Sirolimo oral (n=17) Placebo (n=14)	Imagens de TC de alta resolução foram adquiridas tanto na capacidade pulmonar total (CPT) quanto no volume residual (VR).
Sigi Hu et al., 2019(17) Coorte retrospectiva	n= 142 pacientes com LAM.	Sirolimo	Testes de função pulmonar, gasometria arterial em repouso (ar ambiente), DTC6, índice de dispneia de Borg, SGRQ, VEGF-D e eventos adversos.
Taveira-DaSilva et al., 2018(19) Coorte prospectiva	n= 25 pacientes com LAM.	Sirolimo	Níveis de VEGF-D e DLCO.
McCormack et al., 2011(11) ECR	n= 89 pacientes com LAM que apresentavam insuficiência pulmonar moderada (VEF1 após broncodilatação de ≤70% do valor previsto).	Sirolimo oral, em uma dose inicial de 2 mg por dia, ou em combinação com placebo.	Taxa de alteração no VEF ₁ , CVF, medidas como alterações da linha de base para 12 meses; volumes pulmonares (volume residual, capacidade residual funcional e capacidade pulmonar total); a distância percorrida em um teste de caminhada de 6 minutos; capacidade de difusão do pulmão por monóxido de carbono; níveis séricos de VEGF-D; e pontuações no Questionário (SF-36), no Inventário de Desempenho Funcional, no General



			Well-Being Questionnaire e nas escalas visual-analógicas EuroQOL para avaliar a fadiga, dispneia, qualidade de vida e eventos adversos.
Young et al., 2013 (16) ECR	Idem a McCormack et al., 2011	Sirolimo oral, em uma dose inicial de 2 mg por dia, ou em combinação com placebo.	Relação entre as concentrações basais de VEGF-D e os resultados dos testes de função pulmonar, testes de caminhada de 6 min e resultados relatados pelos pacientes.
Zhan et al., 2018 (18) Coorte retrospectiva	n= 98 pacientes com LAM.	Sirolimo	Testes de função pulmonar, gasometria arterial em repouso (ar ambiente), distância de seis minutos a pé (TC6), Questionário Respiratório de St. George (SGRQ), fator de crescimento endotelial vascular-D (VEGF-D) e taxa de resposta do quilotórax e presença de angiomiolipomas renais por avaliação radiológica.
Takada et al., 2016 (13) Ensaio clínico aberto, de braço único	Idem a McCormack et al., 2011	Sirolimo (n=63)	Segurança, respostas de VEF1 e CVF, adesão e escores de QVRS.



ANEXO 2

Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa: Estudos de Coorte.

Seleção	
1	Representatividade da amostra na coorte exposta A amostra é verdadeiramente representativa da média na comunidade (o grupo deve escolher o grau de representatividade desejado). ★ A amostra é relativamente representativa da média na comunidade. ★ A amostra foi selecionada de um grupo de usuários (ex. enfermeiras, voluntários). Não houve descrição da origem da amostra da coorte exposta.
2	Seleção da coorte não exposta A coorte não exposta foi selecionada da mesma comunidade da coorte exposta. ★ A seleção da coorte não exposta foi feita de diferentes origens. Não houve descrição da origem da amostra da coorte não exposta.
3	Determinação da exposição por: Registros confiáveis (ex. prontuários). ★ Entrevista estruturada. ★ Relatório de auto-avaliação. Não houve descrição sobre a determinação da exposição.
4	Demonstração de que os resultados de interesse não estavam previamente determinados no início do estudo Sim. ★ Não.
Comparabilidade	
1	Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise O estudo foi controlado por: (o grupo deve selecionar o fator mais importante). ★ O estudo foi controlado por um fator adicional: (o grupo deve selecionar fator de importância secundária). ★
Resultados	
1	Avaliação dos resultados Avaliação independente (duplo-cego, triplo-cego). ★ Pareamento de registros (dados clínicos secundários). ★ Relatório de auto avaliação. Não há descrição sobre a avaliação dos resultados.
2	Tempo de acompanhamento suficiente para ocorrer o resultado Sim (selecionar um período adequado para ocorrência do resultado de interesse). ★ Não.
3	Adequação do tempo de acompanhamento da coorte Acompanhamento completo – todos os indivíduos foram considerados na análise. ★ A perda de indivíduos durante o acompanhamento não parece introduzir vieses (bias) – pequena perda - (selecionar uma taxa de acompanhamento adequada > ___%). ★ Percentual de acompanhamento < ___% (selecionar uma taxa de acompanhamento adequada) e sem descrição dos perdidos. Percentual de perda não declarado pelo estudo.

Fonte: Well *et al.*, 2005.

Instruções: As estrelas representadas no modelo indicam as respostas consideradas como corretas. Um estudo pode alcançar no máximo uma estrela para cada questão das sessões Seleção e Resultados e duas estrelas para a sessão Comparabilidade. Portanto, o máximo de estrelas que poderá ser alcançado por cada estudo será 9.