Nota Técnica 262962

Data de conclusão: 18/09/2024 08:22:07

Paciente

Idade: 80 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santana do Livramento/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 262962

CID: F06.7 - Transtorno cognitivo leve

Diagnóstico: Transtorno cognitivo leve.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: lecanemabe

Via de administração: SC

Posologia: lecanemabe - 600 mg a cada 15 dias por um ano.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não informado

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: lecanemabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Inibidores da acetilcolinesterase para o tratamento da DA leve a moderada (donepezila, galantamina, rivastigmina) e antagonista do receptor de NMDA (memantina) para uso associado aos inibidores de acetilcolinesterase no tratamento da DA moderada e em monoterapia para os casos graves [8].

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: lecanemabe

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: lecanemabe

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: lecanemabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O lecanemabe é um medicamento desenvolvido para tratar o Alzheimer. Trata-se de um anticorpo monoclonal que se conecta à proteína ?-amiloide. Ao se conectar a essa proteína, o lecanemabe ajuda a removê-la, com o objetivo de retardar o avanço da doença e melhorar a memória e o raciocínio dos pacientes [6].
O Clarity AD foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos com extensão aberta (OLE). Um estudo com grupos paralelos com extensão aberta começa comparando diferentes tratamentos de forma controlada e cega. Depois, oferece o tratamento ativo a todos os participantes, permitindo observações adicionais em um ambiente menos restrito. O estudo incluiu participantes com doença de Alzheimer em estágio inicial, entre 50 e 90 anos, para avaliar o uso de lecanemabe no tratamento da doença [6]. Os participantes elegíveis foram designados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber lecanemabe intravenoso (10 mg por quilograma a cada 2 semanas, n=898) ou placebo (n=897). O desfecho primário de eficácia foi a alteração na pontuação da Classificação Clínica de Demência (CDR-SB) em relação ao valor basal aos 18 meses. As pontuações totais variam de 0 a 18, com uma pontuação de 0,5 a 6 indicando doença de Alzheimer precoce.
A pontuação média do CDR-SB no início do estudo foi de aproximadamente 3,2 em ambos os grupos de lecanemabe e placebo. A alteração média ajustada em relação ao valor basal aos 18 meses na pontuação CDR foi de 1,21 no grupo lecanemabe e 1,66 no grupo placebo (diferença, -0,45; intervalo de confiança [IC] de 95%, -0,67 a -0,23; P<0,001). O resultado do uso de lecanemabe foi um declínio moderadamente menor nas medidas de cognição e função do que o placebo aos 18 meses, mas foi associado a mais eventos adversos, principalmente relacionados à infusão. É importante destacar que o desfecho avaliado no estudo é um desfecho substitutivo e com impacto clínico incerto, e portanto é frágil assumir que representa algum impacto na qualidade de vida dos pacientes [6].
Os resultados de segurança mostram aumento de uma condição denominada ARIA - presença de pequenos focos de edema ou hemorragia nas imagens do cérebro dos participantes - bem como nas reações à infusão naqueles que receberam lecanemabe em relação àqueles que receberam placebo. Dada a gravidade do quadro, a presença de 10 ou mais áreas de ARIA exigem a interrupção do tratamento, já que configuram-se como fatores de risco para o acidente vascular cerebral (AVC) [10].
É digno de nota que 24 mortes foram registradas ao longo do estudo, incluindo 3 devido a hemorragia intracerebral, 1 no grupo placebo e 2 no grupo lecanemabe. Segundo os autores, o aumento de casos de ARIA-E (ARIA manifestada por edema) pode estar relacionado a como o medicamento age no corpo. Eles relatam que, ao remover a proteína amilóide acumulada nas paredes dos vasos sanguíneos do cérebro, o lecanemabe pode causar mudanças nesses vasos, levando a uma inflamação ou alterações temporárias na circulação do sangue. Essas mudanças podem explicar o inchaço/edema e hemorragia cerebral que ocorre em alguns pacientes durante o tratamento [10], o que aumenta o risco basal de morte.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
lecanemabee	200 MG/ 2ML	72	R$ 3.815,55	R$ 274.680,00

* Orçamento anexo ao processo (Evento 2, ORÇAM3, Página 1).
Por tratar-se de uma tecnologia não registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o lecanemabe não pode ser comercializada no Brasil e tampouco está sujeita à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Na?o existe, portanto, base oficial em que seja possi?vel estimar seu custo. Tampouco foram recuperadas compras governamentais para o item em busca realizada no Banco de Preços em Saúde.
Sendo assim, a tabela acima considera o orçamento juntado pela parte autora aos autos processuais, bem como a posologia prescrita (10 mg/Kg) e o peso do paciente (60 Kg), resultando em cerca de 600 mg por infusão quinzenal. Conforme demonstrado, o custo necessário para um ano de tratamento foi estimado em aproximadamente 275 mil reais. Cabe destacar que este seria o custo mínimo, já que considerou-se que a posologia manter-se-á mesma pelo período calculado e que não foram adicionadas as taxas alfandegárias e demais despesas de importação ao valor apresentado.
Dada a inexistência de registro, a tecnologia pleiteada demandará importação de algum dos países onde a mesma detenha registro e, portanto, direito de comércio nacional. O lecanemabe encontra-se registrado junto às agências sanitárias americana - FDA (do inglês, Food and Drug Administration) [11] e britânica - MHRA (do inglês, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) [12]. A agência europeia - EMA (do inglês, European Medicines Agency) negou o pedido de registro do lecanemabe; a decisão foi publicada em 26 de julho de 2024, e justificada pela não demonstração de benefício clínico com o uso da tecnologia [13]. O comitê europeu sustenta que os benefícios não se sobrepõem ao risco com o uso da tecnologia, corroborado pelos achados do estudo de segurança atualizados de fase 3 do lecanemabe [10] .

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Discreta redução do escore CDR-SB em 18 meses com relação ao placebo; a relação entre a redução do CDR-SB (desfecho substituto) observada nos estudos que avaliaram o lecanemabe e a melhora na cognição dos pacientes (impacto clínico) não foi estabelecida; ainda é incerto o impacto do uso do tratamento em médio e longo prazo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: lecanemabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há escassa evidência acerca do uso do lecanemabe no tratamento da doença de Alzheimer. Os dados disponíveis são frágeis e impedem que se façam assunções acerca do impacto da mesma na redução do declínio cognitivo de pacientes com Alzheimer. Além disso, são acentuados os riscos envolvidos com o uso da mesma, haja vista a presença de eventos adversos com potencial letal. Por fim, não existem estudos que tenham comparado o uso do lecanemabe frente às demais terapias disponíveis no sistema público de saúde.
Cabe também salientar que se trata de produto na?o aprovado pela Anvisa, o que implica em informar que seu uso demanda compra por importação e que seus potenciais riscos na?o foram avaliados pelo o?rga?o sanitário brasileiro.
Principalmente considerando a fragilidade da evidência disponível, que impede qualquer estimativa de benefício clínico incremental da terapia pleiteada, e ainda considerando a ausência de registro na Anvisa e o fato de que se trata de produto de alto custo, entendemos

que se impõe o atual parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. David A Wolk, Bradford C Dickerson. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease/print

2. C. Dirk Keene, Thomas J Montine, Lewis H Kuller. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease/print

3. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a communitydwelling Brazilian population. Alzheimer Dis Assoc Disord 2004;18:241-6.

4. Petersen R. Mild cognitive impairment: Prognosis and treatment [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mild-cognitive-impairment-prognosis-and-treatment

5. Petersen R. Mild cognitive impairment: Epidemiology, pathology, and clinical assessment [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mild-cognitive-impairment-epidemiology-pathology-and-clinical-assessment

6. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. lecanemabee in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 5 de janeiro de 2023;388(1):9–21.

7. Burns A, lliffe S. Alzheimer's disease. BMJ 2009;338:b158.

8. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Doença de Alzheimer [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDTDoen%C3%A7a_de_Alzheimer_267_17_final_SEC1207.pdf

9. [Daniel Press, Michael Alexander. Treatment of dementia [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-dementia

10. Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, Giorgi L, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Purcell D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer L. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2024 May 10;16(1):105. doi: 10.1186/s13195-024-01441-8. Erratum in: Alzheimers Res Ther.

2024 Jul 10;16(1):159. doi: 10.1186/s13195-024-01507-7. PMID: 3873

11. FDA. FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval. July 2023. Disponível em https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval

12. MHRA. Lecanemab licensed for adult patients in the early stages of Alzheimer's disease. Agosto 2024. Disponível em https://www.gov.uk/government/news/lecanemab-licensed-for-adult-patients-in-the-early-stages-of-alzheimers-disease

13. EMA. Lecanemab. Agosto 2024. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo de médico neurologista (Evento 1, LAUDO6, Página 1), a parte autora, com 78 anos de idade, foi diagnosticada clínica e laboratorialmente com Doença de Alzheimer e encontra-se em "fase de declínio cognitivo leve, bastante preservado cognitivamente, com dificuldade na memória recente desde 2021". Cabe instar que não são apresentados os resultados dos exames confirmatórios mencionados, tampouco qualquer medida objetiva, como pontuação nas escalas MEEM e CDR, que permitam inferir sobre o diagnóstico e grau de comprometimento cognitivo apresentado pela parte. O médico assistente relata que a parte autora encontra-se em uso dos tratamentos disponíveis - sem citar quais, em quais doses ou há quanto tempo - porém destaca que estes não evitam a progressão da doença. Nesse contexto, foi prescrito uso do lecanemabe com o objetivo de retardar a progressão da doença e evitar evolução para quadro de demência terminal.
A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado por déficits cognitivo, motor e comportamental (tríade neuropsicomotora) que prejudicam as atividades de vida diária, com piora gradual [1,2]. A prevalência da DA aumenta com a idade (raramente ocorre antes dos 60 anos de idade) [3]. Estima-se que acometa 5 a cada 1.000 indivíduos com idade entre 65 e 70 anos e 60 a 80 a cada 1.000 pessoas com 85 anos ou mais [4]. Os fatores de risco estabelecidos para DA são idade e história familiar (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados) [4-6]. A etiologia de DA permanece indefinida, embora seja reconhecido que o acúmulo da proteína ?-amiloide no tecido neuronal tenha alta relevância na patogênese; a superprodução desta proteína é associada ao comprometimento do tecido nervoso, o que leva ao desenvolvimento progressivo dos sintomas [7].
Para o diagnóstico, parte-se da avaliação clínica de quadro de demência, realizado a partir de anamnese com o paciente e também com algum informante que tenha conhecimento da história do paciente. Adicionalmente, são realizadas avaliações cognitivas objetivas, mediante aplicação do MMEEM (Mini-Exame do Estado Mental), que classifica o paciente conforme gravidade e grau de comprometimento cognitivo. De forma sumária, o quadro de demência é diagnosticado quando há presença de sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que limitam a execução das atividades do cotidiano, associado à

identificação de declínio cognitivo em relação aos níveis prévios de funcionamento e desempenho, desde que estes não sejam explicáveis por estado confusional agudo (delirium) ou doença psiquiátrica maior (diagnóstico diferencial) [8].

A base do tratamento da doença de Alzheimer é sintomática: maneja-se distúrbios comportamentais, bem como se orienta mudanças ambientais e medidas de segurança [9]. Para isso, o tratamento deve ser multidisciplinar, podendo incluir atividade física, terapia cognitivo comportamental e mudanças nutricionais. Há, também, alternativas farmacológicas que podem ser utilizadas com objetivo de estabilizar o comprometimento cognitivo e o comportamento, permitindo a realização das atividades da vida diária. Dentre as alternativas citam-se os inibidores da colinesterase (como donepezila, rivastigmina e galantamina) e a memantina, um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) [8].

É importante notar que nem todo declínio cognitivo representa um quadro demencial. Trata-se de um estado intermediário entre a cognição normal e um quadro demencial, embora possa se apresentar como uma manifestação precoce de uma condição neurodegenerativa que eventualmente levará à demência [5]. Não é incomum que se confunda declínio cognitivo leve com doenças psiquiátricas (como episódio depressivo), com eventos adversos de medicamentos (como anticolinérgicos), entre outros. Em pacientes com 65 anos ou mais, que são diagnosticados com declínio cognitivo leve, têm-se o risco de progressão para demência estimado em 10% ao ano e 15% ao longo de dois anos [4]. Como tratamento, recomendam-se medidas não farmacológicas (entre elas, atividade física), já que o uso de tratamento farmacológico é controverso e, portanto, reservado para quadros demenciais.