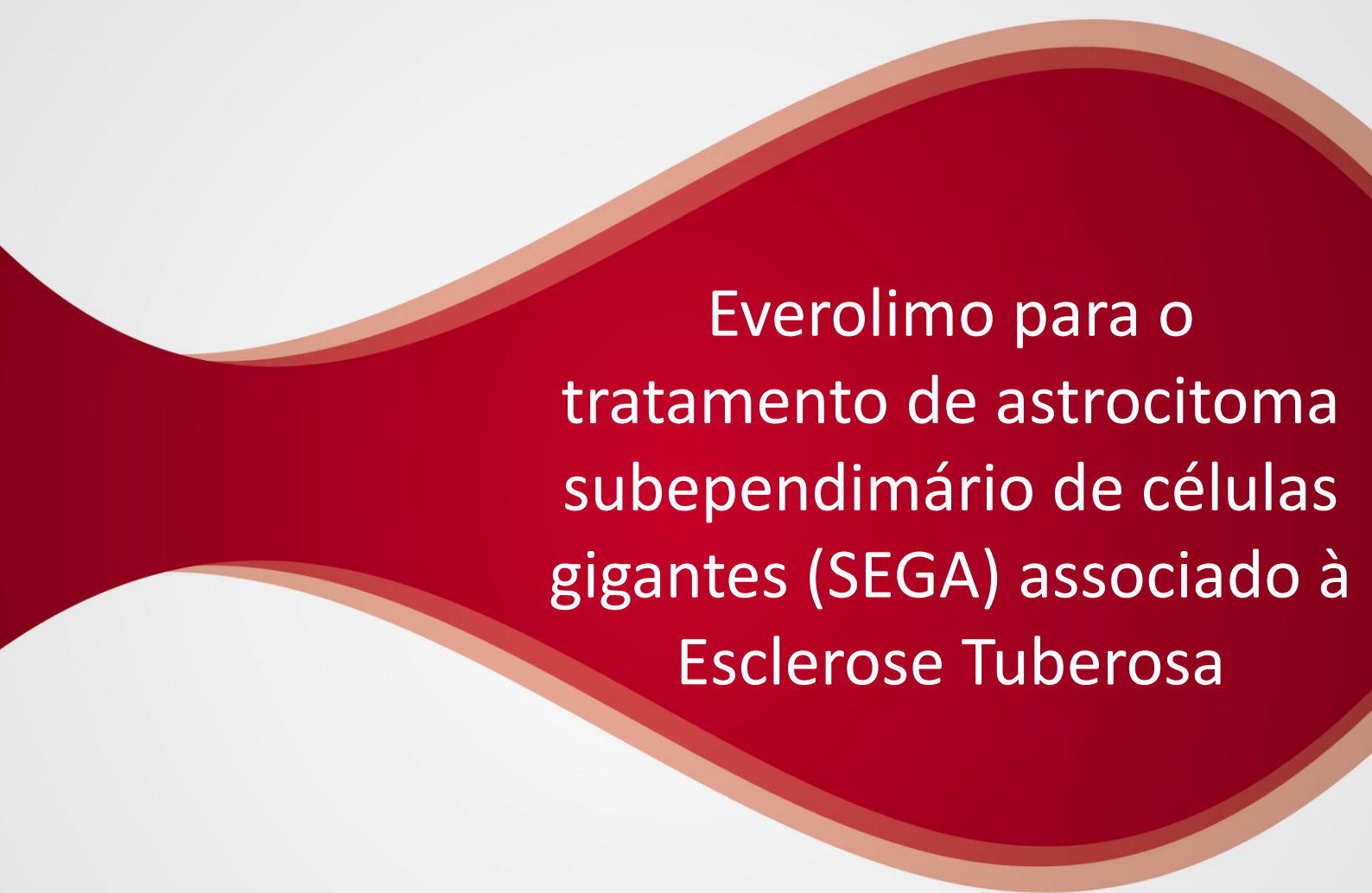


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



Everolimo para o
tratamento de astrocitoma
subependimário de células
gigantes (SEGA) associado à
Esclerose Tuberosa

maio de 2012

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	A DOENÇA	5
2.	A TECNOLOGIA.....	5
3.	ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	7
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	7
3.2	ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	8
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	9
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	10
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	10
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	11
8.	DELIBERAÇÃO FINAL	12
9.	DECISÃO	12
10.	REFERÊNCIAS	13

1. A DOENÇA

O astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) é um tumor cerebral que se desenvolve em 5% a 20% dos pacientes com esclerose tuberosa, predominantemente em crianças e adolescentes^{1,2}. A esclerose tuberosa é uma condição de herança autossômica dominante que causa mutações nos genes TSC1 ou TSC2, levando ao surgimento de hamartomas (tumores benignos) em vários órgãos. A prevalência aproximada da esclerose tuberosa é de aproximadamente 1 em 6.000/10.000 nascidos vivos³. Estima-se que 1 milhão de pessoas no mundo possuam a doença⁴.

A expressão da doença é variável, sendo os três principais sintomas convulsões, retardo mental e acometimentos cutâneos que podem surgir nos primeiros anos de vida. 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. Os SEGAs são tumores glioneuronais originados na zona subventricular perto do forame de Monro, causando hidrocefalia (quanto maior o volume do tumor, maior é o risco de hidrocefalia) e aumento da pressão intracraniana.

Até o momento, não há tratamento de cura para a esclerose tuberosa, sendo indicada a ressecção cirúrgica dos tumores (terapia padrão-ouro) e o tratamento sintomático, como o uso de anticonvulsivantes. 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.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: Everolimo.

Data da solicitação: 11/01/2012.

Nome comercial: Afinitor™.

Fabricante: Novartis Biociencias S.A.

Data de expiração da patente: setembro de 2012.

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de pacientes com carcinoma avançado de células renais cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI, quimioterápicos ou imunoterápicos; tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrointestinal, pulmonar ou pancreática; tratamento de pacientes com astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado à esclerose tuberosa.

Indicação proposta para incorporação: tratamento de pacientes com astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado à esclerose tuberosa.

Posologia / tempo de tratamento: via oral uma vez ao dia. A dose inicial é determinada pela área de superfície corporal (ASC): 2,5mg para os pacientes com $ASC \leq 1,2 \text{ m}^2$; 5mg para os pacientes com ASC de $1,3 \text{ m}^2$ a $2,1 \text{ m}^2$; 7,5mg para os pacientes com $ASC \geq 2,2 \text{ m}^2$. As doses devem ser tituladas para obter concentrações sanguíneas de 5 a 15 ng/mL. Se as concentrações estiverem abaixo de 5 ng/mL, a dose diária pode ser aumentada em 2,5 mg a cada 2 semanas. Foram observadas respostas com baixas concentrações mínimas de 2 ng/mL; desse modo, após a eficácia aceitável ter sido atingida, um aumento adicional da dose pode não ser necessário.

Tempo de tratamento: uso crônico, enquanto o benefício clínico for evidente ou até a ocorrência de toxicidade inaceitável.

Apresentações disponíveis e preço CMED:

APRESENTAÇÃO	PF ICMS 18%
Embalagem com 30 comprimidos de 2,5 mg	R\$ 2.378,13
Embalagem com 30 comprimidos de 5 mg	R\$ 4.756,33

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para incorporação
Embalagem com 30 comprimidos de 2,5 mg	R\$ 1.198,50*
Embalagem com 30 comprimidos de 5 mg	R\$ 2.397,00*

*Preço proposto por 1 mg: R\$ 15,98.

Contraindicações: Afinitor™ não foi estudado em pacientes com SEGA < 3 anos de idade e atualmente seu uso não é recomendado nesta faixa etária.

Eventos adversos: os mais comuns foram: estomatite, erupção cutânea, diarreia, fadiga, infecções, astenia, náusea, edema periférico, perda de apetite, cefaleia,

pneumonite, disgeusia, epistaxe, inflamação da mucosa, perda de peso, vômito, prurido, tosse, dispneia, pele seca, distúrbio ungueal e pirexia. Os mais sérios foram: estomatite, fadiga, diarreia, infecções, pneumonite, embolia pulmonar, diabetes mellitus e insuficiência renal.

Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão: teste de dosagem de everolimo, como parte do monitoramento terapêutico das concentrações sanguíneas do medicamento.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Novartis Biociencias S.A.

3.1. Evidência clínica

O demandante apresentou um estudo fase II, prospectivo, não randomizado, aberto, que incluiu 28 pacientes com SEGA associado à esclerose tuberosa⁶. 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.

O everolimo foi administrado por via oral em uma dose inicial de 3,0mg/m²/dia, uma vez ao dia ou em dias alternados, e subsequentemente titulada até atingir concentrações mínimas no sangue total de 5 a 15 ng/mL, dependendo da tolerância. A fase de tratamento central durou 6 meses e em seguida os pacientes poderiam passar para uma fase de extensão, onde o tratamento continuaria enquanto o benefício terapêutico fosse evidente sem efeito adverso ou risco para o paciente.

O desfecho primário do estudo foi a redução do tamanho do tumor, medido pelo volume do tumor da ressonância magnética.

Resultados após 6 meses de tratamento:

- Redução mediana de 0,80 cm³ (variação: 0,06 a 6,25; p < 0,001) no volume de SEGA primário (avaliação basal = 1,74 cm³, avaliação no sexto mês = 0,93 cm³).
- 21 pacientes (75%) apresentaram redução ≥ 30%.
- 9 pacientes (32%) apresentaram redução ≥ 50%.
- Nos 6 meses de tratamento nenhum paciente desenvolveu agravamento de hidrocefalia ou sintomas atribuíveis a um aumento da pressão

intracraniana como consequência da redução do volume de SEGA. Além disso, nenhum paciente desenvolveu uma nova lesão e nem exigiu ressecção cirúrgica ou outra terapia.

- Apenas 1 paciente preencheu critério predefinido para sucesso do tratamento, definido como redução $\geq 75\%$ no volume, e o tratamento foi interrompido mas foi reiniciado após 4,5 meses, quando o tumor voltou a crescer.

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.

Com relação à segurança, a maioria dos eventos adversos (EA) observados no estudo foi considerada leve (grau 1) ou moderado (grau 2). Não foram relatados óbitos ou EAs levando à descontinuação do tratamento, embora os motivos textuais das descontinuações de 3 pacientes que retiraram o consentimento tenham mencionado possíveis efeitos adversos. Por causa dos EAs, 11 (39,3%) pacientes precisaram reduzir a dose de everolimo e 22 (79%) precisaram interromper momentaneamente o tratamento.

Os EA mais comuns foram estomatite, infecção do trato respiratório alto, sinusite, otite média, febre, dermatite acneiforme, celulite, diarreia, tinea do corpo, gastroenterite, otite externa, acne, tosse, infecção gástrica, hipertrigliceridemia, infecção cutânea e diminuição da contagem de leucócitos. Os eventos considerados sérios (grau 3) foram alguns casos de estomatite, sinusite, diminuição de leucócitos, pneumonia, infecção dentária e bronquite viral.

3.2. Estudos de Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-consequência (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, em separado. A escolha por este tipo de análise não foi justificada pela empresa em relação à questão de pesquisa abordada.

A população-alvo do estudo foi de pacientes com SEGA associado à esclerose tuberosa maiores de 3 anos de idade. As intervenções comparadas foram: i) ressecção cirúrgica do tumor; e ii) tratamento com everolimo.

A perspectiva adotada foi a do SUS, mas também foi realizada análise na perspectiva da sociedade, incluindo o custo indireto de epilepsia para o Brasil.

O horizonte temporal de análise foi de 2 anos, com base na duração mediana da terapia no momento de corte. Não houve aplicação de taxa de desconto em função do curto horizonte temporal.

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.

A partir da comparação de custos, o demandante considerou que se fosse adotado o limiar de custo-efetividade proposto pela OMS, de 3 X PIB/capita (R\$ 57.048 em 2010), o everolimo para SEGA associado à esclerose tuberosa seria custo-efetivo.

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.

Desta forma, não seria possível concluir se everolimo seria custo-efetivo ou não no tratamento de SEGA associado à esclerose tuberosa.

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.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados

(ECR), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram Medline (via PubMed)⁷, The Cochrane Library (via Bireme)⁸ e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*)⁹. Os termos utilizados na busca foram “tuberous sclerose”, “subependymal giant-cell astrocytomas”, “everolimus”. Foram considerados os estudos publicados até o dia 15/02/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

O único estudo atualmente publicado e considerado elegível, que avaliou a eficácia e a segurança do everolimo para o tratamento de SEGA associado à esclerose tuberosa, foi o mesmo apresentado pelo demandante e encontra-se descrito no item **3.1 Evidência Clínica**.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Na análise de impacto orçamentário, o demandante estima que 304 pacientes adeririam ao tratamento com everolimo no primeiro ano e que, no segundo ano, 565 pacientes estariam fazendo uso do medicamento. Assim, segundo o demandante, o custo anual do tratamento por paciente seria de R\$ 29.163,50 e o impacto orçamentário estimado para o SUS seria de R\$ 16.467.375 ao ano.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 3ª reunião ordinária do plenário do dia 05/04/2012 apreciaram a proposta de incorporação do everolimo para o tratamento de SEGA.

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 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 conseqüente 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.

Uma situação clínica plausível, e que também não foi objeto do estudo, seria a indicação do tratamento medicamentoso paliativo, para os pacientes com doença

irressecável (menor parte, em geral após múltiplas cirurgias anteriores), e o tratamento de manutenção, pós-operatório, com intuito de retardar a recidiva.

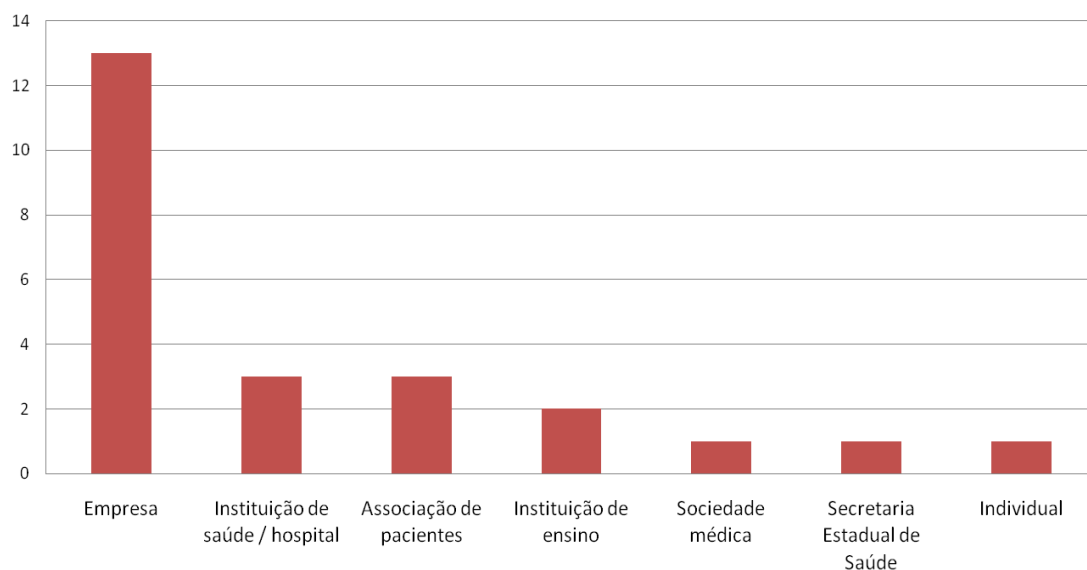
Estudos clínicos prospectivos deveriam ser realizados com o objetivo de avaliar o benefício do tratamento medicamentoso em evitar ou adiar a ressecção cirúrgica, em diminuir os sintomas clínicos e avaliar se o tratamento poderia tornar ressecável os casos nos quais a cirurgia não é possível inicialmente. 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).

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.

7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 16/04/2012 ao dia 25/04/2012. Foram enviadas 22 contribuições, sendo um número maior de contribuições da empresa demandante, conforme gráfico abaixo:

22 Contribuições na Consulta Pública – Não incorporação do Everolimo para o tratamento do SEGA



As contribuições perpassaram, em síntese, os seguintes temas: descrição sobre o uso do medicamento por especialista na prática clínica; a apresentação de nova

evidência clínica e questionamento sobre os estudos econômicos. Em relação ao uso na prática clínica não foi apresentada nenhuma evidência sobre essa prática. Sobre a nova evidência científica, o estudo fase III (Exist-1), justificada como complementar ao ensaio clínico apresentado inicialmente (fase II), a Secretaria-Executiva realizou nova busca e não encontrou o estudo publicado, apenas identificou apresentações em congresso, não se caracterizando, assim, nova evidência que possa ser utilizada para a análise do processo.

Em relação ao questionamento dos estudos econômicos, a empresa apresentou análise de custo-consequência e este tipo de estudo se caracteriza pela apresentação dos custos e vários desfechos, ficando a cargo dos gestores a escolha do desfecho mais apropriado, no entanto o estudo que consta no processo somente apresentou os resultados relacionados aos custos e o cálculo do custo incremental, não se configurando uma relação de custo-efetividade incremental.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 4ª reunião ordinária do plenário do dia 10/05/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação por não recomendar a incorporação do medicamento everolimo para o tratamento de Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes (SEGA) associado à Esclerose Tuberosa.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 01/2012.

9. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 26, DE 13 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento everolimo para o tratamento do Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes (SEGA) associado à Esclerose Tuberosa no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar no SUS o medicamento everolimo para o tratamento do Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes (SEGA) associado à Esclerose Tuberosa.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 179, de 14 de setembro de 2012, pág. 73.

10. REFERÊNCIAS

1. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6:15-23
2. Adriaensen MEAPM, Schaefer-Prokop CM, Stijnen T et al. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur J Neurol.* 2009;16:691-6.
3. Krueger DA, Franz DN. Current management of tuberous sclerosis complex. *Pediatr Drugs.* 2008;10:299-313.
4. Tuberous Sclerosis Alliance. What is TSC? Disponível em <<http://www.tsalliance.org/pages.aspx?content=2>> acesso em: 29/02/2012.
5. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2004;63:1457-61.
6. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *NEJM.* 2010;363 (19):1801-11.
7. THE COCHRANE LIBRARY. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>> Acessado em 15/02/2012.
8. MEDLINE, via *Pubmed*. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>> Acessado em 15/02/2012.
9. CENTER FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>> Acessado em 15/02/2012.