

Alentuzumabe no tratamento da
esclerose múltipla remitente
recorrente após falha terapêutica
com betainterferona ou glatirâmer

Abril/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



APRESENTAÇÃO

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 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 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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA E O FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	17
Figura 2 - FLUXO DE PACIENTES NAS LINHAS DE TRATAMENTO ATUAIS DO pcdt DE ESCLEROSE MÚLTIPLA. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	26
Figura 3 - DINÂMICA DO MARKET-SHARE PROPOSTO PELO DEMANDANTE COM A INCORPORAÇÃO DO ALENTUZUMABE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	27
Figura 4 - RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONDUZIDA PELO DEMANDANTE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	29
Figura 5 - RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA CONDUZIDA PELO DEMANDANTE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – PREÇOS DO MEDICAMENTO ALENTUZUMABE PARA INCORPORAÇÃO NO SUS.	13
Quadro 2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E ALENTUZUMABE OBSERVADOS NO ESTUDO CARE-MS II. REPRODUZIDO A PARTIR DE COLES ET AL, 2012.	21
Quadro 3 - RESULTADOS DE SEGURANÇA DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E ALENTUZUMABE OBSERVADOS NO ESTUDO CARE-MS II. REPRODUZIDO A PARTIR DE COLES ET AL, 2012.	21
Quadro 4 - RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE DE COMPARAÇÃO ENTRE ALENTUZUMABE E OUTROS MEDICAMENTOS ATIVOS INDICADOS APÓS FALHA TERAPÊUTICA COM A PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO DA EMRR. REPRODUZIDO A PARTIR DE TRAMACE ET AL., 2015.	23
Quadro 5 - CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.	23
Quadro 6 - CUSTOS CONSIDERADOS NA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONDUZIDA PELO DEMANDANTE.	25
QUADRO 7 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA.	30
Quadro 8 - TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS: EXTENSÕES DO ESTUDO CARE-MS II. FONTE: CONTRIBUIÇÃO DA EMPRESA SANOFI-GENZYME À CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017.	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL DOS PACIENTES EM USO DE ALENTUZUMABE.	14
Tabela 2 - PERGUNTA ESTRUTURADA APRESENTADA PELO DEMANDANTE (PICO).	16
Tabela 3 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.	34
TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.	35
Tabela 5 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.	37
Tabela 6 - NOVA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A INCORPORAÇÃO DO ALENTUZUMABE PARA PACIENTES FALHADOS AO NATALIZUMABE E MEDIANTE NOVA PROPOSTA DE PREÇO.	40



SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	7
2. CONTEXTO.....	10
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	10
2.2. TRATAMENTO RECOMENDADO	11
2.3. A TECNOLOGIA.....	13
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	15
3.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	15
3.2. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	23
3.3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	25
3.4. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	30
3.5. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	30
3.6. IMPLEMENTAÇÃO	32
3.7. CONSIDERAÇÕES GERAIS	32
4. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	33
5. CONSULTA PÚBLICA	33
5.1. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	34
5.2. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	37
5.3. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	44
6. DELIBERAÇÃO FINAL	44
7. REFERÊNCIAS.....	46



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alentuzumabe 12 mg (Lemtrada®)

Indicação: População com esclerose múltipla remitente-recorrente previamente tratada com acetato de glatirâmer ou betainterferona

Demandante: Genzyme do Brasil Ltda

Contexto: A esclerose múltipla é uma doença neurológica crônica, com acometimento progressivo do Sistema Nervoso Central, causando alterações visuais, fadiga, parestesias, disfunções fonoaudiológicas, problemas de equilíbrio e coordenação. Apresenta prognóstico incapacitante e afeta todos os domínios de qualidade de vida do paciente. Incide usualmente em adultos jovens, especialmente do sexo feminino. A forma remitente recorrente corresponde a cerca de 85% dos casos e é caracterizada pela alternância entre períodos de remissão e recidivas (surto). Estima-se em 35.000 o número de pacientes vivendo com EM no Brasil, sendo grande parte já atendida pelo SUS, por meio de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O PCDT atual inclui como alternativas as betainterferonas, acetato de glatirâmer, natalizumabe e fingolimode. A terapia é iniciada com uma das betainterferonas ou acetato de glatirâmer. Pacientes com falha terapêutica a ambos os tratamentos estariam elegíveis ao fingolimode ou natalizumabe.

Pergunta: O alentuzumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente após falha ao uso de betainterferona e acetato de glatirâmer?

Evidências clínicas: A comparação de eficácia e segurança do alentuzumabe com as terapias na mesma linha de tratamento proposta para incorporação é baseada apenas em estudos de comparação indireta. As comparações diretas disponíveis na literatura comparam alentuzumabe apenas a betainterferona 1a subcutânea de 44 mcg (Rebif®), disponível em primeira linha no protocolo atual. A partir de meta-análise em rede com premissa frequentista, o alentuzumabe apresentou melhor desempenho em relação ao desfecho de progressão da doença em 24 meses comparado ao natalizumabe (45% menor risco), fingolimode (59% menor risco) e dimetil fumarato (56% menor risco). Em relação à frequência de recidivas em 24 meses e tolerabilidade (interrupção do tratamento devido aos eventos adversos), alentuzumabe não apresentou superioridade em relação ao natalizumabe. A confiança nessas estimativas é afetada por um moderado risco de viés devido ao sigilo incerto de alocação e ausência de cegamento dos participantes e avaliadores dos desfechos, além do aspecto indireto. Aponta-se que as comparações indiretas incluíram pacientes com características diferentes da população-



alvo para incorporação, especialmente em relação à exposição prévia a outros medicamentos modificadores da doença e à gravidade no início do tratamento com as terapias avaliadas.

Avaliação econômica: O demandante apresentou estudo de custo-utilidade comparando alentuzumabe ao natalizumabe e fingolimode. Foi construído um modelo de Markov com 10 estados de saúde, representando as pontuações no EDSS, e análise de sensibilidade probabilística. O preço proposto pelo demandante é de R\$ 23.179,57 por dose, com posologia fixa de cinco doses no primeiro ano e três doses nos anos subsequentes, totalizando custo inicial de tratamento de R\$ 185.436,56. Entretanto, resultados não publicados de extensões dos estudos clínicos apontam que em média 25% dos pacientes que iniciaram tratamento com alentuzumabe requereram um terceiro ciclo de tratamento, 10% o quarto ciclo e 3% o quinto ciclo, indicando elevada incerteza quanto ao custo total do tratamento. Considerando as premissas e parâmetros utilizados pelo demandante, a razão de custo-efetividade incremental nos casos base, com 40 anos de acompanhamento, foi estimada em R\$ 67.500 por QALY ganho comparado ao natalizumabe e R\$ 72.300 por QALY ganho comparado ao fingolimode. Resultados das simulações probabilísticas indicaram grande variabilidade nos resultados, variando de um mínimo de R\$ -56.800/QALY a um máximo de R\$ 668.300/QALY com o natalizumabe e mínimo de R\$ 10.100/QALY e máximo de R\$ 33.400.000 comparado ao fingolimode. Aponta-se que a população incluída no modelo pode não refletir as características dos pacientes atendidos pelo SUS e especificamente para a posição requerida para incorporação.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, considerou dados de cobertura dos pacientes a partir do DATASUS e incluiu dados de custos diretos com dose, administração, monitorização e terapias adjuvantes. Considerou-se taxa de evolução para segunda linha de tratamento para a estimativa da população elegível (3,9%) e *market-share* máximo de 30% do alentuzumabe para os novos pacientes (9% no primeiro ano, 15%, 24%, 30% e 30% nos demais). O impacto orçamentário incremental com a incorporação do alentuzumabe seria de R\$ 79,4 milhões em 5 anos, podendo atingir R\$ 158,77 milhões em 5 anos caso o *market-share* alcance 60% da população ou a R\$ 101 milhões em 5 anos se o custo da dose do alentuzumabe chegar a R\$ 27.815,484. Há inconsistências nos dados de custos utilizados pelo demandante, com penalizações não justificadas para os comparadores e ausência do cômputo de custos de monitorização do alentuzumabe. A população atual em tratamento de segunda linha e a projeção futura, especialmente considerando o *market-share* proposto, parece estar subestimada. Deve-se, ainda, avaliar a distribuição de mercado



proposta entre alentuzumabe, natalizumabe e fingolimode, considerando a alteração de posição terapêutica do fingolimode publicada em março de 2017.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram localizados 14 medicamentos em fase clínica 3 ou 4 com potencial para entrada no mercado brasileiro com indicação para esclerose múltipla.

Recomendação inicial da CONITEC: Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 54ª reunião ordinária, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar contrária à incorporação. Considerou-se que ainda há incertezas substanciais em relação à manutenção da eficácia em longo prazo, ao perfil de eventos adversos, a experiência limitada dos profissionais de saúde com o medicamento e fragilidades dos estudos econômicos apresentados. Dessa forma, o conjunto de evidências apresentado não demonstrou que o alentuzumabe seria custo-efetivo para incorporação no sistema de saúde do Brasil.

Consulta pública: Por meio da Consulta Pública nº 20/2017 entre os dias 25/04/2017 e 16/05/2017 foram recebidas 508 contribuições, sendo 55 técnico-científicas e 453 contribuições de experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 59ª reunião do plenário do dia 30/08/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 288/2017. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.



2. CONTEXTO

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, com fundo autoimune, e de etiologia desconhecida. O acometimento progressivo do Sistema Nervoso Central (SNC) tem caráter incapacitante e afeta todos os domínios de qualidade de vida do indivíduo. A manifestação da doença ocorre mais frequentemente em adultos jovens, entre 20 e 40 anos, com predomínio do sexo feminino (2:1) (1,2).

A forma mais comum da doença é a remitente recorrente (EMRR), compreendendo cerca de 85% dos casos de EM. A EMRR é caracterizada pela alternância entre períodos de remissão (doença estável) e recidivas, quando ocorre a exacerbação dos sintomas. Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou parésia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação (3).

As manifestações clínicas iniciais mais comuns se enquadram em distúrbios sensoriais, sendo os mais comuns: parestesias (dormência e formigamento), disestesias (queimação e "alfinetadas e agulhadas"), diplopia, ataxia, vertigem e distúrbios na bexiga (esfíncter urinário) (4–6). É comum a apresentação de uma dormência unilateral, afetando uma perna e, posteriormente, envolvendo a outra perna, pelve, abdômen ou tórax. Os distúrbios sensoriais geralmente desaparecem, mas podem evoluir para dor neuropática crônica (incluindo neuralgia do trigêmeo). Outra manifestação comum é a neurite óptica, com perda completa ou parcial da visão. Da mesma forma, a disfunção da bexiga é uma manifestação comum, resultando em episódios semanais ou mais frequentes de incontinência em um terço dos pacientes (4). São também frequentes problemas sexuais, constipação e fadiga, sendo esta última a deficiência relacionada ao trabalho mais comum na EM (4).

A progressão da doença para a forma secundariamente progressiva (EMSP) é caracterizada pela ausência de períodos de remissão e acúmulo dos danos neurais com o passar do tempo. Durante um período de 10 a 15 anos, aproximadamente 50% dos pacientes com EMRR desenvolvem a forma secundariamente progressiva (EMSP) e, após um período de 25 anos, 89% dos pacientes com EMRR evoluem para a forma EMSP. Uma pequena parcela de pacientes (cerca de 10 a 15%) pode apresentar a forma primariamente progressiva (EMPP), em que a progressão da doença ocorre de forma contínua, sem alternância com períodos de remissão (3).



O diagnóstico é realizado com base na apresentação clínica e alterações identificadas por meio de ressonância magnética nuclear. As características a serem observadas compreendem os critérios de McDonald, amplamente adotados no mundo e também no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para esclerose múltipla do Ministério da Saúde (2,3).

Após o diagnóstico, o nível de incapacidade é classificado de acordo com a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS), utilizada tanto para o estadiamento da doença quanto para a monitorização e acompanhamento do tratamento. A EDSS compreende vinte itens com escores que variam de 0 a 10, com pontuação que aumenta meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. Uma incapacidade discreta é representada por valores de EDSS menores que 3, enquanto valores entre 6 e 8 descrevem pacientes com relevante incapacidade, incluindo o uso de muletas ou cadeiras de rodas (7).

A população mundial vivendo com EM foi estimada em 2,8 milhões de pessoas, com prevalência no Brasil de cerca de 30 mil pacientes (8). A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (Abem) estima em 35 mil o número de brasileiros com EM atualmente (9).

2.2. Tratamento recomendado

O tratamento para esclerose múltipla tem como objetivos a melhora sintomática, a diminuição da frequência e gravidade das recidivas e a redução do número de internações hospitalares (3). No âmbito do SUS, as ações de atenção às pessoas com esclerose múltipla remitente recorrente e secundariamente progressiva têm sido atualizadas a partir da avaliação de novas evidências e registro sanitário de novas opções terapêuticas para essa indicação. Como necessidades terapêuticas ainda não atendidas, destaca-se a ausência de cura para a EM, assim como de tratamento que interrompa completamente ou reverta a progressão da doença ou incapacidade do paciente.

Dentre as opções terapêuticas com potencial modificador da EMRR (com aprovação pela ANVISA), recomendado pelo o PCDT vigente, estão: betainterferonas, acetato de glatirâmer, natalizumabe e fingolimode. Outros medicamentos também fazem parte da linha de cuidado, como a metilprednisolona, recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3-5 dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos. A azatioprina pode ser utilizada em casos de pouca adesão às demais opções, sendo menos eficaz e utilizada em monoterapia.



As betainterferonas e o acetato de glatirâmer representam o tratamento inicial de referência com potencial de redução da taxa de surtos. O próximo medicamento na linha terapêutica é o natalizumabe (300 mg, por via intravenosa, 1 vez ao mês). Sua indicação ocorre, apenas, após falha terapêutica tanto às betainterferonas quanto ao glatirâmer. Dessa forma, se o paciente iniciar o tratamento com glatirâmer e houver falha terapêutica, este deve ser substituído por uma betainterferona. Se esta também falhar, deve-se trocá-la por natalizumabe. Em outro cenário, se o paciente iniciou o tratamento com uma betainterferona e houve falha terapêutica, esta deve ser substituída por glatirâmer. Em caso de nova falha terapêutica, recomenda-se a troca para natalizumabe (3).

O medicamento fingolimode (0,5 mg, por via oral, uma vez ao dia) também poderá ser indicado para pacientes com EMRR que tenham apresentado recidivas incapacitantes na vigência de uso de betainterferonas ou glatirâmer e que tenham contra-indicação ao uso de natalizumabe (3).

A falha terapêutica, determinante para a troca entre os medicamentos, é definida no PCDT como *“dois ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significativas, pouco responsivas à pulsoterapia) ou evolução do EDSS em 1 ponto, ou progressão significativa de lesões em atividade da doença”*. Também é considerado critério para a interrupção do tratamento o surgimento de efeitos adversos intoleráveis, após considerar todas as medidas para sua atenuação (3).

De acordo com o demandante, a inconveniência pela frequência posológica e a via de administração dos medicamentos atualmente comercializados levariam ao comprometimento da adesão ao tratamento e conseqüente perda de eficácia. Assim, seria necessário um tratamento que proporcionasse condições para melhorar a adesão do paciente, como ausência de eventos adversos de difícil gerenciamento, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva, e esquema posológico mais favorável do que injeções diárias ou semanais (10).

Em 2017 a CONITEC já recomendou duas alterações ao esquema terapêutico atual. Em fevereiro recomendou-se a incorporação do fingolimode, logo após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer, considerando critérios de atividade da doença. Em março, a teriflunomida recebeu recomendação favorável, com nicho de inserção a ser definido conforme atualização do PCDT. A presente avaliação está sendo conduzida de forma concomitante ao pedido de incorporação do fumarato de dimetila após falha terapêutica à primeira linha de tratamento.



2.3.A tecnologia

O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal, tendo como alvo a proteína CD52. A interação do alentuzumabe com a proteína CD52 provoca uma redução de linfócitos periféricos em resposta à atividade celular citotóxica gerada pela presença do anticorpo, que promove citólise e indução de apoptose (10). Alentuzumabe provocaria a depleção e repopulação de linfócitos, levando a mudanças adaptativas na imunidade de forma duradoura (11). Os mecanismos de atuação do alentuzumabe na EM ainda estão sob investigação (12).

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Alentuzumabe

Nome comercial: Lemtrada®

Fabricante: Sanofi-Genzyme

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento de pacientes com as formas recorrentes de esclerose múltipla para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência das exacerbações clínicas (13).

Indicação proposta pelo demandante: População com esclerose múltipla remitente-recorrente previamente tratada com acetato de glatirâmer ou betainterferona para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência de exacerbações clínicas (10).

Posologia e Forma de Administração: administração em ciclos, de maneira intravenosa (IV) em uma dose de 12 mg/dia por 5 dias consecutivos (dose total de 60mg), seguidos de uma segunda administração, após 12 meses, por mais 3 dias (dose total de 36mg) (10). A duração de cada infusão é de aproximadamente 4 horas. Se a infusão não for bem tolerada, a sua duração pode ser estendida. Para uma minoria dos pacientes, ciclos de retratamento são necessários para a manutenção dos resultados (13).

Patente: a patente do método de tratamento utilizado pelo alentuzumabe foi depositado no INPI. Se concedida, será válida até 2027 (10).

Preço proposto para incorporação:

QUADRO 1 – PREÇOS DO MEDICAMENTO ALENTUZUMABE PARA INCORPORAÇÃO NO SUS.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%)**	Preço praticado em compras públicas (DLOG)***
Frasco-ampola 1,2 mL (10 mg/mL)	R\$ 23.179,57	R\$ 25.969,38	R\$ 25.656,50

*Preço apresentado pelo demandante.



**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 13/03/2017.

***Banco de Preços em Saúde (BPS), acessado em 13/03/2017. Registro de compras realizadas entre 13/09/2015 e 13/03/2017. Aquisição pelo Departamento de Logística em Saúde de 11 unidades no período, todas de mesmo valor.

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade tipo 1 conhecida ou reações anafiláticas à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (13).

Advertências e Precauções: O tratamento com alentuzumabe pode resultar na formação de autoanticorpos e no aumento do risco de condições mediadas por autoimunidade, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) (eventos graves em 1% dos pacientes em estudos clínicos), distúrbios da tireóide (36% dos pacientes em estudos clínicos) ou, raramente, nefropatias (por exemplo, doença antimembrana basal glomerular) (0,3% dos pacientes em estudos clínicos). O risco potencial associado com o retratamento com alentuzumabe, após a ocorrência de PTI e nefropatias, é desconhecido. Infecções graves ocorreram em 2,7% dos pacientes tratados com alentuzumabe, incluindo apendicite, gastroenterite, pneumonia, herpes zoster e infecção dentária. As pacientes em idade reprodutiva devem usar contracepção adequada durante o tratamento e por quatro meses depois de um ciclo de tratamento com alentuzumabe (categoria C de risco na gravidez) (13).

Aproximadamente 85% dos pacientes recebendo alentuzumabe apresentaram resultado positivo para anticorpos antialentuzumabe durante estudo clínico, embora sem associação aparente com redução da eficácia, variação na farmacodinâmica ou ocorrência de reações adversas, incluindo reações associadas à infusão (13).

Os exames laboratoriais de acompanhamento dos pacientes em início e durante o tratamento com alentuzumabe estão descritos na Tabela 1.

TABELA 1 - ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL DOS PACIENTES EM USO DE ALENTUZUMABE.

Acompanhamento laboratorial	Periodicidade	Investigação
Hemograma completo com contagem diferencial	Antes do início do tratamento e em intervalos mensais até 48 meses após a última infusão.	Citopenias; Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)
Creatinina sérica e exame de urina com contagem de células	Antes do início do tratamento e em intervalos mensais até 48 meses após a última infusão.	Nefropatias
Testes de função da tireoide, tais como níveis do hormônio estimulante da tireóide (TSH)	Antes do início do tratamento e a cada três meses depois disso, até 48 meses após a última infusão.	Distúrbios da tireóide



Reações associadas à infusão: cefaleia, erupção cutânea, febre, náusea, urticária, prurido, insônia, calafrios, ruborização, fadiga, dispnéia, disgeusia, desconforto no peito, erupção cutânea generalizada, taquicardia, bradicardia, dispepsia, vertigem e dor. Reações graves foram relatadas em 3% dos pacientes dos estudos clínicos, incluindo casos de febre, urticária, fibrilação atrial, náusea, desconforto no peito e hipotensão. Além disso, anafilaxia foi relatada raramente (13).

É recomendável que os pacientes sejam pré-medicados com corticosteroides imediatamente antes do início da infusão com alentuzumabe e durante os três primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento para melhorar os efeitos das reações da infusão. O pré-tratamento com antihistamínicos e/ou antipiréticos antes da administração do alentuzumabe também pode ser considerado. Tratamento profilático por via oral para infecção por herpes deve ser administrado em todos os pacientes, iniciando no primeiro dia de cada ciclo de tratamento e continuando por, no mínimo, um mês depois do tratamento com alentuzumabe (13).

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Sanofi-Genzyme

Data da solicitação: 19/12/2016

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Sanofi-Genzyme sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do alentuzumabe para a população com esclerose múltipla remitente-recorrente previamente tratada com acetato de glatirâmer e betainterferona, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

3.1. Evidência Clínica

O demandante conduziu uma revisão de literatura em busca de estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas de estudos clínicos com ou sem meta-análise com o objetivo de avaliar se o alentuzumabe é mais eficaz e tão seguro quanto betainterferona 1a, betainterferona 1b, fumarato de dimetila, fingolimode, acetato de glatirâmer e natalizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente. A pergunta de



pesquisa para busca e seleção de evidências foi estruturada conforme apresentado na Tabela 2.

TABELA 2 - PERGUNTA ESTRUTURADA APRESENTADA PELO DEMANDANTE (PICO).

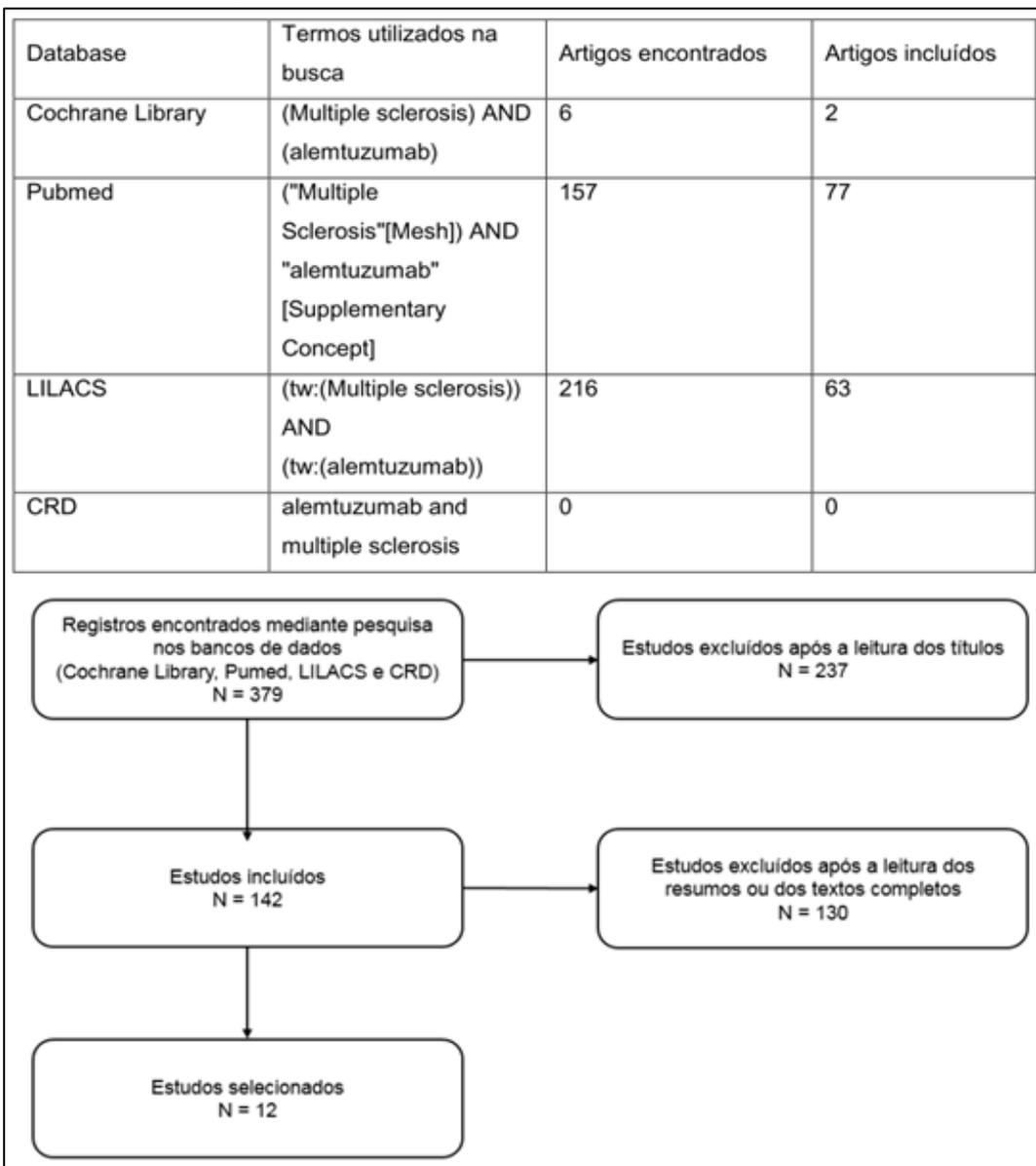
População	pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente
Intervenção (tecnologia)	alentuzumabe
Comparação	tratamentos indicados para pacientes com EMRR
Desfechos (Outcomes)	taxa anual de surtos; acúmulo sustentado da incapacidade; nível de acometimento baseado na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (<i>Expanded Disability Status Scale</i> - EDSS); número de participantes com aumento ou novas lesões hiperintensas em T2 avaliadas por meio de ressonância magnética; pacientes com eventos adversos graves; e pacientes que encerraram o tratamento devido aos eventos adversos.
Tipo de estudo	estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas de estudos clínicos com ou sem meta-análise

FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.

A busca na literatura científica foi conduzida em 04 de outubro de 2016 nas bases de dados Medline (via Pubmed), Biblioteca Cochrane, LILACS (via BVS) e no repositório do Centre for Reviews and Dissemination (CRD). As estratégias de busca foram construídas a partir dos termos: “*alemtuzumab*” e “*multiple sclerosis*”. Foram considerados critérios de exclusão: estudos farmacoeconômicos; estudos que não relatassem resultados para o alentuzumabe; idioma outro que não português, inglês ou espanhol; doses de alentuzumabe diferentes das estabelecidas em bula; estudos que não relatassem resultados do alentuzumabe versus comparadores descritos na pergunta “PICO”; e estudos apresentando protocolo de estudo clínico sem resultados. O demandante incluiu também, manualmente, onze trabalhos apresentados em congressos relevantes para a doença. As estratégias de busca e o fluxograma de seleção dos estudos apresentados pelo demandante estão reproduzidos na Figura 1.



FIGURA 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA E O FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE.
FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.



Apesar de o fluxograma informar a seleção de 12 estudos, constam no dossiê apenas 4 revisões sistemáticas (14)(15)(16)(17) e 3 ensaios clínicos randomizados (18)(19)(11). Os demais estudos apresentados não se enquadram nos critérios de elegibilidade definidos pelo demandante. Os estudos incluídos pelo demandante não foram avaliados sistematicamente quanto ao risco de viés.

A Secretaria-Executiva da CONITEC reproduziu a busca apresentada pelo demandante, não tendo localizado novos estudos publicados após a submissão. No repositório do CRD foram identificados 8 estudos, sendo 4 duplicados com a Biblioteca Cochrane e 4 estudos de ATS, a serem apresentados na seção “**Avaliação por outras agências de**”.



Estudos primários com alentuzumabe para EM compreendem apenas comparações contra betainterferona 1a SC 44 mcg. A revisão sistemática de Riera e colaboradores (2016) apresenta a sumarização desses resultados (estudos CAMMS223, CARE-MS I e CARE-MS II) (17). Os estudos CAMMS223 (18) e CARE-MS I (19) incluíram apenas pacientes com diagnóstico recente e grau de incapacidade leve, para os quais a betainterferona ou alentuzumabe foram o primeiro tratamento para EM recebido pelos participantes. O estudo CARE-MS II apresenta perfil de participantes mais semelhante à população-alvo da presente proposta de incorporação e, portanto, será detalhado na análise. De forma complementar, também serão apresentados os resultados obtidos por Tramace e colaboradores (2015) a partir de comparação indireta (meta-análise em rede em estatística frequentista) (15).

Dentre os estudos incluídos pelo demandante, a meta-análise de comparação indireta conduzida por Fogarty e colaboradores (2016) (16) apresentou os resultados apenas em comparação ao placebo e não entre os medicamentos ativos. Dessa forma, ele não será incluído nesta análise. Também não será considerado o estudo de Zintzaras e colaboradores (2012) (14) devido a publicação posterior de estudos de comparação direta incluindo alentuzumabe. Também não serão considerados nesta análise estudos não publicados (resumos de congresso).

- Estudo CARE-MS II (11)

A eficácia e segurança do alentuzumabe (12mg e 24mg) foram comparadas à betainterferona 1a SC (Rebif®) (até 44mcg, três vezes por semana) em pacientes adultos com EM remitente recorrente em um estudo multicêntrico (incluindo 23 países) e randomizado, com recrutamento entre 2007 e 2009 e tempo de seguimento de até 24 meses. Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado (critério diagnóstico de McDonald, versão 2005) há no máximo 10 anos e que tenham apresentado pelo menos um surto durante utilização de betainterferona ou glatirâmer depois de pelo menos 6 meses de tratamento; pontuação até 5,0 no EDSS (incapacidade moderada); e presença de lesões identificadas em ressonância magnética de acordo com protocolo pré-definido. Os critérios de exclusão abrangeram: formas progressivas de esclerose múltipla, uso prévio de medicamento citotóxico, tratamento nos últimos 6 meses com natalizumabe, metotrexato, azatioprina ou ciclosporina, e histórico de autoimunidade clinicamente significativa além da EM.

A alocação randômica foi determinada por sistema interativo de voz, na proporção 2:2:1 para alentuzumabe 12mg, alentuzumabe 24mg e betainterferona 1a SC. A administração



de ambos os tratamentos foi conduzida de acordo com o preconizado em bula. Em 2008 decidiu-se pela descontinuidade do recrutamento de pacientes para o braço alentuzumabe 24mg, de forma a acelerar o recrutamento dos demais grupos. Os autores alegaram não haver relação com resultados de eficácia e segurança. Os resultados de segurança para alentuzumabe foram considerados para as duas doses. Nesse momento também foi iniciada a administração de aciclovir 200mg duas vezes ao dia durante a infusão de alentuzumabe como profilaxia contra infecção pelo vírus herpes simplex.

A comparação entre alentuzumabe e betainterferona foi feita sem mascaramento para pacientes. Os avaliadores dos desfechos de progressão da incapacidade e confirmação dos surtos foram mascarados para o tratamento. As avaliações de incapacidade pelo EDSS poderiam ser conduzidas por avaliador não mascarado. Ambos os grupos receberam metilprednisolona intravenosa 1g/dia por 3 dias consecutivos no mês 0 e mês 12. Anti-histamínicos e antipiréticos também foram permitidos.

Para o cálculo estatístico do tamanho da amostra, considerou-se que 573 pacientes, alocados na proporção 2:1, teriam poder mínimo de 80% para identificar um efeito de 50% no tratamento com alentuzumabe em termos de tempo para manutenção da incapacidade, com significância de 5% e atrito de 10%. Esse tamanho de amostra também seria suficiente para identificar efeito de 40% no tratamento em relação à taxa de surto, com poder mínimo de 95%, assumindo um efeito esperado da betainterferona de 20% no desfecho de incapacidade e 68% de surtos em dois anos.

Foi considerado como surto o surgimento ou piora de sintoma neurológico, atribuível à EM, com duração de pelo menos 48 horas, sem febre, após pelo menos 30 dias de estabilidade clínica com mudança objetiva em avaliação neurológica. Redução sustentada de incapacidade foi definida como diminuição de pelo menos 1 ponto no EDSS em relação ao baseline por mais de 6 meses para pacientes com pontuação inicial de EDSS de pelo menos 2,0 no baseline. Foi considerado livre de atividade clínica da doença o paciente com ausência de surtos, de acumulação sustentada de incapacidade e de novas lesões neurológicas. Nos desfechos de segurança, os pacientes foram acompanhados por questionário (especialmente para identificação de púrpura trombocitopênica idiopática e nefropatias), hemograma, creatinina e urinalise mensalmente, e de função tireoidiana a cada 3 meses. Reações associadas à infusão foram consideradas como qualquer evento adverso iniciado durante as 24 horas após a infusão com alentuzumabe.



Foram randomizados 840 pacientes; 557 deles completaram o estudo no tratamento determinado (33,7% de perda de seguimento): 231 randomizados para IFNB 1a, 158 completaram (32% de perda); 436 randomizados para alentuzumabe 12 mg, 299 completaram (31,4% de perda); e 173 randomizados para alentuzumabe 24 mg, 158 completaram (8,7% de perda). Foram excluídos da análise os pacientes que, apesar de randomizados, não chegaram a receber nenhuma intervenção.

O perfil dos pacientes que receberam alguma intervenção foi: idade média de 35 anos, 2/3 de mulheres, brancos, com média na pontuação pelo EDSS de 2,7 pontos, sendo 65% com incapacidade leve (EDSS menor que 3), com tempo de tratamento prévio com medicamento para EM variando de 4 a 131 meses. As características iniciais não diferiram entre os grupos. Entretanto, cabe destacar que todos os pacientes que receberam IFNB 1a já eram falhados com uma ou mais betainterferona previamente. Menos de 5% dos pacientes incluídos já haviam recebido tratamento com natalizumabe e nenhum havia sido tratado com fingolimode. Não houve mascaramento na avaliação do EDSS em 12 pacientes.

Após 24 meses, pacientes que receberam alentuzumabe 12mg apresentaram melhores resultados quando comparados ao grupo IFNB 1a em todos os desfechos de eficácia avaliados (Quadro 2). Os pacientes apresentaram menor frequência de surtos (50% menor), com maior proporção de pacientes livres de surtos no período (65,4% *versus* 46,7%); menor progressão da incapacidade (42% menor), incluindo melhora no EDSS em relação ao baseline; e 3 vezes mais pacientes foram considerados livres de doença no período.

Em relação ao perfil de segurança, 92% dos pacientes que receberam alentuzumabe apresentaram reações associadas à infusão, sendo as mais comuns: dor de cabeça, *rash*, náusea e febre. Dezesete (0,3%) pacientes apresentaram reações graves à infusão do alentuzumabe. Mais pacientes no grupo IFNB 1a apresentou evento adverso que provocou interrupção do tratamento (7,4% *versus* 3,3%) (Quadro 3). Foram relatadas duas mortes no grupo alentuzumabe, não associadas ao medicamento (acidente automotivo e pneumonia aspirativa). Infecções foram mais frequentes nos grupos alentuzumabe (78% *versus* 66%), sendo as mais comuns: nasofaringite, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, herpes, sinusite e influenza. Infecções sérias foram relatadas somente nos grupos que receberam alentuzumabe, incluindo pneumonia, gastroenterite e apendicite. Alterações tireoidianas também foram mais frequentes nos grupos que receberam alentuzumabe (qualquer evento e graves), assim como alterações no sistema circulatório e linfático, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática.



QUADRO 2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E ALENTUZUMBADE OBSERVADOS NO ESTUDO CARE-MS II. REPRODUZIDO A PARTIR DE COLES ET AL, 2012.

	IFNB-1a (n=202)	Alentuzumabe 12 mg (n=426)
Surto		
<i>Taxa anualizada de surto (IC 95%)</i>	0,52 (0,41 – 0,66)	0,26 (0,21 – 0,33)
<i>Razão de taxa (IC 95%)</i>		0,51 (0,39 – 0,65)
<i>Valor de p</i>		<0,0001
<i>Redução de risco</i>		49,4%
<i>Pacientes livres de surtos (IC 95%)</i>	46,7% (39,5 – 53,5)	65,4% (60,7 – 69,7)
Incapacidade sustentada		
<i>Nº de pacientes</i>	40 (20%)	54 (13%)
<i>Hazard ratio (IC 95%)</i>		0,58 (0,38 – 0,87)
<i>Redução de risco</i>		42%
<i>Valor de p</i>		0,0084
Mudança no ESSS		
<i>Mudança média (IC 95%)</i>	0,24 (0,07 – 0,41)	-0,17 (-0,29 a -0,05)
<i>Valor de p</i>		<0,0001
Sobrevida livre de doença*		
<i>Nº de pacientes</i>	25 (12,4%)	127 (29,8%)
<i>Odds ratio (IC 95%)</i>		3,01 (1,88 - 4,8)
<i>Valor de p</i>		<0,0001

*Ausência de atividade e clínica e radiológica.

QUADRO 3 - RESULTADOS DE SEGURANÇA DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E ALENTUZUMBADE OBSERVADOS NO ESTUDO CARE-MS II. REPRODUZIDO A PARTIR DE COLES ET AL, 2012.

	IFNB-1a (n=202)	Alentuzumabe 12 ou 24 mg (n=596)
Eventos adversos		
<i>EA relacionados a interrupção do tratamento</i>	15 (7,4%)	20 (3,3%)
<i>EA graves: morte</i>	0	2 (0,3%)
Infecções		
<i>Qualquer evento</i>	134 (66%)	468 (78%)
<i>Infecções graves</i>	3 (1,5%)	22 (3,7%)
Alterações tireoidianas		
<i>Qualquer evento</i>	10 (5%)	100 (16,8%)
<i>Alterações graves</i>	0	4 (0,7%)
Alterações no sistema circulatório e linfático		
<i>Alterações graves*</i>	0	8 (1,3%)

*Inclui púrpura trombocitopênica idiopática.

De acordo com os autores, a presença e concentração de anticorpos anti-alentuzumabe não influenciaram os desfechos de eficácia e segurança, assim como a depleção e repopulação de linfócitos. Também se afirmou que as reações associadas à infusão foram revertidas com a administração de metilprednisolona, antipiréticos e anti-histamínicos.



O risco de viés geral do estudo, avaliado por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane, versão 2.0, para estudos com randomização individual e grupos paralelos (20), foi classificado como de baixo risco de viés. Importa destacar que a fabricante do alentuzumabe esteve envolvida em todo o processo de desenvolvimento e redação do estudo, incluindo análise e interpretação de dados e decisão pela submissão do manuscrito para publicação.

Os pacientes incluídos no estudo não foram avaliados especificamente quanto ao grau de atividade da doença.

- Tramace e col., 2015 (15).

A revisão sistemática da Colaboração Cochrane foi produzida a partir de um amplo processo de busca nas bases de dados CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, Clinicaltrials.gov, *WHO trials registry* e *US Food and Drug Administration (FDA)* até setembro de 2014. A seleção dos estudos foi conduzida de forma sistemática, pareada e independente. Ao final, foram incluídos 39 ensaios clínicos randomizados completos, o que permitiu a comparação entre 15 tratamentos disponíveis mundialmente para esclerose múltipla em uma meta-análise em rede: betainterferona 1a e 1b, glatiramer, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alentuzumabe, interferon beta 1a peguado, daclizumabe, lacnimode, azatioprina e imunoglobulinas.

As estimativas de risco relativo em relação aos desfechos de eficácia (frequência de recidivas e progressão da doença) e tolerabilidade (interrupção do tratamento devido aos eventos adversos) foram obtidas com modelo de efeitos randômicos em perspectiva frequentista, assumindo heterogeneidade similar entre as comparações.

Os resultados do alentuzumabe em comparação aos medicamentos ativos indicados após falha terapêutica de primeira linha de tratamento do PCDT atual para EM estão transcritas no Quadro 4, com desfechos aferidos após 24 semanas de tratamento. Incluíram-se também as comparações ao medicamento dimetil fumarato.

Cabe destacar que o efeito de cada intervenção foi considerado para análise independente da dose utilizada no estudo primário e que a inclusão dos estudos, assim como as análises estatísticas, foram realizadas para todos os perfis de participantes disponíveis, independente da gravidade da doença, grau de atividade e tratamento anterior com algum dos medicamentos disponíveis (pacientes virgens de tratamento ou já falhados).



QUADRO 4 - RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE DE COMPARAÇÃO ENTRE ALENTUZUMABE E OUTROS MEDICAMENTOS ATIVOS INDICADOS APÓS FALHA TERAPÊUTICA COM A PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO DA EMRR. REPRODUZIDO A PARTIR DE TRAMACE ET AL., 2015.

	Recidivas (RR, IC 95%)	Progressão (RR, IC 95%)	Tolerabilidade (RR, IC 95%)
24 meses			
Natalizumabe	0,83 (0,64 – 1,07)	0,55 (0,36 – 0,84)	0,47 (0,18 – 1,21)
Fingolimode	0,64 (0,52 – 0,79)	0,41 (0,28 – 0,59)	0,43 (0,18 – 0,99)
Dimetil fumarato	0,52 (0,42 – 0,64)	0,44 (0,31 – 0,63)	0,58 (0,26 – 1,30)

De acordo com os resultados da comparação indireta, alentuzumabe apresentou superioridade com significância estatística em relação ao fingolimode em todos os desfechos avaliados. Em comparação ao natalizumabe, demonstrou superioridade apenas em relação à progressão da incapacidade, sem diferença de efeitos em relação a recidivas e tolerabilidade. Alentuzumabe também demonstrou superioridade em relação ao dimetil fumarato em ambos os desfechos de eficácia, sem diferença evidente em relação à tolerabilidade.

A avaliação da qualidade do corpo de evidência da eficácia do alentuzumabe foi conduzida pelos autores da revisão sistemática por meio do sistema GRADE. A confiança na estimativa de efeito para o desfecho de frequência de recidivas foi classificada como moderada devido ao sigilo de alocação incerto e ausência de mascaramento dos pacientes e avaliadores dos desfechos. No desfecho de progressão da doença, o resultado foi classificado como de baixa qualidade, pois, além das limitações já mencionadas, a avaliação da progressão na maioria dos estudos foi conduzida por desfecho substituto (escala de incapacidade).

3.2. Avaliação econômica

O demandante apresentou um estudo de custo-utilidade para a avaliação do uso do alentuzumabe para pacientes com EMRR previamente tratados com betainterferona ou glatirâmer, comparando-o ao fingolimode e ao natalizumabe. As características principais do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no Quadro 5.

Apesar de ter sido incluída a população com a forma secundariamente progressiva da esclerose múltipla no modelo, ela não será considerada na análise por não ser objeto da solicitação de incorporação.

QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade
2. Tecnologia/intervenção	Alentuzumabe 12 mg



3. Comparador	Fingolimode 0,5mg e natalizumabe 300mg
4. População-alvo	Pacientes com EMRR previamente tratados com betainterferona ou glatirâmer
5. Desfecho	Custo por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY)
6. Horizonte temporal	40 anos
7. Duração de cada ciclo	12 meses
8. Taxa de desconto	5% para custos e efetividade
9. Perspectiva	SUS
10. Modelo	Modelo de Markov (coorte de 1000 pacientes)
11. Tipos de custos	Diretos (aquisição e administração dos medicamentos, monitorização, terapias adjuvantes, custo por EDSS, surtos e eventos adversos)
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Alentuzumabe: 5 doses no 1º ano e 3 nos anos subsequentes; fingolimode: 365 comprimidos; natalizumabe: 12 infusões.
13. Busca por evidência	Não especificada.
14. Origem dos dados econômicos	Transparência pública, SIGTAP
15. Origem dos dados de efetividade	Tramacere e col., 2015.
16. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 67.500 por QALY ganho comparado ao natalizumabe e R\$ 72.3000 por QALY ganho comparado ao fingolimode.
17. Análise de sensibilidade	Probabilística, com mil simulações (distribuição gama para custos, beta para probabilidades e lognormal para as demais)
18. Resultado das análises de sensibilidade	Comparado ao natalizumabe: média R\$ 53.423,79 ± 44.432,58; mínimo R\$ -56.791,75; máximo R\$ 668.262,07; IC 95% 50.669,88 - 56.177,70. Comparado ao fingolimode: média R\$ 96.619,88 ± 1.054.314,82; mínimo R\$ 10.149,34; máximo R\$ 33.393.187,95; IC 95% 31.273,97 - 161.965,79.

Fonte: SANOFI-GENZYME, 2016.

As características basais da população incluem frequência de 72,7% de mulheres e idade média de 41 anos, de acordo com os dados do DATASUS. Os demais parâmetros do modelo foram extraídos de publicações internacionais, não ajustados ou confrontados com dados de vida real da população brasileira com EMRR. Esses parâmetros incluem a distribuição dos pacientes nos estágios de incapacidade da doença, frequência de surtos, frequência e tempo médio de hospitalizações e qualidade de vida. Para essas informações, assim como para os dados de custos e utilização de recursos, sugere-se a publicação de Da Silva e colaboradores (2016)(21). Sugere-se, ainda, a diminuição do horizonte temporal da análise para 30 anos, assim como foi aplicado na publicação base referenciada (22).



3.3. Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário considerando a incorporação do alentuzumabe no SUS para pacientes com EMRR previamente tratados com betainterferona ou acetato de glatirâmer. Foram considerados apenas custos diretos (dose, administração, monitorização e terapias adjuvantes), em uma perspectiva de 5 anos, sem taxa de desconto. Não foram considerados os custos com eventos adversos.

Os custos considerados na estimativa do demandante estão reproduzidos no Quadro 6. Aponta-se que não há menção no PCDT de necessidade de realização de ressonância magnética para a monitorização do tratamento com o natalizumabe, o que imputou custo adicional de R\$ 1.612,50 em 5 anos por paciente em uso do natalizumabe na estimativa apresentada. Adicionalmente, de acordo com a bula do alentuzumabe, deve-se ainda considerar exames tireoidianos e de creatinina sérica na monitorização do tratamento, custos estes não incluídos nesta estimativa. O custo da dose do fingolimode também deve ser atualizado de acordo com a última licitação realizada pelo Ministério da Saúde, que passou a ser de R\$ 54,30.

QUADRO 6 - CUSTOS CONSIDERADOS NA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONDUZIDA PELO DEMANDANTE.

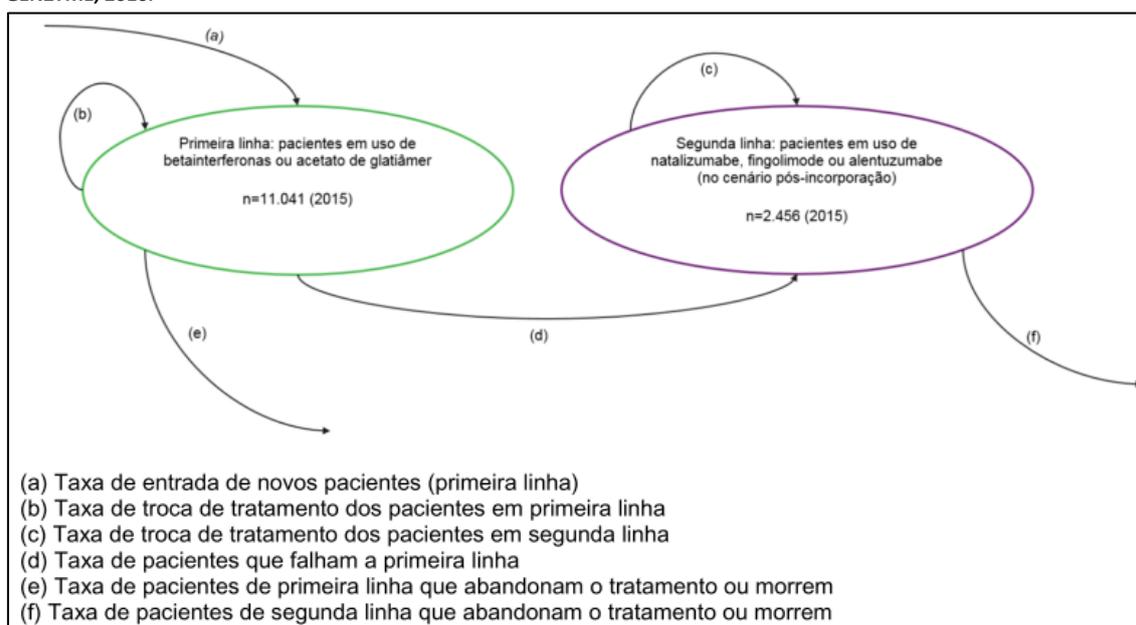
	Alentuzumabe	Natalizumabe	Fingolimode
Custo por dose	R\$ 23.179,57	R\$ 2.186,39	R\$ 65,42
Custo de administração por dose	R\$ 17,71	R\$ 17,71	0
Custo de terapias adjuvantes (metilprednisolona e aciclovir)	R\$ 237,35	0	0
Custo de monitorização - 1º ano			
Hemograma completo (R\$ 4,11)	12 (R\$ 49,32)	12 (R\$ 49,32)	1 (R\$ 4,11)
Consulta com clínico geral (atenção especializada) (R\$ 10,00)	12 (R\$ 120,00)	12 (R\$ 120,00)	1 (R\$ 10,00)
Exames de função hepática (R\$ 9,81)	12 (R\$ 117,72)	0	1 (R\$ 9,81)
Exame de urina (R\$ 3,70)	12 (R\$ 44,40)	0	0
Eletrocardiograma (R\$ 5,15)	0	0	1 (R\$ 5,15)
Ressonância magnética (R\$ 268,75)	0	2 (R\$ 537,50)	0
Custo de monitorização - Anos seguintes			
Hemograma completo (R\$ 4,11)	12 (R\$ 49,32)	12 (R\$ 49,32)	0
Consulta com clínico geral (atenção especializada) (R\$ 10,00)	12 (R\$ 120,00)	12 (R\$ 120,00)	0
Exames de função hepática (R\$ 9,81)	12 (R\$ 117,72)	0	0
Exame de urina (R\$ 3,70)	12 (R\$ 44,40)	0	0
Eletrocardiograma (R\$ 5,15)	0	0	0
Ressonância magnética (R\$ 268,75)	0	1 (R\$ 268,75)	0



TOTAL 1º ANO	R\$ 116.555,18	R\$ 27.156,00	R\$ 23.907,37
TOTAL ANOS SEGUINTE	R\$ 70.160,63	R\$ 26.887,25	R\$ 23.878,30

Para a determinação da população alvo, consideraram-se os pacientes que utilizaram os medicamentos betainterferona, glatirâmer, fingolimode ou natalizumabe pelo SUS, de acordo com quantitativo disponível no DATASUS para o ano de 2015 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). A taxa de pacientes que falharam na primeira linha de tratamento foi definida pelo demandante considerando a proporção de pacientes que utilizaram pelo menos uma dose das opções terapêuticas de primeira linha e que posteriormente receberam doses de opções terapêuticas para segunda linha de tratamento durante o ano de 2015, o que corresponderia a 3,9%.

FIGURA 2 - FLUXO DE PACIENTES NAS LINHAS DE TRATAMENTO ATUAIS DO PCDT DE ESCLEROSE MÚLTIPLA. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.



Aponta-se que de acordo com a planilha apresentada pelo demandante haveria 2.128 pacientes em segunda linha de tratamento pelo SUS em 2017, chegando a 2.458 em 2021. Entretanto, em setembro de 2016 já havia 3.029 pacientes em tratamento de segunda linha, sendo 1.573 utilizando natalizumabe e 1.456 o fingolimode. Também considerando os dados do DATASUS, entre setembro de 2015 e setembro de 2016 houve aumento de 25% no número de pacientes em segunda linha de tratamento da EMRR.

O demandante considerou que o alentuzumabe disputaria o *market-share* dos novos pacientes de segunda linha e daqueles em troca de terapia após uso de natalizumabe ou



fingolimode. Considerou-se, ainda, que o pico de absorção do alentuzumabe seria de 30% dessa população, que seria atingido em 4 anos (9% no primeiro ano, 15%, 24%, 30% e 30% nos demais). Destes, 70% seriam dos pacientes que iriam para o natalizumabe e 30% que iriam para o fingolimode. A dinâmica de *market-share* proposta pelo demandante, assim como o quantitativo de pacientes correspondente, está reproduzida na Figura 3.

FIGURA 3 - DINÂMICA DO MARKET-SHARE PROPOSTO PELO DEMANDANTE COM A INCORPORAÇÃO DO ALENTUZUMABE.
FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.



Apesar de considerar um *market-share* máximo de 30%, esse valor incidiria apenas sobre os novos tratamentos. Considerando a população total em segunda linha, os valores reais seriam a cada ano: 1,8% no primeiro ano; 4,7%; 8,1%; 11,4% e 13,1%. Em março de 2017 houve a alteração da posição do fingolimode, com aprovação para pacientes falhados à primeira linha de tratamento, independente da elegibilidade de utilização do natalizumabe. Diante dessa nova configuração entre os medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com EMRR após falha com betainterferonas e glatirâmer, e ainda considerando os mecanismos de atuação, perfil de utilização, eficácia e eventos adversos, o alentuzumabe posiciona-se como alternativa ao natalizumabe de forma mais adequada que ao fingolimode. Dessa forma, deve-se avaliar a escolha do comparador e *market-share*.



A partir das premissas adotadas pelo demandante, o impacto orçamentário incremental com a incorporação do alentuzumabe seria de **R\$ 79,4 milhões em 5 anos**. Os gráficos com os valores anuais estão reproduzidos na Figura 4. Caso o impacto fosse recalculado considerando apenas o natalizumabe como comparador e o *market-share* de até 30% sobre essa população, o impacto orçamentário incremental chegaria a **R\$ 125 milhões em 5 anos**, incluindo apenas custos com a aquisição dos medicamentos, de acordo com estimativa conduzida pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

O demandante também conduziu análise de sensibilidade univariada incluindo variações em termos de população, taxa de troca de medicamentos e custos. Os parâmetros de custo foram variados em $\pm 20\%$. Os resultados, apresentados na

Figura 5, indicam que o *market-share* e o preço do alentuzumabe são os parâmetros que mais afetam o modelo, podendo chegar a **R\$ 158,77 milhões em 5 anos** caso o *market-share* alcance 60% da população de segunda linha ou a **R\$ 101 milhões em 5 anos** se o custo da dose do alentuzumabe chegar a **R\$ 27.815,484**.

Ressalta-se, sobretudo, a necessidade de ajustes na estimativa de impacto orçamentário, tanto em relação a população total, quanto ao comparador escolhido e aos custos diretos totais a serem incluídos no modelo.



FIGURA 4 - RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONDUZIDA PELO DEMANDANTE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.

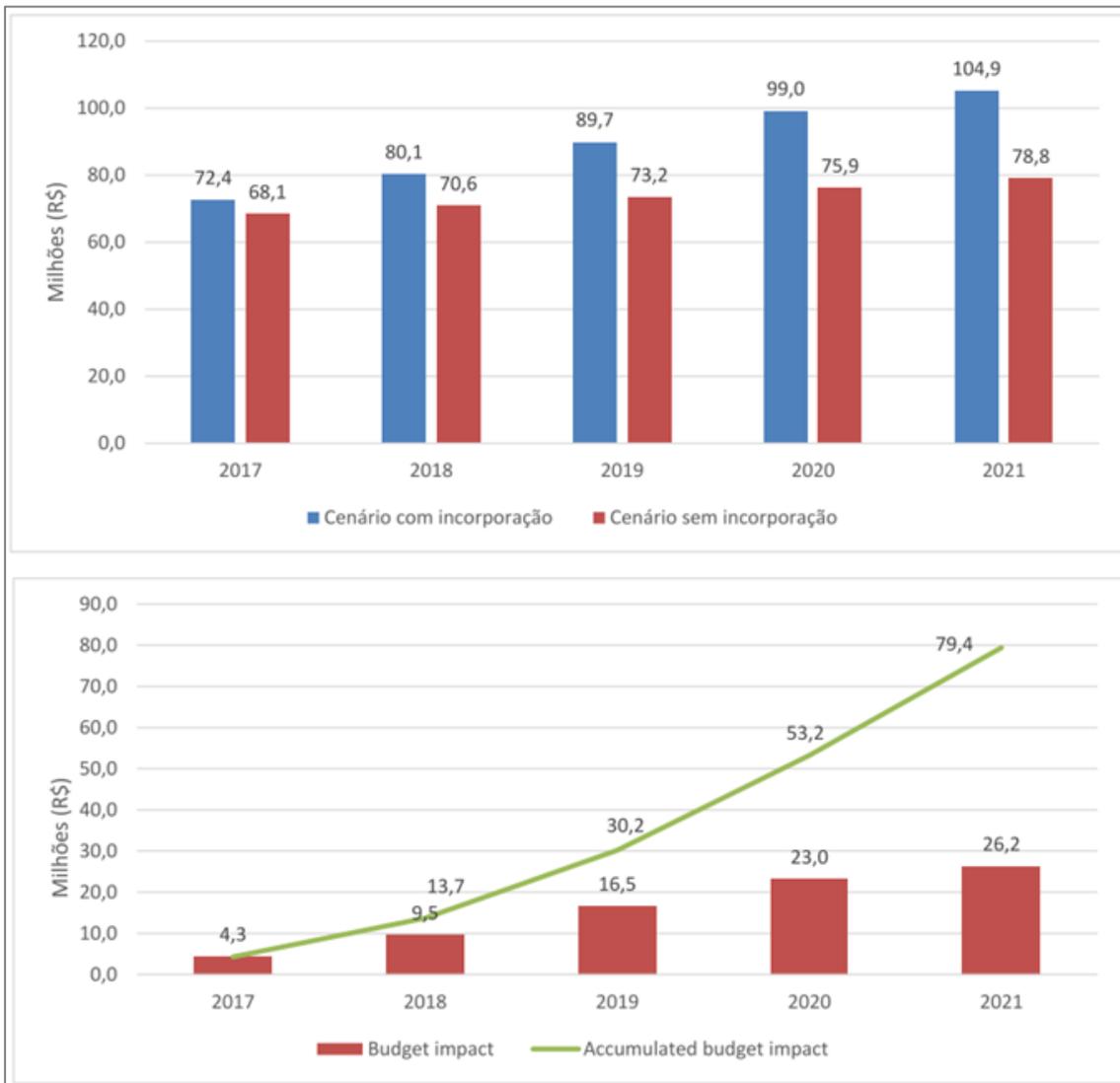
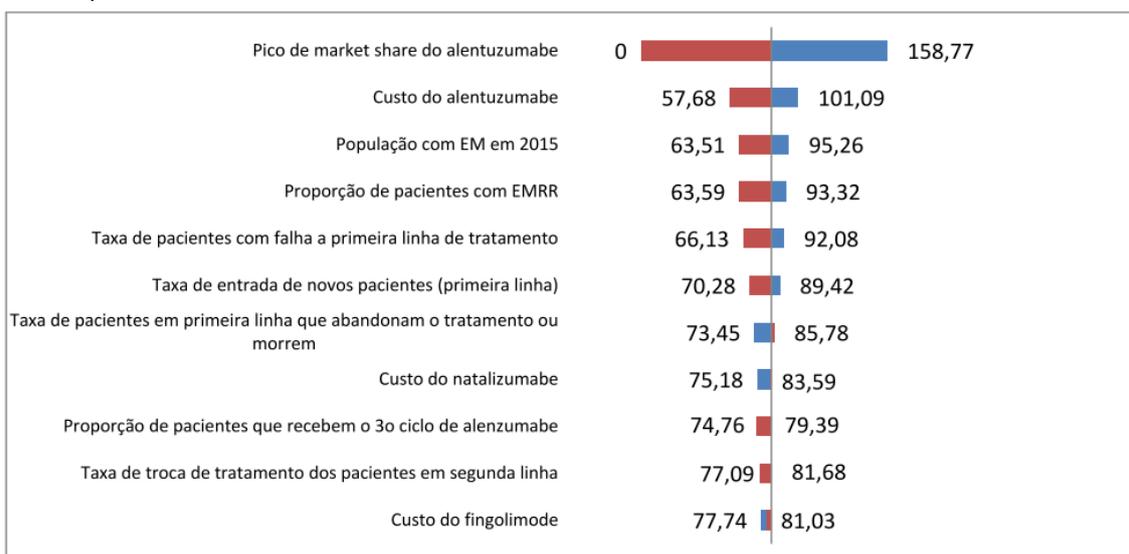


FIGURA 5 - RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA CONDUZIDA PELO DEMANDANTE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.





3.4. Avaliação por outras agências de ATS

Alentuzumabe foi considerado custo-efetivo pelo NICE para incorporação no sistema de saúde inglês para pacientes com EMRR ativa, de acordo com recomendação médica. Foram considerados como pontos positivos do alentuzumabe: alta eficácia, ausência de sintomas gripais e viabilidade de gestação ao longo do tratamento. Como pontos negativos, consideraram a possibilidade de eventos adversos graves, como púrpura trombocitopênica idiopática, doença ou falência renal, doença tireoidiana e morte. A frequência de retratamento (pacientes que requereram mais de 2 ciclos de tratamento) incluída no modelo apresentado pela empresa foi considerada confidencial e não divulgada no relatório.

A agência canadense também recomendou a incorporação do alentuzumabe para pacientes com doença ativa e previamente falhados a outro medicamento modificador do curso da doença (EDSS até 5), sob as seguintes condições: redução de preço, financiamento restrito a dois ciclos (8 doses) e prescrição por especialista com experiência no tratamento de EM. A recomendação positiva foi baseada nos resultados positivos obtidos no estudo CARE-MS II e no julgamento de que uma redução de preço superaria as incertezas do modelo econômico.

3.5. Monitoramento do horizonte tecnológico

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento para o tratamento da Esclerose múltipla. Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação, com exceção da peginterferona beta-1a (Plegridy®) aprovada recentemente (2017). O medicamento Fampridina é indicado para a melhora da habilidade de caminhar (marcha) de pacientes com Esclerose múltipla e foi aprovado em 2013 pela Anvisa. Já o medicamento Arbaclofen é indicado para espasticidade devido a esclerose múltipla e não possui registro na Anvisa, no FDA ou no EMA.

As alternativas terapêuticas para Esclerose múltipla identificadas no horizonte tecnológico em março de 2017 estão apresentadas no QUADRO 7.

QUADRO 7 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Indicação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovado para Esclerose Múltipla
Biotina 100mg (alta dose) (MD-1003)	Ativar a acetil-CoA carboxilases que apoiam a reparação da	EM progressiva	Via oral	Fase 3 em andamento	-



	mielina				
Cladribina	Inibidor da adenosina-deaminase	EM remitente-recorrente	Via oral	Fase 3 concluída	-
Daclizumabe (Zinbryta®, Zenapax®)	Anticorpo bloqueador do receptor da interleucina-2	Formas recorrentes de EM	Intravenosa	Fase 3 concluída	FDA (2016), EMA (2016)
Fumarato de Diroximel (ALKS-8700)	Imunomodulador com alvo não especificado	EM remitente-recorrente	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Laquinimode	Imunomodulador ativo do SNC	EM remitente-recorrente e progressiva	Via oral	Fase 3 concluída	-
Masitinibe	Inibidor seletivo da tirosina quinase	EM progressiva	Via oral	Fase 2b/3 em andamento	-
Met-enkefalin acetato + Tridecactide acetato (Enkorten®)	Imunomodulador	EM remitente-recorrente	Intravenosa	?*	Bósnia e Herzegovina (2010)
Mitoxantrona (Novantrone®, Evomixan®)	Imunomodulador	EM progressiva secundária	Intravenosa	Fase 4 concluída	FDA (2000), EMA**
Ocrelizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Formas recorrentes de EM e progressiva primária	Intravenosa	Fase 4 em andamento	FDA (2017)
Ofatumumabe	Inibidor do antígeno CD20 linfócito-B	EM remitente-recorrente	Subcutâneo	Fase 4 em andamento	-
Ozanimode (RPC1063)	Agonista específico dos receptores de fosfato esfingosina-1	Formas recorrentes de EM	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Peginterferon beta-1a (Plegridy®)	Não está bem estabelecido o mecanismo de ação das interferonas	Formas recorrentes de EM	Intravenosa	Fase 3 concluída Fase 4 em andamento	FDA (2014), EMA (2014), Anvisa (2017)
Ponesimode (ACT-128800)	Agonista específico dos receptores de fosfato esfingosina-1	EM remitente-recorrente	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Rituximabe	Anticorpo	EM remitente-	Intravenosa	Fase 2/3	-



	monoclonal humano	recorrente		concluída	
--	-------------------	------------	--	-----------	--

Fontes: CortellisTM da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrialsregister.eu; GOLDENBERG (2012) (4); TOURBAH (2016) (23).

Legenda: Esclerose múltipla (EM); EMA (*European Medicines Agency*); FDA (*U.S. Food and Drug Administration*); Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

* Não foram encontrados estudos clínicos com o medicamento Enkorten® para EM na plataforma ClinicalTrials.gov e na EU Clinical Trials Register.

** O Novantrone® possui autorização de uso em 12 países da União Europeia (Chipre, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Itália, Romênia, Eslovênia, Espanha e Suécia, bem como na Islândia e na Noruega) através de procedimentos nacionais. Estes resultaram em divergências entre os Estados-Membros no que diz respeito aos usos autorizados do medicamento. Diante disso, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu uma revisão do medicamento e emitiu uma nota (EMA/55368/2016 rev.1) em 26/04/2016 relatando a necessidade de se harmonizar a informação de prescrição relativa ao Novantrone® em toda a União Europeia.

É possível observar um grande número de medicamentos com potencial para entrada no mercado brasileiro, principalmente para a forma remitante recorrente da EM (como a demanda atual), mas também para as formas progressivas ainda não contempladas no atual PCDT.

3.6. Implementação

Caso o alentuzumabe para EMRR seja incorporado ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com EMRR terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

3.7. Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do alentuzumabe para EMRR é baseada em ensaios clínicos de comparação direta com betainterferona, não incluindo comparação direta com os medicamentos utilizados no SUS após falha terapêutica de primeira linha: fingolimode ou natalizumabe. Comparado a bentainterferona 1a SC, alentuzumabe demonstrou benefício em relação à frequência de surtos, progressão da incapacidade e sobrevida livre de doença, assim como maior frequência de infecções, alterações tireoidianas e alterações no sistema linfático e circulatório (incluindo púrpura trombocitopênica idiopática). Embora essa evidência seja de baixo risco de viés, trata-se de evidência indireta para o perfil



de pacientes atendidos no SUS, especialmente em relação a gravidade da doença e utilização prévia de outros medicamentos modificadores da doença. Estudo de comparação indireta com meta-análise em rede aponta superioridade do alentuzumabe em relação ao fingolimode em todos os desfechos avaliados: recidivas, progressão da doença e tolerabilidade. Em comparação ao natalizumabe, demonstrou superioridade apenas em relação à progressão da incapacidade, sem diferença de efeitos em relação a recidivas e tolerabilidade.

Avaliações econômicas apresentadas pelo demandante, comparando alentuzumabe com fingolimode e natalizumabe indicam RCEI de R\$ 67.500 por QALY ganho comparado ao natalizumabe e R\$ 72.3000 por QALY ganho comparado ao fingolimode e impacto orçamentário incremental de R\$ 79,4 milhões em 5 anos. Entretanto, as estimativas de população e parâmetros econômicos incluídos nos modelos estão permeados de um elevado nível de incertezas.

Aponta-se ainda a ampla gama de novas opções terapêuticas no horizonte tecnológico para entrada no mercado brasileiro com indicação de tratamento para esclerose múltipla.

4. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 54ª reunião ordinária, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar contrária à incorporação. Considerou-se que ainda há incertezas substanciais em relação à manutenção da eficácia em longo prazo, ao perfil de eventos adversos, a experiência limitada dos profissionais de saúde com o medicamento e fragilidades dos estudos econômicos apresentados. Dessa forma, o conjunto de evidências apresentado não demonstrou que o alentuzumabe seria custo-efetivo para incorporação no sistema de saúde do Brasil.

5. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 20/2017 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer” foi realizada entre os dias 25 de abril e 16 de maio de 2017. Foram recebidas 508 contribuições, sendo 55 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 453 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou



peessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Os dois formulários de consulta pública disponíveis são igualmente iniciados por uma seção de caracterização do participante. O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião apresenta, na seção seguinte, três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos indicados para a condição clínica em questão.

A segunda parte do formulário para contribuições técnico-científicas é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre o relatório técnico disponibilizado: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com o formulário de origem. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) categorização das unidades de significado e d) discussão acerca da contribuição. Algumas contribuições foram transcritas no corpo desta seção por serem exemplificativas das unidades de significado. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (conitec.gov.br).

5.1. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 453 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, sendo 437 (96%) contrárias à recomendação inicial da Conitec e 16 (4%) favoráveis (Tabela 3).

TABELA 3 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	13 (3%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	3 (1%)
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	16 (3%)
Discordo totalmente da recomendação preliminar	421 (93%)
Total	453 (100%)



A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas, especialmente pacientes, do sexo feminino, autodeclarados brancos ou pardos, entre 25 e 59 anos e provenientes das regiões sudeste ou nordeste do país (TABELA 4).

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	451 (99%)
Pessoa jurídica	2 (1%)
Paciente ou representações de pacientes	362 (80%)
Profissional de saúde ou Sociedades médicas	33 (7%)
Interessado no tema	58 (13%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	323 (72%)
<i>Masculino</i>	128 (28%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	10 (2%)
<i>Branco</i>	265 (59%)
<i>Indígena</i>	0
<i>Pardo</i>	139 (31%)
<i>Preto</i>	37 (8%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	0
<i>18 a 24 anos</i>	30 (7%)
<i>25 a 39 anos</i>	249 (55%)
<i>40 a 59 anos</i>	149 (33%)
<i>60 anos ou mais</i>	23 (5%)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	19 (4%)
<i>Nordeste</i>	142 (31%)
<i>Sul</i>	46 (10%)
<i>Sudeste</i>	215 (47%)
<i>Centro-oeste</i>	31 (7%)

Em geral, as contribuições refletiram a pouca experiência dos pacientes e profissionais de saúde com o alentuzumabe. As argumentações apresentadas, favoráveis à incorporação, foram em defesa do aumento do número de opções terapêuticas disponíveis, especialmente pela liberdade de escolha para médicos e pacientes e possibilidade de resposta diferente diante de mecanismo de ação diferente.



“A inclusão de um novo medicamento, já aprovado pela ANVISA, fortalece o arsenal terapêutico. Ampliar o arsenal terapêutico é medida necessária para atualizar o Protocolo Clínico de Esclerose Múltipla e permite maior possibilidade de tratamento ao paciente. A Esclerose Múltipla se manifesta de diferentes modos em cada paciente e, por isso, devem ser dadas ao médico e ao paciente o maior número possível de opções seguras e eficazes. O medicamento em questão é uma dessas opções, aprovada pela ANVISA.”

Especialmente, advogaram o uso do alentuzumabe em situações de inelegibilidade ao natalizumabe ou após falha a este.

“(…) a medicação hoje disponível (natalizumab) possui o risco de LEMP para pacientes com o JC vírus, e tal medicação seria uma solução para pacientes não podem administra-lá.”

“Minha filha tem esclerose múltipla diagnosticada em 2008 e está em tratamento com o Tysabri (Natalizumab) há 6 anos, medicamente este fornecido pelo SUS. Porém já chegou ao limite possível de sua utilização e precisa passar para novo medicamento. Os medicamentos anteriores com interferon beta1a e interferon beta 1b não foram eficazes. Após várias análises dos seu médicos, definiram que o melhor tratamento a seguir seria com o Alentuzumab (Lemtrada) com os quais tem tido resultados muito positivos e que melhor se adéqua à continuação do tratamento.”

Além disso, apresentaram-se como argumentos favoráveis o fornecimento por outros países, a inviabilidade de aquisição pelas próprias famílias (alto custo) e, devido ao esquema de administração diferenciado, não estar sujeito a questões de desabastecimento.

Apresenta-se a seguir o relato de experiências de profissionais de saúde com o alentuzumabe.

“Já tive a oportunidade de utilizar o Alentuzumabe em 3 pacientes portadores de Esclerose Múltipla forma surto-remissão. Os três tiveram falhas terapêuticas com o Natalizumabe e/ou fingolimode e o alentuzumabe foi utilizado como droga de terceira linha como a última opção terapêutica. De acordo com os estudos ele pode ser utilizado também como medicação de segunda linha. Os 3 pacientes que eu prescrevi em uma instituição privada já fizeram o segundo ciclo com controle dos surtos e estabilização da doença e provavelmente não utilizarão no terceiro ano.”

“Acompanho os pacientes como enfermeira clinica das doenças neuroimunológicas e neuromusculares e o produto vem sendo utilizado em nossos pacientes com alta resolutividade com diminuição de surtos, diminuição de internação, menor numero de lesões ativas degenerativas em snc, e estabilização do EDSS do paciente garantindo melhor qualidade de vida aos pacientes atendidos no ambulatorio de esclerose multipla.”

“Tenho 2 pacientes que utilizam alemtuzumabe e tiveram uma melhora impressionante da incapacidade neurológic, tendo um deles, inclusive volatdo ao seu curso universitario.”

“Eu tenho experiência positiva com alguns dos meus pacientes que usaram o Alemtuzumabe e que apresentaram pouquíssimos efeitos colaterais durante as suas infusões, bem como nenhum efeito colateral grave descrito em bula até o momento, sendo que um deles já tem 1 ano após realizado o segundo ciclo da medicação. Os



meus pacientes tiveram redução das suas incapacidades físicas e cognitivas com o uso do alemtuzumabe, sentindo-se realizados com a melhora na qualidade de vida deles.”

5.2. Contribuições técnico-científicas

Foram encaminhadas 55 contribuições por meio do formulário técnico-científico, sendo 49 (89%) contrárias à recomendação preliminar da Conitec e 6 (11%) foram favoráveis.

TABELA 5 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	5 (9%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	1 (2%)
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	6 (11%)
Discordo totalmente da recomendação preliminar	43 (78%)
Total	55 (100%)

Houve a participação de 14 (26%) representações de pacientes, 39 (72%) profissionais de saúde e sociedades médicas, além da empresa produtora da tecnologia em análise, Sanofi-Genzyme, e a Associação Brasileira de Ozonioterapia.

A Associação Brasileira de Ozonioterapia encaminhou contribuição em que concorda com a recomendação inicial da CONITEC, defendendo em contrapartida a ampliação do uso da ozonioterapia como tratamento auxiliar para os pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Foram incluídos artigos científicos sobre o tema, mas não sobre a incorporação do alentuzumabe para EMRR e, portanto, não foram considerados nesse processo de análise.

Argumentações sem indicação direta de evidência científica que as subsidiem foram consideradas como relatos de experiência ou opinião e, portanto, não foram consideradas como contribuições técnico-científicas.

– **Contribuições da empresa produtora da tecnologia:**

A contribuição apresentada pela empresa considera, além dos aspectos abordados no relatório técnico, as alterações de incorporação que ocorreram após a protocolização do pedido de incorporação do alentuzumabe, ou seja, a alteração da linha de tratamento do fingolimode e a incorporação da teriflunomida. Como principal linha argumentativa há a proposição de incorporação do alentuzumabe como última opção terapêutica, após falha ou contra-indicação ao uso de natalizumabe. Essa população representaria 6,3% dos pacientes em



uso do natalizumabe. O demandante justifica seu pleito principalmente a partir dos resultados da meta-análise de comparação indireta de Tramacere e colaboradores (2015) (15), em que o alentuzumabe demonstrou superioridade em relação a todas as terapias avaliadas no desfecho de progressão da doença em 24 meses.

O demandante reitera os resultados apresentados em congressos, e ainda não publicados, como parte da evidência sobre eficácia e segurança do alentuzumabe. Reproduz-se abaixo o quadro apresentado pelo demandante sobre os trabalhos apresentados em congressos referentes às extensões do estudo CARE-MS II (Quadro 8).

QUADRO 8 - TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS: EXTENSÕES DO ESTUDO CARE-MS II. FONTE: CONTRIBUIÇÃO DA EMPRESA SANOFI-GENZYME À CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017.

Estudo	Desfechos	Duração da análise	Resumo dos resultados
Arroyo-Gonzalez e col. ¹¹	- Incapacidade ; - Qualidade de vida	5 anos	- 91% dos pacientes permaneceram até o fim da análise; - 55% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe; - Alteração média da escala EDSS em cinco anos foi de apenas 0,06; - Mais de 75% dos pacientes tiveram melhora, ou pelo menos não tiveram alteração, na escala EDSS desde o início da fase randomizada do estudo - Cerca de 25% dos pacientes tiveram melhora na escala EDSS desde o início da fase randomizada do estudo - Melhora significativa de qualidade de vida medida por diferentes ferramentas foi observada;
Boyko e col. ¹²	- Taxa anualizada de surtos; - Proporção de pacientes sem surtos; - Ambos desfechos analisados na população que recebeu betainterferona na fase randomizada do	4 anos	- Taxa de surtos caiu significativamente após a administração dos dois ciclos de alentuzumabe; - Proporção de pacientes sem surtos cresceu significativamente



	estudo		
Comi e col. ¹³	- Desfecho avaliados por ressonância magnética	5 anos	- 62% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe; - Eficácia demonstrada por exame de imagem foi mantida até o ano 6
Fox e col. ¹⁴	- Incapacidade ; - Taxa anualizada de surtos	6 anos	- 55% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe; - 88% dos pacientes permaneceram até o fim da análise; - Baixa taxa anualizada de surtos foi mantida até o fim da análise; - Alteração média do EDSS foi de apenas 0,1 ponto; - 72% dos pacientes não tiveram piora da incapacidade ; - 43% dos pacientes tiveram melhora confirmada da incapacidade
LaGanke e col. ¹⁵	- Ausência de evidência de atividade da doença; - Piora da incapacidade; - Pacientes livres de surtos	6 anos	- 55% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe; - 88% dos pacientes permaneceram até o fim da análise; - Dos 402 pacientes sem evidência de atividade da doença ao fim da fase randomizada, 304 assim permaneceram ao fim dos seis anos de análise; - A maior parte dos pacientes manteve-se livre de surtos e sem piora da incapacidade ao longo dos seis anos de análise
Traboulsee e col. ¹⁶	- Ausência de evidência de atividade da doença;	6 anos	- 55% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe; - 88% dos pacientes permaneceram até o fim da análise; - A alta proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença permaneceu estável durante os seis anos de análise

Adicionalmente, em carta endereçada ao Ministério da Saúde e protocolizada sob o número SEI 25000.081264/2017-33, a empresa apresenta nova proposta comercial, em que se reproduz:

“(...) a Sanofi se propõe a oferecer um adicional de bonificação na forma de fornecimento sem custos adicionais de 01 (um) frasco extra a cada 10 (dez) frascos adquiridos pelo Ministério da Saúde.”

A proposta foi encaminhada pelo DGITS à Coordenação-Geral de Análise das Contratações de Insumos Estratégicos para Saúde (CGIES/DLOG/SE/MS). Por meio da NOTA TÉCNICA Nº 5-SEI/2017-DIMEC/CGIES/DLOG/SE/MS (Processo SIPAR 25000.081264/2017-33), a Divisão de Análise de Mercado para Compra de Insumos Estratégicos para Saúde manifestou-se a partir da comparação dos preços praticados pela SANOFI em outros mercados e aos preços regulados pela CMED e confrontados com o percentual de descontos de outros insumos listados no PCDT de esclerose múltipla.



Considerando a bonificação, o custo efetivo por frasco-ampola seria de R\$ 21.072,34 (vinte e um mil e setenta e dois reais e trinta e quatro centavos), uma redução de 19,04% frente à última aquisição deste Ministério. De acordo com a DIMEC, esse valor representa o menor preço do mundo e inferior aos preços registrados na CMED. Destacou, porém, que quando se estende o comparativo para outros insumos que visam tratar a esclerose múltipla (fingolimode e natalizumabe) observa-se que estes apresentam uma redução de preços maior frente aos valores internacionais e aos registrados na CMED. Concluiu, por fim, que em uma eventual incorporação o preço a ser contratado precisa ser negociado de forma a apresentar a melhor relação custo/benefício para o Ministério da Saúde.

A partir da nova dinâmica populacional e proposta comercial, estimou-se novo impacto orçamentário, apresentado na Tabela 6. O impacto orçamentário incremental, apenas com a aquisição do medicamento, passaria a ser de **R\$76.664.022,33**.

TABELA 6 - NOVA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A INCORPORAÇÃO DO ALENTUZUMABE PARA PACIENTES FALHADOS AO NATALIZUMABE E MEDIANTE NOVA PROPOSTA DE PREÇO.

	2017	2018	2019	2020	2021
Pacientes em 1º ciclo	98	89	87	89	94
Pacientes em 2º ciclo	0	98	89	87	89
Pacientes em 3º ciclo	0	0	29	26	26
Pacientes em 4º ciclo	0	0	0	4	3
TOTAL	98	188	205	206	211

Custo do 1º ciclo	R\$ 10.374.945,53	R\$ 9.395.699,78	R\$ 9.142.645,84	R\$ 9.360.194,54	R\$ 9.869.366,31
Custo do 2º ciclo	R\$ -	R\$ 6.224.967,32	R\$ 5.637.419,87	R\$ 5.485.587,51	R\$ 5.616.116,73
Custo do 3º ciclo	R\$ -	R\$ -	R\$ 1.837.394,93	R\$ 1.663.971,26	R\$ 1.619.155,60
Custo do 4º ciclo	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 229.089,95	R\$ 207.467,15
TOTAL	R\$ 10.374.945,53	R\$ 15.620.667,10	R\$ 16.617.460,65	R\$ 16.738.843,26	R\$ 17.312.105,79

– **Contribuições do Comitê Brasileiro de Pesquisa e Tratamento da Esclerose Múltipla:**

O Comitê Brasileiro de Pesquisa e Tratamento da Esclerose Múltipla (BCTRIMS) apresentou contribuição à consulta pública em que esclarece que o alentuzumabe provoca uma depleção intensa de células do sistema imune, entretanto sem afetar os progenitores da medula óssea e sem promover uma depleção grave nos órgãos linfáticos. Ressaltaram-se os resultados do estudo CARE-MS II, em que foi identificada uma redução da progressão da incapacidade de 42% em dois anos, redução no número de novas lesões hiperintensas em T2, hipointensas em T1 e da atrofia cerebral significativamente melhor no grupo alentuzumabe



desde o início, mas marcadamente mais acentuada no segundo ano. Apontou que a análise de subgrupo do CARE-MS II mostrou que 74% dos pacientes com doença muito ativa, ou seja, aqueles casos mais graves e de pior prognóstico, estavam livres da doença não tendo necessitado retratamento após quatro anos de acompanhamento.

O BCTRIMS defendeu que os estudos de seguimento de seis anos do CARE-MS I e CARE-MS II, apresentados no congresso do Comitê Europeu de Pesquisa e Tratamento da Esclerose Múltipla (ECTRIMS), em 2016, demonstraram que cerca de 80-90% dos pacientes estavam livres de surtos ao final de seis anos, sendo que 55-64% deles não haviam necessitado de novas infusões. Essa diferença se deve por que alguns pacientes foram retratados por piora exclusivamente radiológica. Ressaltou-se que, após esse período, cerca de 75-80% dos pacientes não apresentavam piora da incapacidade, entre 20-23% haviam melhorado do déficit inicial e os eventos adversos sérios diminuíram significativamente após o terceiro ano.

Diante disso, o Comitê afirmou que, atualmente, entre os especialistas no tratamento da esclerose múltipla, não se fala mais em linhas de tratamento. Preconiza-se que a terapia escolhida esteja alinhada com o perfil de atividade da doença. Quanto a isso, os pacientes são divididos em dois grupos que estão relacionados a uma maior (alta) ou uma menor (baixa) atividade inflamatória. Além disso, outro aspecto muito relevante está relacionado às janelas de oportunidade de tratamento. Essa divergência em relação ao atual PCDT de EM, em que os pacientes seguem sendo tratados em linhas de tratamento independente do grau de atividade da doença, refere-se a maior crítica à forma como o sistema de saúde tem tratado os pacientes com EM.

Defendendo a inclusão do alentuzumabe como opção terapêutica para os pacientes com alta atividade da doença, o BCTRIMS aponta para esta recomendação nos protocolos de tratamento mundiais e aos resultados de menor taxa de abandono de tratamento, considerada uma das principais causas de surto na EM.

Sobre a alegada limitada experiência dos profissionais de saúde com o alentuzumabe, o BCTRIMS afirmou que o Brasil participou dos estudos pivotais, com dois centros em São Paulo (HC-FAMUSP e CATEM), um em Porto Alegre (PUCRS) e outro em Recife (Hospital da Restauração), contando atualmente com cerca de cem pacientes em uso desse medicamento em vários centros do país.



Enfatizaram, ainda, que a decisão difere da tomada por outras agências de incorporação, tais como as agências inglesas NICE e SMC e australiana (PBAC), que incorporaram o alentuzumabe no arsenal terapêutico disponibilizado aos seus pacientes.

Em virtude do exposto, a solicitação do BCTRIMS é para a reconsideração da posição da CONITEC, de forma a incorporar o alentuzumabe ao rol de tratamentos disponíveis para os pacientes do SUS com esclerose múltipla remitente-recorrente com alta atividade de doença.

– Evidência Clínica

As argumentações técnico-científicas sobre a evidência clínica apresentada no relatório preliminar estão apresentadas a seguir.

Estudo CARE-MS I

A defesa da incorporação do alentuzumabe foi justificada com os resultados do estudo CARE-MS I, uma comparação direta entre alentuzumabe e betainterferona. Esse estudo foi excluído da análise inicial da evidência científica por incluir apenas pacientes virgens de tratamento e, portanto, não atendeu aos critérios de elegibilidade da pergunta de pesquisa proposta, com foco em pacientes refratários à terapia de primeira linha.

Sugestões de indicação para incorporação do alentuzumabe: refratários a 1ª linha e contraindicados a fingolimode e natalizumabe, ou pacientes com doença altamente ativa.

Sugeriram-se possíveis nichos de utilização do alentuzumabe para incorporação no atual protocolo de tratamento da EMRR, que seriam os pacientes falhados em primeira linha e com impossibilidade de utilização tanto do fingolimode quanto do natalizumabe, ou pacientes que apresentam a doença altamente ativa.

“Como médica neurologista atuando desde 1989 no tratamento de Esclerose Múltipla acho que a recomendação de não incorporar na primeira troca interessante pois existem medicamentos já incorporados ao protocolo também eficazes que poderiam ser usados antes do alentuzumabe como fingolimode, fumarato de metila, natalizumabe, porém considero que esta é uma medicação muito interessante para formas agressivas e que não responderam as medicações anteriores. Acho que deveria ser incorporado como terceira linha.”

“O Alentuzumabe é um anticorpo monoclonal importante para controle de formas agressivas da doença com eficácia semelhante ao Natalizumabe já incorporado ao SUS. Pacientes em uso de natalizumabe que possuem o vírus JC positivo, podem fazer uso dessa medicação por apenas 02 anos sobre risco de desenvolverem LEMP (leucoencefalopatia multifocal progressiva) que pode ser fulminante. Esses pacientes não tem nenhuma droga de igual eficácia para se manterem sem surtos e evitar a progressão de incapacidade aprovada hoje pelo SUS. O Alentuzumabe cumpre este papel.”

“As formas agressivas de esclerose múltipla exigem terapêuticas que estejam à altura desse desafio, controlar a atividade da doença. Medicamentos “potentes” para esse fim são as únicas



armas que possuímos para combater os acúmulos de incapacidades que surgem. A diversidade de pacientes, com suas especificidades não menos variadas, exige, portanto, a disponibilidade do máximo de opções eficientes para esse fim. O alemtuzumabe possui farmacocinética e farmacodinâmica únicas, que o tornam absolutamente interessante em diversas situações práticas.”

“A medicação alemtuzumabe ainda não foi incorporada ao SUS, apesar de ter um nítido apelo para utilização, pelo menos (a princípio) em pacientes refratários a outras formas de tratamento. Concordo que a medicação não deve ser utilizada imediatamente após a falha terapêutica dos fármacos da chamada “plataforma”, porque principalmente no nosso país há ocasionalmente a possibilidade de tratamento de condições clínicas diversas (exemplo neuromielite óptica, sarcoidose), visto que temos menos casos de esclerose múltipla das formas clássicas que na Europa. Entretanto, a medicação apresenta uma clara eficácia com maiores riscos (30% de indução de doenças auto-imunes), o que faz com que seja pelo menos disponível para pacientes com formas mais agressivas da doença em centros especializados.”

Foram anexados às contribuições técnico-científicas os seguintes artigos, não mencionados anteriormente neste relatório:

- *Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology (24)*: consenso de especialistas da Academia Brasileira de Neurologia em que posiciona o alemtuzumabe após falha terapêutica a natalizumabe, fumarato de dimetila e fingolimode, como último recurso terapêutico.

- *ALAIN01—Alemtuzumab in autoimmune inflammatory neurodegeneration: mechanisms of action and neuroprotective potential (25)*: protocolo de estudo fase IV de braço único, apresentando a metodologia do estudo, sem resultados.

- *Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial (26)*: apresenta os resultados da extensão do estudo CAMMS223, em que 59% dos pacientes do estudo original foram acompanhados por 5 anos. O estudo inicial incluiu apenas pacientes com diagnóstico recente e grau de incapacidade leve, para os quais a betainterferona ou alemtuzumabe foram o primeiro tratamento para EM recebido pelos participantes. Por diferir da população para a qual este pedido de incorporação se destina, o estudo original e suas extensões não foram incluídos na análise da evidência desse relatório.

- *Multiple sclerosis outcome and morbimortality of a brazilian cohort patients (27)*: estudo brasileiro que contribui com a caracterização dos pacientes com esclerose múltipla a partir do acompanhamento de 122 pacientes em 28 anos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. As informações apresentadas no estudo, e sua comparação com outros estudos brasileiros, corroboram para a utilização de parâmetros locais em modelagem econômica.



Os estudos CAMMS223 e CARE-MS I, apesar de não incluídos individualmente neste relatório, foram considerados na meta-análise em rede incluída. Dessa forma, seus resultados foram sim considerados neste relatório. Além disso, foram anexados os seguintes artigos: publicação do CARE-MS II, revisão sistemática com meta-análise em rede de Tramacere e colaboradores, já incluída no relatório; resumos de congressos (não incluídos) e a bula do medicamento.

5.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário discutiu as incertezas quanto ao possível benefício em longo prazo, uma vez que não há estudos com período de acompanhamento superior a seis anos, sendo desconhecida a necessidade de retratamento ou real economicidade em logo prazo. Adicionalmente, o demandante alterou a indicação do tratamento do alentuzumabe para a 4ª linha de tratamento, após falha terapêutica ao natalizumabe. Considerando que o demandante não reapresentou novas evidências e avaliação econômica de acordo com a nova indicação proposta, o plenário concordou, portanto, que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

6. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes em sua 59ª reunião ordinária, no dia 30 de agosto de 2017, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o alentuzumabe para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 288/2017.



7. DECISÃO

PORTARIA Nº 43, DE 09 DE OUTUBRO DE 2017

Torna pública a decisão de não incorporar o alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após falha terapêutica da betainterferona ou glatirâmer, no âmbito do 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 Fica não incorporado o alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após falha terapêutica da betainterferona ou glatirâmer no âmbito do Sistema Único de Saúde -

SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



8. REFERÊNCIAS

- 1 Browne, P.; Chandraratna, D.; et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. **Neurology**, v. 83, n. 11, p. 1022–1024, 2014.
 - 2 NICE Multiple sclerosis in adults: management. **NICE clinical guideline CG186**, n. October, p. 20–22, 2014.
 - 3 Brasil. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Esclerose Múltipla**. 2015.
 - 4 Goldenberg, M.M. Multiple sclerosis review. **P & T: a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 37, n. 3, p. 175–84, 2012.
 - 5 Lublin, F.D.; Reingold, S.C.; et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. **Neurology**, v. 83, n. 3, p. 278–286, 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde (2015). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 1–27.
- 7 Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, v. 33, n. 11, p. 1444–1452, 1983.
 - 8 Gama Pereira, A.B.C.N. Da; Sampaio Lacativa, M.C.; et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 4, n. 6, p. 572–579, 2015.
- ABEM (2016). O que é Esclerose Múltipla?
- Sanofi-Genzyme (2016). Dossiê de avaliação de tecnologia de saúde. 1–76.
- 11 Coles, A.J.; Twyman, C.L.; et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9856, p. 1829–1839, 2012.
 - 12 Willis, M.D.; Robertson, N.P. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 16, n. 9, 2016.
 - 13 Company, G.A.S. Lemtrada.
 - 14 Zintzaras, E.; Doxani, C.; et al. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. **Clinical Therapeutics**, v. 34, n. 4, p. 857–869.e9, 2012.
 - 15 Tramacere, I.; Giovane, C. Del; et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 9, n. 9, p. CD011381, 2015.
 - 16 Fogarty, E.; Schmitz, S.; et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 9, p. 23–30, 2016.
 - 17 Riera, R.; Porfírio, G.J.; et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2016.
 - 18 CAMMS223 Trial Investigators; Coles, A.J.; et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. **The New England journal of medicine**, v. 359, n. 17, p. 1786–801, 2008.
 - 19 Cohen, J.A.; Coles, A.J.; et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v.



380, n. 9856, p. 1819–1828, 2012.

20 Pt, J.; Savović, J.; et al. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2 . 0). n. October, 2016.

21 Silva, N.L. da; Takemoto, M.L.S.; et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. **BMC health services research**, v. 16, p. 102, 2016.

22 Chevalier, J.; Chamoux, C.; et al. Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French Societal Perspective. **PloS one**, v. 11, n. 3, p. e0150703, 2016.

23 Tourbah, A.; Lebrun-Frenay, C.; et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 23, n. 13, p. 1719–1731, 2016.

24 Comini-Frota, E.R.; Vasconcelos, C.C.F.; et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology | Orientações para tratamento da esclerose múltipla no Brasil: Consenso do Departamento Científico de Neur. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 1, p. 57–65, 2017.

25 Ruck, T.; Afzali, A.M.; et al. ALAIN01—Alemtuzumab in autoimmune inflammatory neurodegeneration: mechanisms of action and neuroprotective potential. **BMC Neurology**, v. 16, n. 1, p. 34, 2016.

26 Coles, A.J.; Fox, E.; et al. Alemtuzumab more effective than interferon ??-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. **Neurology**, v. 78, n. 14, p. 1069–1078, 2012.

27 Alves-Leon, S.V.; Malfetano, F.R.; et al. Multiple sclerosis outcome and morbimortality of a Brazilian cohort patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 3 B, p. 671–677, 2008.