

NOTA TÉCNICA 5443**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 2ª vara cível**COMARCA:** Belo Horizonte**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 62 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicação denominada ADUHELM (ADUCANUMAB)**DOENÇA(S) INFORMADA(S):**G30**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** a requerente diz que é portadora de DOENÇA DE ALZHEIMER (CID G30), e que, em razão da grave patologia, ele deve fazer uso da medicação denominada ADUHELM (ADUCANUMAB), sendo o melhor tratamento recomendado ao controle de sua doença.**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG: 40220**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005443**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

01 - O tratamento é considerado urgente/imprescindível para a cura ou melhora da paciente? 02 - A demora na realização do procedimento poderá ocasionar sequelas e/ou lesões irreversíveis ou piora do quadro de saúde da paciente? 03 - Os procedimentos constam do rol da ANS? 04 - O tratamento como todo é considerado eficaz, baseado em evidências científicas e plano terapêutico, ou há recomendação da CONITEC ou pelo menos um órgão de avaliação de tecnologias em saúde? 05 - Quais são os riscos ou consequências em caso de ausência ou retardamento no fornecimento dos procedimentos ao paciente?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**LIBERAÇÃO DO ADUCANUMAB PELO FDA Junho de 2021****O posicionamento da SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA**

(SBGG) – Dados copilados

Os únicos dois ensaios clínicos realizados com o Aducanumab foram incompletos, ambos interrompidos na fase III com apenas 50% de conclusão;

- A relevância clínica dos achados positivos é questionável, pois, embora os ensaios tenham demonstrado redução significativa na densidade das placas de B-amilóide em um ano, os efeitos clínicos não mostraram interferência significativa no desempenho e funcionalidade dos pacientes. Além do mais, esses não foram desfechos avaliados primariamente e os pacientes foram estudados em uma fração de tempo que, certamente, não traduz as individualidades na progressão dessa doença, que são altamente variáveis;
- O Aducanumab atua apenas em uma das alterações patológicas da Doença de Alzheimer, que é o acúmulo extracelular da proteína beta amiloide, sem interferir nos transtornos relacionados à proteína TAU. É certo que o tratamento modificador da Doença de Alzheimer deve mirar duas alterações patológicas e não apenas uma;
- É insuficiente apenas um estudo e um único julgamento, baseado em evidências, para que uma droga seja aprovada por um órgão regulatório, salvo em evidências substanciais de eficácia, que não parece ser o caso do Aducanumab.

A SBGG julga altamente relevantes os avanços nas pesquisas em busca de um tratamento para a Doença de Alzheimer, além de que, em 18 anos, nenhuma droga chegou próxima à possibilidade de ser aprovada para uso.

A Sociedade concorda que a aprovação do Aducanumab é um marco na ciência e servirá de impulso para a continuidade das pesquisas e de um caminho para novas possibilidades, incluindo, também, tratamento específico para as alterações patológicas relacionadas à proteína TAU.

Entretanto, os aspectos contrários à aprovação são contundentes, por isso, há que se ter extrema cautela na análise desse fato e das consequências que podem advir daqui para frente.

A doença de Alzheimer é uma das patologias mais desafiadoras do século, tanto pelas peculiaridades das manifestações clínicas e do impacto familiar, social e econômico, quanto pela amplitude com que a acomete essencialmente indivíduos idosos. É sabido que esse é um tema de grande interesse da geriatria e da gerontologia pela importância com que a abordagem ampla deve se fazer presente na avaliação e manejo desses pacientes. Entretanto, os recursos terapêuticos farmacológicos atuais não modificam ou reverterem o curso progressivo dessa doença. Há precisamente 18 anos a ciência não avança nesse quesito e foram inúmeras as pesquisas que frustraram as expectativas de tratar a doença nas suas bases fisiopatológicas. Em 07 de junho de 2021, a comunidade científica mundial recebeu a notícia da aprovação, pelo FDA - Food and Drug Administration, agência reguladora do setor farmacêutico nos Estados Unidos, de uma nova droga destinada ao tratamento da Doença de Alzheimer em fase de comprometimento cognitivo leve e demência leve. Trata-se do Aducanumab (comercialmente Aduhelm), um anticorpo monoclonal humano desenvolvido pela Biogen e cujo alvo de ação é a proteína beta-amilóide. De acordo com os estudos divulgados, o uso do Aducanumab em pacientes com diagnóstico firmado da Doença de Alzheimer, levou a uma redução estimada entre 20 e 30% do declínio imposto pela doença e mensurado através de exames de neuroimagem e testes de avaliação específicos, como por exemplo o CDR, ADCS-ADL e NPI. A Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, formada por médicos e profissionais de diversas áreas de interesse e que atuam no envelhecimento, através do presente documento, vem expressar algumas considerações importantes a respeito desse fato. A comunidade científica mundial, nesse momento, se divide em opiniões divergentes sobre a precocidade da aprovação de uma droga que é considerada ainda não suficientemente experimentada e muitas são as

ressalvas levantadas pelas sociedades, a exemplo da American Geriatric Society, que considera prematura a decisão do FDA, mesmo com a imposição de que se prolongue o estudo de farmacovigilância. A aprovação se deu em caráter excepcional e os efeitos a longo prazo serão estudados ao longo do uso comercializado. Primeiramente, julgamos altamente relevantes os avanços que vêm ocorrendo nas pesquisas em busca de um tratamento para a Doença de Alzheimer e, em 18 anos, nenhuma droga chegou próxima à possibilidade de ser aprovada para uso. Concordamos que a aprovação do Aducanumab é um marco na ciência e servirá de impulso para a continuidade das pesquisas e de um caminho para novas possibilidades, incluindo tratamento específico também para as alterações patológicas relacionadas à proteína TAU. Entretanto, temos certeza de que os aspectos contrários à aprovação são contundentes e há que se ter extrema cautela na análise desse fato e das consequências que podem advir daqui para frente. Pontuamos a seguir as nossas preocupações com esse fato:

- Os únicos dois ensaios clínicos realizados com o Aducanumab foram incompletos, ambos interrompidos na fase III com apenas 50% de conclusão.
- A relevância clínica dos achados positivos é questionável pois, embora os ensaios tenham demonstrado redução significativa na densidade das placas de B-amilóide em um ano, os efeitos clínicos não mostraram interferir significativamente no desempenho e funcionalidade dos pacientes. Além do mais, esses não foram desfechos avaliados primariamente e os pacientes foram estudados em uma fração de tempo que certamente não traduz as individualidades na progressão dessa doença, que são altamente variáveis.

- O Aducanumab atua apenas em uma das alterações patológicas da Doença de Alzheimer, que é o acúmulo extracelular da proteína beta amiloide, sem interferir nos transtornos relacionados à proteína TAU. É certo que o tratamento modificador da Doença de Alzheimer deve mirar duas alterações patológicas e não apenas uma.

- É insuficiente apenas um único julgamento baseado em evidências de um

único estudo para que uma droga seja aprovada por um órgão regulatório, salvo evidências substanciais de eficácia, que não parece ser o caso do Aducanumab.

- A indicação para é para pacientes com diagnóstico de Doença de Alzheimer firmado por exames diagnósticos de alto custo (PET SCAN e biomarcadores no LCR) e o controle do tratamento deve requerer exames de imagem seriados (RM) para monitorar a ocorrência de ARIA.
- Essa não é uma droga livre de efeitos colaterais. 30 a 40% dos indivíduos apresentaram alterações cerebrais evidenciadas em exames de imagem, incluindo edema e micro hemorragias, as denominadas Anormalidades por Imagem Relacionadas à Amiloide (ARIA). A maioria não apresentou sintomas, mas é sabido que tais achados podem traduzir-se em gravidade e risco ao paciente.
- Por fim, os custos relacionados ao uso do Aducanumab são extremamente elevados, levando-se em conta o benefício incerto até então. É estimado que cerca de 250 mil reais (50 mil dólares) serão gastos ao ano para o tratamento. A SBGG está atenta aos desdobramentos da liberação do Aducanumab, esperando que em breve tenhamos mais indícios para recomendar com maior nível de evidência a droga que atue impedindo a progressão de uma das doenças mais incapacitantes na fase do envelhecimento e de sofrimento para pacientes e familiares.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA (dados copilados)

Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review

Aducanumab é um novo anticorpo monoclonal humano anti-amilóide-beta (A β) modificador da doença, especificamente direcionado para a fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA). Foi concedido para o tratamento da DA em junho de 2021 pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos. Analisamos sistematicamente os ensaios disponíveis para

avaliar a eficácia e segurança do aducanumabe no tratamento da DA. Seguimos as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Realizamos uma extensa pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados eletrônicas MEDLINE através de PubMed, EMBASE, Cochrane, Web of Science e Scopus para estudos adequados sobre aducanumab. Consideramos ensaios clínicos de aducanumabe em humanos, avaliando sua eficácia e efeitos adversos no tratamento da DA, excluindo quaisquer estudos experimentais em animais. Incluímos três ensaios clínicos randomizados. Estudos relataram que o aducanumabe reduziu as placas beta-amilóides cerebrais de maneira dependente do tempo e da dose (resposta à dose, $P < 0,05$) e um declínio lento na cognição (redução de 22%) no grupo tratado com altas doses, diferença de - 0,39 versus placebo em caixas de soma da escala de avaliação de demência clínica (IC de 95%, -0,69 a -0,09; $P = 0,012$), juntamente com uma pontuação de razão de valor de captação padrão de tomografia por emissão de pósitrons amiloide reduzida ($P < 0,001$) e p181-tau plasmático (fosforilado tau) nível. Anormalidade de imagem relacionada à amiloide foi relatada como um evento adverso grave e foi profunda no grupo tratado com altas doses (425/1029 em 10 mg/kg). Foi relatado que o aducanumabe afeta duas características fisiopatológicas principais ($A\beta$ e tau) da DA. **Sugerimos estudos futuros abordando a eficácia e segurança do aducanumab para confirmar que o benefício deste medicamento supera o risco.**

Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities

Aducanumab é um anticorpo monoclonal seletivo para agregados β amilóide ($A\beta$). Em junho de 2021, o aducanumab tornou-se o primeiro medicamento subjacente à fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA) aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, no âmbito do processo de

aprovação acelerada. **A decisão baseou-se na capacidade do aducanumab para remover placas A β , sem qualquer evidência de que a depuração de A β esteja correlacionada com um menor declínio cognitivo ou funcional.** Esta decisão gerou um debate considerável na comunidade científica, especialmente porque os resultados dos dois ensaios de Fase 3, EMERGE e ENGAGE, foram divergentes e, mesmo após a análise post hoc, os dados foram insuficientes para comprovar a eficácia do aducanumab. Além disso, alguns investigadores pensam que esta aprovação será um obstáculo ao progresso e também demonstraram Preocupações sobre o custo do aducanumab e o seu perfil de segurança. A rejeição do aducanumab pela Agência Europeia de Medicamentos em dezembro de 2021 apenas trouxe mais controvérsia sobre a decisão da FDA. Agora, a Biogen está projetando o estudo confirmatório exigido pela FDA, denominado ENVISION, que deve ser concluído em 2026. Apesar da controvérsia, o aducanumab demonstrou afetar a patologia da TAU a jusante, o que poderia abrir portas para uma abordagem terapêutica combinada para a DA (anti-tau e medicamento anti-amilóide). Esta revisão resume o desenvolvimento clínico do aducanumab até às decisões das agências reguladoras, os dados dos ensaios disponíveis e a controvérsia sobre a aprovação do aducanumab para a DA.

IV – CONCLUSÕES:

✓ Não existem evidências na literatura para recomendar a medicação solicitada

IV – REFERÊNCIAS:

✓ Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, Haque SN, Al Masud A, Saif-Ur-Rahman KM. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. *Psychogeriatrics*. 2023 May;23(3):512-522. doi: 10.1111/psyg.12944. Epub 2023 Feb 12. PMID: 36775284.

✓ Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. Clin Interv Aging. 2022 May 18;17:797-810. doi: 10.2147/CIA.S325026. PMID: 35611326; PMCID: PMC9124475.

✓ Porta da Sociedade Brasileira de Geriatria

V – DATA:19/07/2024

NATJUS - TJMG