

NOTA TÉCNICA Nº 1826/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5016909-74.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 16/08/2022
- 1.5. Data da Resposta: 23/08/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/11/1972 – 49 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Esclerose Lateral Amiotrófica – CID G12.2

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

- **O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor?** Resposta: Não
 - **Há quanto tempo o medicamento passou a fazer parte da terapêutica da doença em questão e com que resultados?** Resposta: Desde 2020.
- **Trata-se de medicamento experimental?** Resposta: Sim
- **O medicamento tem registro na Anvisa?** Resposta: Não
 - **Houve pedido de registro não apreciado? Se sim, desde quando pende de apreciação? Houve recusa de registro pela Anvisa?** Resposta: Não.
- **O medicamento requerido está incorporado ao SUS?** Resposta: Não
 - **Se negativa a resposta, esclarecer se houve proposta de incorporação (não acatada) ou de não-incorporação?** Resposta: Não.
- **A associação dos medicamentos em tela foi analisada pela Conitec e recomendada a incorporação? Houve a incorporação?** Resposta: Não.
- **Há estudos que confrontem a eficácia da dupla associação? Quais os resultados? O SUS oferece alternativa de tratamento? Qual?** Resposta: Sim, mostram uma tendência favorável em relação a capacidade vital e o declínio da força muscular mas não houve alteração em tempo até a morte. A análise dos resultados de longo prazo (até 35 meses) mostrou que aqueles originalmente randomizados para fenilbutirato de sódio apresentaram menor risco de traqueostomia/ventilação assistida permanente. O tratamento para a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) começa com um medicamento chamado riluzol, que é distribuído gratuitamente

por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). O riluzol reduz a velocidade de progressão da doença e prolonga a vida do paciente.

- **Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde do autor em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?**

Resposta: O riluzol oferecido pelo SUS é geralmente bem tolerado e apresenta como efeitos adversos mais significativos os gastrointestinais e hepáticos. A neutropenia é extremamente rara. Os efeitos adversos mais comuns são astenia, tontura, distúrbios gastrointestinais e elevações nas atividades das enzimas hepáticas.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento - Fenilbutirato de sódio e Taurursodiol**

4.2. Princípio Ativo: fenilbutirato de sódio e taurursodiol

4.3. Registro na ANVISA: não encontrado

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

- Tratamento medicamentoso: Riluzol
- Tratamento não-medicamentoso: suporte ventilatório (ventilação mecânica não invasiva, ventilação mecânica invasiva, remoção das secreções), suporte nutricional (via alternativa de alimentação: gastrostomia endoscópica percutânea (GEP)), suporte de mobilidade e acessibilidade, suporte multidisciplinar.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A esclerose lateral amiotrófica (ELA), descrita pela primeira vez por Charcot no século XIX, é uma doença neurodegenerativa progressiva que causa fraqueza muscular, incapacidade e, eventualmente, morte, com uma sobrevivência média de três a cinco anos. A marca registrada da ELA é a combinação do envolvimento do neurônio motor superior e do neurônio motor inferior. Os achados de fraqueza, atrofia e fasciculações do neurônio motor inferior são uma consequência direta da desnervação muscular. Os achados do neurônio motor superior de hiperreflexia e espasticidade resultam da degeneração dos tratos corticospinais laterais na medula espinhal. (1)

Uma ampla gama de agentes direcionados a diferentes aspectos da fisiopatologia da ELA está sendo explorada tanto na ELA esporádica quanto na familiar.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

TUDCA (também chamado de taurursodiol) é proposto para aumentar o limiar de apoptose celular, mantendo a integridade mitocondrial através da redução da permeabilidade da membrana.

Em um estudo preliminar de 34 pacientes com ELA recebendo riluzol, o TUDCA foi bem tolerado e 87% dos pacientes tratados apresentaram resposta funcional (pelo menos 15% de melhora no ALSFRS-R) e progressão funcional mais lenta ao longo de seis meses (2).

TUDCA também foi coformulado com fenilbutirato de sódio, um inibidor de histona desacetilase que reduz uma resposta adaptativa ao estresse no retículo endoplasmático.

Em um estudo com 135 pacientes com ELA, aqueles tratados com TUDCA com fenilbutirato de sódio mostraram uma taxa mais lenta de declínio funcional (ALSFRS-R; 0,42 pontos por mês, IC 95% 0,03-0,81) (3). No entanto, em um seguimento de 24 semanas, a alteração da capacidade vital e o declínio da força muscular mostraram apenas uma tendência em direção favorável com o tratamento. Não houve alteração nos biomarcadores séricos ou tempo até a morte. A análise dos resultados de longo prazo (até 35 meses) mostrou que aqueles originalmente randomizados para fenilbutirato de sódio com TUDCA apresentaram menor risco de traqueostomia/ventilação assistida permanente (HR 0,51, IC 95% 0,32-0,84; $p = 0,007$) e maior tempo para primeira internação (HR 0,56, IC 95% 0,34-0,95; $p = 0,03$) [4]. Esta combinação foi condicionalmente aprovada para uso e está comercialmente disponível no Canadá [5]. Um grande estudo confirmatório de fase III com fenilbutirato de sódio combinado com TUDCA (AMX0035) está em andamento nos Estados Unidos e na Europa [6]

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Estudos ainda estão em andamento com a droga solicitada, pois a mesma é experimental.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

(x) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Rowland LP. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. Arch Neurol 2001; 58:512.

2. Elia AE, Lalli S, Monsurrò MR, et al. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2016; 23:45.
3. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383:919.
4. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et al. Effect of sodium phenylbutyrate/taurursodiol on tracheostomy/ventilation-free survival and hospitalisation in amyotrophic lateral sclerosis: long-term results from the CENTAUR trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022.
5. Notice of Compliance with Conditions - Health Canada (Abrioza) <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/notice-compliance/conditions/qualifying-notice-albrioza-253502.html> (Accessed on August 01, 2022).
6. ClinicalTrials.gov. Phase III Trial of AMX0035 for Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment (Phoenix). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05021536> (Accessed on June 14, 2022).

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP