Nota Técnica 353718

Data de conclusão: 26/05/2025 16:42:15

Paciente

Idade: 62 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 353718

CID: G12 - Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas

Diagnóstico: Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas.

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Não

Descrição: fenilbutirato de sódio + ácido tauroursodesoxicólico.

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: fenilbutirato de sódio + ácido tauroursodesoxicólico.

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: o único tratamento modificador do curso da doença é riluzol, e o mesmo está disponível no SUS. Para tratamentos dos sintomas associados o PCDT de ELA prevê diversos fármacos [5], e o PCDT de Espasticidade prevê o uso de toxina botulínica quando necessário [6].

Custo da Tecnologia

Tecnologia: fenilbutirato de sódio + ácido tauroursodesoxicólico.

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: fenilbutirato de sódio + ácido tauroursodesoxicólico.

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento pleiteado é a combinação de tauroursodiol e fenilbutirato de sódio, elaborada com o intuito de diminuir a morte neuronal associada à ELA por meio da redução do estresse no retículo endoplásmico e da disfunção mitocondrial. O fenilbutirato de sódio é um inibidor da histona deacetilase, que atua reduzindo o estresse no retículo endoplásmico, e o tauroursodiol reduz o déficit energético mitocondrial por meio de mecanismos diversos. Ambos atuam em conjunto na redução da morte neuronal [7]. Este medicamento foi aprovada pela FDA em setembro de 2022 para a condição do paciente em tela e não dispõe de aprovação pela ANVISA.

O estudo CENTAUR foi desenvolvido a fim de avaliar a eficácia e segurança do medicamento pleiteado para a condição em tela. Trata-se de ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e multicêntrico [7]. Pacientes com diagnóstico definitivo de ELA com surgimento de sintomas há no máximo 18 meses foram randomizados, em proporção 2:1, para receber dose fixa 3 g de fenilbutirato de sódio e 1 g de taurursodiol, administrada uma vez ao dia pelas primeiras 3 semanas (após este período, duas vezes ao dia) ou placebo. O desfecho primário foi a taxa de declínio no escore na escala da avaliação funcional da ELA revisada (ALSFRS-R) em 24 semanas. Desfechos secundários incluíram tempo para morte, traqueostomia e ventilação permanente.

No total, 137 pacientes foram randomizados, 89 para o grupo intervenção e 48 para o grupo placebo. Dois pacientes do grupo intervenção morreram logo após a randomização e não foram incluídos na análise. Na análise por intention to treat modificada, 69% dos pacientes no grupo terapia e 77% do grupo placebo completaram o ensaio clínico. A taxa média de piora do score ALSFRS-R foi de -1,24 pontos por mês no grupo intervenção e de -1,66 pontos por mês no grupo placebo, com diferença de 0,42 pontos por mês (IC95% 0,03 a 0,81, P=0,03). No sue relatório a FDA apontou que essa análise não levou em consideração os dados dos dois pacientes que morreram após a randomização e realizou uma nova análise para lidar com os dados faltantes, chegando a um P valor sem significância estatística para o desfecho primário (P=0,063) [8].

Não houve diferença entre grupos no desfecho secundário combinado de morte, traqueostomia ou hospitalização (risco relativo 0,53; IC95% 0,27 a 1,05). Eventos adversos foram reportados em 97% dos participantes no grupo intervenção e 96% no grupo placebo, sendo que eventos

gastrointestinais foram reportados com maior frequência no grupo intervenção e eventos adversos respiratórios graves foram reportados mais frequentemente no grupo placebo. Apesar da ausência de diferença nas taxas de eventos adversos, 19% dos participantes do grupo intervenção descontinuaram o estudo por este motivo, em comparação com 8% dos participantes do grupo placebo.
Em estudo de extensão aberto, CENTAUR-OLE, foram avaliados desfechos a longo prazo (35 meses após randomização) nos pacientes que concluíram o estudo CENTAUR [9], sendo incluídos 90 pacientes (56 no grupo intervenção e 34 no grupo placebo). A sobrevida média foi de 25 meses (IC95% 19 a 33,6 meses) no grupo intervenção e 18,5 meses (IC95% 13,5 a 23,2 meses) no grupo placebo, com uma diferença média de 6,5 meses, e o risco de morte foi 44% menor no grupo originalmente randomizado para intervenção (risco relativo 0,56; IC95% 0,24 a 0,92, P=0,023). Estes dados devem ser vistos com cautela, uma vez que se trata de estudo de extensão, com perda significativa de pacientes da amostra inicial e análises que não são a análise primária do estudo. Como os próprios autores pontuam no estudo, os dados relacionados a mortalidade foram incompletos por perda de seguimento, o que pode enviesar a análise de mortalidade.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Fenilbutirato de sódio	em pó	90g	R$ 2.250,00	R$ 4.500,00
Tauroursodiol 500mg	–	30 cápsulas	R$ 280,00	R$ 1.120,00
Total				R$ 5.560,00
Total (para um ano de tratamento)				R$ 66.720,00

Por se tratar de medicamento sem aprovação da ANVISA, a mesma não consta na tabela CMED. A tabela acima foi elaborada com base nos orçamentos fornecidos para importação pela parte autora, estimando o custo de um ano de tratamento.
Não foi encontrada avaliação de custo-efetividade adequada ao contexto brasileiro. Agências internacionais, como a National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, e a Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) também não realizaram avaliações para esta tecnologia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução marginal na taxa de declínio na escala da avaliação funcional da ELA revisada e possível redução no risco de morte em 35 meses.

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

Conclusão

Tecnologia: fenilbutirato de sódio + ácido tauroursodesoxicólico.

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de medicamento avaliada por único ensaio clínico randomizado que apresentou redução marginal na taxa de declínio na escala de avaliação funcional da ELA. Além disso, em análise realizada pela FDA, o medicamento não apresentou resposta estatisticamente significativa neste desfecho. Em análise posterior, pacientes que receberam o medicamento apresentaram menor risco de morte. No entanto, ressalta-se que o estudo incluiu apenas pacientes com diagnóstico precoce de ELA (nos últimos 18 meses) e que houve o dobro de desistências do ensaio clínico relacionadas a eventos adversos no grupo intervenção (19% contra 8% no grupo placebo).
Por fim, trata-se de medicação de alto custo, não aprovada pela ANVISA, com custo-efetividade desconhecida para a condição em tela no contexto nacional.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Lauren B Elman, Leo McCluskey. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease. In UpToDate, available at www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease

2. Nestor Galvez-Jimenez. Symptom-based management of amyotrophic lateral sclerosis. In UpToDate, available at https://www.uptodate.com/contents/symptom-based-management-of-amyotrophic-lateral-sclerosis

3. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med. 1994 Mar 3;330(9):585-91. doi: 10.1056/NEJM199403033300901. PMID: 8302340.

4. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet. 1996 May 25;347(9013):1425-31. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91680-3. PMID: 8676624.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. Brasília, Ministério da Saúde, 2021. http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20210713_Publicacao_ELA.pdf

6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Espasticidade. Novembro/2016. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_Espasticidade_CP_42_2016.pdf

7. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson T, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Dickson SP, Ellison N, Hall M, Hendrix K, Kittle G, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):919-930. doi: 10.1056/NEJMoa1916945. PMID: 32877582; PMCID: PMC9134321.

8. Center for Drug Evaluation and Research. Summary review - application number: 216660Orig1s000 Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/216660Orig1s000SumR.pdf

9. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Macklin EA, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson TD, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Hall M, Kittle G, Eydinov M, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, St Pierre ME, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Yu ZF, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2021 Jan;63(1):31-39. doi: 10.1002/mus.27091. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33063909; PMCID: PMC7820979.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 59 anos, portador de esclerose lateral amiotrófica (CID-10 GI2.2) com perda progressiva de força e atrofia em 4 membros, acarretando em limitação motora importante. Fez uso de riluzol e teve progressão de doença em vigência deste medicamento. Neste contexto, pleiteia o uso de fenilbutirato de sódio + ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA, tauroursodiol ou taurursodiol). Em laudo médico, consta que o medicamento está aprovada pela agência americana Food and Drugs Administration (FDA), mas não está aprovada pela Anvisa.
A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, atualmente incurável, que causa fraqueza muscular, incapacidade e, eventualmente, morte. O termo "esclerose lateral amiotrófica" é derivado da combinação do achado do exame clínico de amiotrofia com o achado patológico de esclerose lateral. Embora já tenha sido presumido ser um distúrbio motor puro, hoje se entende que há também degeneração de outras regiões do cérebro, como neurônios corticais frontais e temporais. A ELA é a forma mais comum de doença do neurônio motor e inclui patologias dos neurônios motores superiores e inferiores [1].

A manifestação clínica inicial da ELA pode ocorrer em qualquer segmento do corpo, sendo a fraqueza assimétrica dos membros a apresentação mais comum (80%). O curso progressivo da ELA pode eventualmente produzir um ou ambos os aspectos da doença com risco de vida: insuficiência respiratória neuromuscular e disfagia. A maioria dos pacientes com ELA morre dentro de três a cinco anos após o diagnóstico. No entanto, uma sobrevida mais longa não é rara; aproximadamente 30% dos pacientes com ELA estão vivos cinco anos após o diagnóstico, e 10% a 20% sobrevivem por mais de 10 anos [2]. Os fatores associados a um aumento de sobrevida sem insuficiência respiratória incluem idade mais jovem no início dos sintomas, maior atraso do início dos sintomas até o diagnóstico, maior pontuação na escala de classificação funcional da ELA, maior capacidade vital forçada na apresentação, e início dos sintomas nos membros em vez de sintomas bulbares [1].

O riluzol é o único medicamento conhecido a ter algum impacto na sobrevivência na ELA, com evidências advindas de dois ensaios clínicos randomizados [3,4]. O restante do tratamento se baseia no apoio sintomático, incluindo cuidado multidisciplinar, com atenção especial ao manejo das funções respiratória e alimentar. Pode haver espasticidade muscular, levando a desconforto para o paciente e impacto na coordenação motora. Nesses casos, um medicamento anti-espasticidade oral (por exemplo, baclofeno, tizanidina) é indicado como uma opção sintomática de primeira linha. Injeções de neurotoxina botulínica podem ser úteis quando a terapia oral não é eficaz ou bem tolerada [2]. Dados preliminares sugerem que os canabinóides podem ter efeitos modestos na espasticidade e na dor, embora sejam necessários mais estudos para entender se os efeitos são clinicamente significativos [2].