Nota Técnica 352665

Data de conclusão: 23/05/2025 15:27:28

Paciente

Idade: 5 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Estância Velha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 352665

CID: Q85.1 - Esclerose tuberosa

Diagnóstico: Q85.1 Esclerose tuberosa

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: EVEROLIMO

Via de administração: Everolimo 5mg, contínuo. Tomar 1 comprimido uma vez por dia

Posologia: Everolimo 5mg, contínuo. Tomar 1 comprimido uma vez por dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: EVEROLIMO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento de epilepsia, há múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS (por exemplo, carbamazepina, fenitoi?na, fenobarbital, topiramato e vigabatrina), bem como cirurgia da epilepsia[2]

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EVEROLIMO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EVEROLIMO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EVEROLIMO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O everolimo é um imunossupressor inibidor da mTOR (do inglês, mammalian target of rapamycin) que, diferentemente de outros imunossupressores, inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. Após penetrar na célula, se liga a outra proteína (FKBP12 – FK binding protein), formando um complexo fármaco-proteína que inibe uma proteína citoplasmática mTOR envolvida na via de sinalização intracelular que coordena processos de crescimento, metabolismo, proliferação celular, autofagia e angiogênese. A inibição da mTOR promove a redução da síntese de proteínas, bloqueando a proliferação e diferenciação após a ativação celular [3], e tem demonstrado eficácia na redução de convulsões associadas ao complexo da ET [4].
Um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, (EXIST-3)[5], incluiu pacientes com idade entre 2 e 65 anos em 99 centros de 25 países com complexo de esclerose tuberosa e convulsões resistentes ao tratamento (?16 em uma fase inicial de 8 semanas) recebendo um a três medicamentos antiepilépticos concomitantes. A randomização foi estrati?cada por subgrupo etário (<6 anos, 6 a <12 anos, 12 a <18 anos e ?18 anos). Após a fase inicial de 8 semanas, seguiu-se uma fase central de 18 semanas. A dose inicial de everolimus considerou a idade, área de superfície corporal e uso concomitante de indutores do citocromo 3A4/glicoproteína P. Foram realizados ajustes de dose para atingir a concentração mínima alvo durante as primeiras 6 semanas da fase principal e conforme necessário durante o período de manutenção subsequente de 12 semanas. Os pacientes ou seus cuidadores registraram eventos em um diário de convulsões durante todo o período. O objetivo primário foi a alteração em relação ao valor basal na frequência de convulsões durante o período de manutenção, definida como taxa de resposta (a proporção de pacientes que alcançam redução ?50% na frequência de crises) e a mediana da redução percentual na frequência das crises, em todos os pacientes randomizados. Trezentos e sessenta e seis pacientes foram incluídos, sendo que 119 receberam placebo, 117 everolimus de baixa exposição e 130 everolimus de alta exposição. A taxa de resposta foi de 15,1% com placebo (IC 95% 9,2–22,8; 18 pacientes) em comparação com 28,2% para everolimo de baixa exposição (IC 95% 20,3–37,3; 33 pacientes; p=0,0077) e 40,0% para everolimus de alta exposição (IC 95% 31,5–49,0; 52 pacientes; p<0,0001). A redução percentual média na frequência de convulsões foi de 14,9% (IC 95% 0,1–21,7) com placebo versus 29,3% com everolimus de baixa exposição (IC 95% 18,8–41,9; p=0,0028) e 39,6% com everolimus de alta exposição (IC 95% 35,0–48,7; p<0·0001). Eventos adversos de grau 3 (graves) ou 4 (que ocasionaram risco à vida ou limitações) ocorreram em 13 (11%) pacientes no grupo placebo, 21 (18%) no grupo de baixa exposição e 31 (24%) no grupo de alta exposição, sendo que os mais frequentes relatados com everolimus foram neutropenia (dois [2%] pacientes no grupo de baixa grupo de exposição e três [2%] pacientes no grupo de alta exposição), pneumonia (um [1%] paciente e três [2%] pacientes, respectivamente) e menstruação irregular. Eventos adversos levaram à descontinuação do tratamento em dois (2%) pacientes no grupo placebo versus seis (5%) no

grupo de baixa exposição e quatro (3%) no grupo de alta exposição.
Em análise post-hoc da subpopulação pediátrica do estudo EXIST-3[6], a eficácia a longo prazo e dados de segurança do tratamento adjuvante com everolimus para convulsões refratárias ao tratamento associadas a ET foram avaliados. Após a fase central, os pacientes poderiam entrar na fase de extensão para receber everolimus em uma faixa de exposição alvo de 3–15 ng/mL até 48 semanas após o último paciente ter completado a fase central. No subgrupo mais jovem, (<6 anos; n=104), 34 receberam placebo, 33 everolimus de baixa exposição e 37 everolimus de alta exposição; no subgrupo com maior idade (?6 anos a <18 anos; n=195), 62 receberam placebo, 63 everolimo de baixa exposição e 70 everolimus de alta exposição. No final da fase central, a taxa de resposta foi maior nos grupos de tratamento em relação ao placebo tanto no sugrupo com idade < 6 anos (IC 95% 17,6% [6,8–34,5] para placebo vs 30,3% [IC 95% 15,6–48,7; p=0,2245] para everolimus de baixa exposição vs 59,5% [42,1-75,2; p=0·0003] para everolimus de alta exposição), quanto no subgrupo com idade ?6 anos a <18 anos (12,9% [5,7–23,9] vs 27,0% [16,6–39,7; p=0,0491] vs 30,0% [19,6–42,1; p =0·0179]), assim como a mediana da redução da frequência de crises (12,3% [IC 95% ?10,1 a 24,8] vs 29,3% [IC 95% 13,4 a 46,3; p=0,0474] vs 54,7% [43,5 a 73,1; p<0·0001] em pacientes mais jovens; 13,5% [?3,0 a 26,8] vs 31,0% [16,1 a 42,9; p=0·0128] vs 34,8% [26,7 a 41,3; p=0·0006] em pacientes com mais idade). A eficácia persistiu, com redução sustentada das convulsões após 1 ano de tratamento em ambos os subgrupos pediátricos (taxa de resposta 48,9% [IC 95% 38,1–59,8] para o subgrupo mais jovem vs 47,2% [39,3–55,2] para o subgrupo com maior idade; redução percentual mediana na frequência de convulsões 48,4% [IC 95% 34,3–73,6] vs 48,0% [38,2–57,5]). Na data limite da fase de extensão, eventos adversos graus 3 ou 4 foram relatados em 45 (45%) dos pacientes com menor idade (sendo mais frequente pneumonia [n=16]) e 74 (38%) pacientes do subgrupo com maior idade (sendo mais frequente pneumonia [n=8] e estomatite [n=6]). Ocorreram duas mortes, sendo uma por pneumonia, em que se suspeitou estar relacionada ao tratamento e uma morte súbita devido à epilepsia.
Finalmente, uma revisão sistemática (RS) publicada em 2023 [7] avaliou o uso de everolimo como opção terapêutica para epilepsia refratária em crianças com esclerose tuberosa em estudos publicados entre janeiro de 2011 a janeiro de 2021. Seis estudos foram incluídos. Destes, 3 eram estudos prospectivos, abertos, não randomizados com amostra inferior a 20 pacientes [8–10], 2 eram ensaios clínicos randomizados (ECRs) duplos-cegos [6,11] e um estudo consistiu em série de casos [12]. Entre os ECRs, um foi citado acima[6] e o outro consiste em análise de subgrupo contemplando 5 pacientes do estudo EXIST-1[11], que avaliou crianças menores de 3 anos com astrocitoma subependimário de células gigantes e epilepsia resistente associados à ET que receberam everolimo. Entre as conclusões dos autores da RS, os estudos selecionados sugerem efeito bené?co do everolimo no tratamento da epilepsia refratária em crianças com ET, apesar dos efeitos adversos observados.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
EVEROLIMO	5 MG COM CT BL AL/AL X 28	27	R$ 3.998,04	R$ 107.947,08

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 -

Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O medicamento everolimo é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), realizada em março de 2025, selecionou-se alternativa de menor custo. Com estes dados e com os dados informados pelo prescritor, foi construída a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade e de impacto orçamentário acerca do everolimo no tratamento de epilepsia, adequados ao contexto brasileiro, nem em busca específica a agências de saúde internacionais, como National Institute for Health Care and Excellence do governo britânico e a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health do governo canadense.
No Scottish Medicines Consortium, do sistema de saúde escocês, o everolimo é aceito como alternativa no manejo de epilepsia associada à ET [13].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução na frequência de crises epilépticas.

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

Conclusão

Tecnologia: EVEROLIMO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de caso de epilepsia secundária à esclerose tuberosa de difícil manejo, com uso prévio de diversas alternativas farmacológicas e intervenção cirúrgica, sem sucesso. De fato, as opções terapêuticas disponibilizadas pelo SUS parecem ter sido esgotadas.
Em paralelo, as evidências científicas analisadas apontam para benefício do uso de everolimo na redução da frequência das crises epilépticas em crianças com a condição apresentada para o caso em tela. Desta forma, tendo em vista as peculiaridades apresentadas e, principalmente, diante do fato de que parecem ter sido exauridas as alternativas disponíveis pelo SUS, somos favoráveis ao provimento jurisdicional do medicamento everolimo em sua apresentação de menor custo (seja medicamento referência, similar ou genérico.
Reforçamos que a comprovação de efetividade de medicamentos genéricos em relação aos medicamentos referência se dá a partir da realização de testes de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa, provas científicas de que os medicamentos genéricos produzem o mesmo efeito, na mesma concentração e no mesmo tempo, em relação ao medicamento de referência. O resultado de uma grande revisão de 2.070 estudos de bioequivalência reforçou a afirmação de que os genéricos são equivalentes aos seus medicamentos de referência [14], e portanto entendemos que inexiste justificativa para fornecimento de uma apresentação específica. Em caso de suspeita de inefetividade terapêutica do medicamento genérico ou similar, deve ser registrada queixa técnica junto à ANVISA.

Há evidências científicas? Sim

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

CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Stephanie Randle. Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, and diagnosis. Uptodate. 2020.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta no 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-17-de-21-de-junho-de-2018-epilepsia.pdf
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet Lond Engl. 9 de agosto de 2008;372(9637):449–56.
4. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. Ann Neurol. abril de 2008;63(4):444–53.
5. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Lond Engl. 29 de outubro de 2016;388(10056):2153–63.
6. Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. Lancet Child Adolesc Health. julho de 2018;2(7):495–504.
7. Menezes CEG, Santos DLD, Nery ES, Serpa ED, Morais LAS, Dutra LS, et al. Everolimus as a therapeutic option in refractory epilepsy in children with tuberous sclerosis: a systematic review. Arq Neuropsiquiatr. abril de 2023;81(4):392–8.
8. Samueli S, Dressler A, Gröppel G, Scholl T, Feucht M. Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related West syndrome: First results from a single-center prospective observational study. Epilepsia. setembro de 2018;59(9):e142–6.
9. Svarrer EMM, Fischer CM, Frederiksen MG, Born AP, Hoei-Hansen CE. Everolimus as adjunctive treatment in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy in children. Dan Med J. dezembro de 2019;66(12):A5582.
10. Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, Talley CM, Agricola K, Tudor C, et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. Neurology. 6 de dezembro de 2016;87(23):2408–15.
11. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, Jurkiewicz E, Kuczy?ski D, Kmie? T, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. setembro de 2013;17(5):479–85.
12. Wiegand G, May TW, Ostertag P, Boor R, Stephani U, Franz DN. Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: a treatment option? Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. novembro de 2013;17(6):631–8.
13. Scottish Medicines Consortium. June 2018 decisions news release [internet]. [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-update/june-2018-decisions-news-release/
14. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009;43(10):1583–97.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente diagnosticada com esclerose tuberosa. Ecografias realizadas no pré-natal evidenciaram rabdomiomas cardíacos com obstrução parcial da via de saída do ventrículo esquerdo. Aos 2 meses de vida, paciente iniciou com crises epilépticas; ressonância de crânio evidenciou hamartomas subependimários. Foi submetida a cirurgia de controle da epilepsia em julho de 2024, com ressecção de lobo temporal, e vem em uso de levetiracetam, vigabatrina, ácido valproico, canabidiol e lacosamida, sem controle das crises. Neste contexto, pleiteia everolimo, nome comercial Afinitor®. A tutela antecipada foi deferida em agosto/2024; não há informações acerca de uma eventual resposta ao tratamento instituído. Neste contexto, a parte autora pleiteia a continuidade do tratamento.
A esclerose tuberosa (ET) é uma doença genética, autossômica dominante, que acomete 1 a cada 5-10 mil nascidos vivos. Pacientes portadores de ET apresentam variantes patogênicas dos genes TSC1 e/ou TSC2, resultando na superativação da via mTOR e consequente formação de tumores benignos em múltiplos órgãos. Suas manifestações mais comuns incluem tumores cutâneos, presentes em 81-95% dos pacientes, lesões no sistema nervoso central (incluindo hamartomas e tumores de células gigantes subependimárias), manifestações neurológicas (epilepsia, déficit cognitivo, transtorno do espectro autista), linfangioleiomiomatose, tumores cardíacos benignos e manifestações renais [1].
As apresentações comuns de ET na primeira infância incluem epilepsia, máculas hipomelanóticas e detecção de rabdomioma cardíaco[1].
A epilepsia, por sua vez, caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas. A crise epiléptica consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincro?nica. As crises epilépticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epile?pticas focais começam em área localizada do ce?rebro, gerando manifestações cli?nicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em convulsões to?nico-clo?nicas) ou na?o motoras (por exemplo, crises de ause?ncia) com perda de consciência[2].
Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde da Epilepsia, a vigabatrina deve ser considerada o fármaco de primeira escolha em espasmos epilépticos associados à ET. Dependendo do resultado da avaliação pré-cirúrgica, a cirurgia pode ser uma opção para o tratamento da condição[2].