

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. José Honório de Rezende

PROCESSO Nº.: 09218139020168130024

CÂMARA/VARA: Vara Cível da Infância e da Juventude

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: C. E. R. A.

IDADE: 10 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Everolimus 5mg (30 comprimidos); Keppra (Levetiracetam) 250 mg (2 caixas com 30 comprimidos cada Lamotrigina 25m9 (3 caixas com 30 comprimidos cada); Clonazepam 2,5mg (2 frascos) - por mês e durante período indeterminado de tratamento.

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: G40.2, Q85.1

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Evitar aumento das lesões intracranianas e o acometimento de estruturas cerebrais nobres e o risco de comprometimento motor e cognitivo além de evitar piora das crises epiléticas.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CREFITO 19547LTF CRMSP 137.088, 157940, CRMMG 23.284, 25.568, 40.220, 40.593, 42.807, 45.032, 48.762, 52.353,6.677

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003169

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Esclarecer a eficácia dos medicamentos prescritos para a doença de que a criança é portadora, se os medicamentos fornecidos pelo SUS têm eficácia similar.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentação médica apresentada datada de 30/10/2012, 23/01/2013, 14/04/2013, 14/05/2013, 22/05/2013, 04/07/2013, 17/07/2013, 26/08/2013, 30/08/2013, 18/09/2013, 16/10/2013, 12/11/2013, 29/11/2013, 28/03/2014, 03/09/2015, 03/02/2016 trata-se de CERA, **10 anos, em acompanhamento multidisciplinar** (neuro, onco, nefro, oftalmo, fisio,

fonologologia, genética) com **diagnóstico de esclerose tuberosa intra-uterino, epilepsia refratária e lesão do sistema nervoso central compatível com astrocitoma de células gigantes. Pai com doença sem expressão. Apresenta movimentos rudimentares, axiais, sem equilíbrio dinâmico e estático. Exames de ressonância magnética de encéfalo mostrando hamartomas cortico-subcorticais em ambos os hemisférios cerebrais, subependimários e lesão expansiva (astrocitoma de células gigantes?) no forame de morro esquerdo, compatíveis com esclerose tuberosa, mostrando em 2 anos sem modificações significativas. Catarata congênita operada aos 5 meses, estrabismo convergente e lesão cororretiniana. Crises convulsivas iniciadas com 1 mês de vida de difícil controle, do tipo espasmo com alteração ao ECG. Fez uso de ácido valproico e vigabatrina com sucesso conforme relatórios de 2013. Em uso de politerapia anti-epilética incluindo uso de everolimus liberado em março 2014, com redução significativa das lesões. Solicita a liberação everolimus, keppra, lamotrigina e clonazepam para melhor evolução do caso, redução das lesões tumorais e melhor controle das crises, já que outras drogas anti-epiléticas alteram o metabolismo do everolimus e houve bom controle das crises com o esquema tríplice.**

A esclerose tuberosa (ET) é uma doença com hereditariedade autossômica dominante com penetrância completa, mas com expressão fenotípica extremamente variável intra e interfamiliar. Seu diagnóstico é clínico, contudo o estudo molecular de mutações ET1 ou ET2 torna-se útil para confirmação do diagnóstico em indivíduos com critérios de esclerose tuberosa possível ou provável, mas que não cumprem os critérios clínicos para o diagnóstico definitivo. As suas manifestações podem ser evidentes ainda no período pré-natal, mas a maioria dos sinais e sintomas clínicos surgem ao longo da infância, adolescência e idade adulta. Apresenta uma série de manifestações dermatológicas, neurológicas, renais, cardíacas, oftalmológicas, pulmonares, gastrointestinais, estomatológicas músculo-esqueléticas, relacionadas ao crescimento

de tumores. Na avaliação inicial e seguimento dos doentes com ET, deve ser investigada em cada consulta a presença de problemas passíveis de tratamento e orientação como: sintomas cardíacos, lesões cutâneas, complicações renais, sintomas respiratórios, **epilepsia** ou outros problemas neurológicos, perturbações psicológicas ou distúrbios do desenvolvimento. Por isto a ET **impõe-se abordagem multidisciplinar, sistemática e regular de eventuais problemas de saúde, procurando minimizar o risco de complicações potencialmente graves.**

Existe uma grande heterogeneidade entre as manifestações neurológicas. O espectro varia de doentes cognitivamente normais e sem crises epiléticas a déficit cognitivo grave e epilepsia refractária à terapêutica. As manifestações mais comuns são a epilepsia presente em 75-90% dos doentes, sendo os principais tipos de crise os espasmos infantis, as crises focais motoras e as crises tónico-clónicas generalizadas. O déficit cognitivo ocorre em 50% dos casos e praticamente todos estes doentes têm epilepsia, já que quanto mais precocemente ocorrerem as crises epiléticas, principalmente os espasmos infantis, maior o risco de déficit cognitivo e perturbações do comportamento. As perturbações do comportamento que podem existir são várias, desde perturbação do espectro do autismo, perturbação de hiperactividade com défice de atenção, perturbações do sono, agressividade e perturbações psicóticas entre outras. Em torno de **75% dos doentes com ET têm anomalias no electroencefalograma (EEG)**, como descargas focais ou multifocais (48%), hipsarritmia (19%) e descargas ponta-onda generalizadas (8%). **As principais lesões encontradas na neuroimagem incluem displasia cortical** (tubérculos corticais e linhas de migração radial da substância branca cerebral), nódulos subependimários (**SEN; formados nas paredes dos ventrículos**) e astrocitoma subependimário de células gigantes (**SEGA**; desenvolve-se a partir de células da glia, de crescimento lento, geralmente na proximidade do foramen de Monro, ocorrem em 5-20% dos doentes com ET e cresce de tal forma

que podem bloquear o fluxo de fluido dentro do cérebro, causando um acúmulo de fluido e pressão levando a dores de cabeça, visão turva por hidrocefalia e hipertensão intracraniana, e até a morte) **sendo o risco de complicações directamente proporcional ao volume do SEGA. Tubérculos corticais e linhas de migração radial da substância branca cerebral são comumente associados a epilepsia intratável e dificuldades de aprendizado. Os tuberomas corticais e SEN estão presentes na avaliação imagiológica cerebral em 90% das crianças com ET.** Não foi documentada uma correlação entre o número de lesões subependimárias e a gravidade clínica da ET, contudo doentes com numerosos tuberomas corticais tendem a ter maior perturbação cognitiva e epilepsia de difícil controle. Alguns autores correlacionam a presença de autismo com a localização frontal e parieto-temporal dos tuberomas.

Até o momento, não há tratamento de cura para a ET, sendo indicada a ressecção cirúrgica dos tumores (terapia padrão-ouro) e o tratamento sintomático, como o uso de fármaco anti-epiléptico (FAE). A abordagem terapêutica da **epilepsia envolve principalmente o uso de fármaco anti-epiléptico (FAE), já que o controle precoce e agressivo das crises pode mitigar os efeitos prejudiciais da epilepsia no neurodesenvolvimento. A escolha do FAE depende do tipo de convulsão e síndrome epiléptico. A associação de diferentes antiepilépticos deverá ser cuidadosamente realizada no sentido de obter o melhor sinergismo farmacológico e com menos efeitos secundários. Síndrome de West: O tratamento de primeira linha nos espasmos infantis deverá ser a vigabatrina e os esteroides e FAE clássicos são adequados para a segunda linha.** Com base em dados retrospectivos, a vigabatrina deve ser considerada para outras indicações, especialmente em lactentes com convulsões focais, pois pode prevenir espasmos infantis, mas também em crianças e adultos com espasmos epiléticos e convulsões tônicas. **Os corticóides ou a terapia hormonal devem ser considerados como fármacos de segunda linha na presença**

de hipsarritmia e o topiramato a segunda escolha na ausência de hipsarritmia e se existirem anomalias focais ou multifocais no EEG. Nas crises focais, que surjam antes dos doze meses de idade, deverá ser usada a vigabatrina, ou no caso de ocorrerem depois do primeiro ano de vida, outros FAE que aumentem a inibição GABAérgica (topiramato ou carbamazepina). Como segunda linha deve ser considerada a intervenção cirúrgica, sendo que o sucesso da mesma depende da localização do foco epileptogénico. No caso de persistência de epilepsia refractária deverá ser ponderado o recurso à dieta cetogénica, estimulação do nervo vago ou outros FAE. **A cirurgia deve ser considerada precocemente em doentes com epilepsia refractária, apesar do tratamento com dois FAE.** Embora a intervenção cirúrgica seja geralmente restrita aos doentes com crises focais estereotipadas e com um único foco epileptogénico no EEG, deve ser considerada na presença de convulsões bilaterais e no Síndrome de West, pois as mesmas podem ter na sua origem lesões cerebrais focais. Casos não candidatos a cirurgia pode ser tentado o paramento com a estimulação do nervo vago em associação com a dieta cetogénica.

Os astrocitomas devem ser abordados por ressecção cirúrgica, tratamento considerado classicamente padrão ouro para estas lesões A ressecção cirúrgica deve ser realizada após a demonstração sequencial do crescimento tumoral por técnicas de imagem (ressonância nuclear magnética) e possui o inconveniente de alguns tumores não ser ressecáveis, devido a sua localização, e a possibilidade de sequelas em consequência da perda de massa cerebral. As indicações para intervenção cirúrgica variam na literatura, mas globalmente incluem a presença de hidrocefalia ou aumento da pressão intracraniana, aumento o tamanho tumoral em avaliações seriadas ou déficits neurológicos de novo atribuíveis ao astrocitoma. As complicações cirúrgicas são inúmeras, incluindo alteração transitória da memória, hemiparesia, infecção e colocação permanente de shunt

ventrículo-peritoneal. **Nos doentes não candidatos a cirurgia, deverá ser considerada a terapêutica farmacológica com o objetivo de reduzir ou estabilizar o astrocitoma.** Drogas como rapamicina (mTOR) ou sirolimus mostraram em alguns estudos, uma redução de 65% do volume do SEGA, com apenas ligeiros efeitos secundários; mas verificou-se recrescimento da lesão com a suspensão da terapêutica. O everolimus, um rapalogs com maior biodisponibilidade e semivida mais curto que a rapamicina. Tem sido **indicado para o tratamento** da pós-menopausa mulheres com câncer de mama avançado receptor hormonal positivo, HER2 negativo, adultos com tumores neuroendócrinos progressivos de origem pancreática, com carcinoma de células renais avançado, com angiomiolipoma renal, **SEGA** e TE. **É aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) para angiomiolipoma renal associado ao complexo da ET e SEGA não candidatos a cirurgia, contudo aplicações para outras manifestações do complexo da ET ainda não foram bem estabelecida.** Há evidências convincentes de redução do tamanho do tumor após 24 semanas de tratamento com everolimus oral e que seu aumentou o número de pessoas que atingiram uma redução de 50% no tamanho do SEGA e do angiomiolipoma renal. Tais evidências tanto no SEGA quanto no angiomiolipoma renal **são suficientes para seu uso na prática clínica, na dose de 5-10 ng/ml, a serem tomados uma vez ao dia no mesmo horário todos os dias, pois os benefícios superam os riscos nos USA e na Europa.** As reações adversas mais comuns são estomatite, infecções, erupção cutânea, fadiga, diarreia e diminuição do apetite e as alterações laboratoriais são, hiperglicemia, aumento de AST e ALT, hipercolesterolemia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, e hipertrigliceridemia. **O efeito do everolimus oral na frequência de convulsões foi relatado em um estudo, mas o resultado foi inconclusivo.** Essas observações foram baseadas nos valores médios de redução de convulsões, em vez da média; provavelmente porque os dados

para este resultado foram distorcidos (ou seja, a maioria dos participantes pode ter sofrido algumas convulsões, mas um pequeno número de participantes pode ter sofrido muitas), o que mudará a distribuição dos dados (a mediana seria uma estatística mais apropriada). **Mais pesquisas são necessárias para definir melhor os efeitos da rapamicina ou rapalogs em outras manifestações do complexo da ET, como convulsões** e problemas neurocognitivos. Existe recomendação de especialistas apoiando o papel do everolimus adjuvante para convulsões refratárias a drogas associadas ao TE e enfatizando a necessidade de avaliação cirúrgica precoce.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento cirúrgico do SEGA, padrão ouro está disponível. O tratamento da epilepsia está previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da Epilepsia (PCDT) atualizado em 2018. Na epilepsia focal o PCDT recomenda monoterapia com drogas clássicas como fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio. **Os medicamentos descritos no protocolo para terapia adjuvante de pacientes com epilepsia e disponibilizados no Componente da Atenção Especializada da Assistência Farmacêutica (CEAF) inclui:** topiramato, **vigabatrina**, ácido valpróico, gabapentina, clobazam, carbamazepina, **levetiracetam e lamotrigina**. O CEAF é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013 que responde pela linha de cuidado medicamentoso do sistema, assim como pela garantia às limitações de fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, por pactuação entre os entes federados. Os medicamentos referidos neste Componente fazem parte da estratégia da Política de Assistência Farmacêutica, que disponibiliza medicamentos destinados ao tratamento de doenças específicas, visando garantir a integralidade do cuidado medicamentoso, no nível ambulatorial, conforme os PDCT do Ministério da Saúde. São também chamados de Medicamentos de Dispensação Excepcional, sendo sua disponibilização de responsabilidade

do Estado. Quanto ao everolimus a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (**CONITEC**), avaliou seu uso para o tratamento de SEGA associado à TE e concluiu pela não incorporação do mesmo ao SUS, considerando sua evidência como fraca.

Conclusão: trata-se de criança com **10 anos, em acompanhamento multidisciplinar com diagnóstico de esclerose tuberosa intra-uterino, epilepsia refratária e lesão do sistema nervoso central compatível com astrocitoma de células gigantes**. Apresenta **movimentos rudimentares, axiais, sem equilíbrio dinâmico e estático**. Exames de **ressonância magnética de encéfalo mostrando hamartomas cortico-subcorticais** em ambos os hemisférios cerebrais, subependimários e lesão expansiva (**astrocitoma de células gigantes?**) no forame de morro esquerdo, **compatíveis com esclerose tuberosa, sem modificações significativas de 2013 a 2015**. **Crises convulsivas iniciadas co 1 mês de vida de difícil controle**, tipo espasmo com ECG alterado. **Fez uso de acido valproico e vigabatrina com sucesso conforme relatórios de 2013**. **Em uso de politerapia anti-epilética incluindo uso de everolimus liberado em março 2014, com redução significativa das lesões**. **Solicita a liberação everolimus, keppra, lamotrigina e clonazepam para melhor evolução do caso, redução das lesões tumorais e melhor controle das crises, já que outras drogas anti-epilepticas alteram o metabolismo do everolimus e houve bom controle das crises com o esquema tríplice**.

A ET é uma doença com hereditariedade autossômica dominante com penetrância completa, mas com expressão fenotípica extremamente variável intra e interfamiliar. Seu diagnóstico é clínico e suas manifestações podem ser evidentes ainda no período pré-natal, mas a maioria dos sinais e sintomas clínicos surgem ao longo da infância, adolescência e idade adulta. Apresenta uma série de manifestações dermatológicas, neurológicas, renais, cardíacas, oftalmológicas, pulmonares, gastrointestinais, estomatológicas músculo-esqueléticas, relacionadas ao crescimento de tumores. Na avaliação inicial e

seguimento dos doentes com ET, deve ser investigada em cada consulta a presença de problemas passíveis de tratamento e orientação como: sintomas cardíacos, lesões cutâneas, complicações renais, sintomas respiratórios, **epilepsia** ou outros **problemas neurológicos**, perturbações psicológicas ou distúrbios do desenvolvimento. Por isto a ET **impõe-se abordagem multidisciplinar, sistemática e regular de eventuais problemas de saúde, procurando minimizar o risco de complicações potencialmente graves. Existe uma grande heterogeneidade entre as manifestações neurológicas, variando de doentes cognitivamente normais e sem crises epiléticas a déficit cognitivo grave e epilepsia refractária à terapêutica. As manifestações mais comuns são a epilepsia presente em 75-90% dos doentes, sendo os principais tipos de crise os espasmos infantis, as crises focais motoras e as crises tónico-clónicas generalizadas. O déficit cognitivo ocorre em 50% dos casos e praticamente todos estes doentes têm epilepsia, já que quanto mais precocemente ocorrerem as crises epiléticas, principalmente os espasmos infantis, maior o risco de déficit cognitivo e perturbações do comportamento. As principais lesões encontradas na neuroimagem incluem displasia cortical; SEN e SEGA que ocorre me 5-20% dos pacientes com ET, desenvolve-se a partir de de células da glia, de crescimento lento, geralmente na proximidade do forâmen de Monro, podendo bloquear o fluxo de fluido dentro do cérebro, causando um acúmulo de fluido e pressão levando a dores de cabeça, visão turva por hidrocefalia e hipertensão intracraniana, e até a morte) sendo o risco de complicações directamente proporcional ao volume do SEGA.**

Não há tratamento curativo para ET e epilepsia. No caso da epilepsia o uso de FAE é recomendado o quanto antes, já que o controle precoce e agressivo das crises pode mitigar os efeitos prejudiciais da epilepsia no neurodesenvolvimento. A escolha do FAE depende do tipo de convulsão e síndrome epilético. A associação de diferentes antiepiléticos deverá ser cuidadosamente realizada no sentido de

obter o melhor sinergismo farmacológico e com menos efeitos secundários. Síndrome de West: O tratamento de primeira linha nos espasmos infantis deverá ser a vigabatrina e os esteroides e FAE clássicos são adequados para a segunda linha. As drogas levetiracetam, lamotrigina e clonazepam têm indicações bem estabelecidas e conforme o PCDT Epilepsia revisado em 2018 podem ser usadas na epilepsia generalizada, e estão disponíveis no SUS por meio do CEAF. O SUS também disponibiliza o tratamento cirúrgico do SEGA, considerado padrão ouro. A ressecção cirúrgica deve ser realizada após a demonstração sequencial do crescimento tumoral por técnicas de imagem (ressonância nuclear magnética) e possui o inconveniente de alguns tumores não ser ressecáveis, devido a sua localização, e a possibilidade de sequelas em consequência da perda de massa cerebral. As indicações para intervenção cirúrgica variam na literatura, mas globalmente incluem a presença de hidrocefalia ou aumento da pressão intracraniana, aumento o tamanho tumoral em avaliações seriadas ou déficits neurológicos de novo atribuíveis ao astrocitoma, não descritas no caso.

O uso de drogas como rapamicina (mTOR) e os outros rapalogs como o everolimus, está indicada em paciente não candidatos a cirurgia, com o objetivo de reduzir ou estabilizar o astrocitoma. O everolimus, é aprovado pelo FDA e EMA para angiomiolipoma renal associado ao complexo da ET e SEGA não candidatos a cirurgia, contudo aplicações para outras manifestações do complexo da ET ainda não foram bem estabelecida. Há evidências convincentes de redução do tamanho do tumor após 24 semanas de tratamento com everolimus oral e que seu aumentou o número de pessoas que atingiram uma redução de 50% no tamanho do SEGA e do angiomiolipoma renal. Tais evidências tanto no SEGA quanto no angiomiolipoma renal são suficientes para seu uso na prática clínica, na dose de 5-10 mg/ml, a serem tomados uma vez ao dia no mesmo horário todos os dias, pois

os benefícios superam os riscos nos USA e na Europa. O efeito do everolimus oral na frequência de convulsões foi relatado em um estudo, mas o resultado foi inconclusivo. Mais pesquisas são necessárias para definir melhor os efeitos da rapamicina ou rapalogs em outras manifestações do complexo da ET, como convulsões e problemas neurocognitivos. Existe recomendação de especialistas apoiando o papel do everolimus adjuvante para convulsões refratárias a drogas associadas ao TE e enfatizando a necessidade de avaliação cirúrgica precoce no tratamento desta condição. A CONITEC avaliou o uso do everolimus no tratamento do SEGA associado a TE, decidindo pela sua não incorporação.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 290/2017. Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. Brasília Julho/2017. 27p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relat%C3%B3rio_levetiracetam_Epilepsia_290_FINAL_2017.pdf.
- 2) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 17 de 21 de Junho de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Brasília, Junho de 2018. 84p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf.
- 3) Papadaxis MA & Mcphee SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment** 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.
- 4) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Brasília, 2014. 165p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/16/Livro-2-CEAF.pdf>.
- 5) Santalha M. Carrilho T, Temudo T. Esclerose tuberosa. **Acta Pediatr**

Port. 2013;44(2):82-9. Disponível em:

<https://ojs.pjp.spp.pt/article/view/2469/2466>

6) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, Jansen AC, Jansen F, Kotulska K, Moavero R, O'Callaghan F, Papavasiliou A, Tzadok M, Jóźwiak S. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. **Eur J Paediatr Neurol**. 2018;22(5):738-48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880258/>

7) Sasongko TH, Ismail NFD, Zabidi-Hussin ZAMH. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2016, Issue 7. Art. No.: CD011272. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011272.pub2/epdf/full>

8) van der Poest Clement E, Jansen FE, Braun KPJ, Peters JM. Update on Drug Management of Refractory Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. **Paediatr Drugs**. 2020;22(1):73-84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912454/>

9) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de Recomendação- 03, maio/2012. Everolimo para o tratamento de astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado à Esclerose Tuberosa. Brasília, maio 2012. 14p. Disponível: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/everolimo-sega-final.pdf/view>

V – DATA:

05/05/2023 NATJUS – TJMG