

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
23/04/2012	Instituição de ensino	Considerando o exposto, a CONITEC recomenda a não incorporação do everolimo para o tratamento de astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado à esclerose tuberosa no SUS.	DEVE-SE RECONSIDERAR A INCORPORAÇÃO DO EVEROLIMUS PARA TRATAMENTO DE SEGA ASSOCIADO A ESCLEROSE TUBEROSA.	O Complexo Esclerose Tuberosa (TSC) é uma doença rara com acometimento multissistêmico com GRAVE impacto na saúde e qualidade de vida destes indivíduos e suas famílias. O conhecimento sobre a fisiopatologia de TSC é muito recente e justifica o uso de everolimus no tratamento SEGA. Os estudos realmente são recentes, mas este tratamento já foi recomendado por diversos especialistas e disponíveis em diversos países. No Brasil, temos um grande problema que é a desinformação em relação à doença e a grande dificuldade de equipes multidisciplinares para acompanhar e tratar estes indivíduos. Não devemos manter a sombra da ignorância pesando sobre os indivíduos com STC.	<a href="#">Clique aqui</a>
23/04/2012	Empresa	A evidência atualmente disponível sobre a eficácia do everolimo para o tratamento de SEGA associado à esclerose tuberosa é fraca. O benefício do medicamento foi observado em um único estudo fase II, metodologicamente equivalente a uma série de casos, com curto período de seguimento.	O estudo fase II de prova de conceito demonstrou redução significativa do volume do SEGA com o tratamento com everolimo. Além disso, nenhum paciente necessitou de intervenção cirúrgica ou apresentou quadro de hidrocefalia durante o período do estudo. Os dados apresentados foram corroborados pelo estudo de fase III, que comparou o everolimo ao grupo placebo, num estudo que incluiu 117 indivíduos.	O estudo de Fase II de Everolimo, avaliado para o tratamento de crianças > 3 anos de idade com SEGA associado a TSC, foi o primeiro estudo prospectivo clínico de um medicamento para demonstrar a redução de volume do SEGA nesta população e serviu como base para registro do medicamento em diversos países. Os resultados do estudo de Fase III corroboram os achados do estudo fase II, 35% dos pacientes (27 de 78) recebendo everolimo obtiveram uma redução de 50% ou mais no volume do SEGA relativo à linha de base versus 0% dos pacientes (0 de 39) no grupo placebo (p <0,0001).	<a href="#">Clique aqui</a>

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
		<p>Página 8: Estes resultados foram mantidos na fase de extensão, até o mês 12. Após este período houve grande perda no número de pacientes acompanhados no estudo, sendo que apenas 8 pacientes permaneceram até o mês 24. Tendo em vista que a doença em questão é crônica e que o tumor pode voltar a crescer com a interrupção do tratamento, não se sabe se a resposta observada no estudo manter-se-ia em longo prazo. Além disso, os pacientes incluídos no estudo apresentavam menor gravidade dos sintomas da doença, não sendo possível afirmar que em pacientes mais graves o tratamento com everolimo poderia adiar ou mesmo diminuir a probabilidade de ressecção cirúrgica.</p>	<p>Nova redação: Estes resultados foram mantidos na fase de extensão. Dos 28 pacientes que iniciaram o estudo clínico, 25 aceitaram participar da fase de extensão. Após 12 meses, 26 pacientes ainda permaneciam em acompanhamento e aos 24 meses eram 24 os pacientes. A fase de extensão do estudo clínico fase II C2485 (assim como o estudo clínico fase III EXIST-1 (Curran et al, 2012) a seguir), demonstrou a manutenção da redução do volume tumoral com a medicação. SEGAs não regredem espontaneamente, mas aumentam progressivamente de tamanho (Krueger et al, 2010). Desta forma, o controle tumoral obtido com everolimo representa prevenção da volta de crescimento tumoral. Os pacientes incluídos nos estudos clínicos fases II e III constituem pacientes com SEGA em crescimento, indicação a qual se destina o everolimo. Pacientes com SEGA que necessitem de cirurgia imediata não são indicados ao tratamento medicamentoso.</p>	<p>A fase de extensão do estudo clínico fase II C2485 ultrapassa os 12 meses, sendo fornecidos os dados até os 36 meses (vide anexo). Estudo clínico fase III com 117 pacientes (anexado), publicado após submissão do formulário em 11 de janeiro de 2012, confirmou os resultados de eficácia e segurança do estudo fase II. Ambos os estudos demonstraram que enquanto com everolimo, todos os pacientes mantiveram controle tumoral, sendo que everolimo é indicado para os pacientes com SEGA em crescimento (não inclui pacientes que necessitam de cirurgia imediata).</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
23/04/2012	Empresa	Página 8: Item 3.1. Evidência Clínica, após último parágrafo	Inclusão de parágrafo: Os resultados do estudo clínico fase II C2485 foram confirmados por estudo clínico controlado randomizado fase III, EXIST-1 (Curran et al, 2012), com 117 pacientes, que comparou o tratamento de SEGA com everolimo versus placebo. A taxa de resposta (redução de volume tumoral $\geq 50\%$ ) foi significativamente maior com everolimo do que com placebo (35% vs 0%; $p < 0,0001$ ). Redução do volume do SEGA $\geq 30\%$ é geralmente suficiente para aliviar ou diminuir o risco de hidrocefalia ou invasão do parênquima (Krueger et al, 2010). A taxa de resposta do estudo fase III EXIST-1 (redução de volume tumoral $\geq 50\%$ ) é, portanto, mais conservadora que a necessária para a diminuição de riscos, como os associados a hidrocefalia ou invasão do parênquima. O perfil de tolerabilidade de everolimo em SEGA foi também confirmado pelo estudo fase III. Os pacientes incluídos no EXIST-1 foram os pacientes com SEGA em crescimento, mesma população do fase II.	O estudo EXIST-1, fase III, foi informado no formulário submetido a CONITEC em 11 de janeiro de 2012. A publicação do mesmo por Curran et al (2012) aconteceu posteriormente. Encontra-se em revisão pelo Lancet também outra publicação do referido estudo. O estudo EXIST-1 de fase 3, prospectivo, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos, controlado por placebo e multicêntrico avaliou o tratamento com o everolimo versus placebo em 117 pacientes recrutados com SEGA associado ao TSC. A resposta do SEGA foi definida com redução do volume do SEGA de, no mínimo, $\geq 50\%$ em relação ao período basal, no qual o volume do SEGA é a somatória dos volumes de todas as lesões-alvo do SEGA identificados no período basal e confirmados com um segundo exame aproximadamente 12 semanas depois. Além disso, a resposta do SEGA requer que as lesões não-alvo do SEGA não tenham explicitamente piorado, que nenhuma lesão nova de SEGA ( $\geq 1$ cm no diâmetro maior) seja identificada e na ausência de ocorrência nova ou piora da hidrocefalia. A taxa de resposta do SEGA é definida como a proporção de pacientes com uma resposta do SEGA, onde resposta do SEGA é conforme definição. A população-alvo é composta de pacientes que foram diagnosticados com SEGA associado ao TSC e apresentam evidências radiológicas de um dos seguintes: crescimento em série, presença de uma lesão nova de SEGA, ocorrência nova ou piora da hidrocefalia. De acordo com os testes estatísticos de poder, o tamanho da amostra deveria ser de 99 pacientes para a análise utilizando o teste exato de Fisher com 93% de poder para detectar a taxa de resposta do SEGA com um esquema de randomização de 2:1 de everolimo e placebo. O recrutamento superou o objetivo inicial de pacientes (117 vs 99). Os pacientes foram recrutados de 27 centros diferentes no mundo todo, com centros nos EUA, Austrália, Bélgica, Canadá, Alemanha, Itália, Holanda, Polônia, Federação Russa e Reino Unido. O estudo EXIST-1 é composto de 4 fases: fase pré-tratamento, fase de tratamento cego, fase de tratamento aberto, fase de seguimento (fase de extensão). A fase central consiste das fases de pré-tratamento e de	<a href="#">Clique aqui</a>

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
		<p>O demandante apresentou uma análise de custo-conseqüência (ACC). A Página 8: ACC é um tipo de análise de custo-efetividade, que compara a intervenção em saúde de interesse a uma ou mais alternativas relevantes, listando os componentes de custo e vários resultados de cada intervenção, em separado. A escolha por este tipo de análise não foi justificada pela empresa em relação à questão de pesquisa abordada.</p>	<p>Nova redação: O demandante apresentou uma análise de custo-conseqüência (ACC). A ACC é um tipo de análise de custo-efetividade, que compara a intervenção em saúde de interesse a uma ou mais alternativas relevantes, listando os componentes de custo e vários resultados de cada intervenção ou incorporando os benefícios através de um custo incremental entre as diferentes intervenções. A escolha por este tipo de análise justifica-se pela (1) combinação de desfechos múltiplos (YHPHO, 2011) primários e secundários do estudo clínico expressos em controle de SEGA, hidrocefalia e epilepsia além (2) da ACC ter sua relevância reconhecida no processo de tomada de decisão (Mauskopf et al, 1998) em ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde).</p>	<p>Conforme explicado na proposta de nova redação, o uso da ACC justificou-se pela combinação de desfechos múltiplos na avaliação econômica, assim como validade da mesma no processo de tomada de decisão em ATS.</p>	
		<p>Página 9: Segundo o demandante, a ACC foi realizada com base nos resultados de um único estudo clínico (descrito acima, no item 3.1 Evidência Clínica), no entanto ao apresentar o resultado do estudo de avaliação econômica somente foram apresentados os resultados comparativos de custo e não de benefício. Apenas foi informado que o custo incremental do tratamento de SEGA associado à esclerose tuberosa com everolimo por paciente foi de R\$ 48.940 na perspectiva do SUS e na perspectiva da sociedade seria de R\$ 38.290,00.</p>	<p>Nova redação: Segundo o demandante, a ACC foi realizada com base nos resultados do estudo clínico (descrito acima, no item 3.1 Evidência Clínica), que foi confirmado pelos resultados de estudo clínico fase III EXIST-1 (Curran et al, 2012). A avaliação econômica comparou custos com e sem everolimo que incorporaram os resultados clínicos em termos de controle de SEGA, hidrocefalia e epilepsia. Conforme explicado pelo demandante, para a ACC foi considerado o benefício primário relacionado ao controle de SEGA e hidrocefalia, e consequentemente tratamentos evitados, como cirurgia e derivação ventricular, e complicações associadas evitadas, assim como benefícios secundários de melhora das convulsões, e tratamentos requeridos evitados. O controle de epilepsia, apesar de desfecho secundário no estudo clínico, é muito relevante uma vez que a literatura mostra que o controle da mesma pode evitar demais manifestações neurológicas ou agravamento destas (Chu-Shore et al, 2010). O custo incremental do tratamento de SEGA associado à esclerose tuberosa com everolimo por paciente foi de R\$ 48.940 na perspectiva do SUS e na perspectiva da sociedade seria de R\$ 38.290.</p>	<p>Conforme informado no formulário submetido a CONITEC em 11 de janeiro de 2012 (arquivo pdf) na página 38 item 4, página 40 item 8.3 e página 45 item 12, os benefícios (controle de SEGA, hidrocefalia e epilepsia) foram considerados na ACC, e expressos através do custo incremental.</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
23/04/2012	Empresa	<p>Página 9: Cabe ressaltar que a análise de custo-efetividade é a diferença entre custos de duas ou mais intervenções em saúde, medidos em unidades monetárias (\$), divididos pela diferença de efetividades das intervenções (desfecho clínico). Não tendo sido esta a sistemática utilizada pelo demandante. Os benefícios devem ser preferencialmente desfechos relevantes para o paciente, como anos de vida ganhos.</p> <p>Desta forma, não seria possível concluir se everolimo seria custo-efetivo ou não no tratamento de SEGA associado à esclerose tuberosa.</p>	Exclusão de ambos os parágrafos.	Na ACC os desfechos devem ser expressos em unidades naturais, como foi o caso da análise apresentada (controle de SEGA, hidrocefalia e epilepsia), não havendo a obrigatoriedade da utilização de anos de vida ganhos (AVGs) (YHPHO, 2011). A análise apresentada buscou retratar pacientes reais acompanhados em estudo clínico cujo desfecho primário, robusto em oncologia, foi a redução tumoral. Desta forma, qualquer estimativa de AVGs exigiria modelagens indiretas. O único estudo que estimou anos de vida ganhos com everolimo no tratamento de SEGA/TSC foi um estudo sueco (Olofsson et al, 2011) de disposição a pagar (willingness to pay/WTP). O nível de abstração do estudo foi grande, com derivações indiretas para se estimar anos de vida ganhos. O estudo foi custo-efetivo, não sendo transferível a outros países uma vez que representa preferências da sociedade sueca.	<a href="#">Clique aqui</a>
		<p>Página 9: A análise sensibilidade apresentada foi realizada apenas com as doses, que variou entre 2,5 mg/dia (R\$ 19.785) e 7,5 mg/dia (R\$ 78.112). Nenhuma justificativa foi dada para a escolha desta única variável.</p>	<p>Nova redação: A análise de sensibilidade apresentada foi realizada apenas com as doses, que variou entre 2,5 mg/dia (R\$ 19.785) e 7,5 mg/dia (R\$ 78.112). A dose média foi variada em função da necessidade de ajustamento de dose para manutenção de concentração sanguínea.</p>	<p>Dada a necessidade de ajustamento de dose para manutenção de concentração sanguínea, conforme informado no formulário de 11 de janeiro de 2012 submetido a CONITEC, variou-se a dose média em análise de sensibilidade tanto na ACC quanto na análise de impacto orçamentário ao SUS (página 49, item 7 do arquivo em pdf do referido formulário).</p>	
23/04/2012	Empresa	<p>Página 10: A evidência atualmente disponível sobre a eficácia do everolimo para o tratamento de SEGA associado à esclerose tuberosa é fraca. O benefício do medicamento foi observado em um único estudo fase II, metodologicamente equivalente a uma série de casos, com curto período de seguimento.</p>	<p>Nova redação: A evidência sobre a eficácia do everolimo para o tratamento de SEGA associado à esclerose tuberosa foi inicialmente demonstrada por estudo clínico fase II com 28 pacientes e confirmada por estudo clínico fase III (EXIST-1) com 117 pacientes. Os resultados do estudo clínico fase II foram tão significantes que a aprovação de registro com o mesmo aconteceu em mais de 40 países, incluindo Brasil. O estudo EXIST-1 comprovou as evidências de eficácia e tolerabilidade com número maior de pacientes. Dado que SEGAs não regridem espontaneamente, mas aumentam progressivamente de tamanho (Krueger et al, 2010), a redução tumoral obtida com everolimo representa prevenção da volta de crescimento tumoral.</p>	<p>O estudo clínico fase II C2485 apresentou resultados tão importantes para o tratamento de SEGA associado a TSC que foi considerado para registro por diversas agências regulatórias do mundo (FDA, EMA, ANVISA) em mais de 40 países. O estudo clínico fase III EXIST-1 confirmou a eficácia e perfil de segurança do everolimo em SEGA. SEGA exige tratamento, uma vez que não regride espontaneamente, e seu crescimento envolve riscos associados a SEGA e hidrocefalia.</p>	<a href="#">Clique aqui</a>

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
		Página 10: O desfecho primário avaliado no estudo foi a redução do volume do tumor, que pode estar relacionada com a diminuição da compressão provocada pelo tumor (com consequente alívio sintomático da doença) e com o adiamento ou a redução da probabilidade de ressecção cirúrgica. No entanto, estes desfechos não foram avaliados no estudo.	Nova redação: O desfecho primário avaliado nos estudos clínicos fase II e III (EXIST-1) foi a redução do volume do tumor $\geq 50\%$ . O seguimento em ambos os estudos tem demonstrado que enquanto com everolimo nenhum paciente necessitou de cirurgia, seja para SEGA ou hidrocefalia.	Conforme demonstrado por ambos os estudos clínicos (fases II e III) nenhum paciente necessitou de cirurgia, seja para SEGA ou hidrocefalia. O controle de SEGA e hidrocefalia foi considerado na ACC e expresso no custo incremental com e sem everolimo.	
		Página 10: Uma situação clínica plausível, e que também não foi objeto do estudo, seria a indicação do tratamento medicamentoso paliativo, para os pacientes com doença irresssecável (menor parte, em geral após múltiplas cirurgias anteriores), e o tratamento de manutenção, pós-operatório, com intuito de retardar a recidiva.	EXCLUSÃO	Os pacientes incluídos em ambos os estudos clínicos constituem pacientes com SEGA em crescimento, indicação a qual se destina o everolimo. Pacientes com SEGA que necessitem de cirurgia imediata não são indicados ao tratamento medicamentoso.	
		Página 11: Estudos clínicos prospectivos deveriam ser realizados com o objetivo de avaliar o benefício do tratamento medicamentoso em evitar ou adiar a ressecção cirúrgica, em diminuir os sintomas clínicos e avaliar se o tratamento poderia tornar ressecável os casos nos quais a cirurgia não é possível inicialmente. Também seria fundamental que os estudos fossem realizados para avaliar a eficácia do everolimo e dos outros medicamentos da mesma classe nas outras complicações da esclerose tuberosa que são tão graves quanto SEGA (angiomiolipomas e cistos renais, tubos eliptogênicos em Sistema Nervoso Central, linfangioleiomiomatose pulmonar, rabdomiomas cardíacos, alterações retineanas, convulsões, retardo mental e autismo).	Nova redação: O programa clínico em TSC, doença rara e órfã de tratamento medicamentoso, inclui os estudos de everolimo em SEGA (EXIST-1, concluído), em angiomiolipomas (EXIST-2, concluído) e em epilepsia associada a TSC (EXIST-3, que contará com a participação de centros brasileiros). O registro para o tratamento de TSC deve ocorrer manifestação por manifestação uma vez não haver desfecho clínico comum a todas as manifestações. Como estatisticamente é possível apenas um desfecho primário por estudo clínico, cada manifestação necessita de estudo clínico próprio que requer a respectiva aprovação por agência regulatória.	Conforme explicado na proposta de nova redação, há um programa clínico extenso de everolimo em TSC. Não havendo desfecho primário comum a todas as manifestações do estudo clínico manifestação por manifestação. Em anexo, publicações e apresentações em congressos dos estudos concluídos (EXIST-1 e 2).	<a href="#">Clique aqui</a>



Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
23/04/2012	Empresa	Página 11: Considerando o exposto, a CONITEC recomenda a não incorporação do everolimo para o tratamento de astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado à esclerose tuberosa no SUS.	Revisão da recomendação da CONITEC	O estudo clínico controlado randomizado fase III com 117 pacientes, EXIST-1, informado no formulário de incorporação submetido a CONITEC em 11 de Jan 2012, teve publicação posterior a submissão (Curran et al 2012). Encontra-se em revisão pelo Lancet publicação também do referido estudo clínico (EXIST-1). Dadas as evidências clínicas e econômicas fornecidas, a carga clínica, humanística e econômica tanto para pacientes quanto cuidadores (Hallet et al, 2011) de doença rara, e ainda órfã de tratamento medicamentoso, assim como os riscos de sequelas decorrentes do único tratamento atual, invasivo (cirurgia), e em alguns casos não possível (doença irrissecável), pedimos a revisão da recomendação da CONITEC quanto a incorporação de everolimo para o tratamento de pacientes com SEGA em crescimento.	<a href="#">Clique aqui</a>
		Todos os trechos objetos da consulta pública enviados estão sendo anexados no arquivo Consulta Publica SEGA JValentim 23ABR.doc	Todas as propostas de texto enviadas estão sendo anexadas no arquivo Consulta Publica SEGA JValentim 23ABR.doc	Por questão de segurança de sistema, o arquivo Consulta Publica SEGA JValentim 23ABR.doc está sendo anexado com todos os trechos do relatório objetos da consulta pública assim como as propostas de textos e todas as referências deste formulário e dos anteriores submetidos (as 15:29:15, 16:01:42 e 16:29:26 de 23 de abril de 2012).	

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
24/04/2012	Sociedade médica	<p>O demandante apresentou um estudo fase II, prospectivo, não randomizado, aberto, que incluiu 28 pacientes com SEGA associado à esclerose tuberosa. O estudo não teve grupo controle. Os pacientes incluídos no estudo apresentavam evidências de crescimento seriado de SEGA, mas deveriam estar clinicamente estáveis, sem sinais de herniação cerebral e hidrocefalia crítica. A faixa etária variou de 3 a 34 anos.</p>	<p>A esclerose tuberosa é uma doença rara. Pacientes que apresentam complicações graves tem opções terapêuticas limitadas. Em muitos casos perde-se o seguimento dos doentes, não só pelo caráter crônico, mas pela desesperança dos pacientes e familiares, que não vislumbram nenhuma melhora ou mudança.</p> <p>A avaliação da CONITEC 04/2012 cita apenas um estudo de fase 2, que embora limitado, tem resultados significativos, uma vez que os pacientes avaliados, não contavam com outras opções terapêuticas.</p> <p>Esta avaliação omitiu um estudo fase III (Exist -1), que estudou 117 pacientes, comparando o everolimus com placebo (Curran MP Everolimus: in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. Paediatr Drugs. 2012;14(1): 51-60)</p> <p>O Exist - 1 mostrou que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A resposta global dos pacientes com glioma subependimário foi de 35% no grupo de tratamento versus 0% no grupo placebo;</li> <li>- Entre 110 pacientes com lesão de pele houve redução em 42% dos pacientes no grupo do everolimus, versus 11% no grupo placebo;</li> <li>- Entre 44 pacientes com angiomiolipoma, 53% dos pacientes no grupo com everolimus obtiveram resposta, versus zero no grupo placebo.</li> </ul> <p>Todos os valores de P foram inferiores a 0,05.</p> <p>Destacamos também que há trabalhos em andamento para verificar o impacto do everolimus nas outras complicações da esclerose tuberosa e não somente no glioma subependimário. Assim, não é possível negar que em ao menos um grupo de pacientes com esclerose tuberosa, o everolimus trouxe benefício e este não ficou limitado naqueles com glioma subependimário</p> <p>Acreditamos que não incorporar a medicação ao arsenal terapêutico do SUS, seja uma atitude temerária, pois irá deixar centenas de pacientes que poderiam se beneficiar da mesma, sem</p>	<p>Acreditamos que não incorporar a medicação ao arsenal terapêutico do SUS, seja uma atitude temerária, pois irá deixar centenas de pacientes que poderiam se beneficiar da mesma, sem assistência, resultando em custosas ações judiciais.</p> <p>Por outro lado, a incorporação pura e simples, sem nenhum tipo de critério, pode resultar em desperdício de recursos públicos, uma vez que tempo de uso da medicação, dose e mesmo indicações ainda são alvo de estudo.</p> <p>Assim, dadas as características da doença, sua raridade e complexidade, as características da medicação, e a quantidade de informações que ainda estão sendo produzidas, qualquer decisão de caráter terminativo, seria nesse momento, temerária.</p> <p>Considerando o cenário exposto acima, sugerimos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incorporar a medicação no SUS, mas somente após o estabelecimento de critérios clínicos e radiológicos para seu uso que deverão ser</li> </ul>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>



Contribuições da Consulta Pública a respeito de Everolimo - CONITEC - 2012

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
24/04/2012				sou mãe de davi kutner mondego,seis anos,portador de esclerose tuberosa. tem astrocitoma de celulas gigantes,inoperável, atem de inumeros túberes no cérebro. está tomando o afinitos/everolimus há cinco meses.NÃO TEVE MAIS as crises mioclônicas,melhorou muito na comunicação,está conseguindo falar,contruir idéias,se relacionar com outras crianças.espero que outras crianças também tenham acesso a esse tratamento,que tem melhorado muito nossas vidas.att,isabel.	

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
		<p>Diagnóstico</p> <p>O que é a Esclerose Tuberosa?</p> <p>A esclerose tuberosa é uma doença genética que afeta diversos órgãos do corpo e leva ao desenvolvimento de tumores benignos. Sem tratamento, a esclerose tuberosa pode evoluir mais rapidamente e comprometer as funções do sistema atingido levando a disfunções em graus variáveis em órgãos nobres, sobretudo o cérebro, os rins e pulmões ou mesmo evoluir ao óbito. O tratamento visa ao controle dos sintomas, à remoção cirúrgica de tumores, quando indicada, e à manutenção das funções do órgão afetado</p> <p>Atualmente, foram identificados dois genes cujas mutações podem causar esclerose tuberosa. Se o paciente apresenta mutações no gene TSC1 (no cromossomo 9), outros parentes que também tenham esclerose tuberosa deverão ter a mesma mutação nesse gene. O mesmo acontece se a mutação for no gene TSC2 (no cromossomo 16), em caso familiar da doença.</p> <p>Muitos pacientes, no entanto, representam o primeiro relato de esclerose tuberosa na família. Esses casos esporádicos parecem decorrer principalmente de mutações no gene TSC2.</p> <p>Dados de pesquisadores norte-americanos indicam</p> <p>que aproximadamente 1 milhão de pessoas no mundo</p> <p>tenham esclerose tuberosa. Seus sintomas podem aparecer a partir do nascimento, em qualquer período da vida, embora existam casos de portadores da mutação que não apresentam sintomas perceptíveis.</p> <p>A esclerose tuberosa possui algumas particularidades</p> <p>e afeta as pessoas de formas diferentes. Enquanto alguns indivíduos desenvolvem</p>	<p>Diagnóstico</p> <p>O que é a Esclerose Tuberosa?</p> <p>A esclerose tuberosa é uma doença genética que afeta diversos órgãos do corpo e leva ao desenvolvimento de tumores benignos. Sem tratamento, a esclerose tuberosa pode evoluir mais rapidamente e comprometer as funções do sistema atingido levando a disfunções em graus variáveis em órgãos nobres, sobretudo o cérebro, os rins e pulmões ou mesmo evoluir ao óbito. O tratamento visa ao controle dos sintomas, à remoção cirúrgica de tumores, quando indicada, e à manutenção das funções do órgão afetado</p> <p>Atualmente, foram identificados dois genes cujas mutações podem causar esclerose tuberosa. Se o paciente apresenta mutações no gene TSC1 (no cromossomo 9), outros parentes que também tenham esclerose tuberosa deverão ter a mesma mutação nesse gene. O mesmo acontece se a mutação for no gene TSC2 (no cromossomo 16), em caso familiar da doença.</p> <p>Muitos pacientes, no entanto, representam o primeiro relato de esclerose tuberosa na família. Esses casos esporádicos parecem decorrer principalmente de mutações no gene TSC2.</p> <p>Dados de pesquisadores norte-americanos indicam</p> <p>que aproximadamente 1 milhão de pessoas no mundo</p> <p>tenham esclerose tuberosa. Seus sintomas podem aparecer a partir do nascimento, em qualquer período da vida, embora existam casos de portadores da mutação que não apresentam sintomas perceptíveis.</p> <p>A esclerose tuberosa possui algumas particularidades</p> <p>e afeta as pessoas de formas diferentes. Enquanto alguns indivíduos desenvolvem</p>	<p>Diagnóstico</p> <p>O que é a Esclerose Tuberosa?</p> <p>A esclerose tuberosa é uma doença genética que afeta diversos órgãos do corpo e leva ao desenvolvimento de tumores benignos. Sem tratamento, a esclerose tuberosa pode evoluir mais rapidamente e comprometer as funções do sistema atingido levando a disfunções em graus variáveis em órgãos nobres, sobretudo o cérebro, os rins e pulmões ou mesmo evoluir ao óbito. O tratamento visa ao controle dos sintomas, à remoção cirúrgica de tumores, quando indicada, e à manutenção das funções do órgão afetado</p> <p>Atualmente, foram identificados dois genes cujas mutações podem causar esclerose tuberosa. Se o paciente apresenta mutações no gene TSC1 (no cromossomo 9), outros parentes que também tenham esclerose tuberosa deverão ter a mesma mutação nesse gene. O mesmo acontece se a mutação for no gene TSC2 (no cromossomo 16), em caso familiar da doença.</p> <p>Muitos pacientes, no entanto, representam o primeiro relato de esclerose tuberosa na família. Esses casos esporádicos parecem decorrer principalmente de mutações no gene TSC2.</p> <p>Dados de pesquisadores norte-americanos indicam</p> <p>que aproximadamente 1 milhão de pessoas no mundo</p> <p>tenham esclerose tuberosa. Seus sintomas podem aparecer a partir do nascimento, em qualquer período da vida, embora existam casos de portadores da mutação que não apresentam sintomas perceptíveis.</p> <p>A esclerose tuberosa possui algumas particularidades</p> <p>e afeta as pessoas de formas diferentes. Enquanto alguns indivíduos desenvolvem</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
24/04/2012	Instituição de saúde / hospital	Considerando o exposto, a CONITEC recomenda a não incorporação do everolimo para o tratamento de astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado à esclerose tuberosa no SUS.	Solicito a inclusão do medicamento Everolimus( Afinitor) no tratamento do paciente portador do Complexo Esclerose Tuberosa portador do tumor cerebral astrocitoma subependimário de células gigantes(SEGA	O serviço de neuro-oncologia pediátrica do Instituto de ONcologia Pediatrica (IOP)/ GRAACC/UNIFESP recebe por ano 70 a 80 casos novos de tumores do sistema nervoso central. Em torno de 10% destes constituem pacientes com síndromes genéticas associadas a tumores. O complexo esclerose tuberosa é a segunda síndrome genética mais frequente em nosso hospital. Em nosso Hospital temos a oportunidade de utilizar a medicação em 3 pacientes com TSC e SEGA através do uso compassivo do everolimo pela Novartis, a pedido do nosso setor de neuro-oncologia, por já acompanhar pacientes portadores dessa síndrome , que possui um amplo espectro de apresentação clinica sendo os mais devastadores para a criança e a familia os sintomas neurológicos como epilepsia( muitas vezes refratárias, agravando o quadro neurocognitivo da criança), autismo, explosões psiquiátricas, déficit neurocognitivo, tumores cerebrais sendo o SEGA o problema em questão comportando-se recidivante pois a infiltração na região subependimária pode ser mais profunda e de difícil abordagem para uma cirurgia completa, algumas vezes apesentam-se múltiplos, algumas vezes de grandes dimensõese frequentemente recidiva. Podemos então confirmar na nossa prática diária o que a literatura tem demonstrado, a diminuição evidente do SEGA , não havendo a necessidade de procedimentos invasivos, como cirurgias para ressecção tumoral ou derivação ventrículo-peritoneal.O medicamento é de facil manejo com poucos efeitos colaterais e com melhora no desempenho escolar e de convívio social destas crianças. As nossas crianças obtiveram uma melhora global dos tumores produzidos pelo complexo Esclerose Tuberosa(angiofibromas facial, angiomiolipoma) e nós não temos dúvidas da importância da inclusão desse medicamento para essa síndrome . O nosso grupo trata esses pacientes há anos e não havia nenhuma perspectiva de esperença para essas crianças e hoje posso testemunhar a mudança na qualidade de vida dessas crianças e a menor frequencia delas no hospital, pois as complicações dos tumores, epilepsia, distúrbio	

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
25/04/2012	Associação de pacientes	<p>O desfecho primário avaliado no estudo foi a redução do volume do tumor, que pode estar relacionada com a diminuição da compressão provocada pelo tumor (com consequente alívio sintomático da doença) e com o adiamento ou a redução da probabilidade de ressecção cirúrgica. No entanto, estes desfechos não foram avaliados no estudo.</p>	<p>O desfecho primário avaliado no estudo foi a redução do volume do tumor, que pode estar relacionada com a diminuição da compressão provocada pelo tumor (com consequente alívio sintomático da doença) e com o adiamento ou a redução da probabilidade de ressecção cirúrgica. No entanto, estes desfechos precisam ser levados em consideração.</p>	<p>A qualidade de vida do paciente com Esclerose Tuberosa que desenvolve SEGA é muito comprometida, pois a pressão cerebral diminui o desenvolvimento e causa crises de dor onde a intervenção hospitalar se faz necessária. Há relatos que os pacientes que estão utilizando da terapia com everolimus estão desenvolvendo sua parte motora e intelectual surpreendendo seus cuidadores, isso devido a diminuição do tumor. A incorporação do everolimus se faz necessária principalmente para os pacientes com tumores não operáveis, um número reduzido, mas que precisa dessa opção de tratamento e como expectativa de diminuição de tumores operáveis, pois ajudaria e muito no pré-operatório (menos pressão, menos dor) e no operatório (área maior a ser conservada).</p>	
		<p>A evidência atualmente disponível sobre a eficácia do everolimo para o tratamento de SEGA associado à esclerose tuberosa necessita de mais estudos, mas o benefício do medicamento observado em um único estudo fase II, metodologicamente equivalente a uma série de casos, com curto período de seguimento teve resultados relevantes quanto a qualidade de vida dos pacientes.</p>	<p>Os pacientes com opção de ressecção cirúrgica ou os pacientes impossibilitados de utilizarem tal terapia, com a incorporação do everolimus em seu tratamento tiveram uma redução do volume do tumor, que pode estar relacionada com a diminuição da compressão provocada pelo tumor, levando o mesmo a ter uma significativa melhora na qualidade de vida. Diminuição das crises, desenvolvimento motor e intelectual acentuado no período de utilização, diminuição do uso de outros medicamentos como anti-convulsivantes, consequentemente aumento na expectativa de vida.</p>		
25/04/2012	Secretaria Estadual de Saúde	<p>O benefício do medicamento foi observado em um único estudo fase II. Existem estudos fase III apresentados em Congressos e Citados em outros artigos. -O desfecho primário avaliado no estudo foi a redução do volume do tumor estudos mostram que isso ocorre. -Estudos clínicos prospectivos deveriam ser realizados - Concordo porém deve ser lembrado que a doença é pouco frequente e neste tempo pacientes ficariam privados da medicação. -outros medicamentos da mesma classe, são poucos. Acredito que diante da baixa frequência seja preferível concentrar os esforços em uma mesma medicação</p>	<p>evidência atualmente disponível sobre a eficácia do everolimo para o tratamento de SEGA baseia-se em poucos estudos fase II, fase III e relatos de casos o que é compreensível pela frequência da patologia No entanto, estes desfechos não foram avaliados no estudo - retirar esta frase considerando os estudos referidos</p>	<p>Trata-se de doença de incidência baixa porém extremamente grave para a qual no momento atual a terapêutica resume-se a cirurgia. Esta cirurgia nem sempre é possível e as complicações são muitas. Parece assim que o custo do tratamento medicamentosos com everolimus apresenta melhor custo benefício.</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
		<p>São poucos os acometimentos responsáveis pela diminuição da expectativa de vida: distúrbios neurológicos (SEGA e convulsões), doença renal (linfangioleiomiomatose e broncopneumonia) e doença cardiovascular (rabdomioma e aneurisma)5.</p>	<p>Grande parte dos acometimentos, incluindo aqueles mais prevalentes, são responsáveis pela diminuição da expectativa de vida no TSC. Entre eles, destacam-se distúrbios neurológicos, renais e pulmonares. Os transtornos neurológicos incluem crises convulsivas refratárias ao tratamento anticonvulsivante disponível, em 50% dos pacientes, diretamente relacionadas ao desenvolvimento de deficiência intelectual em 75% desses pacientes (Chu-Shore et al., 2010) e transtornos do espectro autista em até 30% dos pacientes com TSC; e SEGAs em pelo menos 5% dos pacientes. A doença renal manifesta-se mais comumente como angiomiolipoma, em até 80% dos casos, podendo evoluir a insuficiência renal crônica e, em segundo lugar, como doença renal policística em 5% dos pacientes. A doença pulmonar (linfangioleiomiomatose) ocorre em 5% dos casos do sexo feminino em idade reprodutiva e pode associar-se a um quadro de insuficiência respiratória aguda, que pode ser fatal.</p>	<p>Evidência Científica (vide substituição).</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
25/04/2012	Instituição de ensino	<p>O desfecho primário avaliado no estudo foi a redução do volume do tumor, que deve relacionar-se diretamente à inibição da proliferação e crescimento celulares e aumento da apoptose, e indiretamente à diminuição da compressão provocada pelo tumor (com consequente alívio sintomático da doença) e com o adiamento ou a redução da probabilidade de ressecção cirúrgica. Embora estes desfechos não tenham sido avaliados no estudo, estudos de fase III em andamento deverão responder a essas perguntas.</p>	<p>O SEGA é, em geral, um tumor único, cujo aumento de tamanho está diretamente relacionado à hidrocefalia e suas complicações, sobretudo no curso dos primeiros 21 anos de vida. Para o diagnóstico de SEGA, recomenda-se o acompanhamento periódico (a cada um a três anos), baseado em evidências radiológicas, do principal grupo de risco - crianças e jovens adultos com TSC e até 21 anos de idade (Roach et al., 1999). Imagens sugestivas de SEGA (massa maior que 5 mm, isodensa ou levemente hiperdensa à tomografia computadorizada ou hipointensa a T1 e T2 à ressonância nuclear magnética, com realce ao contraste, próxima ao forâmen de Monro) devem ser monitoradas em intervalos mais curtos, entre seis e doze meses (Torres et al., 1998; Nabbout et al., 1999; Goh et al., 2004; ). A cirurgia é recomendada a partir do crescimento sequencial do tumor, comprovado por imagem, com ou sem hidrocefalia; e para os casos de crescimento tumoral associado ao aumento da gravidade de crises convulsivas decorrentes da presença de tuberoidades corticais (Clarke et al., 2006). Com alta frequência, o aumento insidioso do tumor é acompanhado por alterações do comportamento, da função cognitiva e da frequência e tipo de crises convulsivas, antes da manifestação de cefaleia, vômitos, perda visual e marcha atáxica, característicos de hipertensão intracraniana (Franz, 2008). O everolimo e drogas afins, inibidores do mTOR, agem diminuindo a proliferação e o crescimento celulares, mecanismo de ação muito bem documentado na literatura (revisado por Huang e Houghton, 2003). Ambas as abordagens, a ressecção cirúrgica e os inibidores de mTOR, podem se acompanhar de efeitos colaterais/complicações pós-operatórias e recidiva tumoral. Enquanto lesões do TSC, como SEGA, angiomiolipoma renal e LAM pulmonar, aumentam de tamanho, relacionando-se a um efeito de massa no órgão, de forma dependente da deficiência de proliferação e crescimento celular, outras como as tuberosidades corticais são displásicas e não associadas a um crescimento tumoral. A elevada variabilidade na expressão da doença dificulta a definição de medidas de desfecho secundário com um</p>		



Contribuições da Consulta Pública a respeito de Everolimo - CONITEC - 2012

Data	Tipo de instituição	Contribuição			
		Texto do Relatório da CONITEC objeto desta Consulta Pública	Proposta de texto (inclusão, exclusão ou nova redação)	Justificativa	Referência
25/04/2012	Associação de pacientes	sem modificações no texto	sem modificações	o texto está adequado	-