

# **DOCUMENTO PRINCIPAL**

## **EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

### **SIROLIMO (RAPAMUNE®) NO TRATAMENTO DA LINFANGIOLEIOMIOMATOSE**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do sirolimo (Rapamune®) para tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM), submetido pela Pfizer, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) para apreciação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS – Outubro de 2019.

#### **CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIações.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>10</b>
<b>1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>11</b>
1.1 Introdução.....	11
1.1 Visão geral da doença .....	12
1.2 Fisiopatologia .....	13
1.3 Manifestações clínicas.....	14
1.4 Epidemiologia.....	15
1.5 Impacto da doença.....	16
1.6 Diagnóstico.....	17
1.7 Tratamento.....	18
1.8 Necessidades médicas não atendidas.....	20
<b>2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA (SIROLIMO) .....</b>	<b>22</b>
2.1 Indicação .....	22
2.2 Posologia e modo de administração .....	23
2.3 Mecanismo de ação .....	23
<b>3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....</b>	<b>24</b>
3.1 Questão do Estudo .....	24
3.2 Estratégia de busca .....	25
3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	27
3.4 Critérios de qualidade .....	28
3.5 Resultados da busca realizada .....	28
<b>4 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS .....</b>	<b>51</b>
<b>5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS .....</b>	<b>52</b>
5.1 Objetivo.....	52
5.2 População-alvo .....	52
5.3 Horizonte temporal.....	52
5.4 Perspectiva .....	52
5.5 Comparadores.....	52

5.6	Taxa de desconto .....	53
5.7	Desfechos .....	53
5.8	Modelo econômico .....	53
5.9	Dados clínicos .....	54
5.10	Uso de recursos e custos .....	54
5.11	Resultados .....	57
5.12	Análise de sensibilidade univariada .....	57
<b>6</b>	<b>ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>59</b>
6.1	População elegível .....	59
6.2	Participação do mercado .....	61
6.3	Custo de tratamento .....	61
6.4	Análise do impacto orçamentário .....	61
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>66</b>
	<b>ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>70</b>
	<b>ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....</b>	<b>71</b>
	<b>ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>.....</b>	<b>73</b>
	<b>ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....</b>	<b>74</b>
	<b>ANEXO 5. MICROCUSTEIO .....</b>	<b>75</b>

## RESUMO EXECUTIVO

**Introdução:** A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença neoplásica sistêmica rara, progressiva e sem cura, de etiologia desconhecida, que afeta principalmente mulheres jovens em idade reprodutiva. (1) É caracterizada pela proliferação de células musculares lisas atípicas (células LAM), geralmente observadas nas áreas peribrônquicas, perivascularres e perilinfáticas. (2) A dispneia e pneumotórax, os dois principais sintomas da doença, impõem limitações físicas importantes às pacientes. (3-5) A mortalidade em 10 anos após o início dos sintomas é de, aproximadamente, 10 a 20%, podendo chegar a 30% após 10 anos do diagnóstico por biópsia pulmonar. (6) As estimativas globais da prevalência e incidência da doença são de 0,15/100.000 habitantes e 0,0135/100.000 habitantes-ano, respectivamente. (15) A LAM está associada a mutações nos genes *TSC1* ou *TSC2*, sendo que estes genes codificam duas proteínas (hamartina e tuberina, respectivamente), cujo papel principal é o controle da via de sinalização mTOR, responsável pela regulação do crescimento, proliferação e sobrevivência celular. 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. (3) Dado esse mecanismo fisiopatológico, o sirolimo tem sido estudado do ponto de vista de eficácia e segurança no tratamento da LAM.

**Tecnologia:** O sirolimo (Rapamune®) é um imunossupressor da classe dos inibidores da mTOR de uso oral indicado para o tratamento da LAM em pacientes adultos acima de 18 anos. Para esta indicação, a dose inicial deve ser de 2 mg/dia. As concentrações séricas do fármaco devem ser medidas em 10-20 dias para mantê-la entre 5 -15 ng/mL devendo ser ajustada, caso necessário. (31)

**Caracterização da tecnologia:** A LAM implica na infiltração de tecido pulmonar por células musculares lisas portadoras de mutações do gene do complexo da TSC. A perda de função do gene TSC ativa a via de sinalização de mTOR, resultando em proliferação celular e liberação de fatores de crescimento linfangiogênicos. O sirolimo inibe a via mTOR e, assim, a proliferação de células LAM. (31)

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

**Busca e análise das evidências científicas:** Dois revisores realizaram buscas até julho de 2019 nas principais bases de dados eletrônicas, utilizando os descritores apropriados para cada base,

com vistas a localizar estudos que respondessem a pergunta de pesquisa, que foi estruturada na forma PICO. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram, adicionalmente, o Google® e outras ferramentas *online*. Foram incluídas metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que avaliaram pacientes adultos diagnosticados com LAM. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. A qualidade de todos os estudos incluídos foi avaliada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (34)

**Síntese dos estudos selecionados:** Foram incluídos os resultados de cinco estudos, sendo um ECR (estudo denominado MILES) (24) e duas subanálises deste estudo, (35, 38) um ensaio clínico aberto não randomizado, (36) e uma subanálise deste ensaio. (37) Essas evidências indicam que o medicamento melhora a função pulmonar durante o período de tratamento, além de proporcionar a estabilização do VEF<sub>1</sub> e a melhora da CVF. Destaca-se, ainda, que o aumento da função pulmonar em pacientes tratadas com sirolimo esteve acompanhado de melhora significativa nos desfechos de qualidade de vida e de capacidade funcional e redução dos níveis de VEGF-D, um fator de crescimento importante na fisiopatologia da LAM. (29, 34)

**Síntese das informações econômicas:** Foi realizado uma análise de custo-utilidade que indicou que sirolimo (Rapamune®) pode proporcionar ganhos significativos em termos de QALY quando comparado ao placebo; porém, com necessidade de custos incrementais. A RCEI por QALY ganho foi de, aproximadamente, R\$ 57,3 mil. No caso do impacto orçamentário, o investimento público deverá ser da ordem de R\$ 896,23 mil no primeiro ano para tratar 159 pacientes com LAM, chegando a aproximadamente R\$ 1,22 milhão no quinto ano de incorporação para tratamento de 217 pessoas.

**Considerações finais:** Considerando o exposto neste documento, a Pfizer entende que a ampliação do uso do sirolimo (Rapamune®) no SUS é importante para o tratamento dos pacientes com LAM, visto que até o momento, é o único tratamento específico para esta condição clínica grave e rara. Adicionalmente, a oferta deste medicamento no SUS pode contribuir para a ampliação do escopo de doenças raras atendidas no âmbito da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. (7)

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

<b>4EBP1</b>	Proteína de ligação ao fator eucariótico de iniciação da tradução 4E
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CTCAE</b>	Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>DLCO</b>	Difusão pulmonar para o monóxido de carbono
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>EAS</b>	Evento adverso sério
<b>ECR</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>ERS</b>	<i>European Respiratory Society</i>
<b>EVA</b>	Escala visual analógica
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>IPC</b>	Índice de Preços ao Consumidor
<b>JRS</b>	<i>Japanese Respiratory Society</i>
<b>LAM</b>	Linfangioleiomiomatose
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baixa densidade
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>MMP</b>	<i>Matrix metalloproteinase</i>
<b>mTOR</b>	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
<b>mTORC1</b>	Complexo 1 da mTOR
<b>mTORC2</b>	Complexo 2 da mTOR
<b>NHLBI</b>	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
<b>PCDT</b>	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
<b>PEComa</b>	Células epitelioides perivasculares
<b>P-gp</b>	Glicoproteína-P
<b>QALY</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>RAS</b>	Rede de Atenção à Saúde
<b>RCEI</b>	Razão de custo-efetividade incremental
<b>Rheb</b>	Homólogo da Ras enriquecido no cérebro
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>S6K</b>	Quinase S6
<b>SBPT</b>	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

<b>SIGTAP</b>	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
<b>SGRQ</b>	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCAR</b>	Tomografia computadorizada de alta resolução
<b>TSC</b>	Complexo de esclerose tuberosa
<b>VEF1</b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b>VEGF-D</b>	<i>Vascular endothelial growth factor-D</i>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Manifestações clínicas da linfangioleiomiomatose (LAM) e proporção por subtipo, segundo Taveira-DaSilva, 2016. (4) .....	14
<b>Tabela 2.</b>	Manifestações anormais de disfunção pulmonar na linfangioleiomiomatose (LAM), segundo Taveira-DaSilva, 2016. (4) .....	15
<b>Tabela 3.</b>	Incidência e prevalência da linfangioleiomiomatose (LAM) em países da Europa, EUA e Canadá no período de 2004 a 2008, segundo os dados publicados por Harknnett et al., 2011. (16) .....	16
<b>Tabela 4.</b>	Características do sirolimo, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (31).....	22
<b>Tabela 5.</b>	Questão estruturada no formato PICO.....	24
<b>Tabela 6.</b>	Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas. ....	26
<b>Tabela 7.</b>	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO. ....	27
<b>Tabela 8.</b>	Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. 29	
<b>Tabela 9.</b>	Resultado da eficácia do sirolimo no tratamento da LAM em comparação com placebo, considerando-se os desfechos primários e secundários definidos previamente no ensaio clínico conduzido por McCormack et al., 2011. (24) .....	34
<b>Tabela 10.</b>	Eventos adversos observados no ensaio clínico conduzido por McCormack et al., 2011. (24).....	36
<b>Tabela 11.</b>	Variações dos volumes pulmonares derivados da tomografia computadorizada a partir do <i>baseline</i> até o mês 12, segundo Argula et al., 2016. (35).....	38
<b>Tabela 12.</b>	Volume dos cistos segundo o modelo de transição de Markov na análise conduzida por Argula et al., 2016. (35).....	39
<b>Tabela 13.</b>	Tipo e frequência de eventos adversos* verificados no estudo conduzido por Takada et al., 2016. (36) .....	41
<b>Tabela 14.</b>	Classificação da qualidade das evidências, considerando os estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do sirolimo no tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM).....	46
<b>Tabela 15.</b>	Resumo dos estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do sirolimo no tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM). ....	47
<b>Tabela 16.</b>	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). (24) .....	54

<b>Tabela 17.</b>	Tipo e frequência dos eventos adversos observados pelo ensaio clínico desenvolvido por McCormack et al., 2011. (24).....	54
<b>Tabela 18.</b>	Posologia, preço unitário e custo de tratamento individual da linfangioleiomiomatose (LAM) com sirolimo 2mg/dia.....	55
<b>Tabela 19.</b>	Custo anual de acompanhamento dos pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) tratados com sirolimo e cuidado conservador. ....	56
<b>Tabela 20.</b>	Custo dos eventos adversos. ....	56
<b>Tabela 21.</b>	Resultado da análise de custo-efetividade incremental do sirolimo <i>versus</i> cuidado conservador no tratamento da LAM em mulheres adultas. ....	57
<b>Tabela 22.</b>	Análise de sensibilidade univariada: variação da dose diária do sirolimo. ....	58
<b>Tabela 23.</b>	Análise de sensibilidade univariada: Variação nos custos dos eventos adversos..	58
<b>Tabela 24.</b>	Paciente com LAM elegíveis ao tratamento com sirolimo. ....	60
<b>Tabela 25.</b>	Quantidade de sirolimo 2mg para atendimento de toda a população elegível....	60
<b>Tabela 26.</b>	Participação de mercado público dos tratamentos da linfangioleiomiomatose no cenário referência, cenário sem a incorporação do sirolimo.....	61
<b>Tabela 27.</b>	Participação de mercado público dos tratamentos da linfangioleiomiomatose (LAM) após a incorporação do sirolimo.....	61
<b>Tabela 28.</b>	Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do sirolimo 2mg no SUS para tratamento na LAM, na perspectiva do Ministério da Saúde. ....	62
<b>Tabela 29.</b>	Resultado da avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do sirolimo no tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM). ....	71
<b>Tabela 30.</b>	Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão. ....	74

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. .... 29
- Figura 2.** Variação na função pulmonar durante o período de tratamento e fase de observação segundo McCormack et al., 2011. (24) ..... 32
- Figura 3.** Curso temporal dos (A) EAs e (B) EAS durante dois anos de tratamento com sirolimo, segundo os achados do estudo conduzido por Takada et al., 2016. (36)..... 42
- Figura 4.** Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) ao longo dos 24 meses segundo o estudo conduzido por Takada et al., 2016. (36) ..... 43
- Figura 5.** Variações médias a partir do *baseline* até os meses 12 e 24 para (A) VEF<sub>1</sub> e (B) CVF, segundo o estudo desenvolvido por Takada et al., 2016. (36) ..... 44

# 1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

## 1.1 Introdução

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença neoplásica sistêmica rara, de etiologia desconhecida, que afeta principalmente mulheres jovens em idade reprodutiva. (1) É caracterizada pela proliferação de células musculares lisas atípicas (células LAM), geralmente observadas nas áreas peribrônquicas, perivasculares e perilinfáticas. Esse aumento celular pode obstruir os bronquíolos, levando a uma obstrução aérea, retenção de gás especialmente durante a expiração (*air trapping*), lesões quísticas e pneumotórax. (2)

Trata-se de uma doença progressiva e sem cura, de natureza agressiva e que ao fim, provoca falência respiratória pela perda da função pulmonar. A dispneia e pneumotórax, os dois principais sintomas da doença, impõem limitações físicas importantes às pacientes. (3-5) A mortalidade em 10 anos após o início dos sintomas é de, aproximadamente, 10 a 20%, podendo chegar a 30% após 10 anos do diagnóstico por biópsia pulmonar. (6)

Até pouco tempo, as mulheres acometidas pela LAM não tinham tratamento específico disponível, ficando como única opção, o transplante de pulmão para os casos mais graves. Porém, 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, (3) visto que esta classe já é indicada e amplamente usada na prática clínica na profilaxia da rejeição de transplantes.

Essa questão é importante porque, mesmo no âmbito da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, estabelecida pela Portaria SAS/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014, (7) ainda não há um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) nacional para o cuidado dos pacientes com esta condição clínica, incluindo o tratamento.

Cumprе salientar que no processo de priorização de PCDT para atenção integral às pessoas com doenças raras, conduzido pelo Ministério da Saúde em 2015, o cuidado integral das pacientes diagnosticadas com LAM não foi contemplado naquele momento, apesar da doença e de seu tratamento com sirolimo terem sido citados na consulta pública submetida para

apreciação da sociedade. Como argumento para a não inclusão no grupo prioritário, a CONITEC argumentou que não havia grupo de especialista que trabalhasse com o tema. (8)

No entanto, a Comissão ressaltou que o processo de incorporação de tecnologias para as doenças raras não contempladas, como a LAM, estava garantido por meio de solicitação formal à Comissão, conforme abaixo transcrito na literalidade:

*“No entanto, ressalta-se que apesar da não realização desses 6 protocolos nesse primeiro momento, o cuidado às pessoas com doenças raras continuará e seguirá as diretrizes estabelecidas pela Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Além disso, a demanda por incorporação de tecnologias continua garantida por meio da solicitação à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC”. (página 25) (8)*

Assim, neste contexto, este documento tem o objetivo de apresentar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do sirolimo (Rapamune®) no tratamento da LAM e as respectivas análises econômica (análise de custo-utilidade e impacto orçamentário) na perspectiva do SUS. Espera-se que o conjunto das informações e análises aqui apresentadas possa contribuir com os debates na CONITEC e que o resultado dessas discussões possa orientar a incorporação do sirolimo para o tratamento da LAM, pelo Ministério da Saúde.

## **1.1 Visão geral da doença**

A LAM é uma neoplasia de baixo grau, que atinge, majoritariamente, mulheres em idade reprodutiva. Tem como principal característica, a proliferação de células musculares lisas atípicas (ou células LAM) em torno das vias aéreas, vasos sanguíneos e vasos linfáticos. (1, 9) As lesões LAM são caracterizadas pela infiltração e proliferação de pequenos aglomerados de células LAM que se acumulam e levam a destruição cística do parênquima pulmonar, distorção dos vasos linfáticos, oclusão venosa e hemorragia. (4, 10)

A LAM pode ocorrer de forma esporádica ou em pacientes com complexo de esclerose tuberosa (TSC). A forma esporádica consiste em uma doença crônica multissistêmica causada por mutações somáticas no gene *TSC2*. (3) Já o TSC é uma doença autossômica dominante causada por mutações nos genes *TSC1* ou *TSC2*, caracterizada por comprometimento

intelectual, convulsões, autismo e lesões hamartomatosas no cérebro, corações, pele, rim, olhos, pulmão e fígado. (3) Estima-se que a prevalência de LAM em TSC varia entre 1 a 4%; porém, estudos mais recentes encontraram uma prevalência (baseada na definição de LAM como múltiplos cistos pulmonares) que variou de 26 a 49% dos pacientes com TSC. (3, 10) Recentemente, verificou-se que 80% das mulheres com TSC desenvolverão cistos pulmonares. (3)

## 1.2 Fisiopatologia

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a LAM é classificada como uma neoplasia maligna de baixo grau, incluída no grupo dos tumores de células epitelioides perivasculares (PEComa). Além disso, diferentes evidências indicam a natureza maligna e potencial metastático das células LAM, uma vez que elas foram identificadas no sangue, efusões quilosas e urina de pacientes acometidos pela doença. (4, 11)

A LAM é associada a mutações nos genes *TSC1* ou *TSC2*. Estes genes codificam duas proteínas (hamartina e tuberina, respectivamente), cujo papel principal é o controle da via de sinalização mTOR, responsável pela regulação do crescimento, proliferação e sobrevivência celular. 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. (3)

Destaca-se, ainda, a existência de dois complexos principais envolvendo a proteína mTOR, que estão associados à sensibilidade ou não à rapamicina: o complexo mTOR-raptor ou mTORC1 (sensível aos inibidores de mTOR, como o sirolimo) e o complexo mTOR-riCTOR ou mTORC2 (não sensível aos inibidores de mTOR). (4)

Também são discutidos, como aspectos relacionados a fisiopatologia da LAM, a expressão de marcadores celulares, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-D) e a função do estrogênio no contexto da doença. (3, 4) VEGF-D é o fator de crescimento linfangiogênico que se encontra elevado em pacientes com LAM, especialmente naqueles com doença linfática. VEGF-D é considerado como uma ferramenta diagnóstica importante, além de ser um marcador de envolvimento linfático. (4, 12)

Como a LAM ocorre quase que exclusivamente em mulheres, o papel do estrogênio na patogênese da doença começou a ser discutido na comunidade científica. Adicionalmente,

foi observado que receptores de estrogênio e progesterona foram observados em nódulos pulmonares e angiomiolipomas. Além disso, também foi observado uma predominância de LAM em mulheres pré-menopausa e a piora dos sintomas pulmonares durante a gravidez ou após a administração de estrogênio exógeno. (3)

### 1.3 Manifestações clínicas

A LAM é uma doença de difícil caracterização. As principais manifestações clínicas são dispneia (progressiva e ao esforço) e pneumotórax (mais frequente em pacientes com cistos maiores). Adicionalmente, os pacientes com LAM podem apresentar angiomiolipomas renais<sup>1</sup> que levam à hemorragia abdominal, tumores pélvicos ou abdominais, quilotórax, hemoptise, cistos pulmonares, ascite quilosa, quilúria e quiloctise. (3, 4, 13)

Destaca-se que pacientes com complexo de esclerose tuberosa (TSC) apresentam características clínicas diferentes daqueles que possuem apenas a forma esporádica, com maior frequência de angiomiolipomas abdominais (Tabela 1). (4) Ainda, pacientes com TSC apresentam lesões típicas de pele (placa de Shagreen, angiofibromas facial e periungueal) e envolvimento neurológico, que inclui tubérculos e astrocitomas de células gigantes. Por outro lado, linfangioleiomioma e efusões quilosas são mais comuns em pacientes com a forma esporádica da doença. (3, 4)

**Tabela 1.** Manifestações clínicas da linfangioleiomiomatose (LAM) e proporção por subtipo, segundo Taveira-DaSilva, 2016. (4)

Manifestação clínica	Doença esporádica	TSC
Dispneia	73%	71%
Pneumotórax	57%	47%
Angiomiolipomas abdominais	41%	96%
Efusões quilosas	20%	14%
Linfangioleiomioma	38%	13%
Hemoptise	10%	3%

TSC: complexo de esclerose tuberosa.

<sup>1</sup> Os angiomiolipomas são tumores benignos heterogêneos. Apesar de possuírem patologia, características radiológicas e comportamentos clínicos variáveis, sempre são formados por proporções variáveis dos mesmos três elementos: músculo liso, vasos sanguíneos e tecido adiposo. Os angiomiolipomas são os tumores benignos mais frequentes no rim. (3, 4, 13)

A dispneia, presente em aproximadamente 70% dos casos de LAM, é o sintoma mais comum da doença. Normalmente, os pacientes experimentam dispneia de agravamento progressivo, uma vez que metade deles apresenta dispneia para pequenos esforços, apenas 10 anos após o início dos sintomas. Esses pacientes têm doença mais avançada do que aqueles que apresentam pneumotórax. (4, 14)

Com relação a alteração da função pulmonar, observa-se, na espirometria, a obstrução do fluxo aéreo em 61% dos pacientes com doença esporádica. Apenas 31% dos pacientes com LAM esporádica e 53% dos pacientes com TSC apresentam função pulmonar normal. Já a redução da difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO) é uma alteração observada em 57% dos pacientes com LAM esporádica, podendo estar associada ao fluxo aéreo normal (Tabela 2). (4)

**Tabela 2.** Manifestações anormais de disfunção pulmonar na linfangioleiomiomatose (LAM), segundo Taveira-DaSilva, 2016. (4)

<b>Alteração da função pulmonar</b>	<b>Doença esporádica</b>	<b>TSC</b>
VEF <sub>1</sub> reduzido	61%	38%
Taxa VEF/CVF reduzida	61%	38%
DLCO reduzido	57%	38%
Taxa volume residual/capacidade pulmonar total aumentada	7%	3%
Função pulmonar normal	30%	53%

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono; TSC: complexo de esclerose tuberosa.

## 1.4 Epidemiologia

Ainda são muito escassas as informações sobre as características epidemiológicas da LAM no Brasil e no mundo. De acordo com dados do ORPHANET publicados em 2019, as estimativas globais da prevalência e incidência da doença são de 0,15/100.000 habitantes e 0,0135/100.000 habitantes-ano, respectivamente. (15)

Além desses dados, Harknnett e colaboradores, 2011 (16) desenvolveram um estudo para estimar a prevalência e incidência da LAM com base em dados do Reino Unido, Suíça, Alemanha, Estados Unidos, Canadá, Austrália e Nova Zelândia. A prevalência mediana foi de 4,9 casos/1.000.000 mulheres (amplitude: 3,35 a 7,76) e a incidência variou de 0,23 a 0,31/1.000.000 mulheres/ano (Tabela 3). (16)

**Tabela 3.** Incidência e prevalência da linfangioleiomiomatose (LAM) em países da Europa, EUA e Canadá no período de 2004 a 2008, segundo os dados publicados por Harknnett et al., 2011. (16)

País	Prevalência anual casos/1.000.000 mulheres	Maior prevalência regional/ 1.000.000 mulheres <sup>1</sup>	Incidência anual casos/1.000.000 mulheres (IC 95%)
Alemanha	3,35	9,13	N/A
Canadá	3,77	14,70	N/A
Reino Unido	4,89	15,47	0,23 (0,076)
Austrália	5,17	18,25	N/A
Suíça	6,48	20,42	0,37 (0,26)
Estados Unidos	3,35	9,13	0,31 (0,058)
Nova Zelândia	7,76	20,19	N/A

N/A – Não disponível. <sup>1</sup> Foi considerado o valor máximo na variação da prevalência entre os estudos conduzidos em diversos estados ou países das regiões sinalizadas.

A taxa de mortalidade da LAM, em 10 anos após o início dos sintomas, é de aproximadamente 10 a 20%, podendo chegar a 30% após 10 anos do diagnóstico por biópsia pulmonar. (6) Ainda, o NHLBI (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) avaliou que a sobrevida após o transplante de pulmão em 5, 10, 15 e 20 anos dos pacientes com LAM é de 95%, 85%, 75% e 64%, respectivamente. (17) Destaca-se que em estudo retrospectivo conduzido no Brasil, os autores verificaram que a probabilidade de sobrevida em cinco anos após o diagnóstico de LAM foi de 90%. (18)

## 1.5 Impacto da doença

Por se tratar de uma doença progressiva e sem cura, a LAM influencia negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes. Mulheres com LAM relatam que os sintomas da doença são limitantes e que ficam extremamente preocupadas com a ampliação de tais limitações, especialmente, devido a progressão da doença. (19, 20)

Em estudo conduzido por Ryu *et al.*, 2016 (20) em pacientes norte americanos com LAM, os componentes físico e mental do *Short-Form Health Survey* (SF-36) apresentaram médias de 42,3 (desvio padrão [DP]: 1,05) e 44,5 (DP: 0,91), respectivamente. Em ambos os casos, estas médias foram inferiores às reportadas pela população saudável dos Estados Unidos (55,3 e 53,4, respectivamente). (20)

Em avaliação pelo instrumento do *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), um questionário específico para doenças respiratórias (0 a 100 pontos) em que valores menores indicam melhor capacidade funcional, os pacientes com LAM apresentaram média de 36,1 (DP:

1,50) para o domínio sintomas, 50,3 (DP: 1,98) para o domínio atividade, 23,6 (DP: 1,22) para o domínio impacto e 34,0 (DP: 1,37) para o escore total. Corroborando com o escore de QVRS genérico, estes valores também foram piores em relação aos escores da população sem histórico de doença respiratória (12, 9, 2 e 6, respectivamente). (20)

## 1.6 Diagnóstico

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), em publicação de 2012, (21) recomendou que o diagnóstico definitivo de LAM pode ser obtido por uma associação entre os cistos pulmonares na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e uma biópsia pulmonar mostrando os achados patológicos de LAM, sendo preferível o diagnóstico por biópsia cirúrgica. Ou, alternativamente, achados característicos na TCAR e qualquer um dos seguintes achados: angiomiolipoma renal (AMLR), derrame pleural/ascite quilosa, linfangioleiomioma, envolvimento ganglionar por LAM e diagnóstico definitivo ou provável de esclerose tuberosa. (21)

Quando os achados da biópsia não levarem a uma conclusão segura, deve-se realizar teste imuno-histoquímico para actina e HMB-45. Ainda, todos os pacientes com LAM ou suspeita de diagnóstico da doença devem realizar tomografias computadorizadas nas regiões abdominal e pélvica com o objetivo de identificar angiomiolipomas e outras lesões abdominais. (21)

O histórico familiar, avaliação física cuidadosa e exame de ressonância magnética também devem ser realizados, visto que há possibilidade de TSC. Adicionalmente, testes de função pulmonar também devem ser realizados com medida de volumes pulmonares com e sem uso de broncodilatadores e medida de DLCO. (21)

Destaca-se que o nível sérico de VEGF-D tem sido proposto como um biomarcador diagnóstico de LAM, tendo como vantagem, a eliminação da necessidade de procedimentos invasivos. A sensibilidade e especificidade do teste é de 70% e 90%, respectivamente, para valor de corte >800 pg/mL em pacientes com achados tomográficos característicos da LAM. No entanto, o teste não deve ser utilizado como diagnóstico definitivo. (1, 12)

## 1.7 Tratamento

Apesar dos reconhecidos avanços no cuidado aos pacientes com doenças raras após a implementação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras pela Portaria nº 199, de 14 de janeiro de 2014, (7) ainda não há PCDT nacional que oriente o cuidado integral dos pacientes diagnosticados com LAM.

Atualmente, no conjunto dos PCDT publicados pelo Ministério da Saúde, a LAM é apenas citada no capítulo sobre a etiopatogenia da hipertensão arterial pulmonar; portanto, sem menção a quaisquer orientações ou recomendações para diagnóstico, monitoramento ou tratamento da doença. (21, 22)

Abaixo estão descritas as recomendações de tratamento da LAM realizadas pelas últimas versões dos principais *guidelines* nacionais e internacionais. É importante salientar que, dentre as diretrizes identificadas, aquelas publicadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e pela *European Respiratory Society* (ERS) foram divulgadas antes da aprovação regulatória do sirolimo para o tratamento da LAM; portanto, suas indicações estão restritas às informações disponíveis no momento de suas respectivas publicações. (21, 23)

### A. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2012 (21)

Em 2012, a SBPT publicou a sua diretriz para o manejo das doenças pulmonares intersticiais, incluindo a LAM. Naquela publicação, ainda vigente, ao reconhecer as limitações dos tratamentos disponíveis para tratamento da LAM, a Sociedade recomenda os seguintes medicamentos para o tratamento desta condição clínica: a) terapia hormonal à base de progesterona; b) análogos do hormônio liberador de gonadotrofina, como goserrelina e triptorrelina; c) doxiciclina e; d) sirolimo. (21)

No capítulo “Tratamento”, a referida diretriz descreve as inúmeras limitações disponíveis na literatura, na época em que o consenso foi elaborado, descrevendo as dificuldades para o estabelecimento das melhores condutas terapêuticas. Mesmo assim, a Sociedade faz as seguintes recomendações para o tratamento da LAM:

- a) O uso de progesterona ou de análogos de hormônio liberador de gonadotrofina pode ser considerado em pacientes com doença rapidamente progressiva, devendo ser feito um ensaio terapêutico por 6-12 meses, e

- b) A indicação do sirolimo deve ser considerada em pacientes com doença mais avançada ou rapidamente progressiva. (21)

**B. European Respiratory Society, 2010 (23)**

Dentre as recomendações para o manejo dos pacientes com LAM, o *European Respiratory Society* (ERS) recomenda condutas não farmacológicas e farmacológicas, todas expressas com a qualidade das evidências. No âmbito dos tratamentos farmacológicos, o referido *guideline* faz as seguintes recomendações:

- a) Pacientes com limitações provocadas pela dispneia podem se beneficiar com reabilitação pulmonar;
- b) Imunização contra influenza e doença pneumocócica podem ser utilizadas pelos pacientes com LAM, de forma análoga aos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica;
- c) O uso de broncodilatadores inalatórios devem ser testados em pacientes com LAM que apresentarem obstrução aérea e, em caso de melhora, devem ser continuados. Apesar da limitação das evidências disponíveis, especialmente pela falta de ensaios clínicos adequadamente desenhados, o consenso considera a possibilidade de uso dos análogos de progesterona em pacientes com um rápido declínio da função pulmonar ou da piora dos sintomas da doença; e
- d) O sirolimo pode ser considerado como forma de tratamento da LAM, especialmente em pacientes com rápido declínio da função pulmonar e da piora dos sintomas, sempre após a avaliação clínica dos riscos e benefícios e em centros especializados.

É fundamental destacar que este *guideline* foi publicado em 2010 e que não há atualizações posteriores; portanto, antes da publicação do ensaio clínico randomizado (ECR)<sup>2</sup> que avaliou a eficácia e segurança do sirolimo em pacientes com LAM (24) e que deu base para a sua aprovação regulatória nos EUA, na Europa e no Brasil.

---

<sup>2</sup> A metodologia e os resultados deste ensaio clínico estão descritos na seção “Evidências científicas” deste documento.

### C. American Thoracic Society (ATS) / Japanese Respiratory Society (JRS), 2016 (1)

A última versão do *guideline* publicado pela *American Thoracic Society / Japanese Respiratory Society* recomenda apenas o sirolimo como forma medicamentosa dos pacientes com LAM. (1)

A recomendação para o uso de sirolimo é específica para pacientes com LAM com função pulmonar anormal<sup>3</sup> ou em declínio e para pacientes com LAM com efusões quilosas problemáticas. Neste último grupo, o tratamento com sirolimo é recomendado antes do uso de procedimentos invasivos. Os acúmulos de fluido quiloso incluem efusões quilosas e ascites quilosas. O manejo invasivo refere-se a intervenções como drenagem percutânea intermitente e inserção de dispositivos de drenagem. É importante ressaltar que o acúmulo de líquido quiloso pode exigir vários meses para responder aos inibidores de mTOR e pode recorrer após a interrupção do tratamento. (1)

## 1.8 Necessidades médicas não atendidas

As pesquisas desenvolvidas nos últimos 10-15 anos contribuíram para o aumento do conhecimento sobre os processos moleculares e celulares associados à LAM. Entretanto, apesar desses avanços científicos, as opções de tratamento ainda são muito limitadas, com tratamento primariamente de suporte e baseado no uso empírico de terapias anti-hormonais, como mostrado na seção anterior. (1, 21, 23) O transplante de pulmão é reservado para os casos mais avançados da LAM e apresenta, também, importantes limitações, tanto do ponto de vista da disponibilidade do enxerto, quanto dos aspectos relacionados à rejeição, contraindicações e profilaxia da rejeição com imunossupressores. (5, 25)

Neste contexto, pode-se concluir que, no campo do cuidado da LAM, há uma necessidade médica ainda não atendida na perspectiva do SUS, especialmente, pelos seguintes motivos:

- a) A LAM é uma doença progressiva e sem cura, de natureza agressiva e que ao fim, leva a falência respiratória. Seus principais sintomas, dispneia e

---

<sup>3</sup> A função pulmonar anormal é definida como um VEF<sub>1</sub> menor que 70% do previsto.

- pneumotórax, impõem limitações físicas importantes às pacientes acometidas pela doença, além de consequências negativas para os familiares. (3-5)
- b) O tratamento sintomático indicado apresenta inúmeras limitações, além do fato de os medicamentos não terem registro aprovado na ANVISA para esta indicação, como a progesterona e os análogos de hormônio liberador de gonadotrofina. (26-28) Além disso, considerando as evidências mais recente, o *guideline* internacional mais recente (publicado pela *American Thoracic Society / Japanese Respiratory Society*) recomenda apenas o tratamento da LAM com sirolimo. (1)
- c) O transplante de pulmão é indicado somente nos casos de pacientes graves, mas além das limitações (risco de morte inerente ao procedimento, distúrbio de ventilação/perfusão entre o pulmão nativo e o transplantado, possibilidade de má cicatrização de uma única anastomose brônquica, entre outros), há uma longa fila de espera no Brasil, o que pode contribuir para o agravamento da doença;
- d) O sirolimo é o único representante da classe dos inibidores de mTOR que foi avaliado especificamente para o tratamento da LAM, além das suas indicações na profilaxia da rejeição aos órgãos transplantados.
- e) As evidências apresentadas neste documento mostram que o medicamento melhora a função pulmonar, estabiliza o VEF<sub>1</sub> e melhora a CVF, sendo que o aumento da função pulmonar melhora, de forma significativa, os desfechos de qualidade de vida. (24, 29)
- f) O tratamento da LAM não está, até este momento, contemplado no âmbito da Política Nacional de Atenção Integral às Doenças Raras.

Por último, cumpre ressaltar que o sirolimo 1mg e 2mg está incorporado no SUS para a profilaxia da rejeição dos transplantes de rim e fígado, sendo adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. (30) Portanto, esta solicitação diz respeito a sua ampliação de uso, também, para o tratamento da LAM.

## 2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA (SIROLIMO)

Está sendo proposta a incorporação do sirolimo (Rapamune®) para a seguinte situação clínica:

Tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM) em pacientes adultos.

Na sequência estão apresentadas as informações sobre as características do sirolimo (nome comercial Rapamune®), a partir da bula oficial do produto aprovada pela ANVISA: (31)

**Tabela 4.** Características do sirolimo, considerando as informações da bula oficial aprovada na ANVISA. (31)

<b>Apresentação</b>	Sirolimo 1mg em embalagens contendo 60 drágeas Sirolimo 2mg em embalagens contendo 30 drágeas.
<b>Via de administração</b>	Oral
<b>Uso</b>	Adulto
<b>Composição</b>	Cada drágea de Rapamune® 1 mg ou 2 mg contém 1 mg ou 2 mg de sirolimo
<b>Excipientes</b>	Lactose monohidratada, macrogol, estearato de magnésio, talco, monooleato de glicerila, goma laca, sulfato de cálcio anidro, celulose microcristalina, sacarose, dióxido de titânio, poloxâmer, povidona, razealfatocoferol (vitamina E), cera de carnaúba, essências minerais inodoras, tinta Opacode vermelha, propilenoglicol, óxido férrico amarelo e óxido férrico marrom.

### 2.1 Indicação

O sirolimo está indicado para o tratamento da LAM em pacientes adultos acima de 18 anos de idade. (31)

O uso do sirolimo foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999 e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2001. (32, 33) No Brasil, o medicamento foi aprovado, inicialmente, em 2013 para profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos e pediátricos acima de 13 anos de idade. Em 2016 o medicamento também foi aprovado para o tratamento da LAM em pacientes acima de 18 anos de idade. (31)

### **3.2. Posologia e modo de administração**

Para pacientes com LAM, a dose inicial de sirolimo deve ser 2 mg/dia por via oral. As concentrações de sirolimo no sangue total devem ser medidas em 10-20 dias, e o ajuste da dose para manutenção das concentrações séricas entre 5 -15 ng/mL deve ser realizado de acordo com o resultado deste teste. (31)

### **3.3. Mecanismo de ação**

O sirolimo inibe a ativação e a proliferação de linfócitos T que ocorrem em resposta ao estímulo de antígenos e de citocinas (Interleucina [IL]-2, IL-4 e IL-15) através de um mecanismo diferente do observado com outros imunossupressores. O sirolimo também inibe a produção de anticorpos. Nas células, o sirolimo liga-se à imunofilina, Proteína de Ligação FK 12 (FKBP-12), para formar um complexo imunossupressor. O complexo sirolimo: FKBP-12 não apresenta efeito sobre a atividade da calcineurina. Esse complexo liga-se à mTOR, uma quinase regulatória, inibindo sua atividade. Essa inibição suprime a proliferação de células T induzida por citocina, inibindo a progressão da fase G1 para a fase S do ciclo celular. (31)

A LAM implica na infiltração de tecido pulmonar por células musculares lisas portadoras de mutações do gene do complexo da TSC. A perda de função do gene TSC ativa a via de sinalização de mTOR, resultando em proliferação celular e liberação de fatores de crescimento linfangiogênicos. O sirolimo inibe a via mTOR e, assim, a proliferação de células LAM. (31)

### 3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

#### 3.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

**Tabela 5.** Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com linfangioleiomiomatose.
I - Intervenção	Sirolimo (Rapamune®).
C - Comparação	Sem comparador
O - Desfechos	Eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos.

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

##### 3.1.1 Intervenção

Sirolimo (Rapamune®).

##### 3.1.2 População

Pacientes adultos com LAM.

##### 3.1.3 Comparação

Não foram definidos comparadores para a revisão da literatura porque não há tratamento e nem PCDT específicos para esta doença. Além disso, os outros fármacos sugeridos pela diretriz da SBPT (progesterona, doxiciclina e goserrelina) não possuem indicação registrada no Brasil para o tratamento da LAM (26-28) e não estão indicados no mais recente *guideline* publicado até o momento, ou seja, pela *American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society*. (1)

## **3.2 Estratégia de busca**

### **3.2.1 Fontes de dados**

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia e segurança do sirolimo no tratamento de pacientes adultos com LAM. As buscas eletrônicas foram realizadas até julho de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram, adicionalmente, Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### **3.2.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

**Tabela 6.** Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
<b>PUBMED</b>	("Lymphangiomiomatosis"[Mesh] OR "Lymphangiomiomatoses" OR "Lymphangiomyomatosis" OR "Lymphangiomyomatoses")	("Sirolimus"[Mesh] OR "Rapamycin" OR "I-2190A" OR "I2190A" OR "I2190A" OR "AY 22-989" OR "AY 22 989" OR "AY 22989" OR "Rapamune")	((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])))
<b>LILACS</b>	("Lymphangiomiomatosis " OR "Linfangiomiomatosis" OR "Linfangiomiomatose")	("Sirolimus" OR "Sirolimus" OR "Sirolimo")	-
<b>CRD</b>	(Lymphangiomiomatosis)	(sirolimus)	-
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Lymphangiomiomatosis)	(sirolimus)	-

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

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

**Tabela 7.** Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

**PUBMED**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

(((((("Lymphangiomiomatosis"[Mesh] OR "Lymphangiomiomatoses" OR "Lymphangiomyomatosis" OR "Lymphangiomyomatoses")) AND (("Sirolimus"[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**

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Lymphangiomiomatosis" OR "Linfangiomiomatosis" OR "Linfangiomiomatose") AND ("Sirolimus" OR "Sirolimus" OR "Sirolimo"))

**Resultado: 4 títulos.**

**CRD**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Lymphangiomiomatosis) AND (sirolimus)

**Resultados: 2 títulos.**

**COCHRANE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Lymphangiomiomatosis) AND (sirolimus)

**Resultados: 1 título (revisão completa).**

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

### 3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos;
- Inclusão de pacientes adultos com LAM em uso de sirolimo.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos observacionais.

### **3.4 Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

#### **3.4.1 Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (34) 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. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

#### **3.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, (34) o Ministério da Saúde sugere a ponderação de múltiplos aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Estes aspectos estão definidos no fluxograma da referida Diretriz e foi utilizado para a avaliação da qualidade da evidência disponível para o sirolimo.

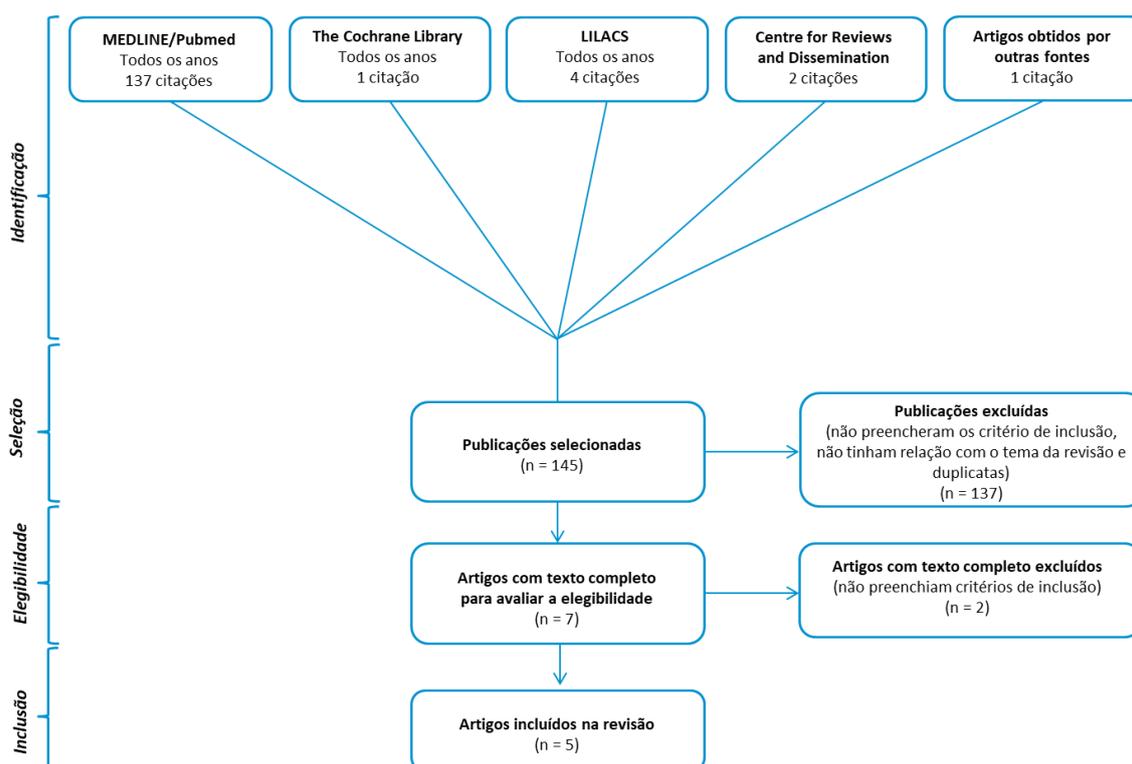
### **3.5 Resultados da busca realizada**

#### **3.5.1 Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 145 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram sete citações para leitura na íntegra. Desta, cinco citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 1; Tabela 8).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos são apresentados na Tabela 15 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 3).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.  
LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 8.** Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
McCormack <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2011	(24)
Argula <i>et al.</i>	<i>Annals of the American Thoracic Society</i>	2016	(35)
Takada <i>et al.</i>	<i>Annals of the American Thoracic Society</i>	2016	(36)
Kitamura <i>et al.</i>	<i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i>	2017	(37)
Gupta <i>et al.</i>	<i>European Respiratory Journal</i>	2019	(38)

### 3.5.2 Descrição dos estudos selecionados

#### McCormack et al., 2011 (24)

McCormack *et al.*, 2011, (24) conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo (denominado estudo MILES) com o objetivo de avaliar se o tratamento com sirolimo por um ano é capaz de melhorar a função pulmonar em pacientes com LAM.

Foram incluídas mulheres adultas ( $\geq 18$  anos), com VEF<sub>1</sub> após broncodilatação de  $\leq 70\%$  do valor previsto, e que tinham recebido diagnóstico de LAM com base em achados de alteração cística compatíveis em tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e pelo menos um dos seguintes critérios: confirmação de LAM através de biópsia, nível de VEGF-D  $\geq 800$  pg/mL ou achados clínicos consistentes (diagnóstico de TSC, derrame pleural quiloso prévio, ou histórico de angiomiolipoma renal). Pacientes gestantes ou que planejavam engravidar, com grande volume de fluidos quilosos coletados e transplante de pulmão prévio foram excluídos do estudo.

As pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram randomizadas na proporção de 1:1 para receberem sirolimo ou placebo. A dose inicial de sirolimo foi de 2 mg por dia, via oral. A cada visita, os níveis do fármaco foram avaliados com o objetivo de manter concentrações séricas entre 5 e 15 ng/mL, realizando os ajustes necessários, também no grupo placebo.

O desfecho primário foi a resposta do VEF<sub>1</sub> medida em mililitros por mês ao longo do curso de um ano, sendo avaliado como a diferença na taxa de variação do VEF<sub>1</sub> entre o grupo placebo e o grupo sirolimo. Foram considerados, como desfechos secundários, a resposta da capacidade vital forçada (CVF) (medida como a variação em 12 meses em relação ao *baseline*), volumes pulmonares (volume residual, capacidade funcional residual e capacidade total), distância percorrida em teste de caminhada de seis minutos, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono, níveis séricos de VEGF-D, e escores no *St George's Respiratory Questionnaire*, *36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)*, *Functional Performance Inventory*<sup>4</sup>, *General Well-Being Questionnaire* e escala visual analógica do EuroQOL<sup>5</sup> para avaliação de

---

<sup>4</sup> Possui uma escala que varia de 1-4 pontos, sendo que os maiores escores indicam melhor capacidade funcional.

<sup>5</sup> Sua escala visual analógica varia entre 0-100 pontos, sendo que menores valores indicam pior capacidade funcional.

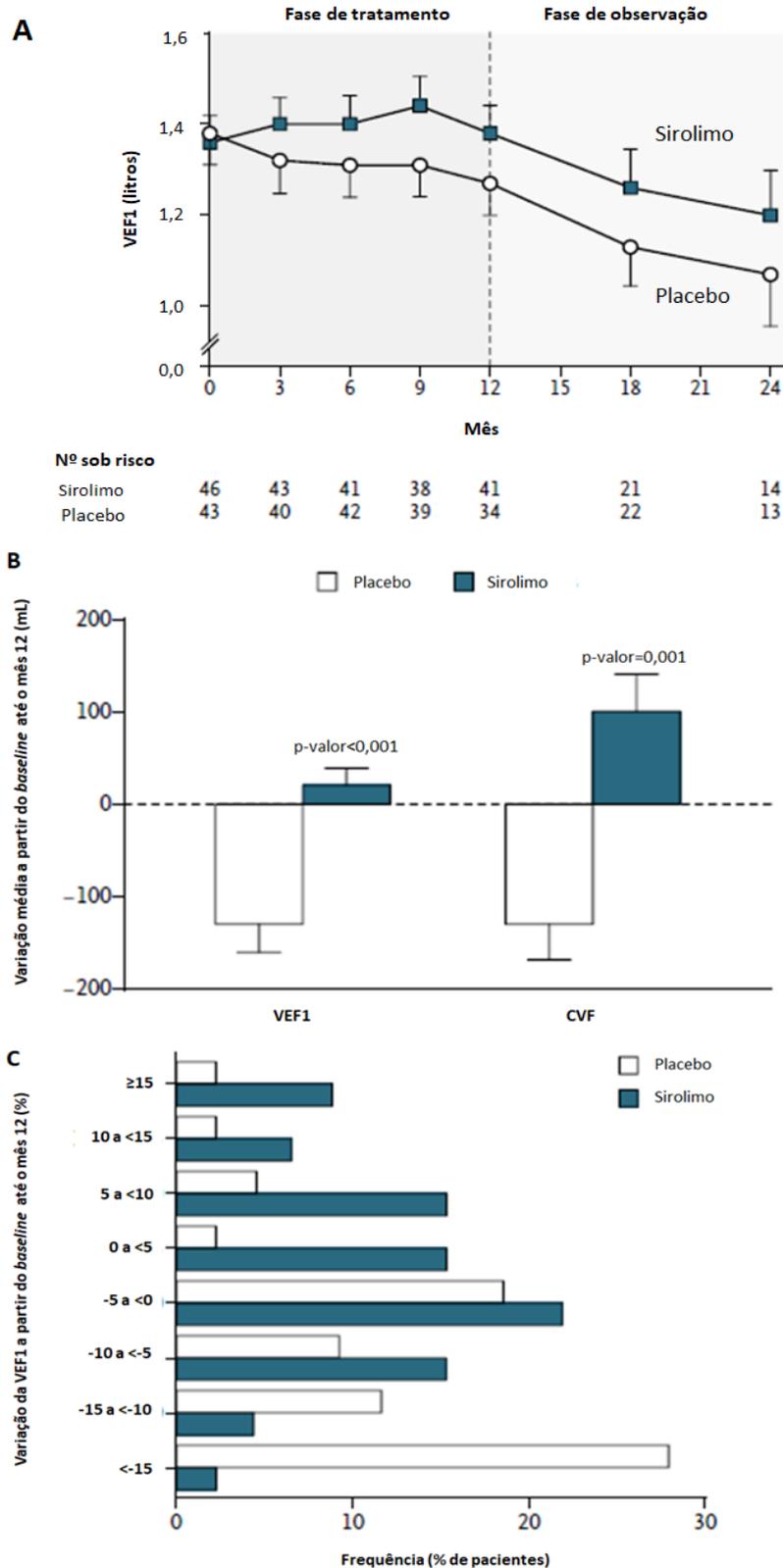
fadiga, dispneia e qualidade de vida. Adicionalmente, foram avaliados desfechos de segurança. As análises foram avaliadas na população por intenção de tratamento, sendo que p-valores <0,05 indicaram significância estatística.

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.

Foram incluídos 89 pacientes, sendo 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. As características entre os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. As pacientes incluídas apresentavam doença pulmonar moderada a grave, com VEF<sub>1</sub> médio de 47,7% (DP: 14,4%) do valor previsto no grupo placebo e de 49,3% (DP: 13,3%) no grupo sirolimo (p-valor=0,77).

No grupo placebo, a taxa de variação (curva) de VEF<sub>1</sub> a partir do *baseline* até o mês 12 foi de -12 mL por mês (DP: 2). 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 mL por mês (DP: 2), não sendo significativamente diferente de zero e, portanto, indicando a estabilização da função pulmonar durante o tratamento (Figura 2A). A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa (p-valor<0,001) (Tabela 9).

A diferença absoluta na variação média do VEF<sub>1</sub> durante o período de tratamento (calculada como a diferença entre a variação média no grupo placebo [-134±182 ml] e a variação média no grupo sirolimo [19±124 ml]) foi de 153 mL (p-valor <0,001) para a diferença entre os grupos) (Figura 2B;Tabela 9). Ao todo, 12% e 46% dos pacientes do grupo placebo e sirolimo, respectivamente, tiveram valores de VEF<sub>1</sub> iguais ou acima dos valores de *baseline* na visita do mês 12 (p-valor<0,001) (Tabela 2C).



**Figura 2.** Variação na função pulmonar durante o período de tratamento e fase de observação. (A) média do VEF<sub>1</sub> no *baseline* e em cada visita do estudo; (B) variação média a partir do *baseline* até o mês 12 no VEF<sub>1</sub> e CVF, e (C) frequência da variação do VEF<sub>1</sub> em aumentos ou reduções de 5% do valor do *baseline*, a partir do *baseline* até o mês 12, segundo o ensaio clínico conduzido por McCormack et al., 2011. (24)  
VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada.

A taxa de variação de CVF durante a fase de tratamento foi de -11 mL (DP: 3) por mês para os pacientes tratados com placebo e de 8 mL (DP: 3) por mês para os pacientes tratados com sirolimo (p-valor<0,001) (Tabela 9). Esta taxa de variação foi significativamente menor que zero (p-valor=0,001) no grupo placebo, indicando declínio da função pulmonar, enquanto no grupo sirolimo, foi significativamente maior que zero (p-valor=0,009), indicando melhora da função pulmonar.

Durante a fase de tratamento, a diferença absoluta na variação média do CVF foi significativamente maior no grupo sirolimo (97 mL [DP:260]) do que no grupo placebo (-129 mL [DP: 233]; diferença de 226 mL; p-valor=0,001 para diferença entre os grupos) (Figura 2B;Tabela 9). A proporção de pacientes com valores de CVF iguais ou acima dos valores de *baseline* na visita do mês 12 foi significativamente maior no grupo sirolimo (54%) do que no grupo placebo (23%; p-valor<0,001).

A diferença na taxa de variação para capacidade funcional residual também favoreceu significativamente o sirolimo em comparação ao placebo (p-valor=0,049) na fase de tratamento. Por outro lado, as diferenças para as demais medidas de função pulmonar não foram significativas, conforme mostrado na Tabela 9.

A avaliação da qualidade de vida indicou diferenças significativas a favor do sirolimo na variação a partir do *baseline* até o mês 12 para a EVA do EuroQOL e para o escore total do *Functional Performance Inventory* (Tabela 9).

Adicionalmente, o nível médio de VEGF-D foi significativamente menor no grupo sirolimo do que no grupo placebo em seis e 12 meses (p-valor=0,001) (Tabela 9).

**Tabela 9.** Resultado da eficácia do sirolimo no tratamento da LAM em comparação com placebo, considerando-se os desfechos primários e secundários definidos previamente no ensaio clínico conduzido por McCormack et al., 2011. (24)

Variáveis – média (DP)	Valor em 12 meses		Variação a partir do <i>baseline</i>			Taxa de variação por mês		
	Placebo (N=34)	Sirolimo (N=41)	Placebo (N=34)	Sirolimo (N=41)	p-valor	Placebo (N = 43)	Sirolimo (N=46)	p-valor
Função pulmonar								
VEF <sub>1</sub> (mL)	1272 (414)	1383 (394)	-134 (182)	19 (124)	<0,001	-12 (2)	1 (2)	<0,001
CVF (mL)	2843 (668)	2780 (735)	-129 (233)	97 (260)	0,001	-11 (3)	8 (3)	<0,001
Capacidade pulmonar total (mL)	5464 (1217)	4944 (982)	-7 (65)	94 (504)	0,65	-2 (7)	8 (7)	0,34
Volume residual (mL)	2502 (969)	2112 (617)	-16 (514)	38 (538)	0,61	-3 (7)	4 (7)	0,46
Capacidade residual funcional (mL)	3260 (968)	2912 (660)	-123 (521)	53 (335)	0,43	-11 (6)	6 (6)	0,049
DLCO (mL/mm Hg/min)	9,61 (4,06)	9,62 (3,92)	-0,62 (2,89)	-0,06 (1,50)	0,38	-0,06 (0,03)	-0,01 (0,02)	0,17
Distância caminhada em 6 minutos (m)	418 (107)	431 (104)	26 (51)	24 (59)	0,99	1,47 (0,87)	1,65 (0,81)	0,88
Escore EuroQOL – escala visual analógica de qualidade de vida	65,60 (18,47)	73,71 (18,03)	-2,34 (15,77)	6,10 (16,96)	0,02	-0,21 (0,20)	0,39 (0,19)	0,03
Escore total do <i>Functional Performance Inventory</i> ††	2,33 (0,47)	2,35 (0,49)	-0,05 (0,24)	0,10 (0,38)	0,08	-0,009 (0,004)	0,005 (0,004)	0,03
VEGF-D sérico (pg/mL)	2444 (3862)	862 (540)	-14,81 (1113)	-1032 (1301)	0,001	-2,42 (17,23)	-88,01 (16,61)	0,001

DP: desvio padrão; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono; VEGF-D: fator de crescimento endotelial vascular D. || Sua escala visual analógica varia entre 0-100 pontos, com maiores valores indicando melhor capacidade funcional. †† Possui uma escala de varia de 1-4 pontos, com maiores escores indicando melhor capacidade funcional.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Com relação ao período de observação (12 meses), houve redução do VEF<sub>1</sub> nos dois grupos (placebo: declínio de 8 mL por mês [DP: 2]; sirolimo: declínio de 14 mL por mês [DP: 3]). Apesar destas taxas de variação serem menores que zero (p-valor=0,005 e p-valor<0,001, respectivamente), a diferença entre elas não foi significativa (p-valor=0,08). Adicionalmente, a variação média do VEF<sub>1</sub> a partir do *baseline* até o mês 24 não diferiu significativamente entre os grupos. De forma similar, tanto a taxa de variação entre os meses 12 e 24 quanto a variação média do CVF a partir do *baseline* até o mês 24 não diferiram significativamente entre os grupos.

Destaca-se que, em 24 meses, o nível médio de VEGF-D permaneceu elevado no grupo placebo (2107 pg/mL [DP: 2146], em 13 pacientes com dados disponíveis neste grupo) e reduzido no grupo sirolimo (90 pg/mL [DP:461], em 14 pacientes com dados disponíveis neste grupo). Por fim, não foram reportadas diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de variação entre os meses 12 e 24, ou na variação média a partir do *baseline* até o mês 24 nas demais variáveis mensuradas.

Os eventos adversos (EAs) mais comuns durante o tratamento foram mucosite, diarreia, náusea, hipercolesterolemia, *rash* acneiforme e edemas nos membros inferiores. A maior frequência de EAs no grupo sirolimo ocorreu nas seguintes categorias principais: eventos sanguíneos ou na medula óssea, eventos gastrointestinais, problemas dermatológicos (1,9 eventos por paciente no grupo placebo; 3,0 eventos por paciente no grupo sirolimo; p-valor<0,001), eventos metabólicos ou alteração em exame laboratorial (2,2 eventos por placebo; 2,8 eventos por sirolimo; p-valor=0,04), eventos musculoesquelético ou em tecido mole, dor, eventos neurológicos e problemas oculares ou visuais.

Os eventos adversos cardíacos sérios (EAS) ocorreram apenas no grupo sirolimo e incluíram pericardite, arritmia atrial (dois eventos em um paciente), taquicardia e sobrecarga de fluidos após embolização de um angiomiolipoma (dois eventos em um paciente). 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).

Destaca-se que, durante o período de observação, o número de EAs foi consideravelmente menor nos dois grupos em comparação com o período de tratamento. Entretanto, a frequência de EAS durante a fase de observação foi maior no grupo placebo que no grupo sirolimo. A Tabela 10 apresenta os dados detalhados de segurança.

**Tabela 10.** Eventos adversos observados no ensaio clínico conduzido por McCormack et al., 2011. (24)

Número de eventos	Eventos Adversos				Eventos Adversos Sérios			
	Período de tratamento		Período de observação		Período de tratamento		Período de observação	
	Placebo	Sirolimo	Placebo	Sirolimo	Placebo	Sirolimo	Placebo	Sirolimo
Evento alérgico ou imunológico	13	11	1	1	-	-	-	-
Evento auditivo ou relacionado ao ouvido	2	4	0	1	-	-	-	-
Evento sanguíneo ou na medula óssea	4	12	1	0	0	1	0	0
Arritmia cardíaca	0	2	0	2	-	-	-	-
Evento cardíaco no geral	12	15	3	2	0	5	0	0
Sintoma constitucional	35	46	7	7	-	-	-	-
Morte não relacionada a evento	0	0	1	0	0	0	1	0
Evento dermatológico	41	106	8	11	-	-	-	-
Evento endócrino	3	2	2	0	0	0	1	0
Evento gastrointestinal	181	275	12	20	1	3	0	0
Evento hemorrágico ou sangramento	14	17	3	1	0	0	1**	0
Evento hepatobiliar ou pancreático	1	0	1	0	0	0	1	0
Infecção	74	78	20	24	3	2	1	0
Evento linfático	8	15	6	0	-	-	-	-
Evento metabólico ou resultado anormal em exame laboratorial	26	56	1	6	0	1	0	0
Evento musculoesquelético ou em tecido mole	21	35	2	4	0	1	0	1
Evento neurológico	27	33	4	7	-	-	-	-
Problema visual ou ocular	3	8	1	2	-	-	-	-
Dor	115	130	9	13	1	7	0	0
Evento pulmonar ou no trato respiratório superior	121	97	17	32	13	2	0	0
Evento renal ou genitourinário	8	11	0	2	-	-	-	-
Problema sexual ou reprodutivo	8	5	0	0	-	-	-	-
Evento vascular	1	1	0	0	0	1	0	0
EAs totais	718	959	99	135	-	-	-	-
EASs totais	-	-	-	-	18	23	5	1
Definitivamente não relacionado ao medicamento do estudo	-	-	-	-	1	11	2	1
Provavelmente não relacionado ao medicamento do estudo	-	-	-	-	8	7	0	0
Possivelmente relacionado ao medicamento do estudo	-	-	-	-	5	3	3	0
Provavelmente relacionado ao medicamento do estudo	-	-	-	-	4	2	0	0

EA: evento adverso; EAS: evento adversos sério. \*Os EAs foram avaliados usando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE; versão 3.0). \*\* Um EA de nível cinco por hemorragia intracraniana resultou na morte de um paciente no mês 18 após o início de estudo (sexto mês do período de observação).

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Os autores concluíram que o sirolimo mostrou-se eficaz no tratamento da LAM em comparação ao placebo ao estabilizar a função pulmonar e reduzir os níveis séricos de VEGF-D. Adicionalmente, o uso de sirolimo levou ao aumento da QVRS, com um perfil de segurança tolerável.

### **Argula et al., 2016 (35)**

Argula *et al.*, 2016 (35) conduziram uma análise prospectiva com o objetivo de comparar as variações nos achados da tomografia computadorizada (TC) daqueles indivíduos com LAM incluídos no estudo MILES<sup>6</sup> (24) e que foram tratados com sirolimo ou placebo.

Apesar do estudo original ter avaliado os achados da TCAR (inspiratória e expiratórias) nos meses 0, 12 e 24, nesta análise, os autores avaliaram os dados dos pacientes no *baseline* e após 12 meses de exposição (controle e intervenção). Destaca-se que a análise do volume percentual do cisto por TC foi um desfecho secundário pré-especificado no estudo MILES.

Dos 89 pacientes recrutados no estudo MILES, 31 deles, sendo 14 no grupo placebo e 17 no grupo sirolimo, apresentavam *scans* adequados para a análise (coorte TC). Os dados no *baseline* para a coorte TC não foram diferentes do observado para a coorte do estudo MILES.

No *baseline*, variáveis derivadas da TC (capacidade pulmonar total e volume residual, por exemplo) foram similares entre os grupos placebo e sirolimo. Observou-se, ainda, que variações em diferentes variáveis derivadas da TC ao longo do período de tratamento não apresentaram correlações significativas com variações na capacidade vital forçada, VEF<sub>1</sub> ou níveis séricos de VEGF-D.

O número de cistos na capacidade pulmonar total diminuiu em ambos os grupos em 12 meses, a partir do *baseline*, enquanto o número de cistos contados no volume residual aumentou em ambos os grupos (variações não significativas).

No período entre o *baseline* e o mês 12, foi observado aumento na variação mediana do volume percentual do cisto (expiratório) em ambos os grupos, sem diferença

---

<sup>6</sup> A metodologia completa do estudo MILES foi descrita na seção anterior.

significativa (placebo: +2,68% versus sirolimo: +0,97%; p=0,10). 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).

Segundo as variações a partir do *baseline* nos volumes pulmonares derivados de TC (Tabela 11), houve aumento significativo no volume residual no grupo placebo (+214,4 mL) quando comparado ao grupo sirolimo (2,92 mL; p-valor=0,05). Destaca-se que quanto maior o volume residual, maior a incapacidade de expiração e remoção do ar dos pulmões. Ainda, a capacidade pulmonar total apresentou aumento em ambos os grupos (placebo: +19 mL; sirolimo: + 25,5 mL; p-valor= 0,07). Estes resultados levaram a uma diferença estatisticamente significativa na razão volume residual/capacidade pulmonar total entre os grupos (placebo: +0,05%; sirolimo: -0,01%; p-valor< 0,05).

**Tabela 11.** Variações dos volumes pulmonares derivados da tomografia computadorizada a partir do *baseline* até o mês 12, segundo a análise conduzida por Argula et al., 2016. (35)

<b>Variação</b>	<b>Placebo (N=14)</b>	<b>Sirolimo (N=17)</b>	<b>p-valor</b>
Variação na mediana da capacidade pulmonar total - mL	+19,0 (-67,2 a +129,7)	+25,5 (-158,8 a +165,6)	0,77
Variação na mediana da capacidade vital - mL	-190,4 (-584,9 a -65,6)	+15,5 (-221,4 a +305,8)	0,075
Variação na mediana do volume residual - mL	+214,4 (+190,2 a +432,6)	+2,92 (-263,9 a +246,9)	0,054
Variação na razão volume residual/capacidade pulmonar total	+0,05 (0,02 a 0,08)	-0,01 (-0,05 a 0,05)	0,0498

Quartis inferiores e superiores estão apresentados entre parênteses.

Foi realizada uma análise por meio de um modelo de transição de Markov para explorar o mecanismo de melhora no fluxo aéreo e redução do aprisionamento de ar. Tal análise comparou a variação do ciclo respiratório de acordo com o tamanho dos cistos (da capacidade pulmonar total ao volume residual) entre o *baseline* e o mês 12, para os grupos placebo e sirolimo. Os resultados mostraram que, no *baseline*, um número significativo de cistos tornou-se de tamanho menor na respiração total (volume residual) em ambos os grupos. Isto significa que os cistos grandes passaram a médios ou pequenos e os cistos médios passaram para um tamanho menor com a redução do volume pulmonar a partir da capacidade pulmonar total até o volume residual. Em 12 meses, a transição do ciclo respiratório de acordo com volume dos cistos de grande ou médio para pequeno durante a expiração foi atenuada no grupo placebo e preservada no grupo sirolimo (Tabela 12).

**Tabela 12.** Volume dos cistos segundo o modelo de transição de Markov na análise conduzida por Argula et al., 2016. (35)

Definições do volume dos cistos	Transição do tamanho dos cistos (da capacidade pulmonar total até volume residual)	Número de cisto em transição de tamanho durante a expiração (da capacidade pulmonar total até volume residual)				p-valor para placebo versus sirolimo
		Placebo (N=14)		Sirolimo (N=17)		
		Baseline - % (DP)	Mês 12 - % (DP)	Baseline - % (DP)	Mês 12 - % (DP)	
Limiar 1 (pequeno <50 mL; médio <200 mL e >50 mL; grande >200 mL)	Médio para pequeno	32 (19)	24 (17)	18 (22)	18 (20)	0,02
	Grande para médio	0 (0)	0 (0)	0 (2)	0 (1)	Não significativo
	Grande para pequeno	54 (27)	46 (27)	30 (31)	34 (29)	0,02
Limiar 2 (pequeno <20 mL; médio <100 mL e >20 mL; grande >100 mL)	Médio para pequeno	13 (14)	8 (10)	7 (10)	5 (8)	Não significativo
	Grande para médio	1 (3)	2 (4)	0 (1)	1 (2)	Não significativo
	Grande para pequeno	46 (24)	37 (22)	25 (28)	27 (25)	0,005
Limiar 3 (pequeno <20 mm <sup>3</sup> ; médio <50 mL e >20 mL; grande >50 mL)	Médio para pequeno	7 (11)	4 (6)	3 (6)	2 (5)	Não significativo
	Grande para médio	2 (3)	3 (4)	2 (3)	3 (3)	Não significativo
	Grande para pequeno	36 (20)	28 (18)	20 (23)	20 (21)	0,006

DP: desvio padrão. Os dados são apresentados como porcentagens dos cistos de LAM em transição e volume a partir da capacidade pulmonar total até o volume residual no *baseline* e no mês 12. As categorias de volume foram definidas arbitrariamente com base nos limites definidos na coluna à esquerda. As diferenças a partir do *baseline* até o mês 12 no número de cistos em transição entre as categorias de volume durante a expiração foram então comparadas entre os grupos placebo e sirolimo.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Os autores concluíram que, de acordo com a análise quantitativa da TC, o sirolimo aumentou o fluxo aéreo e reduziu o aprisionamento do ar em pacientes com LAM, em comparação ao placebo.

### **Takada et al., 2016 (36)**

Takada *et al.*, 2016 (36) conduziram um ensaio clínico aberto, não randomizado com o objetivo de avaliar a segurança e durabilidade do efeito em longo prazo do sirolimo em pacientes asiáticos diagnosticados com LAM. Para isto, foram incluídas mulheres adultas ( $\geq 18$  anos) diagnosticadas com LAM, segundo os critérios publicados por McCormack *et al.*, 2011 (estudo MILES). (24) 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. O desfecho primário foi a frequência de EA e EAS. Os desfechos secundários foram respostas de  $VEF_1$  e CVF, além dos escores de QVRS.

Assim, 63 pacientes receberam o tratamento com sirolimo, sendo que 82,5% deles completaram o período de dois anos de estudo. 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. A adesão<sup>7</sup> ao tratamento foi maior que 80%.

Ao longo do período de 24 meses de observação, a maior frequência de EAs (EAS) ocorreu no primeiro quarto do segundo ano de estudo, com 611 (14), 369 (9), 324 (1), e 229 (3) eventos reportados nos intervalos de 0-6 meses, 6-12 meses, 12-18 meses e de 18-24 meses de tratamento, respectivamente. Não foram reportadas mortes ou EAS que ameaçassem a vida. As

---

<sup>7</sup> Adesão ao tratamento: número de dias em tratamento/número total de dias de estudo x 100.

categorias mais frequentes de EAs foram eventos gastrointestinais, infecciosos, pulmonares ou do trato respiratório superior, dermatológico e neurológico (Tabela 13). O evento mais frequente em cada categoria foi mucosite, faringite, infecção respiratória superior, *rash* acneiforme e cefaleia, respectivamente. Foram relatadas cinco ocorrências de pneumotórax.

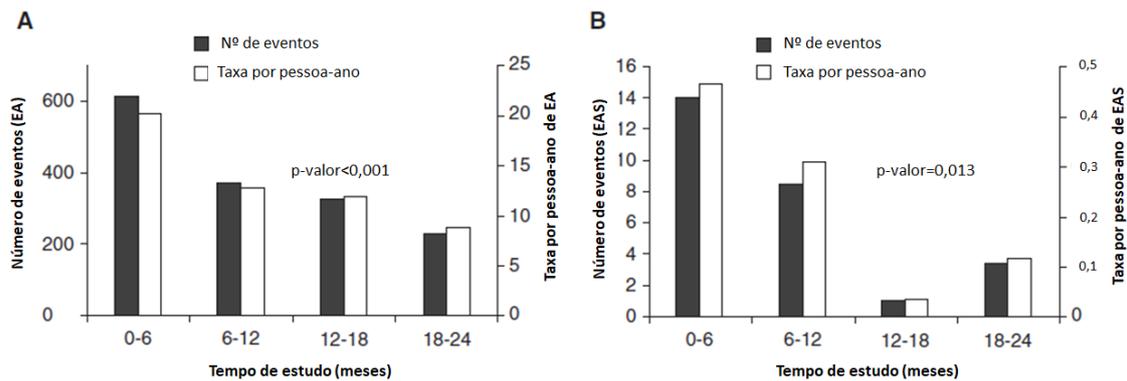
**Tabela 13.** Tipo e frequência de eventos adversos\* verificados no estudo conduzido por Takada et al., 2016. (36)

	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.

Destaca-se que o número de EAS reduziu ao longo do estudo (Figura 3). Ainda, 16 de 19 EAs apresentaram melhora após redução da dose de sirolimo de 2 mg para 1 mg, com queda do nível mínimo do fármaco para um valor inferior a 5 ng/mL.



**Figura 3.** Curso temporal dos (A) EAs e (B) EAS durante dois anos de tratamento com sirolimo, segundo os achados do estudo conduzido por Takada et al., 2016. (36) EA: evento adverso; EAS: evento adversos sério.

Foi identificada pneumonite induzida por sirolimo em três pacientes após 1,5, 6 e 11 meses de tratamento. Este EAS ocorreu em pacientes com gravidade variável da doença e que apresentavam diversos níveis mínimos de sirolimo no momento da lesão (variando entre 4,8 a 13,7 ng/mL). Dois pacientes apresentaram recuperação deste EAS após suspensão do sirolimo por seis e 14 semanas. Depois deste período, os pacientes retornaram ao tratamento com uma dose menor de 1 mg/dia sem registro de recorrência. O terceiro paciente apresentou recuperação após suspensão do sirolimo e tratamento suplementar com oxigênio e terapia de pulso com corticosteroide, sendo excluído do estudo. Outros EAS registrados foram bronquite com falência respiratória aguda, obstrução do intestino delgado, hemotórax por queda de cavalo e herpes zoster.

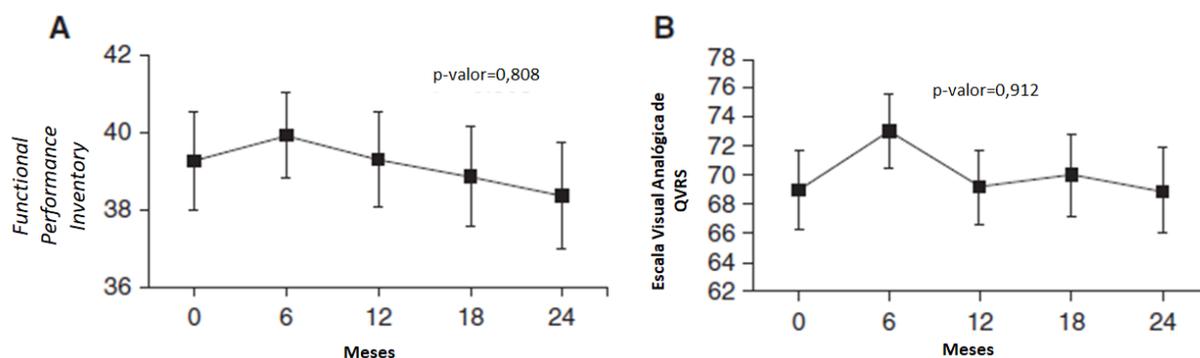
Seis pacientes apresentavam dislipidemia antes do início do estudo e recebiam tratamento com estatinas. Assim, dos 57 pacientes restantes, sete desenvolveram hipercolesterolemia leve com LDL entre 140-160 mg/mL e 23 desenvolveram hipercolesterolemia moderada com LDL >160 mg/mL. Destes 30 pacientes, nove foram tratados com estatinas e 21 com dieta restritiva.

A progesterona sérica também foi reduzida significativamente durante os dois anos de estudo (p-valor=0,003). Esta redução foi significativa nas pacientes que não recebiam tratamento com inibidores de hormônio liberador de gonadotrofinas, não sendo significativa no grupo de mulheres que recebiam esta terapia. Não foram observadas diferenças significativas no *baseline* ou no período entre *baseline* e meses 12 e 24 para os níveis séricos de estrogênio ou testosterona, ou densidade mineral óssea.

O volume corpuscular médio decresceu e a contagem de hemácias aumentou nos primeiros seis meses de tratamento, estabilizando após este período. Ao fim do estudo, a microcitose (volume corpuscular médio <80 fL) esteve presente em 19,2% das pacientes.

Foi observada, ainda, redução significativa no índice de massa corporal (IMC) a partir do *baseline* até o mês 24 (-0,4 kg/m<sup>2</sup> [DP: 1,0]; N=62; p-valor=0,001). As pressões sistólica e diastólica apresentaram aumento ao longo dos 24 meses de tratamento com sirolimo de 9,6 (DP: 15,3) e 5,9 (DP: 13,4), respectivamente (p-valor<0,001 para ambos).

A QVRS não variou significativamente ao longo dos 24 meses do estudo, conforme mostrado na (Figura 4).

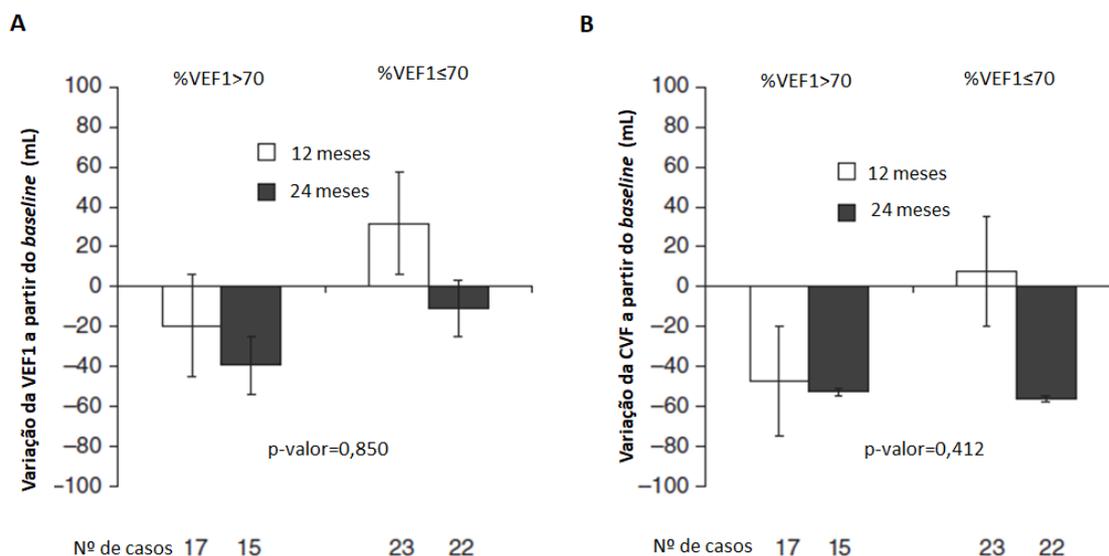


**Figura 4.** Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) ao longo dos 24 meses de estudo medidos pelos instrumentos (A) *Functional Inventory Performance* e (B) Escala visual analógica de QVRS, segundo o estudo conduzido por Takada et al., 2016. (36)

Os parâmetros relacionados à função pulmonar mostraram-se estáveis ao longo dos 24 meses de estudo. Uma análise de regressão multivariada foi realizada para selecionar os fatores associados à melhora do VEF<sub>1</sub>, ajustada aos fatores de confundimento do *baseline*. Esta análise mostrou que o aumento do VEF<sub>1</sub> durante o estudo esteve significativamente associado ao histórico prévio de quilotórax ou quilotórax ativo. Para pacientes sem quilotórax ou histórico do sintoma, o VEF<sub>1</sub> decresceu significativamente durante os dois anos de análise (p-valor=0,004).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para VEF<sub>1</sub> a partir do *baseline* até os meses 12 e 24 na comparação entre o grupo de pacientes com VEF<sub>1</sub> >70% e VEF<sub>1</sub> ≤70% do valor previsto. O mesmo foi observado para CVF (Figura 6).

Em pacientes com quilotórax ou histórico do sintoma (N=9), a variação de VEF<sub>1</sub> e CVF a partir do *baseline* até o mês 24 apresentou aumento significativo (+386 e +146 mL; p-valor=0,001 e p-valor=0,021, respectivamente).



**Figura 5.** Variações médias a partir do *baseline* até os meses 12 e 24 para (A) VEF<sub>1</sub> e (B) CVF, segundo o estudo desenvolvido por Takada et al., 2016. (36) VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada.

Os autores concluíram que, apesar do tratamento com sirolimo estar associado a um grande número de EAs nesta população asiática, a maioria dos pacientes finalizou o estudo, apresentando QVRS estável. O estudo sinalizou que o histórico de quilotórax pode ser útil para a seleção do paciente para o tratamento, além de ser um candidato a biomarcador. Ainda, os autores apontaram que os médicos devem estar preparados para o gerenciamento de perda de peso, hipertensão, estomatite, *rash* cutâneo e hiperlipidemia, além de monitorarem a ocorrência de pneumonite durante o tratamento da LAM com sirolimo.

### Kitamura et al., 2017 (37)

Kitamura, *et al.* 2017 (37) avaliaram a incidência de estomatite em pacientes tratados com sirolimo por dois anos no ensaio clínico conduzido por Takada *et al.*, 2016, (36) cuja metodologia e resultados foram descritos anteriormente.

Assim, considerando as 63 pacientes incluídas no referido estudo, a incidência de estomatite foi de 2,9 e 1,7 casos por pessoa-ano no primeiro e segundo anos (p-valor<0,001), respectivamente. A taxa cumulativa de pacientes com estomatite alcançou 88,9% em nove meses, indicando que a maioria dos pacientes vivenciou este EA. O número mediano de casos de estomatite foi de 2 (Q1-Q3: 1 a 6 eventos). Das 63 pacientes, 42 apresentaram estomatite recorrente, variando de duas a 20 vezes. A duração mediana do evento foi de 165 dias (Q1-Q3: 23 a 598).

Na maioria dos casos a estomatite foi leve sem necessidade de nenhuma conduta em termos de redução de dose ou suspensão do tratamento; entretanto, 11 de 56 pacientes tiveram a dose reduzida (n=8) ou suspensa (n=6) para aliviar a estomatite. Nenhum participante foi excluído do estudo devido a este EA.

Observou-se que pacientes com baixa hemoglobina<sup>8</sup> apresentaram uma incidência significativamente maior de estomatite (5,6 casos [DP: 5,6]) que no grupo com alta hemoglobina<sup>9</sup> (3,3 casos [DP: 4,3]; p-valor=0,008) no *baseline*. A taxa de incidência cumulativa de estomatite em dois anos alcançou aproximadamente 100% no grupo com baixa hemoglobina, mas apenas 81% no grupo de alta hemoglobina (p-valor=0,025). Estes resultados sugerem que os níveis de hemoglobina no *baseline* < 14,5 g/dl podem prever a susceptibilidade à estomatite induzida pelo sirolimo.

Adicionalmente, a duração da estomatite foi significativamente maior no grupo com volume corpuscular médio grande<sup>10</sup> (351 dias [DP:319]), que no grupo com volume corpuscular médio pequeno<sup>11</sup> (194 dias [DP:235]; p-valor=0,044) durante o tratamento. A taxa de incidência cumulativa de estomatite em dois anos foi de, aproximadamente, 95% no grupo volume corpuscular médio pequeno e de 73% no grupo volume corpuscular médio grande (p-valor=0,031). Os resultados sugerem que a redução no volume corpuscular médio de células vermelhas durante os três primeiros meses de uso de sirolimo pode estar associado com a incidência de estomatite.

Os autores concluíram que a incidência de estomatite durante o tratamento com sirolimo esteve associada aos níveis de hemoglobina no *baseline*, e tem relação com a microcitose hipocrômica durante o tratamento.

---

<sup>8</sup> Hemoglobina <14,5 g/dL; N=30 pacientes.

<sup>9</sup> Hemoglobina ≥14,5 g/dL; N=33 pacientes.

<sup>10</sup> Volume corpuscular médio pequeno <3fL; N=14.

<sup>11</sup> Volume corpuscular médio grande ≥3fL; N=46.

### Gupta et al., 2019 (38)

Mais recentemente, os dados do estudo MILES (24) foram avaliados em uma análise post-hoc desenvolvida por Gupta e colaboradores em 2019 (38) com o objetivo de avaliar o impacto das características clínicas e demográficas na resposta ao tratamento com sirolimo.

De acordo com os resultados, a eficácia do sirolimo ocorreu independente da raça, do *status* reprodutivo (pré e pós-menopausa), da resposta ao broncodilatador, do valor do VEF<sub>1</sub> no *baseline* e da associação com TSC. O *status* reprodutivo e a raça apresentaram efeitos diferenciais no perfil de EA do sirolimo. Ainda, VEGF-D sérico >600 pg/mL no *baseline* identificou subgrupos de pacientes que foram mais prováveis a progredir rapidamente e responder ao tratamento.

### 3.5.3 Análise da qualidade da evidência

A qualidade das evidências disponíveis e apresentadas na seção anterior foi avaliada por meio do instrumento preconizado pelo Ministério da Saúde, (34) sendo que tal instrumento orienta a avaliação da qualidade para cada desfecho. A análise completa está apresentada no Anexo 2 e resumida na Tabela 14.

**Tabela 14.** Classificação da qualidade das evidências, considerando os estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do sirolimo no tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM).

Desfecho	Classificação
Resposta do VEF <sub>1</sub>	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
CVF	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Capacidade pulmonar total	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Volume residual	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Capacidade residual 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 <sup>1</sup>	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Incidência de estomatite	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

VEF<sub>1</sub>: 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*. <sup>1</sup> Inclusive qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e sintomas.

**Tabela 15.** Resumo dos estudos incluídos na revisão da literatura para a avaliação da eficácia e segurança do sirolimo no tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM).

Autor, data	McCormack et al., 2011 (24)	Argula et al., 2016 (35)	Takada et al., 2016 (36)	Kitamura et al., 2016 (37)	Gupta et al., 2019 (38)
<b>Países</b>	Estados Unidos Canadá, Japão	Idem a McCormack <i>et al.</i> , 2011 (24)	Japão.	Idem a Takada <i>et al.</i> , 2016 (36)	Idem a McCormack <i>et al.</i> , 2011 (24)
<b>Desenho</b>	ECR, duplo cego, controlado por placebo de fase III	Idem a McCormack <i>et al.</i> , 2011 (24)	Ensaio clínico aberto, de braço único	Idem a Takada <i>et al.</i> , 2016 (36)	Idem a McCormack <i>et al.</i> , 2011 (24)
<b>População</b>	Mulheres adultas ( $\geq 18$ anos) com VEF <sub>1</sub> após broncodilatação de $\leq 70\%$ do valor previsto e com diagnóstico de LAM	Pacientes que participaram do estudo MILES (24) e com dados de TC no <i>baseline</i> e no mês 12 daquele estudo.	Idem a McCormack <i>et al.</i> , 2011 (24)	Idem a Takada <i>et al.</i> , 2016 (36)	Idem a McCormack <i>et al.</i> , 2011 (24)
<b>Intervenção e comparador</b>	Sirolimo (N=46) Placebo (N=43)	Sirolimo (N=17) Placebo (N=14)	Sirolimo (N=63)	Idem a Takada <i>et al.</i> , 2016 (36)	Idem a McCormack <i>et al.</i> , 2011 (24)
<b>Desfechos principais</b>	Resposta do VEF <sub>1</sub> , CVF e demais medidas de função pulmonar (volume pulmonar, distância percorrida em teste de caminhada de seis minutos, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono), níveis séricos de VEGF-D, desfechos reportados pelo paciente e segurança.	Variação do volume inspiratório do cisto, variação do volume expiratório do cisto, variação dos volumes pulmonares derivados de TC e transição do volume dos cistos.	Segurança, respostas de VEF <sub>1</sub> e CVF, adesão e escores de QVRS.	Incidência de estomatite.	Impacto da raça, status reprodutivo (pré e pós-menopausa), da resposta ao broncodilatador, valor do VEF1 no <i>baseline</i> e da associação com TSC na resposta ao tratamento com sirolimo.
<b>Resultados</b>	<p><b>Período de tratamento:</b> <b>Resposta do VEF1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No grupo placebo, a taxa de variação de VEF<sub>1</sub> a partir do <i>baseline</i> até o mês 12 foi de -12 mL (DP: 2) por mês, enquanto no grupo sirolimo foi de 1 mL (DP: 2) por mês. A comparação entre os grupos apresentou diferença estatisticamente significativa (p-valor&lt;0,001).</li> <li>A diferença absoluta na variação média do VEF<sub>1</sub> a partir do <i>baseline</i> até o mês 12 - grupo sirolimo: 19 mL (DP: 124); grupo</li> </ul>	<p><b>Variação a partir do <i>baseline</i> até mês 12 do volume inspiratório do cisto<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variação no percentual de volume inspiratório mediano do cisto - placebo: +0,44 (+0,01 a +2,45); sirolimo: +1,97 (-0,12 a +2,96); p-valor= 0,60.</li> <li>Variação no número total de cisto – placebo: -495 (-853 a -180); sirolimo: -180 (-1.118 a +412); p-valor=0,46.</li> </ul>	<p><b>Segurança</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ao longo de 24 meses a maior frequência de EAs (EASs) ocorreu no primeiro quarto do segundo ano de estudo: 611 (14), 369 (9), 324 (1), e 229 (3) eventos reportados nos intervalos de 0-6 meses, 6-12 meses, 12-18 meses e de 18-24 meses de tratamento, respectivamente.</li> <li>As categorias mais frequentes de EAs foram eventos gastrointestinais,</li> </ul>	<p><b>Incidência de estomatite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A incidência de estomatite foi de 2,9 e 1,7 casos por pessoa-ano no primeiro e segundo anos (p-valor&lt;0,001), respectivamente.</li> <li>A taxa cumulativa de estomatite foi de 88,9% em nove meses, indicando que a maioria dos pacientes</li> </ul>	<p><b>Resposta do VEF1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No grupo placebo, as pacientes na pré-menopausa apresentaram um declínio significativamente maior que os pacientes na pós-menopausa (-17±3 vs -3±3 mL; p=0.003). No grupo tratado com sirolimo, tanto na pré-menopausa (-17 ± 3 vs -1 ± 2 mL; p &lt;0,0001) quanto na pós-menopausa (-3 ± 3 vs 6 ± 3 mL; p = 0,04) as pacientes exibiram resposta benéfica de VEF1 ± se comparada com o grupo placebo.</li> </ul> <p><b>Demais características</b></p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

Autor, data	McCormack et al., 2011 (24)	Argula et al., 2016 (35)	Takada et al., 2016 (36)	Kitamura et al., 2016 (37)	Gupta et al., 2019 (38)
	<p>placebo: -134 mL (DP: 182); diferença de 153 mL; p-valor&lt;0,001 para diferença entre os grupos.</p> <p><b>CVF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A taxa de variação do CVF durante a fase de tratamento foi de -11 mL (DP: 3) por mês para os pacientes tratados com placebo e de 8 mL (DP: 3) por mês para os pacientes tratados com sirolimo (p-valor&lt;0,001).</li> <li>A diferença absoluta na variação média do CVF a partir do <i>baseline</i> até o mês 12 - grupo sirolimo: 97 mL (DP: 260); grupo placebo: -129 mL (DP: 233); diferença de 226 mL; p-valor=0,001 para diferença entre os grupos.</li> </ul> <p><b>Demais medidas de função pulmonar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dentre as medidas de função pulmonar, apenas a taxa de variação para a capacidade funcional residual também favoreceu significativamente o sirolimo frente ao placebo (p-valor=0,049).</li> </ul> <p><b>Níveis séricos de VEGF-D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>O nível médio de VEGF-D foi significativamente menor no grupo sirolimo do que no grupo placebo (p-valor=0,001).</li> </ul> <p><b>Desfechos reportados pelo paciente</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variação no volume mediano do cisto – placebo: +2,88 mL (+0,46 a +5,02); sirolimo: +1,72 mL (+0,52 a +5,98); p-valor=0,74.</li> </ul> <p><b>Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês 12 do volume expiratório do cisto<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variação no percentual de volume expiratório mediano do cisto – placebo: +2,68 (+0,62 a +4,18); sirolimo: +0,97 (-0,28 a +2,32); p-valor=0,10.</li> <li>Variação no número total de cisto – placebo: +676 (-229 a +1.704); sirolimo: +356 (-257 a +813); p-valor=0,42.</li> <li>Variação no volume mediano do cisto – placebo: +1,79 mL (+0,53 a +3,36); sirolimo: +0,42 mL (-0,32 a +3,04); p-valor=0,15.</li> </ul> <p><b>Variação a partir do <i>baseline</i> até mês 12 dos volumes pulmonares derivados de TC<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variação na mediana da capacidade pulmonar total - placebo: +19,0 mL (-67,2 a +129,7); sirolimo: +25,5 mL (-158,8 a +165,6); p-valor=0,77.</li> <li>Variação na mediana do volume residual – placebo:</li> </ul>	<p>infecciosos, pulmonares ou do trato respiratório superior, dermatológico e neurológico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonite induzida por sirolimo foi identificada em três pacientes após 1,5, 6 e 11 meses de tratamento. Outros EAS foram bronquite com falência respiratória aguda, obstrução do intestino delgado, hemotórax por queda de cavalo e herpes zoster.</li> <li>30 pacientes desenvolveram hipercolesterolemia durante o estudo.</li> </ul> <p><b>Respostas de VEF1 e CVF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os parâmetros relacionados à função pulmonar mostraram-se estáveis ao longo dos 24 meses de estudo.</li> <li>Na comparação entre o grupo de pacientes com VEF1 &gt;70% e VEF1 ≤70% do valor previsto não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para VEF1 e para CVF a partir do <i>baseline</i> até os meses 12 e 24.</li> <li>Pacientes com quilotórax ou histórico do sintoma: a variação de VEF1 e CVF a partir do <i>baseline</i> até o mês 24 apresentou aumento</li> </ul>	<p>do estudo vivenciou este EA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>O número mediano de casos de estomatite foi de 2 (Q1-Q3: 1 a 6 eventos).</li> <li>A duração mediana da estomatite foi de 165 dias (Q1-Q3: 23 a 598).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Características como raça, subtipo da LAM, resposta ao broncodilatador ou VEF<sub>1</sub> basal não afetaram a taxa de progressão da doença no grupo placebo ou a resposta ao tratamento no grupo sirolimo.</li> <li>O status reprodutivo e a raça apresentaram efeitos diferenciais no perfil de EA do sirolimo</li> </ul>

Autor, data	McCormack et al., 2011 (24)	Argula et al., 2016 (35)	Takada et al., 2016 (36)	Kitamura et al., 2016 (37)	Gupta et al., 2019 (38)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>As diferenças das variações a partir de <i>baseline</i> até o mês 12 foram significativas, favorecendo o sirolimo para o escore EuroQOL (placebo: -2,34 [DP: 15,77]; sirolimo: 6,10 [DP: 16,96]; p-valor=0,02) e para o escore total <i>Functional Performance Inventory</i> (placebo: -0,05 [DP: 0,24]; sirolimo: 0,10 [DP: 0,38]; p-valor=0,08).</li> </ul> <p><b>Segurança</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os EAs mais comuns durante o tratamento foram mucosite, diarreia, náusea, hipercolesterolemia, <i>rash</i> acneiforme, e edemas nos membros inferiores.</li> <li>Ocorreram 718 EAs no grupo placebo e 959 no grupo sirolimo, e 18 EAs no grupo placebo e 23 no grupo sirolimo.</li> <li>A maior frequência de EAs no grupo sirolimo ocorreu nas seguintes categorias principais: eventos sanguíneos ou na medula óssea, eventos gastrointestinais, problemas dermatológicos (1,9 eventos por paciente no grupo placebo; 3,0 eventos por paciente no grupo sirolimo; p-valor&lt;0,001), eventos metabólicos ou resultado anormal em exame laboratorial (2,2 eventos por placebo; 2,8 eventos por sirolimo; p-valor=0,04), eventos musculo-</li> </ul>	<p>+214,4 mL (+190,2 a +432,6); sirolimo: +2,92 mL (-263,9 a +246,9); p-valor=0,054.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variação na razão volume residual/capacidade pulmonar total – placebo: +0,05 (0,02 a 0,08); sirolimo: -0,01 (-0,05 a 0,05); p-valor= 0,0498.</li> </ul> <p><b>Transição do volume dos cistos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No <i>baseline</i>, um número significativo de cistos tornou-se menor na respiração total (volume residual) em ambos os grupos. Em 12 meses, a transição do ciclo respiratório de acordo com volume dos cistos de largo ou médio para pequeno durante a expiração foi atenuada no grupo placebo e preservada no grupo sirolimo.</li> </ul>	<p>significativo (+386 e +146 mL.; p-valor=0,001 e p-valor=0,021, respectivamente).</p> <p><b>Adesão</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A adesão ao tratamento foi maior que 80%.</li> </ul> <p><b>QVRS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A QVRS não variou significativamente ao longo do estudo.</li> </ul>		

Autor, data	McCormack et al., 2011 (24)	Argula et al., 2016 (35)	Takada et al., 2016 (36)	Kitamura et al., 2016 (37)	Gupta et al., 2019 (38)
	esquelético ou em tecido mole, dor, eventos neurológicos e problemas oculares ou visuais.				
<b>Limitações</b>	Os dados do período de observação devem ser interpretados com cautela, dada a alta proporção de pacientes que descontinuaram o estudo neste período. A alocação pode ter sido revelada uma vez que alguns pacientes do grupo sirolimo apresentaram elevações de colesterol e desenvolvimento de úlceras bucais e <i>rash</i> . Ainda, o efeito do tratamento no teste de caminhada provavelmente foi afetado pela tolerância ao exercício relativamente alta dos pacientes incluídos ou por limitações de <i>performance</i> características do teste.	Pacientes sem TC no <i>baseline</i> ou no mês 12 foram excluídos, assim como aqueles com imagens subótimas ou com anormalidades pleurais ou parenquimais, o que pode ter introduzido algum viés no estudo. Adicionalmente, o tamanho amostral foi reduzido, o que impediu a validação de alguns parâmetros observados no estudo MILES.	O estudo não possui comparador e é específico para uma população (japoneses) que possuem características próprias, como por exemplo, maior susceptibilidade a pneumonite induzida por medicamento. Por isso, estes dados devem ser generalizados com cautela.	O estudo não possui comparador e é específico para uma população (japoneses) que possuem características próprias. Por isso, estes dados devem ser generalizados com cautela.	
<b>Nível de evidência / Grau de recomendação</b>	1B/A	1B/A	2B/B	2B/B	1B/A

ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso; EAS: eventos adversos sérios; DP: desvio padrão; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VEGF-D: fator de crescimento endotelial vascular D.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pfizer.

## 4 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

O uso de sirolimo foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999, sendo que posteriormente, no ano de 2015, foi incluída a indicação para pacientes com LAM. (32) Na ANVISA, o medicamento foi aprovado para profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais no ano de 2013 e, posteriormente, para LAM em 2016. (39)

Além dos *guidelines* médicos descritos anteriormente, até o momento, as principais agências internacionais de ATS não publicaram nenhuma avaliação sobre o sirolimo no tratamento específico da LAM.

## **5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS**

### **5.1 Objetivo**

Elaborar uma avaliação econômica do uso do sirolimo no tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM), por meio de uma análise de custo-utilidade.

### **5.2 População-alvo**

Mulheres adultas ( $\geq 18$  anos) com diagnóstico de LAM.

### **5.3 Horizonte temporal**

Foi considerado um horizonte temporal de um ano. Este horizonte de tempo foi adotado para reproduzir o período de tratamento apresentado no estudo MILES, cuja metodologia foi descrita na seção de “Evidências científicas” deste documento. (24)

É importante ressaltar que o referido ensaio clínico teve um seguimento de dois anos; sendo que os pacientes foram tratados somente no primeiro ano e monitorados até o final do período de 24 meses. (24)

### **5.4 Perspectiva**

A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS.

### **5.5 Comparadores**

Considerando-se que não há tratamento medicamentoso disponível para o manejo da LAM e que o transplante pulmonar está indicado somente para os casos mais avançados da doença, (21) utilizou-se o cuidado conservador como comparador. Entende-se por cuidado conservador, neste contexto, somente o emprego de tecnologias e/ou ações em saúde para o monitoramento dos pacientes, ou seja, sem tratamento medicamentoso específico. Neste caso,

os dados de eficácia e segurança são aqueles referentes ao grupo placebo do ensaio clínico MILES. (24)

## **5.6 Taxa de desconto**

Não foi aplicada taxa de desconto, pois de acordo com as recomendações das diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, a taxa de desconto é somente utilizada em análises com horizonte temporal superior a um ano. (40)

## **5.7 Desfechos**

Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ – sigla em inglês QALY) foi o desfecho de saúde empregado na análise.

Para os desfechos econômicos foram utilizados os dados de custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custo com os medicamentos, exames, procedimentos e eventos adversos. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise, uma vez que a perspectiva adotada se baseia no SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

## **5.8 Modelo econômico**

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-utilidade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os anos de vidas ajustados pela qualidade no tratamento de pacientes com LAM tratados com o sirolimo ou sob cuidado conservador. Como comentado anteriormente, no caso do cuidado conservador, foram utilizados os dados de eficácia e segurança do grupo placebo do ensaio clínico denominado MILES. (24) Foi desenvolvido um modelo analítico de decisão em Microsoft Excel®.

## 5.9 Dados clínicos

Os dados clínicos utilizados para alimentar o modelo foram extraídos do ensaio clínico MILES. (24) O estudo apresenta o dado da escala visual analógica EuroQOL no *baseline* e a sua variação após um ano de tratamento, conforme mostrado na Tabela 16.

**Tabela 16.** 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). (24)

Tempo	Sirolimo	Cuidado conservador*	P-Valor
	Média (DP)	Média (DP)	
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.

Além disso, a partir do mesmo ensaio clínico, foi sistematizada a ocorrência de EAs em cada grupo, ou seja, sirolimo e cuidado conservador (placebo) (Tabela 17).

**Tabela 17.** Tipo e frequência dos eventos adversos observados pelo ensaio clínico desenvolvido por McCormack et al., 2011. (24)

Evento	Sirolimo	Cuidado conservador*
Sanguíneo ou medula óssea	2,17%	0,00%
Cardíaco	10,87%	0,00%
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.

## 5.10 Uso de recursos e custos

### A. Custo direto de tratamento

Para a definição do custo direto de tratamento da LAM com sirolimo, foram empregados os seguintes dados, resumidos na Tabela 20:

- a) Segundo a bula do medicamento e o estudo MILES, a dose inicial do sirolimo é de 2 mg por dia, com ajuste para manutenção das concentrações séricas entre

5 -15 ng/mL. (24, 31) Para o presente modelo, assumiu-se que as pacientes não necessitariam de ajustes de doses, adotando-se uma dose diária fixa de 2 mg. O efeito do ajuste da dose no resultado da custo-utilidade foi avaliado na análise de sensibilidade.

- b) Como o sirolimo já está incorporado no SUS para a profilaxia da rejeição ao transplante de rim e fígado, sendo adquirido de forma centralizada no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, (30) utilizou-se o preço unitário de R\$ 14,34 da última aquisição realizada pelo Ministério da Saúde, em 2019<sup>12</sup>;
- c) Considerou-se que, para o comparador (cuidado conservador), não há custo de tratamento medicamentoso.

**Tabela 18.** 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 /paciente
Sirolimo 2mg	2mg/dia	365 drágeas	R\$ 14,34	R\$ 5.234,10

## B. Custo do acompanhamento dos pacientes

Para o acompanhamento dos pacientes, para os dois grupos, foram considerados exames e consultas a cada três meses, resultando em quatro consultas ou exames por ano, com exceção do teste de caminhada de 6 minutos, com frequência de dois exames anuais. Além disso, no caso do sirolimo, adicionou-se os custos da dosagem sérica do fármaco. (31)

Para os custos unitários dos exames e consultas médicas foram utilizados os valores definidos no SUS e obtidos por meio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). (41) A síntese do custo anual de acompanhamento em relação ao sirolimo e cuidado conservador estão expostos na Tabela 19, sendo que os dados completos do microcusteio estão mostrados no Anexo 5.

<sup>12</sup> Até a data da finalização deste documento, somente o contrato de 2018 tinha sido publicado pelo Ministério da Saúde, cujo preço unitário era de R\$ 14,94.

**Tabela 19.** Custo anual de acompanhamento dos pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) tratados com sirolimo e cuidado conservador.

<b>Acompanhamento</b>	<b>Sirolimo</b>	<b>Cuidado Conservador</b>
<b>Custo anual</b>	R\$ 446,00	509,50

### C. Custo do manejo dos eventos adversos

Os EAs reportados no estudo MILES foram agrupados por categorias 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. Por exemplo, para eventos gastrointestinais, considerou-se o custo do tratamento da diarreia; para eventos cardíacos considerou-se o custo do tratamento do infarto agudo do miocárdio. (24)

Os eventos metabólicos (alteração em exames laboratoriais hepáticos) e musculoesquelético ou tecidos moles (artrite), foram mensurados por meio de um microcusteio. Os itens de custos e suas respectivas quantidades foram determinadas por opinião de especialistas, cujos detalhes estão mostrados no Anexo 5.

Os demais custos de EAs foram baseados no estudo de Fernandes *et al.*, 2011, (42) que avaliou o custo associado ao manejo de EAs sob as perspectivas pública e privada. Os custos foram 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. (43)

A Tabela 20 apresenta a categoria de EAs, o EA selecionado como representante da categoria e o respectivo custo de manejo.

**Tabela 20.** Custo dos eventos adversos.

<b>Categoria</b>	<b>Evento adverso</b>	<b>Custo do evento</b>
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 hepáticos	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

## 5.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida pelas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pela mesma. Assim, como a efetividade foi medida em anos de vida ajustados pela qualidade, realizou-se uma análise de custo-utilidade do sirolimo comparado com o cuidado conservador no tratamento de mulheres adultas diagnosticadas com LAM, cujos resultados estão apresentados na Tabela 21.

**Tabela 21.** Resultado da análise de custo-efetividade incremental do sirolimo *versus* cuidado conservador no tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM) em mulheres adultas.

<b>Categoria</b>	<b>Sirolimo</b>	<b>Cuidado Conservador</b>	<b>Incremental</b>
<b>Custo total</b>	<b>R\$6.885,29</b>	<b>R\$1.242,17</b>	<b>R\$ 5.643,12</b>
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
<b>QALY</b>	<b>0,7460</b>	<b>0,6475</b>	<b>0,0985</b>
<b>RCEI (por QALY ganho)</b>			<b>R\$57.290,55</b>

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

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.

## 5.12 Análise de sensibilidade univariada

Na análise de sensibilidade univariada, os seguintes parâmetros foram variados e testados quanto a possível alteração no resultado base como mostrado anteriormente:

### a) *Variação da posologia do sirolimo de 1mg/dia e 4mg/dia*

Estas duas doses foram selecionadas para representar dois possíveis cenários para manutenção das concentrações séricas entre 5-15 ng/mL, conforme recomendado na bula do medicamento. Ao considerar a dose diária de sirolimo 1 mg, quando comparado ao cuidado

conservador, nota-se uma redução no custo incremental e na RCEI por QALY ganho, sendo de R\$ 3.026,07 e R\$ 30.721,51, respectivamente.

Já ao considerar a dose de sirolimo de 4 mg ao dia, quando comparado ao cuidado conservador, houve um aumento no custo incremental e na RCEI por QALY ganho, sendo de R\$ 10.877,22 e R\$ 110.428,62, respectivamente (Tabela 22).

**Tabela 22.** 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*.

#### b) Custos do manejo dos EAs

Esta variação foi importante porque, no cenário-base, apenas um evento isolado foi utilizado como representante de cada uma das categorias de EAs identificadas (ver Tabela 20). Assim, para avaliar o impacto dos resultados do custo dos EAs, foram criados dois cenários:

- a) **Cenário 1:** Foi considerado nulo o custo dos EAs para ambos os tratamentos (sirolimo e cuidado conservador);
- b) **Cenário 2:** Zerou-se apenas o custo dos EAs para o cuidado conservador, mantendo-se o custo dos EAs do tratamento com sirolimo.

Conforme mostrado na Tabela 23, no cenário 1, a RCEI por QALY ganho é reduzida para R\$ 55.263,15. No cenário 2 nota-se um aumento na RCEI por QALY ganho para R\$ 67.498,59. Ressalta-se que apesar das diferentes abordagens nas premissas relacionadas aos EA, a RCEI por QALY ganho variou entre 8,37% e 12,98% em relação ao valor do cenário base.

**Tabela 23.** 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*.

## 6 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

As análises econômicas em saúde como, por exemplo, as análises de custo-efetividade são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados; porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi realizada uma análise do impacto orçamentário da ampliação do uso do sirolimo para o tratamento da LAM, na perspectiva do Ministério da Saúde<sup>13</sup>.

### 6.1 População elegível

Para a estimativa da população elegível ao tratamento com sirolimo, empregou-se o método epidemiológico a partir dos dados da literatura. Esses dados foram aplicados na população brasileira para o período de cinco anos, da maneira descrita abaixo e resumida na Tabela 27.

- a) Estimativa da população brasileira em 2020, segundo o IBGE; (44)
- b) Aplicação da prevalência de 0,15/100.000 habitantes, segundo os dados publicados pela ORPHANET em 2019 (15) para estimar a população com LAM em 2020 (primeiro ano da incorporação);
- c) Aplicação da incidência de 0,0135/100.000 habitantes, segundo os dados publicados pela ORPHANET em 2019, (15) para estimar o número de novos casos de LAM, ano a ano, no período de 2021 até 2024 (2º ao 5º ano da incorporação).
- d) À estimativa do número de novos casos por ano, foi adicionado a estimativa do número de pacientes do ano anterior, resultando na estimativa anual de pacientes, no período de cinco anos;

---

<sup>13</sup> Considerando que a responsabilidade pela aquisição deste medicamento é do Ministério da Saúde, visto que o sirolimo está incorporado no grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para a profilaxia da rejeição ao transplante de rim e fígado.

- e) Considerando-se a premissa de que, de todos os pacientes elegíveis, 50% deles seriam diagnosticados e tratados no ano do diagnóstico confirmatório<sup>14</sup>, a Tabela abaixo mostra a estimativa do número de pacientes com LAM a ser tratado com sirolimo, em cada ano, no período de cinco anos.

**Tabela 24.** Paciente com linfangioleiomiomatose (LAM) elegíveis ao tratamento com sirolimo.

Parâmetro	2020	2021	2022	2023	2024
<b>População brasileira</b>	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462
Prevalência <sup>1</sup>	318				
Incidência <sup>2</sup>		29	29	29	29
Pacientes com LAM	318	346	375	405	434
<b>Pacientes com LAM em tratamento<sup>3</sup></b>	<b>159</b>	<b>173</b>	<b>188</b>	<b>203</b>	<b>217</b>

<sup>1</sup> Prevalência de 0,15/100,000; (15) <sup>2</sup> Incidência de 0,0135/100,000 segundo o relatório publicado pela ORPHANET, em 2019; (15) <sup>3</sup> Observar o item “e” na explicação acima

É importante destacar que os dados de prevalência e incidência de LAM publicados pela ORPHANET dizem respeito à população geral. Por isso, esses dados não foram aplicados à população de mulheres adultas (e sim à população total), apesar desta condição clínica ocorrer, majoritariamente, na população feminina em idade fértil.

Para este número de pacientes, e considerando-se a posologia de uma drágea de sirolimo 2mg/dia por 365 dias no ano, a Tabela 26 mostra a necessidade anual do medicamento para tratar, no SUS, desta população elegível.

**Tabela 25.** Quantidade necessária de sirolimo 2mg para atendimento de toda a população elegível.

Ano	Nº de pacientes	Quantidade sirolimo 2mg (em drágeas) 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

<sup>14</sup> Utilizou-se esta premissa porque o diagnóstico definitivo da LAM é muito difícil e requer experiência profissional e um centro de referência com capacidade devidamente instalada para tal fim.

## 6.2 Participação do mercado

O cenário referência considera a situação atual no SUS, onde os pacientes, em sua totalidade, são tratados com cuidado conservador (Tabela 26).

**Tabela 26.** Participação de mercado público dos tratamentos da linfangioleiomiomatose (LAM) no cenário referência, cenário sem a incorporação do sirolimo.

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Sirolimo	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Cuidado conservador	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Para o cenário projetado, no qual considera a inclusão do sirolimo para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado de 100% desde o primeiro ano da incorporação (Tabela 27).

**Tabela 27.** Participação de mercado público dos tratamentos da linfangioleiomiomatose (LAM) após a incorporação do sirolimo.

Participação de mercado	2020	2021	2022	2023	2024
Sirolimo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Cuidado conservador	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

## 6.3 Custo de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados os mesmos preços unitários e custo de tratamento da LAM, conforme apresentado na Tabela 18.

## 6.4 Análise do impacto orçamentário

A partir da projeção da população elegível, participações de mercado e custos anuais de tratamento, pôde-se calcular o impacto orçamentário da incorporação, no SUS, do sirolimo para pacientes com LAM (Tabela 28).

**Tabela 28.** Resultado da análise do impacto orçamentário da incorporação do sirolimo 2mg no SUS no SUS para tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM), na perspectiva do Ministério da Saúde.

<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Alternativo</b>	<b>Incremental</b>
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
<b>Total</b>	<b>R\$1.166.492</b>	<b>R\$6.465.801</b>	<b>R\$5.299.309</b>

A análise de impacto orçamentário resultou na necessidade de um orçamento incremental de aproximadamente R\$ 896,2 mil no primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 1,22 milhão no quinto ano. No período de cinco anos, a necessidade de orçamento incremental é de aproximadamente de R\$ 5,3 milhões. (Tabela 28)

Sobre estes resultados, cabem as seguintes considerações:

- a) Para atendimento dos pacientes transplantados atualmente atendidos no SUS por um período de um ano, o Ministério da Saúde adquiriu, em 2019, 810.000 unidades do sirolimo 2mg, totalizando R\$ 11.615.400,00<sup>15</sup>;
- b) Para tratamento dos pacientes, no primeiro ano da incorporação, seriam necessárias 58.035 unidades do sirolimo 2mg (Tabela 25), o que representaria um acréscimo de aproximadamente 7,16% em relação à quantidade de sirolimo 2mg do contrato atual, em termos de quantidade e valor;
- c) Em termos de valor contratual global, considerando-se que o Ministério da Saúde adquire o sirolimo nas concentrações de 1mg e 2mg (num contrato de R\$ 30.683.154,60) seria necessário um acréscimo de aproximadamente 17,3% no contrato atual para atendimento de todos os pacientes com LAM no primeiro ano da incorporação;
- d) Todos os cálculos foram realizados com os dados do sirolimo 2mg, dada a posologia recomendada no tratamento da LAM. Os resultados encontrados serão exatamente o mesmo com a apresentação de 1mg, 2x/dia.

<sup>15</sup> Contrato já negociado, mas ainda não publicado até a data da finalização deste documento. Na referida aquisição, foram adquiridas, também, 2.659.380 unidades do sirolimo 1mg ao preço unitário R\$ 7,17.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças raras têm se tornado um tema importante e desafiador para os gestores dos sistemas de saúde em todo o mundo. Isso se dá porque, de um lado, recomenda-se o emprego da medicina baseada em evidências (MBE) para a tomada de decisão em relação à incorporação de tecnologias, mas, por outro, por serem raras, invariavelmente, as evidências produzidas para esses agravos podem possuir limitações não encontradas para doenças mais prevalentes, por exemplo. Essa situação ocorre, pelos seguintes motivos, entre outros: a) devido à raridade do ponto de vista epidemiológico, geralmente se torna mais difícil o recrutamento de voluntários para a condução de estudos clínicos com amostras suficientes adequadas para a extrapolação dos resultados encontrados; b) o desenho de estudos clínicos se torna mais difícil pelo fato de que não se conhece completamente a história natural de muitas doenças raras; c) invariavelmente, as tecnologias disponíveis para tratamento das condições raras não serão custo-efetivas, justamente pelas limitações da própria condição clínica (baixa prevalência e incidência) e pela necessidade de emprego de recurso financeiro elevado para o desenvolvimento de tais tecnologias.

Nesse aspecto, primeiramente o FDA (em 1983) e, posteriormente, a EMA (em 1999), passaram a utilizar o conceito de “medicamentos órfãos”, termo utilizado para descrever medicamentos potencialmente úteis do ponto de vista clínico, mas que não estavam disponíveis no mercado. Além disso, sua comercialização não é viável pela dificuldade de produção ou porque eram destinados ao tratamento de doenças raras. Essa classificação é dada a um determinado medicamento a partir do emprego de dois conceitos conjuntamente, ou seja, o epidemiológico (prevalência e incidência na população) e o econômico (presunção de baixa rentabilidade do medicamento destinado à terapêutica do agravo). Como resultado, essa estratégia conceitual tem possibilitado o registro de inúmeros medicamentos importantes, principalmente, para formas raras de câncer, doenças genéticas, doenças raras, entre outras.

No Brasil, a definição empregada pela ANVISA para “medicamento órfão” diz que esses são medicamentos utilizados em “doenças raras, cuja dispensação atende a casos específicos”. Apesar deste conceito ser relativamente vago, o seu emprego pela agência regulatória brasileira também tem possibilitado o registro no País de diversos medicamentos importantes para o tratamento de agravos raros. Inclusive, em 2017, a ANVISA publicou a Resolução nº 205, de 28 de dezembro de 2017 com vistas a conceder registro especial de

medicamentos novos indicados para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. (45)

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS) é um processo que se inicia com a MBE, ou seja, com a busca e análise de evidências sobre a eficácia e segurança de determinada tecnologia, mas que considera, também, estudos econômicos e aspectos éticos e sociais para justificar a tomada de decisão sobre a sua incorporação em determinado programa ou sistema de saúde. Contudo, os modelos existentes de ATS foram construídos para doenças prevalentes, sendo que a sua aplicação direta nas decisões no campo das doenças raras é questionada por diversos autores.

Nesse contexto, e considerando a importância das doenças raras para a sociedade brasileira, o Ministério da Saúde publicou a Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2016 (7) com vistas a implementar uma política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras. Essa política pode ser considerada um avanço no âmbito das políticas públicas em saúde, porque tem permitido a discussão técnica sobre o processo de incorporação de tecnologias no âmbito desta área, a partir dos conceitos de ATS empregados em outras áreas. Para implementar tal política, o Ministério da Saúde definiu, inicialmente, um conjunto de agravos raros para a elaboração dos respectivos PCDT, sendo que, apesar de ser citada na Consulta Pública, a LAM não foi incluída neste grupo inicial prioritário. (8)

Assim, mesmo diante das particularidades inerentes ao contexto das doenças raras, nesse documento técnico é apresentado o conjunto de evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do sirolimo (Rapamune®) no tratamento de pacientes adultos diagnosticados com linfangioleiomiomatose (LAM). Após a análise de todas as evidências no sentido de responder a pergunta estruturada, foram incluídos cinco estudos, sendo um ECR (estudo denominado MILES) (24) e duas subanálises deste estudo, (35, 38) um ensaio clínico aberto não randomizado, (36) e uma subanálise deste ensaio. (37)

Essas evidências indicam que o medicamento melhora a função pulmonar durante o período de tratamento, além de proporcionar a estabilização do VEF<sub>1</sub> e a melhora da CVF. Destaca-se, ainda, que o aumento da função pulmonar em pacientes tratadas com sirolimo esteve acompanhado de melhora significativa nos desfechos de qualidade de vida e de capacidade funcional e redução dos níveis de VEGF-D, um fator de crescimento importante na fisiopatologia da LAM. (24, 29)

Na parte econômica, foi apresentado o resultado da análise de custo-utilidade mostrando uma RCEI por QALY ganho de, aproximadamente, R\$ 57,3 mil em relação ao placebo. No caso do impacto orçamentário, o investimento público deverá ser da ordem de R\$ 896,22 mil no primeiro ano para tratar 159 pacientes com LAM, chegando a, aproximadamente, R\$ 1,22 milhão no quinto ano de incorporação para tratamento de 217 pessoas.

Por fim, pode-se concluir que a ampliação do uso do sirolimo (Rapamune®) no SUS é importante para o tratamento dos pacientes com LAM, visto que até o momento, é o único tratamento específico para esta condição clínica grave e rara. Adicionalmente, a oferta deste medicamento no SUS pode contribuir para a ampliação do escopo de doenças raras atendidas no âmbito da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-Da Silva AM, Glasgow CG, et al. Official American thoracic society/Japanese respiratory society clinical practice guidelines: Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194:748-61.
2. Valente C, André S, Catarino A, Fradinho F, Gamboa F, Loureiro M, et al. Linfangioleiomiomatose - A propósito de três casos clínicos. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2010;16:187-96.
3. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clinical Epidemiology*. 2015;7:249-57.
4. Taveira-DaSilva A. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. 2016;118:6072-8.
5. Moir LM. Lymphangioleiomyomatosis: Current understanding and potential treatments. *Pharmacology and Therapeutics*. 2016;158:114-24.
6. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: A clinical update. *Chest*. 2008;133:507-16.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014: Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras: Protocolo de recomendação. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio\\_PCDT\\_DoenasRaras\\_CP\\_FINAL\\_1\\_42\\_2015.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_DoenasRaras_CP_FINAL_1_42_2015.pdf). Acesso em: 4 outubro 2019.
9. Guedes Baldi B, Roberto Ribeiro Carvalho C, Meira Dias O, Marchiori E, Hochhegger B, Guedes Baldi Avenida Enéas de Carvalho Aguiar B. Doenças pulmonares císticas difusas: diagnóstico diferencial. *J Bras Pneumol*. 2017;43:140-9.
10. Harari S, Spagnolo P, Cocconcelli E, Luisi F, Cottin V. Recent advances in the pathobiology and clinical management of lymphangioleiomyomatosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2018;24:469-76.
11. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10:1243-60.
12. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis. *PLoS ONE*. 2019;14:e0212776.
13. Vos N, Oyen R. Renal Angiomyolipoma: The Good, the Bad, and the Ugly. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2018;102:41.

14. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangiomiomatosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2016;37:389-403.
15. Orphanet. Relatórios Orphanet -Prevalência das doenças raras: Dados bibliográficos. Disponível em: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PT/Prevalencia\\_das\\_doencas\\_raras\\_por\\_prevalencia\\_decrescente\\_ou\\_casos.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PT/Prevalencia_das_doencas_raras_por_prevalencia_decrescente_ou_casos.pdf). Acesso em 04 out 2019.
16. Harknett EC, Chang WYC, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen MM, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangiomiomatosis. *Qjm*. 2011;104:971-9.
17. Zak S, Mokhallati N, Su W, McCormack FX, Franz DN, Mays M, et al. Lymphangiomiomatosis mortality in patients with tuberous sclerosis complex. *Annals of the American Thoracic Society*. 2019;16:509-12.
18. Baldi BG, C.Salim, Freitas G, Araujo MS, Dias OM, Pereira DAS, et al. Clinical course and characterisation of lymphangiomiomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2014;31:129-35.
19. Belkin A, Albright K, Fier K, Desserich J, Swigris JJ. "Getting stuck with LAM": patients perspectives on living with Lymphangiomiomatosis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;12:79.
20. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al. The NHLBI lymphangiomiomatosis registry: Characteristics of 230 patients at enrollment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173:105-11.
21. Carvalho CRR, Baldi BG, Jardim CVP, Caruso P, Kritski AL, Carvalho CR, et al. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38:282-91.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 35, de 16 de janeiro de 2014. - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar.
23. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomiomatosis. *European Respiratory Journal*. 2010;35:14-26.
24. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangiomiomatosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:1595-606.
25. Singla A, Gupta N, Apewokin S, McCormack FX. Sirolimus for the treatment of lymphangiomiomatosis. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2017;5:907-21.
26. Doxiciclina [Bula], (2018).
27. ZOLADEX (acetato de goserrelina) [Bula], (2018).
28. Utrogestan (progesterona natural micronizada) [Bula], (2015).

29. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, et al. Lymphangiogenesis in Lymphangioleiomyomatosis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2004;28:1007-16.
30. PORTARIA GM/MS Nº 1554 de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
31. Rapamune (sirolimo) [Bula] (2019). Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9479582019&pIdAnexo=11508162](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9479582019&pIdAnexo=11508162). Acesso em 07 out 2019.
32. U.S. Food and Drug administration (FDA). Rapamune (sirolimus) [Bula] (2019). Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021083s059,021110s076bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021083s059,021110s076bl.pdf). Acesso em 07 out 2019.
33. European Medicines Agency (EMA). Rapamune - oral solution [Bula] (2019). Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_en.pdf). Acesso em 07 out 2019.
34. Bucher H, Guyatt G, Griffith L, Walter S. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
35. 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 lymphangioleiomyomatosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13:342-9.
36. 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. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13:1912-22.
37. 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. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26:1182-9.
38. 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. *European Respiratory Journal*. 2019;53:[Epub ahead of print].
39. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - Rapamune.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2014.
41. Brasil. Ministério da saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela unificada de procedimentos. [Internet] Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 04 out 2019.

42. Fernandes R, Takemoto M, Bines J. Tratamento sequencial do carcinoma de células renais metastático com terapias alvo: custos associados ao manejo dos eventos adversos, sob as perspectivas pública e privada, no Brasil. *Câncer Hoje*. 2018;9(28):18-26.
43. Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (FIPE). IPC - Índice de Preços ao Consumidor. Disponível em: <https://www.fipe.org.br/pt-br/indices/ipc/#>. Acesso em 04 out 2019.
44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional 2018: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/downloads-estatisticas.html>. Acesso em 04 out 2019.
45. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.
46. (SIGN) SIGN. Critical appraisal: Notes and checklists. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>. Acesso em 04 out 2019. 2014.
47. Swigris JJ, Lee H-S, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer LG, et al. St. George's Respiratory Questionnaire Has Longitudinal Construct Validity in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2013;143:1671-8.
48. Gao N, Zhang T, Ji J, Xu K-F, Tian X. The efficacy and adverse events of mTOR inhibitors in lymphangioleiomyomatosis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13:134.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

## ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito na Tabela abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (34) Não foram incluídos os estudos conduzidos por Argula et al., 2016 (35) e Gupta et al., 2019 (38) porque se tratam de subanálises de estudos originais.

**Tabela 29.** Resultado da avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do sirolimo no tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM).

Parâmetros	McCormack et al., 2011 (24)	Takada et al., 2016 (36)	Kitamura et al., 2016 (37)
<b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>3. Houve sigilo da alocação?</b>	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação	Não se aplica	Não se aplica
<b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	Não se aplica	Não se aplica
<b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	Não se aplica	Não se aplica
<b>7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma</b>	(X) Sim ( ) Não	(X) Sim ( ) Não	(X) Sim ( ) Não

Parâmetros	McCormack et al., 2011 (24)	Takada et al., 2016 (36)	Kitamura et al., 2016 (37)
<b>padronizada, validada e confiável?</b>	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sem informações que permitam avaliação
<b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</b>	Sirolimo: 10,9% (5 pacientes) Placebo: 20,1% (9 pacientes)	Sirolimo: 17,5% (11 pacientes)	Sirolimo: 17,5% (11 pacientes)
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</b>	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
<b>10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (46)

**ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados na Tabela 30.

**Tabela 30.** Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
1. Swigris <i>et al.</i>	2013	(47)	Utiliza os dados do estudo MILES sem diferenciar braço de intervenção para avaliar QVRS, além de realizar validação e um questionário.
2. Gao <i>et al.</i>	2018	(48)	Inclui estudos de fases I e II.

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

## ANEXO 5. MICROCUSTEIO

### ACOMPANHAMENTO COM SIROLIMO

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	4,00	R\$10,00	R\$40,00	SIGTAP	03.01.01.007-2
Espirometria	100%	4,00	R\$6,36	R\$25,44	SIGTAP	02.11.08.005-5
Hemograma completo	100%	4,00	R\$4,11	R\$16,44	SIGTAP	02.02.02.038-0
Dosagem de trasaminase glutamico-pivurica (TGP)	100%	4,00	R\$2,01	R\$8,04	SIGTAP	02.02.01.065-1
Dosagem de trasaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	100%	4,00	R\$2,01	R\$8,04	SIGTAP	02.02.01.064-3
Dosagem de fosfatase alcalina	100%	4,00	R\$2,01	R\$8,04	SIGTAP	02.02.01.042-2
Dosagem de bilirrubina total	100%	4,00	R\$2,01	R\$8,04	SIGTAP	02.02.01.020-1
Dosagem de creatinina	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.031-7
Dosagem de glicose	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.047-3
Dosagem de potássio	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.060-0
Dosagem de sódio	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.063-5
Dosagem de colesterol total	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.029-5
Dosagem de triglicérides	100%	4,00	R\$3,51	R\$14,04	SIGTAP	02.02.01.067-8
Dosagem de albumina	100%	4,00	R\$8,12	R\$32,48	SIGTAP	02.02.05.009-2
Dosagem de proteínas na urina	100%	4,00	R\$2,04	R\$8,16	SIGTAP	02.02.05.011-4
Dosagem de sirolimo	100%	4,00	R\$52,33	R\$209,32	SIGTAP	05.01.08.004-0
Teste de caminhada de 6 min	100%	2,00	R\$2,78	R\$5,56	SIGTAP	02.11.08.008-0
Reabilitação pulmonar	100%	4,00	R\$6,35	R\$25,40	SIGTAP	03.02.04.001-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$446,00</b>		

**ACOMPANHAMENTO COM CUIDADO CONSERVADOR**

<b>Item</b>	<b>% em uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Consulta com especialista	100%	4,00	R\$10,00	R\$40,00	SIGTAP	03.01.01.007-2
Espirometria	100%	4,00	R\$6,36	R\$25,44	SIGTAP	02.11.08.005-5
Hemograma completo	100%	4,00	R\$4,11	R\$16,44	SIGTAP	02.02.02.038-0
Dosagem de trasaminase glutamico-pivurica (TGP)	100%	4,00	R\$2,01	R\$8,04	SIGTAP	02.02.01.065-1
Dosagem de trasaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	100%	4,00	R\$2,01	R\$8,04	SIGTAP	02.02.01.064-3
Dosagem de fosfatase alcalina	100%	4,00	R\$2,01	R\$8,04	SIGTAP	02.02.01.042-2
Dosagem de bilirrubina total	100%	4,00	R\$2,01	R\$8,04	SIGTAP	02.02.01.020-1
Dosagem de creatinina	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.031-7
Dosagem de glicose	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.047-3
Dosagem de potássio	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.060-0
Dosagem de sódio	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.063-5
Dosagem de colesterol total	100%	4,00	R\$1,85	R\$7,40	SIGTAP	02.02.01.029-5
Dosagem de triglicérides	100%	4,00	R\$3,51	R\$14,04	SIGTAP	02.02.01.067-8
Dosagem de albumina	100%	4,00	R\$8,12	R\$32,48	SIGTAP	02.02.05.009-2
Dosagem de proteínas na urina	100%	4,00	R\$2,04	R\$8,16	SIGTAP	02.02.05.011-4
Teste de caminhada de 6 min	100%	2,00	R\$2,78	R\$5,56	SIGTAP	02.11.08.008-0
Tomografia computadorizada	100%	2,00	R\$136,41	R\$272,82	SIGTAP	02.06.02.003-1
Reabilitação pulmonar	100%	4,00	R\$6,35	R\$25,40	SIGTAP	03.02.04.001-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$509,50</b>		

**ALTERAÇÕES EM EXAMES LABORATORIAIS HEPÁTICOS**

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2,00	R\$10,00	R\$20,00	SIGTAP	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2,00	R\$4,11	R\$8,22	SIGTAP	02.02.02.038-0
AST	100%	2,00	R\$2,01	R\$4,02	SIGTAP	02.02.01.064-3
ALT	100%	2,00	R\$2,01	R\$4,02	SIGTAP	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2,00	R\$2,01	R\$4,02	SIGTAP	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2,00	R\$3,51	R\$7,02	SIGTAP	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	2,00	R\$2,01	R\$4,02	SIGTAP	02.02.01.042-2
LDH	100%	2,00	R\$3,68	R\$7,36	SIGTAP	02.02.01.036-8
USG fígado	50%	1,00	R\$24,20	R\$12,10	SIGTAP	02.05.02.003-8
<b>TOTAL</b>				<b>R\$70,78</b>		

**ARTRITE**

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	4,00	R\$10,00	R\$40,00	SIGTAP	03.01.01.007-2
Fisioterapia	100%	20,00	R\$6,35	R\$127,00	SIGTAP	03.02.05.001-9
Radiografia joelho	100%	2,00	R\$6,78	R\$13,56	SIGTAP	02.04.06.012-5
TC joelho	50%	1,00	R\$86,75	R\$43,38	SIGTAP	02.06.03.002-9
AINE	100%	15,00	R\$0,05	R\$0,74	BPS 06/2019	BR0270992
<b>TOTAL</b>				<b>R\$224,68</b>		