

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Única

COMARCA: Juatuba

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0005256

IDADE: 16 anos

Sexo:

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 Q85.1

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento EVEROLIMUS, na dosagem de 10 mg ao dia

FINALIDADE / INDICAÇÃO: RVD de Jesus, portadora de patologia neurológica caracterizada por constantes crises epiléticas resistentes a tratamentos medicamentosos tradicionais, bem como Esclerose Tuberosa Grave, com acometimento sistemático

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRFMG 26.304 e CRMMG 36.365

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

solicite informações técnicas acerca dos procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos,

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, datada de 12/12/2022, trata-se de paciente RVD, 17 anos apresenta esclerose tuberosa grave com acometimento sistêmico (neurológico, motor, cutâneo e renal). **Necessita do uso de everolimus 10mg/dia. A ausência de outra medicação para o tratamento da doença justifica a utilização do everolimus e a sua não utilização coloca a paciente em risco de óbito. Teve negativa do medicamento pelo município de Juatuba em 18/01/2023, a despeito de constar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS e de ser disponibilizado pelo Estado através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, não consta no Protocolo Clínico da referida doença. O Estado referiu que o**

este medicamento, é medicamento de alto custo do grupo 1A, que deve ser financiado e adquirido pela União.

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 eTE 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 vasta manifestações, sendo o complexo ET caracterizado por desenvolvimento de uma variedade de tumores benignos do tipo hamartomas em vários órgãos, incluindo cérebro, coração, pele, músculos esqueléticos, olhos, rim, pulmão e fígado. Além disso, existe um risco aumentado de malignidade. Quase todos os pacientes têm uma ou mais das lesões cutâneas características da doença. Desta forma, a avaliação inicial e seguimento da ET, exige investigação em cada consulta da presença de problemas passíveis de tratamento e/ou orientação como: sintomas cardíacos, lesões cutâneas, complicações renais, sintomas respiratórios, epilepsia ou problemas neurológicos, perturbações psicológicas ou distúrbios do desenvolvimento. Por isto 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% ou mais 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 déficit de atenção, perturbações do sono, agressividade, dificuldades psicossociais, 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** (hamartomagloneuronais ou 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)**. O SEGA é um tumor glioneuronais, que desenvolve-se a partir de células da glia, de crescimento lento, geralmente na proximidade do forâmen 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 hidrocefalia com cefaleia, visão turva 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.

As lesões renais são comuns e sua prevalência aumenta com a

idade. Os angiomiolipomas são a manifestação renal mais frequente. Com menos frequência, ocorrem cistos benignos, linfangiomas e carcinoma de células renais. **O aumento progressivo dos angiomiolipomas e a hemorragia na lesão podem resultar em dor e interferir na função renal. O risco de hemorragia aumenta com o tamanho.** Pacientes com ET a e lesões renais podem ter hipertensão dependente de renina e estão em risco de desenvolver doença renal crônica devido à substituição e compressão do parênquima renal.

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 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 epiléptica. 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 epileptogênico 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 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. **O manejo de lesões SEGA assintomáticas tem sido controverso porque a história natural dessas lesões não é clara.** As indicações para cirurgia variam, mas incluem a presença de **hidrocefalia, aumento da pressão intracraniana, novos déficits neurológicos focais, mudança comportamental e/ou aumento da frequência de convulsões** atribuível ao tumor. Apesar de sua natureza benigna, **alguns mostram hemorragia maciça, crescimento rápido e recorrência local após a ressecção.** Nestes casos, **pode ser usado o tratamento com everolimus.** 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 é um potente inibidor do crescimento e proliferação de células tumorais, células endoteliais, fibroblastos e células do músculo liso associadas ao vaso sanguíneo. Age através da inibição da proteína mTor que proporciona avanço de crescimento das células tumorais. Tem maior biodisponibilidade e semivida mais curta que a rapamicina. Segundo **bula Anvisa indicado para** o tratamento da pós-menopausa mulheres com câncer de mama avançado receptor hormonal positivo, em combinação com um inibidor da aromatase, após terapia endócrina prévia, pacientes com tumores neuroendócrinos avançados (NET) localizados no estômago e intestino, pulmão ou pâncreas, no câncer avançado de rim de Células Renais (CCR) cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI, quimioterápicos ou imunoterápicos; **pacientes com angiomiolipoma renal associado à**

complexo de ET não necessitando de cirurgia imediata (em pacientes acima de 18 anos); no SEGA associado à complexo de 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. Estudo de fase III internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado controlado por placebo (EXIST-1), avaliaram a eficácia e segurança do everolimus em 117 pacientes, com idades entre 0,8–26,6 anos com SEGA. Everolimus foi associado a significativa maior taxa de resposta geral (mais de 50% de redução) em comparação com o placebo. Estudo fase III mostrou que, 78% dos pacientes que receberam everolimus tiveram redução do tumor de mais de 30% em comparação com 15% do placebo. Nenhum dos pacientes tomando everolimus teve progressão do tumor em comparação com 14% de aumento com placebo. Em estudo de extensão por 5 anos sugere que o everolimus permanece seguro com benefício sustentado. A frequência de convulsões não foi diferente entre o grupo tratamento e o grupo de placebo. O everolimus foi associado com maior resposta de lesão cutânea parcial de angiofibromas faciais (42% contra 11%). Além disso, no angiomiolipoma as taxas de resposta foram 53% versus 0%, em comparação com o placebo. Tais evidências tratamento do SEGA e do angiomiolipoma renal são suficientes para seu uso na prática clínica, na dose diária de 5-10 ng/ml, uma vez ao dia no mesmo horário, pois os benefícios superam os riscos. 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. As reações adversas mais frequentes com o uso do everolimus são estomatite, diarreia, pirexia e infecções do trato respiratório, infecções, erupção cutânea, fadiga, diarreia, diminuição do apetite e alterações laboratoriais: hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de AST e ALT, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia.

Com base nesses resultados, o everolimus recebeu aprovação regulatória em vários países, incluindo os Estados Unidos e o Reino Unido para pacientes com SEGA associados a ET que requerem terapia, mas não são candidatos à ressecção cirúrgica. O serviço de saúde britânico (NHS England) tem como critério para uso do Everolimus a presença de SEGA com pelo menos uma lesão de maior diâmetro que 1 cm de linha de base, conforme ressonância magnética e que não seja passível de cirurgia. O Canadian Drug Expert Committee (CDEC) não recomenda o everolimus na lista para o tratamento do SEGA associado a complexo de ET que demonstraram crescimento em série, que não são candidatos à ressecção cirúrgica e para os quais não é necessária intervenção cirúrgica imediata. A não recomendação se baseou nos seguintes pontos: o estudo EXIST-1 e o estudo aberto não controlado evidenciaram redução do tamanho da lesão, porém sem demonstração da melhora da qualidade de vida, diminuição na frequência das crises, hidrocefalia e necessidade de neurocirurgia. Também consideraram que o custo-efetividade do everolimus como uma opção de tratamento para SEGA associado ao TE é incerto.

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. 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 **17 anos com esclerose tuberosa grave e acometimento sistêmico (neurológico, motor, cutâneo e renal)**. **Necessita de everolimus 10mg/dia**. A ausência de outra medicação para o tratamento da doença justifica a utilização do everolimus e a sua não utilização coloca a paciente em risco de óbito. Teve negativa do medicamento pelo município de Juatuba em 18/01/2023, a despeito de constar na **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS** e de ser disponibilizado pelo Estado através do **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, mas não ser previsto para a referida doença. O Estado esclareceu que o este medicamento, é medicamento de alto custo do grupo **1A**, devendo ser financiado e adquirido pela União

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 grande heterogeneidade entre as manifestações neurológicas, desde 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. O SUS 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, aumento da pressão intracraniana, aumento do 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. 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. Tem recomendação específica para uso nos USA e na Europa. O NHS England tem como critério para uso do Everolimo: paciente apresenta tumores SEGA e tem pelo menos uma lesão de maior diâmetro que 1 cm de linha de base, conforme ressonância magnética e não considerada passível de cirurgia. O CDEC não recomenda o everolimus na lista para o tratamento do SEGA associado a complexo de ET que demonstraram crescimento em série, que não são candidatos à ressecção cirúrgica e para os quais não é necessária intervenção cirúrgica imediata. A não recomendação se baseou nos seguintes pontos: o estudo EXIST-1 e o estudo aberto não controlado evidenciaram redução do tamanho da lesão, porém sem demonstração da melhora da qualidade de vida, diminuição na

freqüência das crises, hidrocefalia e necessidade de neurocirurgia. Também consideraram que o custo-efetividade do everolimus como uma opção de tratamento para SEGA associado ao TE é incerto. A CONITEC avaliou o uso do everolimus no tratamento do SEGA associado a TE, decidindo pela sua não incorporação.

Os dados apresentados não permitem concluir que o paciente esteja entre o grupo de pacientes com indicação de tratamento cirúrgico do SEGA ou mesmo apresente critérios de indicação para o uso do everolimus, conforme as recomendações específicas do FDA, EMA e NICE, ou do fabricante. Seu uso para outras manifestações do complexo da ET ainda não foram bem estabelecida.

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) 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>.
- 4) 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>
- 5) 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, Józwiak 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/>

6) 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>

7) 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/>

8) 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. Everolimus 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/everolimus-sega-final.pdf/view>

V – DATA:

08/04/2024 NATJUS – TJMG