

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Alentuzumabe para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente - Conitec

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
24/02/2021	Paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
25/02/2021	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - O PCDT para tratamento de pessoas com esclerose múltipla já avançou muito nos últimos, incorporando medicações que permitem o tratamento de pacientes em fases diferentes da doença e com graus de atividade variados. Ainda assim esta muito longe das diretrizes preconizadas por sociedades nacionais e internacionais de que “todos os tratamentos sejam oferecidos para que se permita individualização de prescrição”. Neste sentido, o PCDT brasileiro peca em oferecer alternativas às seguintes situações: 1. Oferecer uma medicação de alta eficácia e alta potência para pacientes com doença agressiva que já tenham utilizado natalizumabe por 24 meses e sejam positivos para o vírus JC, logo, com alto risco de LEMP. 2. Oferecer uma medicação de alta eficácia e alta potência para pacientes com doença agressiva que já tenham utilizado natalizumabe e apresentado intolerância, reações adversas ou falha. 3. Incorporação de tratamento de formas primária progressivas com Ocrelizumabe. 4. Considerar o tratamento de crianças com EMRR com 12 ou mais anos de idade com Fingolimode. Ver: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207920/ e https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31467033/ Desta forma, a incorporação de Alemtuzumabe poderia acontecer preenchendo critérios dos itens 1 e 2 acima, permitindo o tratamento de pacientes com alta atividade de doença e impedidos de usar Natalizumabe. De forma complementar, a incorporação de Cladribina e Ocrelizumabe, já disponíveis em território nacional com Registro na ANVISA, poderiam também, de forma complementar, preencher estes requisitos de forma adicional. Reforça-se que a ampla disponibilização para a individualização de tratamento de pessoas com esclerose múltipla independente de linhas escalonadas de tratamento, e sim por individualização de indicação por atividades de doença e resposta terapêutica, é reconhecido no mundo todo como melhor alternativa para redução dos custos sociais de doença com os tratamentos atualmente disponíveis.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
26/02/2021	Paciente	1ª - Discordo. Não concordo, nos portadores da doença precisamos ter opções, até pq tem opções que o nosso corpo não aceita, e se essa está indo bem ela precisa ser distribuída, é muito sofrimento para quem carrega o fardo dessa doença 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
26/02/2021	Paciente	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
26/02/2021	Paciente	1ª - Discordo. Precisamos de mais opções de tratamento, caso haja falha terapêutica 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
26/02/2021	Paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
26/02/2021	Paciente	1ª - Concordo. É muito duro a pessoa não ter outra possibilidade quando tem falha terapêutica 2ª - Não. 3ª - Não. 4ª - Não. 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
26/02/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. O MEDICAMENTO É FUNDAMENTAL PARA O TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA E ESSA DECISÃO AFETARIA A DISTRIBUIÇÃO GRATUITA PARA AQUELE QUE DEPENDEM DO SUS. PORTANTO ACREDITO QUE ESSA DECISÃO AFETARIA UMA PARCELA DA POPULAÇÃO QUE NECESSITA DE TAL MEDICAMENTO.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - SIM, SEJAM EMPÁTICOS E SOLIDÁRIOS.</p>
26/02/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo. Doença com características diferentes entre indivíduos precisa ter um leque maior de opções de tratamento.</p> <p>2ª - Cada paciente reage diferente a doença e ao tratamento</p> <p>3ª - A diversidade de tratamento é fator fundamental para a existência de concorrência e redução dos preços</p> <p>4ª - O efeito multiplicar do dinheiro investido nesse medicamento vai retornar para a sociedade na forma de impostos e qualidade de vida de seus cidadãos.</p> <p>5ª - Temos que aumentar as opções de tratamento.</p>
26/02/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Se eu tivesse dinheiro...</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
26/02/2021	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo. Não concordo. Vemos que tem pacientes que não respondem as outras meditações e outro tratamento será de extrema importância. A APEMBS acompanha cada portado sua evolução na doença e suas aflições.</p> <p>2ª - Tem portadores que não respondem mais a outras medicação, ficando assim com sequelas da esclerose múltipla</p> <p>3ª - A maioria das pessoas tem poder aquisitivo baixo.</p> <p>4ª - Não vejo impacto um será substituído por outra medicação.</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
26/02/2021	Interessado no tema	1ª - Discordo. Não concordo, pq precisamos de uma gama maior de remédios para uma doença imprevisiva. Tenho E.M e sei que, nem sempre o mesmo remédio será bom para todos. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
27/02/2021	Paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
01/03/2021	Paciente	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
01/03/2021	Paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
02/03/2021	Paciente	1ª - Concordo. É uma doença terrível....precisamos lutar com todas as armas necessárias para retardar sua evolução 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
02/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. O natalizumabe não é uma alternativa para pacientes com JC positivo e 80% da população em algum momento da vida torna-se positivo.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
02/03/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo. Pacientes constantemente precisam de mudança na medicação e quanto mais opções maior será a qualidade de vida dos pacientes e</p> <p>2ª - -</p> <p>3ª - -</p> <p>4ª - verificada a equivalência em relação ao de dosagem mensal ou diária</p> <p>5ª - -</p>
02/03/2021	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. Representa uma nova oportunidade de tratamento para pacientes</p> <p>2ª - Há evidências de que o remédio consegue melhorar até mesmo sequelas, o que não é comum nos medicamentos modificadores de EM</p> <p>3ª - O remédio é realizado em 2 ciclos, se bem sucedidos representam uma economia se comparado com outras medicações</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
02/03/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
02/03/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
02/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
03/03/2021	Paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
03/03/2021	Interessado no tema	1ª - Discordo. Acredito que o medicamento deve ser disponibilizado amplament. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
03/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
03/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
03/03/2021	Paciente	1ª - Discordo. São vidas humanas, eles precisam sim desse remédio! 2ª - As pessoas precisam 3ª - Nao 4ª - Não 5ª - Não
03/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo. Quem está com a doença precisa da medicação 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
03/03/2021	Paciente	1ª - Discordo. É importante para os portadores da esclerose múltipla que possam ter a disposição o medicamento para controle da doença, inviabilizar o tratamento é um desrespeito com os pacientes. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
03/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo. Trata-se de uma patologia progressiva que precisa usar todas as armas disponíveis para tentar conter a evolução da doença 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
03/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
04/03/2021	Paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
04/03/2021	Paciente	1ª - Discordo. É medicamento mais indicado principalmente quando há falha medicamentosa dos outros 2ª - Conforme pacientes o resultado é além do esperado, dando uma qualidade de vida melhor 3ª - Creio que em relação custo-benefício é um excelente medicamento 4ª - Será bom, pois sua utilização evitara uma piora no quadro clínico evitando internações excessivas e até o óbito 5ª - Não
05/03/2021	Interessado no tema	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
06/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
06/03/2021	Paciente	1ª - Discordo. Qualquer medicamento que visa trazer algo benéfico pra nossa patologia, não nos deve ser negado! 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
06/03/2021	Interessado no tema	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
07/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
07/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
07/03/2021	Profissional de saúde	1ª - Discordo. A esclerose múltipla tem muitas facetas e cada uma delas pode somente responder a um específico farmaco. Não autorizar esse novo imunobiológico é privar um paciente do melhor tratamento de sua forma de EM e acabar por gerar mais um cidadão com invalidez 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
09/03/2021	Profissional de saúde	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
09/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A implementação do alentuzumabe com as mesmas características ao critério de tratamento do Natalizumbe aumenta as opções terapêuticas do paciente em questão, principalmente para os que tiverem contraindicação ao natalizumabe ou com maior perfil de uso do alentuzumabe.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - O tratamento com alentuzumabe é apenas anual e por 2 anos, reduzindo a longo prazo os custos com outro imunobiológicos, que são ad eternum.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
10/03/2021	Paciente	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo</p> <p>2ª - nao</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
11/03/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
11/03/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo. A incorporação do medicamento em questão possibilitará a reabilitação e uma maior qualidade de vida nos casos de EMRR em pacientes com falhas terapêuticas. Infelizmente, o custo é alto para grande maioria dos brasileiros que vivem com pouca renda.</p> <p>2ª - Estudos e artigos científicos comprovam a eficácia do alemtuzumabe na diminuição de surtos e desmienilização.</p> <p>3ª - Como é um medicamento realizado em 2 ciclos haverá economia de gastos financeiros.</p> <p>4ª - O próprio relatório da Conitec aponta que o solicitante apresentou uma projeção de 5 anos em que haveria uma economia de 2,8 milhões de reais.</p> <p>5ª - É notável que pacientes em uso de medicações de alta eficácia como o alemtuzumabe tem uma qualidade de vida muito superior aos demais pacientes. O relatório deveria ler em consideração o acompanhamento mais próximo dessas pessoas.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
12/03/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo. É um medicamento de alta eficácia e que permite uma qualidade melhor em relação aos outros medicamentos</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Como são duas aplicações anuais, tem potencial de economizar milhões de reais ao Estado.</p> <p>4ª - Pode facilitar também a gestão orçamentaria dos pacientes.</p> <p>5ª - Não</p>
12/03/2021	Paciente	<p>1ª - Concordo. O paciente precisa ser atendido com uma medicação efetiva como o alentuzumabe.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
12/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
12/03/2021	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. Entendo que a classe médica deva dispor de opções terapêuticas, afim de conseguirem adequar os tratamentos de acordo com o perfil de cada paciente e doença. Uma medicação como alentuzumabe pode melhorar muito as condições do paciente, bem como sua qualidade de vida quando indicado corretamente. Além de sua alta eficácia é um remédio com posologia singular (ciclo de infusão anual), favorecendo a logística do paciente e desafogando o SUS. Ressalto que um percentual significativo dos pacientes entram em remissão completa da doença com apenas dois ciclos de tratamento. Consequentemente, menos surtos, menos pulso terapia, menos internações, por exemplo. Importante lembrar que o alentuzumabe também melhorou significativamente o EDSS (acumulo de incapacidade), ou seja, proporcionou redução na escala de incapacidade para muitos pacientes, para outros tantos estabilizou. Qual o impacto na qualidade de vida destes pacientes diante de tamanho benefício? Qual o tamanho da economia para o Sistema se mantivermos os pacientes ativos e produtivos? Não me parece justo pacientes que dispõe de planos de saúde terem acesso a esta importante medicação (incorporado pela ANS) e os pacientes do SUS, não. Alentuzumabe foi aprovado no Brasil em 2014. Já há tempo suficiente de obter dados clínicos maduros, avaliar e, definitivamente, disponibiliza-lo no arsenal terapêuticos (PCDT) dos médicos.</p> <p>2ª - Diferentemente de alguns estudos realizados em EMRR, onde o braço controle foi placebo, os estudos de alentuzumabe utilizaram droga ativa - interferona 1A de alta dose, ou seja, 44 microgramas. Também há evidencias de longo prazo (10 anos) de acompanhamento dos pacientes (Estudo Topaz), cujo resultado demonstrou alta eficácia com redução no número de surtos, da incapacidade acumulada e da atividade da doença na ressonância magnética. Acredito que a robustez dos dados clínicos, bem como os excelentes resultados demonstrados, sejam suficientes para endossar a indicação do alentuzumabe, conforme bula e tê-lo no PCDT.</p> <p>3ª - Deve-se considerar que os pacientes com EMRR altamente ativa possuem o curso da doença mais agressivo e progressão acelerada. O manejo incorreto ou a postergação de uma droga adequada para tratar este perfil de doença, aumentará significativamente as chances de surtos e aumento de incapacidade. Naturalmente, aumentará as pulso terapias, internações, fisioterapias, sessões de fonoaudiólogas, assistentes sociais e tudo que envolve o tratamento multidisciplinar. Logo, uma medicação como alentuzumabe torna-se custo-benéfica!</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sugiro dar atenção ao depoimento dos pacientes tratados com alentuzumabe. É uma forma prática de esclarecer eventuais dúvidas relacionadas a eficácia, segurança e ciclos adicionais!</p>
12/03/2021	Paciente	<p>1ª - Concordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
12/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Concordo. Acho que deve fazer uma experiência com maior tempo para saber. Eficaz</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
13/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Há evidências e trabalhos internacionais que evidenciam as vantagens</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
14/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O alemtuzumabe está indicado para as formas altamente ativas de esclerose múltipla, como demonstrado nos estudos CARE-MS I e CARE-MS II, quando comparado ao uso de interferon beta 1A. As formas altamente ativas de Em são caracterizadas por: EDSS=4 após 5 anos do início da doença, 2 ou mais surtos naquele ano, sem recuperação completa, aumento do nº de lesões, aumento das lesões em T2 ou lesões que captem gadolínio à RMC ou falha terapêutica a mais de um tratamento específico (Diaz, 2019; Ziemensen, 2020).</p> <p>2ª - Identificar as formas altamente ativas é de fundamental importância para melhor tratar estes pacientes. Considerando o uso do natalizumabe, ficamos restritos ao index do JCV e aos riscos de LEMP com indexes > 0,9.</p> <p>3ª - Considerando o tratamento com Natalizumabe que deve ser administrado a cada 28 dias, o alemtuzumabe que se mostrou eficaz com 4 semanas de aplicação em 2 anos, a longo prazo, quando bem indicado, o tratamento com alemtuzumabe seria, economicamente, mais interessante, com efeitos adversos que podem ser monitorados.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Trabalhos para embasamento das assertivas acima: Ziemseen, 2020; Okai, 2019; Coles, 2017; Freedman, 2013;</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O parecer desfavorável à inclusão de alemtuzumabe para pacientes com EMRR num posicionamento comparável ao Natalizumabe, de acordo com o que se tem no PCDT traz consequências drásticas para pacientes com essa doença degenerativa e que em casos mais agressivos, ou mesmo com a impossibilidade de uso das drogas disponíveis, esses pacientes não são contemplados e com isso o prognóstico dessa doença para essa parcela de doentes fica bastante restrito. Hoje o PCDT considera o manejo da doença de uma forma híbrida, ou seja, com base na atividade da doença, utiliza a metodologia de escalonamento em linhas (1L, 2L, 3L) porém restringindo a possibilidade de tratamento medicamentoso nos casos de falha terapêutica, progressão acumulada ou mesmo uma forma onde a atividade da doença se perpetua, apenas o Natalizumabe e nada além desse MaB. Outro ponto importante são os casos de EMRR de alta atividade, caracterizada de acordo com os critérios de Mac Donalds de 2017 (como descrito no próprio PCDT), a única opção terapêutica se restringe ao uso de um único tratamento, o Natalizumabe, sem a possibilidade, no caso de uma progressão ou ainda impossibilidade de uso dessa medicação, de qualquer outro tratamento tão eficaz ou mais efetivo quanto o natalizumabe. Outras possibilidades, também não contempladas pelo PCDT, observa-se para os casos da impossibilidade de uso dos medicamentos disponíveis como a INF B 1a, teriflunomida, acetato de glatiramer e até mesmo o próprio natalizumabe. Vale salientar que a ANS acaba de incluir no Rol de 2021 publicado em Fevereiro, outros anticorpos monoclonais que atendem a necessidade de pacientes com doença altamente ativa ou mesmo na impossibilidade de uso dos medicamentos como natalizumabe ou interferonas.</p> <p>2ª - Varias são as evidências que comprovam a eficácia e segurança de alemtuzumabe para pacientes com EMRR, e de acordo com a bula do produto tem indicação de uso para o tratamento único modificador de doença em adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa, no caso de pacientes com doença altamente ativa, apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapia modificadora da doença (TMD) ou; para pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com 1 ou mais lesões contrastadas com gadolínio na imagem por ressonância magnética (IRM) cerebral ou um aumento significativo na carga de lesão em T2 em comparação com uma IRM anterior recente. Alemtuzumabe recebeu registro pela ANVISA de acordo com 2 estudos que avaliaram a segurança e a eficácia em pacientes com EMRR versus um comparador ativo (CARE MS I & CARE MS II) e em um estudo de extensão não controlado, o TOPAZ. O CARE-MS I randomizou pacientes que utilizaram INF ou acetato de glatiramer por pelo menos 6 meses em dois braços, alemtuzumabe ou INF B1a. O CARE-MS II randomizou pacientes naives de tratamento tb em 2 braços, alemtuzumabe ou INFB1a. Já o TOPAZ reuniu todos os 802 pacientes dos dois estudos que utilizaram alemtuzumabe e estes foram acompanhados nesse estudo de extensão por até 12 anos. Dados de uso de alemtuzumabe dos 3 estudos evidenciaram uma redução de risco de novos surtos, com uma taxa anualizada de surtos significativamente menor do que no braço comparador, além desses dados, tb evidenciou redução de progressão pelo EDSS e aparecimento de novas lesões em T2 ou Gadolinio positivo. Dos 742 pacientes dos estudos CARE-MS que entraram no estudo de extensão, 396 (53%) receberam não mais do que 2 cursos, 201 (27%) receberam exatamente 3 doses e 94 (13%) receberam 4 doses, do ponto de vista de eficácia, no CARE_MS I houve redução da Taxa anualizada de</p>

surtos vs IFN em 49%, já no CARE-MS II a taxa anualizada de surtos foi 55% menor no grupo alentuzumabe do que no grupo INF . Do ponto de vista de segurança os estudos demonstraram que alentuzumabe é bem tolerado e tem um perfil de segurança compatível com outros anticorpos monoclonais, com eventos relacionados à infusão , infecções de vias aéreas e alguns eventos adversos imunomediados como tireoidites e purpura.

3ª - Importante salientar que alentuzumabe pode ser considerado uma terapia de INDUÇÃO , e portanto sua forma de administração preconiza 2 doses , sendo primeira dose no ano 1 com 5 aplicações em dias consecutivos e a segunda dose no ano 2 com 3 aplicações em dias consecutivos. Doses adicionais podem ser necessárias a depender do aparecimento de surtos e/ou lesões à imagem por ressonância, no entanto a maioria dos pacientes tem boa resposta com apenas as duas doses convencionais. Nota-se que alentuzumabe apresenta uma eficácia robusta e consistente que perdura ao longo do tempo, sem necessidade de doses adicionais ou mesmo de uso de tratamentos concomitantes ou migração para outro DMT. Deve-se ao seu mecanismo de ação que depleta as células imunológicas atreladas à etiopatogenia da esclerose múltipla , essa depleção de células B e T são usualmente perenes e isso determina a não necessidade de tratamentos outros ou mesmo novos ciclos. De acordo com os dados dos estudos pivotais e do estudo de extensão que até o momento tem acompanhado os pacientes e que atingiu cerca de 9 anos pós as doses convencionais , alentuzumabe parece ser vantajoso, pois mantém-se efetivo ao longo do tempo, sem necessidade de custos adicionais para tratamento de surtos , hospitalizações e mantém o paciente com qualidade de vida, sem infusões repetidas ou contínuas, como o caso das outras medicações disponíveis no PCDT que necessitam de infusões periódicas quer endovenosas quer subcutâneas. Essa não necessidade de infusões de repetição pode trazer economia para o SUS e determinar a utilização desse recurso com outras doenças.

4ª - Importante considerar o impacto orçamentário de alentuzumabe ao longo de pelo menos 5 anos de tratamento com outro medicamento de uso contínuo (Natalizumabe) , o ideal é diluir os custos do medicamento ao longo de 9 anos (tempo de acompanhamento dos estudos pivotais , com uma expressiva e estatisticamente significativa redução de risco de surtos nesse período, sendo que pelo menos 60% dos pacientes necessitaram apenas 2 doses .

5ª - A PICO proposta pelo demandante foi de comparabilidade ao Natalizumabe e seus desfechos foram os que usualmente se utiliza para os estudos clínicos em Esclerose Múltipla, de acordo com o descrito no PCDT, porém o técnico que avaliou a submissão, sugeriu uma PICO de superioridade ao natalizumabe com desfechos não compatíveis com estudos de oncologia (desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão)

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A recomendação deveria ser SIM para a incorporação do Alentuzumabe para pacientes com formas muito ativas da doença.</p> <p>2ª - "Sim, participei do estudo clínico fase III - CARE-MS II no Brasil realizado entre 2007 e 2009 - e desde então tenho tratado pacientes com formas agressivas da doença e os resultados clínicos são surpreendentes, acompanho atualmente cerca de 40 pacientes tratados com Alentuzumabe e com a doença totalmente controlada, principalmente se o tratamento é iniciado mais precocemente, e neste grupo de paciente nenhum precisou de mais de 2 ciclos do tratamento, com total controle da doença, sem surtos, e > 90% dos pacientes não necessitaram mais de internações hospitalares por atividade da doença ou complicações, e redução acentuada da necessidade de exames. O Alentuzumabe age no sistema imune diferente de qualquer medicamento já aprovado para tratamento de pacientes com EM, provoca indução imunológica e ""reprograma"" o sistema imune com efeito imunossupressor prolongado, provocando melhor controle da doença no curto e no longo prazo, comparado com qualquer tratamento."</p> <p>3ª - Considerando que a Esclerose Múltipla é uma doença crônica, incurável, e com alto risco de progressão de incapacidades neurológicas em longo prazo por neurodegeneração SE a doença não for inicialmente bem controlada - são inúmeras evidências que a atividade inflamatória acentuada da doença nas fases iniciais aumenta o risco de progressão/degeneração tardia - o impacto econômico e social do paciente jovem e com incapacidades neurológicas torna o custo social da doença muito maior para o Brasil; considerando que os tratamentos disponíveis são necessários serem mantidos por longos anos, como o caso do Natalizumabe para formas agressivas da doença, mesmo com o risco de LEMP, se a doença é grave necessita de muitos anos de manutenção das doses mensais, torna-se lógico que o Alentuzumabe em 2 ciclos apresenta melhor custo-efetividade em longo prazo, mesmo que ciclos adicionais forem necessários. Lembrando que o estudo TOPAZ que demonstrou o efeito sustentado de 2 ciclos do Alentuzumabe em 10 anos, apenas 23% dos pacientes precisaram de 3. ciclo em 10 anos, e 8% necessitaram de 4.ciclo em 10 anos. Referência: Ziemssen, T., Bass, A.D., Berkovich, R. et al. Efficacy and Safety of Alemtuzumab Through 9 Years of Follow-up in Patients with Highly Active Disease: Post Hoc Analysis of CARE-MS I and II Patients in the TOPAZ Extension Study. CNS Drugs 34, 973–988 (2020). https://doi.org/10.1007/s40263-020-00749-x</p> <p>4ª - Considero a medicação com melhor perfil para redução do impacto orçamentário, a maioria dos pacientes (>80%) nos estudos clínicos e na prática clínica, atinge controle da doença com 2 ciclos anuais, e o efeito é duradouro não necessitando de mais medicamentos diariamente ou mensalmente ao longo dos anos, reforçando os pacientes precisam em média de 20 anos de tratamento para um controle sustentado da doença, considerando que a maioria inicia a doença por volta dos 20-30 anos de idade.</p> <p>5ª - O único medicamento de alta eficácia disponível no SUS para pacientes com EM forma muito ativa é o Natalizumabe, e o risco de complicações como a LEMP após 2 anos de tratamento, o risco de rebote da doença na interrupção deste medicamento e no caso da falha deste medicamento, não há alternativas de tratamento disponível. Agora em 2021, o Alentuzumabe foi incluído no Rol da ANS, e a equidade de acesso torna a incorporação do Alentuzumabe no SUS uma necessidade médica e social não atendida.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo. Temos que ter mais de um medicamento para opção, caso haja falha na medicação utilizada anteriormente, por exemplo natalizumab</p> <p>2ª - Essa medicação é uma outra forma de tratamento para quem não pode usar o natalizumab, ou em casos graves, ele é uma opção de tratamento</p> <p>3ª - São medicações que o governo deve custear</p> <p>4ª - O governo tem que custear essas medicações</p> <p>5ª - Em casos graves se não tiver essa medicação e na impossibilidade de usar as outras medicações como natalizumab por conta do vírus JC alto, que pode ocasionar LEMP, qual medicação teria? É uma opção de tratamento para uma doença em que a pessoa vive por muitos anos, caso fique desassistida de medicação gera muitas sequelas, onde a pessoa perde seus movimentos, impactando na qualidade mínima de vida.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo. A Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. vem por meio desta apresentar nossas considerações a respeito das evidências clínicas consideradas no relatório de recomendação preliminar do pedido de incorporação do alentuzumabe, assim como fornecer evidências adicionais em relação ao uso de ciclos do tratamento e reiterar a total disposição da Sanofi para colaborar com a CONITEC na construção de uma via de acesso ao alentuzumabe para os pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR).</p> <p>2ª - O programa de desenvolvimento clínico do alentuzumabe avaliou a eficácia e segurança para o tratamento da EMRR em três estudos randomizados, controlados com comparador ativo e dois estudos de extensão. Esse programa incluiu dois ensaios fase 3: CARE-MS I e CARE-MS II. (Cohen, et al., 2012) (Coles, et al., 2012) O programa de desenvolvimento clínico do natalizumabe inclui o ensaio fase 3 AFFIRM. (Polman, et al., 2006) As recomendações do alentuzumabe na maioria das agências de avaliação de tecnologias em saúde do mundo estão principalmente baseadas nos resultados destes estudos, suas extensões, assim como as comparações indiretas fundamentadas neles. Para a escolha do comparador nos ensaios fase 3 do alentuzumabe (CARE-MS I e CARE-MS II), a Sanofi Genzyme obedeceu ao aconselhamento científico do Comité para Produtos Medicinais de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos na qual recomendou-se a comparação com uma dose alta de betainterferona. Os estudos começaram em 2007, momento no qual a betainterferona era o padrão ouro de tratamento. O CARE-MS I incluiu pacientes que não receberam tratamento prévio com terapias modificadoras da doença e o CARE-MS II incluiu pacientes que experimentaram um ou mais surtos durante tratamento prévio e apresentavam sinais de atividade da doença à ressonância magnética. O ensaio fase 3 de natalizumabe (AFFIRM) é um estudo clínico randomizado controlado com placebo que iniciou no ano 2001. O estudo não inclui pacientes que receberam tratamento prévio com betainterferona, acetato de glatirâmer ou ambos por mais de 6 meses (Polman, et al., 2006). Devido à ausência de estudos clínicos randomizados controlados comparando biológicos, existe uma ampla literatura de eficácia e segurança comparativa entre natalizumabe e alentuzumabe baseada em comparações indiretas usando os estudos CARE-MS I, CARE-MS II e AFFIRM. Devido à variabilidade no histórico de tratamento prévio nas populações dos estudos, as perguntas de pesquisa das revisões sistemáticas usadas para construir as redes de evidência destas comparações indiretas são abrangentes a maneira de viabilizar as comparações. Um exemplo recente de revisão sistemática com meta-análise de rede que avalia eficácia e segurança comparada de alentuzumabe e natalizumabe é o estudo de Lucchetta e col. (Lucchetta, et al., 2018) Esse estudo foi financiado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS). Nele não foi identificada diferença significativa em termos de eficácia ou interrupção por eventos adversos entre natalizumabe e alentuzumabe. Já em relação a outros desfechos de segurança, as comparações indiretas de (Xu, et al., 2018) e (McCool, et al., 2019) não identificaram diferenças na taxa de incidência de eventos adversos graves entre natalizumabe e alentuzumabe. A partir de 2015, após a publicação dos resultados primários dos estudos CARE-MS I, CARE-MS II e AFFIRM, diversas sociedades médicas de neurologistas no mundo começaram a recomendar em diretrizes clínicas o uso de medicamentos de alta eficácia (e.g. natalizumabe e alentuzumabe) como primeira linha de tratamento em pacientes com alta atividade da doença (Scolding, et al., 2015). Os estudos de eficácia neste subgrupo de pacientes geralmente consistem em</p>

análises post hoc de subgrupos de ensaios clínicos randomizados. Os resultados de eficácia comparada de alentuzumabe e natalizumabe neste subgrupo de pacientes estão em linha com os resultados observados na população geral de pacientes com EMRR (Berardi, Siddiqui, Treharne, Harty, & Wong, 2019). As conclusões das referências anteriores também corroboram as conclusões de relatórios recentes de avaliações de tecnologias em saúde no Brasil em pacientes com EMRR e falha a tratamento prévio: • A Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias do DGITIS elegeram em 2018 cinco publicações para avaliar o perfil de eficácia e segurança comparativa entre natalizumabe e alentuzumabe. (Fogarty, Schmitz, Tubridy, Walsh, & Barry, 2016) (Lucchetta R. , et al., 2018) (Tramacere, Giovane, Salanti, D'Amico, & Filippini, 2015) (Wang, Qi, Zhong, Yuan, & Zhong, 2018) (ICER, 2017) Nessa avaliação concluiu-se que “apesar de alentuzumabe apresentar elevada eficácia e segurança aceitável frente aos inúmeros tratamentos disponíveis, há incerteza quanto à sua superioridade em relação ao natalizumabe”. (CONITEC, 2018) • Em 2020 o DGITIS preparou o relatório de revisão rápida Alentuzumabe para Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente para assistir no processo de Atualização do Rol de Procedimentos da ANS. Nele conclui-se que alentuzumabe não apresenta uma diferença estatisticamente significativa, quanto a eficácia e segurança, com natalizumabe (DGITIS, 2020). Entre as evidências abarcadas no relatório, inclui-se uma revisão sistemática com meta-análise publicada (Li, Hu, Zhang, & Li, 2019), a qual contempla comparações entre alentuzumabe, natalizumabe e outros tratamentos para os desfechos de taxa anualizada de surtos, tolerabilidade, progressão sustentada da incapacidade em 3 ou 6 meses e eventos adversos graves ao longo de 24 meses. • Em setembro de 2020 a CONITEC publicou um relatório de recomendação avaliando o ocrelizumabe em comparação com natalizumabe em pacientes com falha a tratamento prévio. (CONITEC, 2020) Para avaliar a eficácia e segurança comparada entre essas alternativas, o CCATES considerou 5 revisões sistemáticas com meta-análise em rede: (Xu, et al., 2018) (Lucchetta R. , et al., 2018) (Li, Hu, Zhang, & Li, 2019) (McCool, et al., 2019) (Lucchetta, et al., 2019) As cinco mesmas publicações incluem comparações entre alentuzumabe e natalizumabe com resultados em linha com as evidências consideradas nos outros processos de avaliação. Em conclusão, as melhores evidências científicas disponíveis permitem concluir que alentuzumabe não apresenta uma diferença estatisticamente significativa, quanto a eficácia e segurança, com natalizumabe.

3ª - Sob a perspectiva do SUS, o tratamento com natalizumabe representa um desafio orçamentário devido à necessidade de administrar o tratamento a cada quatro semanas por um tempo indefinido e ao incremento incessante de pacientes com EMRR em necessidade de alternativas de alta eficácia. De acordo com o Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA), entre 2017 e 2019 foi dispensado um total de 68.511 unidades de natalizumabe e observou-se um incremento de 7,87% no número de unidades dispensadas em dois anos. Usando os dados do SIA, projetamos que entre 2021 e 2025 serão dispensadas pelo menos 135.523 unidades de natalizumabe gerando um custo de R\$255.464.436 para o SUS. A recente ampliação do uso do natalizumabe no PCDT poderia incrementar essa projeção. Considerando a previsão do incremento incessante no gasto em natalizumabe, defendemos que a incorporação do alentuzumabe representa uma oportunidade para reduzir a quantidade de recursos destinados à atenção de pacientes com EMRR em necessidade de alternativas de alta eficácia. Conforme a bula autorizada pela ANVISA, o tratamento com alentuzumabe consiste em dois ciclos iniciais e até dois ciclos adicionais que são administrados apenas

quando o paciente apresenta evidência de atividade da doença. Os benefícios e riscos de 5 ou mais ciclos de tratamento não foram totalmente estabelecidos, porém os resultados sugerem que o perfil de segurança não é alterado. Em consequência o alentuzumabe é um tratamento alinhado com o conceito do uso racional de medicamentos ao viabilizar o uso do medicamento conforme a necessidade clínica do paciente, nas doses individualmente requeridas. Considerando que as melhores evidências clínicas disponíveis permitem concluir que alentuzumabe não apresenta uma diferença estatisticamente significativa, quanto a eficácia e segurança, quando comparado ao natalizumabe, a análise de custo-minimização é uma alternativa apropriada conforme o estabelecido na Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. Vale a pena realçar que este tipo de análise já foi usado anteriormente, como no contexto Holandês, considerando que o Instituto Nacional da Saúde na Holanda (ZiN) não identificou uma diferença significativa entre as alternativas. (Piena, et al., 2018) Adicionalmente, considerando-se que no relatório de recomendação de alentuzumabe em 2018 estabeleceu-se que, de acordo com as evidências, “equiparar aos custos do tratamento com natalizumabe é altamente aconselhável.”, defendemos que este tipo de análise é o mais apropriado para fomentar a transparência na avaliação atual. Os pacientes com EMRR lutam contra uma doença crônica neurodegenerativa que usualmente se manifesta entre a segunda e quarta década de vida. Conforme o estabelecido no inciso 2.7.1 da Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde: “O horizonte temporal deve tomar como base, o curso natural da condição mórbida e o provável impacto que a intervenção tenha sobre ele, devendo ser capaz de capturar todas as consequências e custos relevantes para a medida de resultado escolhida.” Atualmente, está documentada a manutenção da eficácia do alentuzumabe em nove anos ou mais em diversas populações de pacientes. (Comi, et al., 2019) (Arroyo, et al., 2020) (Montalban, et al., 2019) (Navas, et al., 2019) (Okai, et al., 2019) (Steingo, et al., 2020) (Ziemssen, et al., 2020) Defendemos que, o horizonte temporal de nove anos é apropriado para capturar as consequências do tratamento. A análise apresentada no Dossiê baseou-se na premissa de que o critério de administração de ciclos adicionais de alentuzumabe dos pacientes no SUS seria comparável aos critérios considerados dentro do protocolo dos estudos fase 3. Para assegurar um número de ciclos adicionais semelhantes, recomendamos que o PCDT inclua critérios para a administração dos ciclos adicionais idênticos aos dos ensaios e descritos em bula; algo que defendemos viável considerando que os testes necessários hoje fazem parte da rotina de monitoramento prevista ao paciente e descrita pelo PCDT. No estudo de Coles, et al., 2017, os pacientes poderiam receber ciclos adicionais caso o paciente apresentasse evidência de atividade da doença: um ou mais surtos ou duas ou mais novas lesões hiperintensas em T2 ou Gadolínio positivas à ressonância magnética (Coles, et al., 2017). A Figura 1 apresenta a comparação de custo apresentada no Dossiê ano a ano. Como observado na Figura 1, a diferença do custo ao final do nono ano é de R\$ 112.040, favorecendo alentuzumabe. Considerando uma taxa de desconto intertemporal de 5%, o valor presente da economia geradas pelo uso de alentuzumabe equivale a R\$ 80.166, gerando uma economia de 47,5% em comparação com natalizumabe. O resultado do modelo é altamente robusto a variações na proporção de pacientes que precisa de ciclos adicionais: se 90% e 16% dos pacientes necessitam de um terceiro e quarto ciclo, respetivamente alentuzumabe continuaria gerando economia em comparação ao natalizumabe a partir do quinto ano. Em conclusão, alentuzumabe é uma alternativa cost-saving sob a perspectiva do SUS. O valor mencionado no relatório que considera uma porcentagem de ciclos

adicionais na monta de 40% é oriunda do estudo 4 descrito na bula do produto, e corresponde ao número de pacientes inicialmente tratados com alentuzumabe nos Estudos 1 e 2 que receberam ciclos de tratamento adicionais mediante evidência documentada de EM ativa (recidivas e/ou desfechos de ressonância magnética) além da decisão do médico. Esses 40% equivalem a 321 dos 802 pacientes de alentuzumabe (426 no Estudo 1 e 376 no Estudo 2). Como documentado na bula também, o mesmo Estudo 4 relata que 120 pacientes usaram um quarto ciclo de tratamento, o equivalente a 14,9% dos pacientes. Novamente, mesmo usando esses valores no modelo, alentuzumabe continua gerando economia em comparação ao natalizumabe a partir do quinto ano de tratamento. Vários estudos de mundo real demonstram que a proporção de pacientes que usa ciclos adicionais de alentuzumabe é menor que o valor considerado em bula e mais comparável à considerada no Dossiê. Acevedo e colaboradores apresentam uma revisão de estudos de mundo real do alentuzumabe como parte de uma publicação (Acevedo, et al., 2021). A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes que usou ciclos adicionais nos estudos com 36 meses ou mais de seguimento identificados nessa revisão, com exceção de um estudo que usou uma posologia experimental. Dois estudos apresentam quinto ciclo, algo não disponível na bula brasileira. A média de frascos usados por paciente com base nos dados das publicações é apresentado no rótulo de cada estudo. Mais uma vez, quando usamos os valores no modelo, alentuzumabe continua gerando economia em comparação ao natalizumabe, reforçando a robustez da análise.

4ª - Já em relação à análise de impacto orçamentário, conforme sugerido no relatório de recomendação preliminar, a população de pacientes com falha a natalizumabe foi desconsiderada e acrescentamos uma análise de sensibilidade determinística em relação à participação de mercado do alentuzumabe. O Dossiê avaliado considera uma participação de mercado de 35% em 2021 que aumenta de forma linear até atingir 45% da população de pacientes em 2025. Como na avaliação anotou-se que a variável causa incerteza e variabilidade, o cenário base partiu de premissas mais agressivas em relação à participação de mercado: 40% em 2021 aumentando até atingir 60% em 2025. A Figura 3 a seguir apresenta o caso base, como pode ser observado, a incorporação gera economia ao SUS a partir do terceiro ano. O impacto acumulado em cinco anos no caso base estima uma economia de R\$6.365.528. Como alentuzumabe é uma tecnologia cost-saving a partir do quinto ano, a magnitude da economia é proporcional ao horizonte temporal da análise de impacto orçamentário: maiores horizontes apresentam uma maior economia acumulada. Os resultados da análise de impacto orçamentário são robustos a variações na proporção de pacientes que usa ciclos adicionais. Os valores observados nos estudos de mundo real, assim como os valores da bula, geram cenários com economia a partir do terceiro ano e uma economia ao somar os cinco anos. O resultado da análise é robusto a variações na proporção de pacientes que precisa de ciclos adicionais: cenários com 49% e 16% dos pacientes precisando de um terceiro e quarto ciclo, respectivamente, continuam gerando economia a partir do terceiro ano e uma economia ao somar os cinco anos. Em conclusão, a incorporação do alentuzumabe permitiria reduzir o orçamento necessário para atender aos pacientes com EMRR dentro dos critérios acima descritos sob a perspectiva do SUS. A análise de sensibilidade determinística em relação à participação de mercado do alentuzumabe é apresentada na Tabela 1. Como é possível observar, todos os cenários simulados oferecem uma economia a partir do terceiro ano, reforçando o achado inicial. A soma do impacto

orçamentário em cinco anos é positiva para valores acima de 75% de participação; mesmo assim, devemos considerar que como alentuzumabe é uma tecnologia cost-saving a partir do quinto ano, precisaríamos ampliar o horizonte temporal da análise para observar economia nesses cenários mais agressivos. Com base na experiência de outros países, não acreditamos em uma participação de mercado no Brasil comparável com os cenários agressivos aqui simulados: • Uma análise de impacto orçamentário publicada na Itália apresenta que a participação de mercado do alentuzumabe projetada nesse país permaneceu estável em 12,5% durante os 3 anos da análise com base num relatório da Associazione Italiana Sclerosi Multipla (Cortesi, Paolicelli, Capobianco, Cozzolino, & Mantovani, 2019). • Um relatório do Drug Utilisation Sub Committee (DUSC) do Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), a agência de ATS na Austrália, mostra que alentuzumabe teve uma participação de mercado máxima de aproximadamente 25% em 2016 (~900 pacientes de um total de ~3.650) (PBAC, 2020). • Um relatório do Norwegian Institute of Public Health mostra que entre 2015 e 2019 a maior participação de mercado do alentuzumabe em relação ao natalizumabe foi de 28,4% (23 de 81 DDD/1000 habitantes/dia). (Folkehelseinstituttet, 2020) • Um relatório documentando o uso de biológicos em beneficiários de Medicaid, nos Estados Unidos, mostra que a participação de mercado do alentuzumabe não cresceu agressivamente. (Elsisi, Hincapie, & Guo, 2020) • Uma análise de impacto orçamentário elaborado por pesquisadores independentes na Costa Rica considerou uma participação de mercado máxima de 28,5% (10 de 35 pacientes). (Quirós & Ugalde, 2019) Outros sistemas de saúde também obtiveram economia ao incorporar alentuzumabe. Um estudo de dados de mundo real, no sistema de saúde da Noruega, confirmou que a incorporação do alentuzumabe para o tratamento da EMRR gerou economia para o sistema de saúde público (Ristun, Bjørnstad, Hestvik, Myhr, & Mikkelsen, 2019). Nesse estudo, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos entre 2013 e 2018 foi uma economia de \$ 25,810,500 coroas norueguesas que equivalem, aproximadamente a 17 milhões de reais brasileiros.

5ª - É importante considerar que o alentuzumabe foi recentemente incorporado ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar, pelo que é de cobertura obrigatória pelos planos de saúde. Em consequência a incorporação do alentuzumabe no PCDT de EMRR contribuiria à equidade em saúde no Brasil, em linha com os princípios fundamentais do SUS. Considerando todas as evidências anteriormente, concluímos que a incorporação do alentuzumabe no SUS representa uma oportunidade para reduzir os gastos destinados ao tratamento de pacientes com EMRR que precisam de uma alternativa de alta eficácia. As evidências clínicas permitem concluir que alentuzumabe é uma alternativa de tratamento eficaz e segura para pacientes que precisam de uma opção terapêutica de alta eficácia. Ao ser uma tecnologia cost-saving o alentuzumabe contribuiria à sustentabilidade financeira do SUS.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
--------------	-----------------	---------------------------

15/03/2021 Profissional de saúde

1ª - Discordo. O alentuzumabe acaba de ser incorporado ao rol da ANS como alternativa ao tratamento com natalizumabe para pacientes com esclerose múltipla. Essa decisão teve a nuência e a participação da CONITE. Em nome de uma equidade social, pacientes do SUS obrigatoriamente devem ter as mesmas chances dos pacientes da rede privada de medicina.

2ª - O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal infusional com um mecanismo de ação mais próximo possível de oferecer uma cura ao paciente com esclerose múltipla. O tratamento é em dois ciclos anuais, pelos quais ocorre uma depleção linfocitária maciça seguida de uma repopulação imune que sofre uma reprogramação e perda da memória imunológica de autoimunidade contra a mielina do sistema nervoso central que se sustenta por vários anos sem que haja necessidade de retratamento ou de outros tratamentos, o que caracteriza o conceito de INDUÇÃO imunológica. Esse efeito pode se sustentar por 5 a 8 anos, ou mais, período no qual o paciente permanece em remissão da doença. No estudo clínico o alentuzumabe foi comparado com um grupo ativo, em tratamento com interferon, e os dados de eficácia tanto clínica quanto radiológica são impressionantes, caracterizando uma medicação de alta eficácia. Na minha prática clínica já tenho 27 pacientes tratados com alentuzumabe e todos tiveram a indicação por se tratarem de pacientes jovens e com uma forma altamente ativa de doença, que é o perfil recomendado pelas agências de saúde européia e americana para a utilização do medicamento. 100% dos pacientes está em remissão da doença, todos já tendo feito o segundo ciclo e apenas 2 tendo necessitado de um terceiro ciclo. As formas altamente ativas de doença são formas de mau prognóstico, conferem alto risco de acúmulo de sequelas motoras, sensitivas e esfinterianas, comprometem a capacidade de deambulação dos pacientes e conferem grandes perdas cognitivas irreversíveis com prejuízos permanentes na capacidade de trabalho. São formas devastadoras de doença. Para essas formas de doença, existe um paradigma mundial de tratamento que é o de tratar PRECOCEMENTE e com medicamentos de ALTA EFICÁCIA antes que a autonomia física e cognitiva desses pacientes seja alterada de forma irreversível. O natalizumabe é um medicamento que não modifica o funcionamento do sistema imunológico e atua apenas como uma barreira contra a penetração no interior do sistema nervoso central das células imunológicas programadas para atacar imunologicamente a mielina. Quando a suspensão do natalizumabe se faz necessária, por questões de segurança do vírus JC, o que ocorre em 50 a 70% dos pacientes em uso da medicação por serem positivos para o JC, pode ocorrer o rebote inflamatório da doença, o que é inaceitável para uma forma altamente ativa de esclerose múltipla. Nesses pacientes, um rebote pode levar a cadeira de rodas. Para esses pacientes, o sistema imunológico precisa ser reprogramado e não apenas barrado, muito porque essa barreira nunca é eterna e permanente. ref: 1 - Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380: 1819-1828. 2 - Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380: 1829-1839. 3 - The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008; 359: 1786-1801. 4 - Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology. 2012; 78: 1069-1078. 5 - COLES, A. J. et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Neurology, v. 89, n. 11, p.

1117-1126, Sep 12 2017. 6 - HAVRDOVA, E. et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 89: 1107-1116 p. 2017. 7 - Ziemssen T; et al. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Oct;10(10):343-359. 8 - Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla: Academia Brasileira de Neurologia e Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539-554 9 - ORME, M. et al. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health*, v. 10, n. 1, p. 54-60, Jan-Feb 2007. 10 - Multiple Sclerosis International. Federation. Atlas of MS FAQs. Disponível em: <<https://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/atlas-of-ms-faqs/>>. 11 - Ragonese P, et al. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*. 2008 Feb;15(2):123-7. 12 - Mehr SR, et al. Reviewing the unmet needs of patients with multiple sclerosis. *American Health & Drug Benefits*. 2015 Nov. - 8 (8): 426-431. 13 - Fox EJ. Alemtuzumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2010 Dec;10(12):1789-97. 14- Comi, G., Alroughani, R., Bass, A., Broadley, S., Mao-Draayer, Y., & Hartung, H. (2019). Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS II follow-up (TOPAZ study). ECTRIMS Online Library. Fonte: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279005/giancarlo.comi.alemtuzumab.maintains.efficacy.on.clinical.and.mri.disease.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D553503>

3ª - O custo do alemtuzumabe precisa ser entendido no valor que se estende ao período todo da eficácia da medicação, ou seja, ao longo de todo o período de remissão da doença, durante o qual o paciente permanece sem nenhuma outra medicação. O custo dos dois ciclos precisa ser comparado ao custo mensal do natalizumabe pelo mesmo tempo que durar a remissão da doença, ou seja, por 5 a 8 anos, ou mais. Essa conta favorece em muito o custo do alemtuzumabe. A necessidade do terceiro ciclo na prática clínica é muito menor do que o descrito no estudo clínico (bula) porque o ambiente do estudo clínico é artificial e não reflete o da prática clínica. Na minha experiência a necessidade de ciclos adicionais ocorreu em apenas 2 pacientes de um total de 27, ou seja, menos do que 10%. A necessidade de ciclos adicionais é pra ser vista como algo de exceção e não como regra e portanto não deve ser considerado algo negativo do ponto de vista econômico.

4ª - O impacto orçamentário do alemtuzumabe claramente aponta para uma relação custo-eficácia muito favorável, uma vez que além do custo da medicação ser menor em relação ao natalizumabe para o período de remissão da doença, os demais custos do paciente para os serviços de saúde são muito minimizados pelo bom controle da doença, que significa requerer menos internações para tratamento de surtos, menor realização de exames complementares laboratoriais e de ressonância nuclear magnética e menor impacto na empregabilidade desses pacientes que estão na fase economicamente ativa. Ref: Nacazume J, Cavalcanti H, Julian H, Ballalai AF, Carmo E, Bueno P, Monteiro R. Custo-efetividade de Alemtuzumabe vs. Natalizumabe no tratamento de terceira linha da esclerose múltipla remitente recorrente para a saúde suplementar no Brasil *J Assist Farmac Farmacocon*, v. 3, n.4, p. 16-28, out. 2018

5ª - Não.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O parecer desfavorável à inclusão de alemtuzumabe para pacientes com EMRR num posicionamento comparável ao Natalizumabe, de acordo com o que se tem no PCDT traz consequências drásticas para pacientes com essa doença degenerativa e que em casos mais agressivos, ou mesmo com a impossibilidade de uso das drogas disponíveis, esses pacientes não são contemplados e com isso o prognóstico dessa doença para essa parcela de doentes fica bastante restrito.</p> <p>2ª - "• Varias são as evidências que comprovam a eficácia e segurança de alemtuzumabe para pacientes com EMRR , e de acordo com a bula do produto tem indicação de uso para o tratamento único modificador de doença em adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa, o caso de pacientes com doença altamente ativa, apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapia modificadora da doença (TMD) ou; o para pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com 1 ou mais lesões contrastadas com gadolínio na imagem por ressonância magnética (IRM) cerebral ou um aumento significativo na carga de lesão em T2 em comparação com uma IRM anterior recente.</p> <p>• Alemtuzumabe recebeu registro pela ANVISA de acordo com 2 estudos que avaliaram a segurança e a eficácia em pacientes com EMRR versus um comparador ativo (CARE MS I & CARE MS II) e em um estudo de extensão não controlado, o TOPAZ. O CARE- MS I randomizou pacientes que utilizaram INF ou acetato de glatiramer por pelo menos 6 meses em dois braços, alemtuzumabe ou INF B1a. O CARE-MS II randomizou pacientes naives de tratamento tb em 2 braços , alemtuzumabe ou INFB1a. Já o TOPAZ reuniu todos os 802 pacientes dos dois estudos que utilizaram alemtuzumabe e estes foram acompanhados nesse estudo de extensão por até 12 anos. • Dados de uso de alemtuzumabe dos 3 estudos evidenciaram uma redução de risco de novos surtos , com uma taxa anualizada de surtos significativamente menor do que no braço comparador, além desses dados, tb evidenciou redução de progressão pelo EDSS e aparecimento de novas lesões em T2 ou Gadolineo positivo. • Dos 742 pacientes dos estudos CARE-MS que entraram no estudo de extensão, 396 (53%) receberam não mais do que 2 cursos , 201 (27%) receberam exatamente 3 doses e 94 (13%) receberam 4 doses , do ponto de vista de eficácia, no CARE _MS I houve redução da Taxa anualizada de surtos vs IFN em 49%, já no CARE-MS II a taxa anualizada de surtos foi 55% menor no grupo alemtuzumabe do que no grupo INF . • Do ponto de vista de segurança os estudos demonstraram que alemtuzumabe é bem tolerado e tem um perfil de segurança compatível com outros anticorpos monoclonais, com eventos relacionados à infusão , infecções de vias aéreas e alguns eventos adversos imunomediados como tireoidites e purpura. "</p> <p>3ª - alemtuzumabe por ser uma medicação de alta eficácia causa uma melhora na progressão da incapacidade da doença o que permite que os pacientes voltem as suas atividades empregatícias, como também reduza o número de hospitalizações</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Atualmente, o PCDT considera o manejo da doença de uma forma híbrida, ou seja, com base na atividade da doença , utiliza a metodologia de escalonamento em linhas (1L, 2L , 3L) porém restringindo a possibilidade de tratamento medicamentoso nos casos de falha terapêutica , progressão acumulada ou</p>

Dt. contrib. **Contribuiu como**

Descrição da contribuição

mesmo uma forma onde a atividade da doença se perpetua , apenas o Natalizumabe e nada além desse MaB. Outro ponto importante são os casos de EMRR de alta atividade, caracterizada de acordo com os criterios de Mc Donalds de 2017 (como descrito no proprio PCDT) , a única opção terapeutica se restringe ao uso de um único tratamento , o Natalizumabe , sem a possibilidade , no caso de uma progressão ou ainda impossibilidade de uso dessa medicação, de qquer outro tratamento tão eficaz ou mais efetivo quanto o natalizumabe. Outras possibilidades, também não contempladas pelo PCDT, observa-se para os casos da impossibilidade de uso dos medicamentos disponíveis como a INF B 1a, teriflunomida, acetato de glatiramer e ate mesmo o proprio natalizumabe

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A eficácia, a comodidade posologia, e a necessidade de termos opção terapêutica além do natalizumabe para formas altamente ativas e agressivas da esclerose múltipla, justificam a introdução do Alentuzumabe do PCDT na esclerose múltipla.</p> <p>2ª - No parecer preliminar da CONITEC há uma dúvida quanto a necessidade de retardamento com alentuzumabe além dos dois anos iniciais. Foi solicitado também compartilharmos a experiência clínica nacional. Nos pacientes acompanhados no centro de esclerose múltipla do Hospital Albert Einstein - cerca de 40 pacientes - apenas um (1) paciente necessitou de uma dose adicional (terceiro ciclo), seguidos desde 2017. O mecanismo de ação da medicação que faz uma reprogramação imune, explica porque muitos desses pacientes os dois ciclos iniciais da medicação serão suficientes para controlar a doença. Diferentemente das medicações atuais do PCDT, que necessitam de doses de manutenção para manter a eficácia terapêutica.</p> <p>3ª - O mecanismo de ação particular do alentuzumabe traz um benefício único que é fazer o paciente ficar menos dependente do sistema de saúde - o que claramente traz benefícios econômicos relevantes. Diferente das medicações de manutenção, que necessitam de distribuição em curtos intervalos de tempo, centro de infusão para administração frequentes de medicação, os dois ciclos com espaçamento anual do alentuzumabe sobrecarrega muito menos os centros do sistema de saúde. Isso se torna ainda mais relevante no cenário atual da pandemia pela COVID-19 em que a necessidade de infusão mensal com natalizumabe foi um problema logístico dentro de hospitais sobrecarregados, além da exposição frequentes de pacientes potencialmente imunossuprimidos ao ambiente hospitalar. A posologia do Alentuzumabe deixa o paciente menos dependente dessa necessidade frequente de usar o sistema de saúde. Além disso, a alta eficácia para prevenção de surtos da doença, diminui os custos relacionados a necessidade de internação hospitalar para tratamento do surto com pulsoterapia e diminui a solicitação de exames de imagem de maior custo como ressonância magnética.</p> <p>4ª - Não.</p> <p>5ª - Gostaria de ressaltar que a esclerose múltipla é uma doença mais prevalente em paciente do sexo feminino em idade fértil. E o Alentuzumabe traz um perfil muito favorável para gestação das pacientes com esclerose múltipla. As mulheres em uso da medicação estão autorizadas a engravidar 4 meses após o segundo ciclo da medicação. Um perfil muito distinto das medicações de manutenção vigentes no PCDT atual, como o natalizumabe, que como médico você precisa suspender a medicação para a paciente engravidar com risco de exacerbação da doença da paciente sem tratamento. No tratamento com alentuzumabe, devido seu mecanismo de ação que induz uma reconfiguração imunológica, os efeitos da medicação permanecem mesmo após a eliminação da molécula do organismo, ou seja após 4 meses da última dose, com a medicação já eliminada no organismo (portanto eliminando o risco de teratogenicidade, p efeito imunológico da medicação persiste, permitindo gestação com segurança.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo. "O Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e outras doenças neuroimunológicas (BCTRIMS), Sociedade Médica sem fins lucrativos com mais de 20 anos de experiência na assistência, ensino e pesquisa na área da Esclerose Múltipla e formada por neurologistas de todas as principais universidades brasileiras vem por meio desta posicionar-se referente as atualizações do Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla, especificamente, sobre a decisão de não incorporação do alentuzumabe no rol da medicações disponíveis para o tratamento da forma remitente-recorrente de Esclerose Múltipla. Tal posição do BCTRIMS baseia-se na literatura nacional e internacional. Essas publicações sustentam que: 1. O tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) devem ser orientados de acordo com a atividade inflamatória da doença. Isso pode ser analisado pela presença de surtos ou de sinais de lesões radiológicas, identificados por ressonância magnética (RM). 1. 2. Há pacientes que apresentam atividade leve a moderada da doença, porém há outros, felizmente em menor número (15% dos casos), que tem alta atividade inflamatória, caracterizado por surtos recorrentes e pelo acúmulo de novas lesões na RM. Esses pacientes necessitam de tratamento mais rápido. 2. 3. Existem dois momentos, denominados de janelas terapêuticas, ideais para o tratamento da doença. Essas duas janelas não devem ser postergadas além de dois (2) anos do início da doença. O uso de tratamentos inadequados, especialmente por períodos maiores de dois (2) anos desde o início da doença, acarreta num aumento significativo no grau de incapacidades acumuladas pelos pacientes. 1. 4. Os principais objetivos do tratamento de pacientes com EMRR são a redução da Taxa Anualizada de Surtos (TAS) e do surgimento de novas lesões em RM, visando, desse modo, impedir ou, pelo menos, reduzir o acúmulo de incapacidade apresentada pelos pacientes. 1. 5. As drogas modificadoras da doença (DMDs) disponíveis atualmente pelo SUS são as betainterferonas, o acetato de glatirâmer, a teriflunomida, o fumarato de dimetila, o fingolimode e o natalizumabe. Os três primeiros apresentam uma redução na taxa anualizada de surtos de cerca de 1/3; o fumarato de dimetila e o fingolimode de aproximadamente 50% e apenas o natalizumabe com uma resposta mais eficaz em torno de 70%. É importante salientar que todas as DMDs disponíveis no rol do SUS são tratamentos contínuos e crônicos, o que tem inerentes implicações quanto à satisfação e aderência dos pacientes, além de exigirem um maior impacto econômico para o pagador, no caso específico, o Sistema Único de Saúde (SUS). 1,3 6. Há evidências científicas disponíveis, mediante meta-análises, que permitem concluir que alentuzumabe e ocrelizumabe não apresentam diferenças estatisticamente significante, quanto a eficácia e segurança, em comparação ao natalizumabe. Além disso, comparações entre alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe mostraram resultados similares para os desfechos de taxa anualizada de surtos, aceitabilidade, progressão sustentada da incapacidade em 3 ou 6 meses e eventos adversos graves ao longo de 24 meses. Verificou-se ainda que alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe se mostraram mais eficazes que todos os demais medicamentos. 4 Publicações recentes apresentam resultados de eficácia e segurança sustentável do alentuzumabe considerando um tempo de seguimento de 6 até 12 anos. 5-8 7. Inexplicavelmente, a CONITEC alterou a PICO (PICO - Problema, Intervenção, Controle e Outcome) para superioridade versus natalizumabe ao invés de comparabilidade, como inicialmente proposto e fez mudanças nos desfechos a serem considerados. Os desfechos da pergunta PICO original foram, como utilizados em todos os estudos que envolvem a EM, a taxa anualizada de surtos, a progressão da incapacidade e a piora no</p>

EDSS. Já os desfechos sugeridos pela CONITEC foram desfechos não utilizados em nenhum estudo para EM, independente se forem de um fenótipo remitente-recorrente ou primariamente progressiva. Na análise atual foram considerados como desfecho a Sobrevida Global (por morte ou surto) e Sobrevida Livre de Progressão. Tais desfechos jamais foram utilizados em ensaios clínicos sobre EM, sendo, usualmente, utilizados em estudos para medicamentos oncológicos. 8. Pacientes com alta atividade da doença representam até 15% dos casos.2 De acordo com o Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla, publicado pelo BCTRIMS em 2018 conjuntamente com Academia Brasileira de Neurologia, esses indivíduos necessitam de tratamento mais rápido.1 O uso de tratamentos inadequados, especialmente por períodos maiores de dois (2) anos desde o início da doença, acarreta num aumento significativo no grau de incapacidades acumuladas pelos pacientes. As medicações indicadas para o tratamento de casos leves são as betainterferonas, o glatirâmer, a teriflunomida e o fumarato de dimetila; nos casos graves, ou que não tenham respondido a essas medicações, está indicado o uso de natalizumabe, ocrelizumabe, alentuzumabe, fingolimode e cladribina. É importante ressaltar que as alternativas propostas pelo PCDT no caso de falha ao natalizumabe ou a sua contra-indicação são sempre com DMDs de eficácia inferior, ou seja, fingolimode e mesmo betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila.3 Tal medida significa condenar o paciente a ter uma evolução desfavorável com acúmulo de sequelas, má qualidade de vida e diminuição da sobrevida. 9. D alentuzumabe é o único imunobiológico para o tratamento da EMRR que oferece a possibilidade de tratar os pacientes com dois ciclos de tratamento e considerar ciclos adicionais apenas se houver necessidade pelo paciente. Todos as demais terapias imunobiológicas, assim como todas as disponibilizadas pelo SUS, exigem a administração em ciclos constantes de tratamento por tempo indefinido. A posologia exclusiva do alentuzumabe, permitiria ao paciente se livrar da carga de um número indefinido de infusões e ao agente pagador (SUS) uma economia em comparação com natalizumabe. Os ciclos adicionais com alentuzumabe são recomendados com critérios científicos bem definidos, promovendo o uso racional do medicamento, quando o paciente apresenta evidência de atividade da doença, como um ou mais surtos ou dois ou mais novas lesões hiperintensas em T2 ou Gadolínio positivas na ressonância magnética. É importante salientar que esses testes fazem parte do monitoramento básico no PCDT de EMRR e já são solicitados no acompanhamento dos pacientes com EM. Além disso, urge ressaltar que, após 9 anos de tratamento, do total de pacientes no ensaio clínico CARE-MS II apenas 30% dos pacientes tratados com alentuzumabe, precisaram do terceiro ciclo e só 16% precisaram do quarto ciclo de tratamento.9 10. Quanto ao perfil de segurança do alentuzumabe, os eventos adversos (EA) mais comuns foram as reações associadas à infusão, as infecções e a indução de doenças autoimunes (distúrbios da tireoide em cerca de 30% dos pacientes; púrpura trombocitopênica idiopática em 1-2% dos casos e, extremamente raro, nefropatias).10-16 Vale salientar que todos os eventos adversos foram detectáveis e manejáveis, o que justifica a razão risco benefício para seu uso.10-17 Adicionalmente, em um estudo brasileiro de custo-efetividade vs. natalizumabe, o alentuzumabe demonstrou ser uma opção terapêutica eficaz, segura e custo benéfica em relação ao seu comparador (natalizumabe), além de oferecer benefícios na frequência posológica mitigando a falta de adesão ao tratamento.9 11. Pacientes com EMRR altamente ativa possuem um curso da doença mais agressivo e com acúmulo de incapacidades acelerada. Desse modo, o início precoce de tratamentos mais eficazes é fundamental para

evitar a progressão da incapacidade e perda da janela de oportunidade terapêutica. Na análise de subgrupos de ensaio clínico com acompanhamento de 9 anos, alemtuzumabe melhorou os desfechos clínicos e radiológicos da atividade da doença nestes pacientes.¹⁶ O uso de alemtuzumabe em pacientes com EMRR resultou em redução de 50-55% na taxa anualizada de surto, além da redução significativa no risco de acúmulo sustentado de incapacidade.^{10,11} O posicionamento do BCTRIMS portanto visa corrigir a não inclusão do alemtuzumabe no PCDT de Esclerose Múltipla. Solicitamos, desse modo, que seja indicada a incorporação do alemtuzumabe no rol dos tratamentos disponibilizados pelo SUS e sugerimos que sua Diretriz de Utilização (DUT) seja, por exemplo, da seguinte forma: 1. Nos casos de EMRR de alta atividade, ou seja, doença grave e com rápida evolução, já como primeira linha como alternativa aos pacientes que tenham contra-indicação ao uso do natalizumabe ou, como segunda linha, na falha terapêutica ao natalizumabe; 2. Nos pacientes que tinham um quadro leve, mas que passaram a ter alta atividade da doença, após a falha do tratamento em vigência, podendo ser utilizado como segunda linha, caso passem a preencher os critérios de alta atividade da doença como alternativa ao natalizumabe e não unicamente após a falha terapêutica do mesmo. Referências: 1. Marques, VD. et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiatr*, Aug. 2018; 76(8):539554. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/2889678379>. 2. Díaz, C., Zarco, L., & Rivera, D. (2019). Highly active multiple sclerosis: An update. *Multiple sclerosis and related disorders*, 30, 215-224. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/2912817025>. 3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla, n.o 582, de dezembro/2020. 4. Qi, H., Hu, F., Zhang, Y., & Li, K. (2019). Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Neurology*, 1-10. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/2945745581>. 5. Comi, G., Alroughani, R., Bass, A., Broadley, S., Mao-Draayer, Y., & Hartung, H. (2019). Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS II follow-up (TOPAZ study). *ECTRIMS Online Library*. Fonte: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279005/giancarlo.comi.alemtuzumab.maintains.efficacy.on.clinical.and.mri.disease.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D55350>. 6. Arroyo, R., Bury, D., Guo, J., Margolin, D., Melanson, M., Daizadeh, N., & Cella, D. (2020). Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(8), 955-963. 7. Montalban, X., Arnold, D., Boyko, A., Comi, G., Hartung, H.-P., Havrdova, E., Selmaj, K. (2019). Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS II follow-up (TOPAZ study). *Multiple Sclerosis Journal*, 25, 314-315. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/3083181281>. 8. Steingo, B., Malik, Y., Bass, A., Berkovich, R., Carraro, M., Fernández, Ó., et al. Investigators, T. (2020). Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. *Journal of Neurology*, 267(11), 3343-3353. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/3037496544>. 9. Macazume, J., Cavaltanti, H., Julian, G., Ballalai, A.F., Carmo, E.V.S., Bueno, P., Monteiro, R. (2018). Custo-efetividade de Alemtuzumabe vs. Natalizumabe no

tratamento de terceira linha da esclerose múltipla remitente recorrente para a saúde suplementar no Brasil. J Assist Farmac Farmacoecoon, v. 3, n.4, p. 16-28, out. 2018. doi:10.22563/2525-7323.2018. 10. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380: 1819-1828. 11. - Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380: 1829-1839. 12. The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008; 359: 1786-1801. 13. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology. 2012; 78: 1069-1078. 14. Coles, A. J. et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Neurology, v. 89, n. 11, p. 1117-1126, Sep 12 2017. 15. Havrdova, E. et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. Neurology. 89: 1107-1116 p. 2017. 16. Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R, Comi G, Eichau S, Hobart J, Hunter SF, LaGanke C, Limmroth V, Pelletier D, Pozzilli C, Schippling S, Sousa L, Traboulsee A, Uitdehaag BMJ, Van Wijmeersch B, Choudhry Z, Daizadeh N, Singer BA; CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS03409, and TOPAZ investigators. Efficacy and Safety of Alemtuzumab Through 9 Years of Follow-up in Patients with Highly Active Disease: Post Hoc Analysis of CARE-MS I and II Patients in the TOPAZ Extension Study. CNS Drugs. 2020 Sep;34(9):973-988. doi: 10.1007/s40263-020-00749-x. PMID: 32710396; PMCID: PMC7447657. 17. Ziemssen T; et al. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Oct;10(10):343-359. "

2ª - Coloquei os dados de evidência clínica no comentário acima. Enviarei o material de qualquer forma no email disponibilizado abaixo.

3ª - Coloquei os dados de avaliação econômica no comentário acima. Enviarei o material de qualquer forma no email disponibilizado abaixo.

4ª - Não

5ª - Não

15/03/2021 Paciente

1ª - Concordo

2ª - Não

3ª - Não

4ª - Nao

5ª - Na

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. ALENTUZUMABE É UMA DROGA DE INDUÇÃO, QUE É INDICADA EM CASOS SEVEROS</p> <p>2ª - SIM</p> <p>3ª - NAO</p> <p>4ª - NÃO</p> <p>5ª - NÃO</p>
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Há pacientes com doença muito ativa e com alto índice de anticorpo contra JC virus. Esses pacientes não tem alternativa a não ser usar natalizumabe com risco ou ter seu tratamento migrado para medicação menos eficaz. É necessário termos no SUS uma medicação com potencia equivalente ao nataluzumab e com menor risco de LEMP.</p> <p>2ª - Quanto à eficácia no tratamento da Esc.Múltipla está bem documentada na literatura há pelo menos dez anos (Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr; 2016(4): CD011203. Published online 2016 Apr 15. doi: 10.1002/14651858.CD011203.pub2), (Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts CNS Drugs. 2017; 31(1): 33–50. Published online 2016 Nov 23. doi: 10.1007/s40263-016-0394-8), (Clinical pharmacology of alemtuzumab, an anti-CD52 immunomodulator, in multiple sclerosis. Clin Exp Immunol. 2018 Dec; 194(3): 295–314. Published online 2018 Oct 1. doi: 10.1111/cei.13208), (Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond, Int J Mol Sci. 2015 Jul; 16(7): 16414–16439. Published online 2015 Jul 20. doi: 10.3390/ijms160716414)</p> <p>3ª - Somente pacientes com alto índice de anticorpos contra JCV seriam escalonados para o alemtuzumabe. Considerando que a maioria dos pacientes só realizam um ciclo de tratamento, o custo inicial compensaria os gastos com infusão mensal do natalizumabe</p> <p>4ª - O impacto orçamentário seria absorvido pela maior qualidade de vida dos pacientes beneficiados, bem como com continuidade da vida produtiva no trabalho que seria impedida pela doença, pela economia paga em aposentadorias, pelo menor gasto com infusões, e exames laboratoriais.</p> <p>5ª - Considerar que para o médico que está na ponta do sistema tratando esses pacientes é muito importante dispor de possibilidades de tratamento diferentes, pois os pacientes não são padrões, nem suas doenças tem um perfil único. Com várias possibilidades terapêuticas podemos fornecer um tratamento baseado no perfil de cada paciente e de sua doença, claro que obedecendo protocolos médicos e científicos.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O posicionamento inicial apresentado pelo técnico responsável pela análise preliminar apresenta sérios problemas metodológicos e de entendimento sobre a história natural da doença. A meu ver, ele distorceu por desentendimento a pergunta apresentada pelo demandante, o que comprometeu a apreciação inicial pelo plenário.</p> <p>2ª - Sim. Relatórios realizados e apresentados anteriormente pelo DGITS e demais membros técnicos do Ministério da Saúde já haviam constatado a equivalência entre o alentuzumabe e natalizumabe em termos de eficácia e segurança, recomendando inclusive que os custos de tratamento fossem adequados a fim de se garantir a incorporação. No momento em que isso é proposto, o corpo técnico altera a pergunta de pesquisa de modo que desqualifica o a demanda. Recomendaria fortemente que a comissão revisasse seu posicionamento preliminar a luz do já realizado em processos anteriores.</p> <p>3ª - Sim. Considerando a já demonstrada equivalência entre alentuzumabe e natalizumabe, a escolha de um modelo de análise de custo minimização parece adequada. Adicionalmente, considerando a perfil crônico da doença, o período de tempo analisado pelo demandante também me parece adequado.</p> <p>4ª - Sim. A plenária discutiu bastante a questão do retratamento (ou necessidade de um terceiro ou quarto ciclo da medicação) e seu potencial impacto na análise. Estudos demonstram que a maioria dos pacientes precisam apenas de dois ciclos de tratamento para a manutenção da eficácia do tratamento ao longo de 5 anos. Foi calculado baseado nos estudos iniciais (CARE MS I e CARE MS II) as taxas de retratamento: 24,1%; 9,0%; e 1,5% para os ciclos 3; 4 e 5+ respectivamente. É importante ressaltar que a necessidade de retratamento nos pacientes de alentuzumabe é baixa, o que pode implicar em melhores desfechos e qualidade de vida para os pacientes. Dados de mundo real mais recentes corroboram essas informações e apresentam valores ainda menores. Dessa forma, esperasse que a economia apresentada no modelo pelo demandante seja real.</p> <p>5ª - Acredito que estamos diante de uma oportunidade pouco vista nos dias atuais, onde temos uma terapia de alta eficácia sendo oferecida a pacientes que realmente se beneficiariam dela e com potencial economia ao SUS a aos cofres públicos, e deixar isso passar seria um erro.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Em pacientes com doença de alta atividade foi incluído a possibilidade de utilização de um droga de alta atividade, o Natalizumabe, como tratamento inicial. Esse passo foi extremamente importante pois sabemos que pacientes com doença de alta atividade e mal prognóstico necessitam de terapia mais efetivas. O grande questão é que não há nenhuma outra droga incorporada apropriada pra alta atividade, então em caso de falha terapêutica ou aumento de risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva devido PCR para Jc em índices altos não existe outra terapia. Dessa forma a incoorporação do Alemtuzumabe seria fundamental.</p> <p>2ª - Em pacientes com doença de alta atividade foi incluído a possibilidade de utilização de um droga de alta atividade, o Natalizumabe, como tratamento inicial. Esse passo foi extremamente importante pois sabemos que pacientes com doença de alta atividade e mal prognóstico necessitam de terapia mais efetivas. O grande questão é que não há nenhuma outra droga incorporada apropriada pra alta atividade, então em caso de falha terapêutica ou aumento de risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva devido PCR para Jc em índices altos não existe outra terapia. Dessa forma a incoorporação do Alemtuzumabe seria fundamental. Trabalhos suportam que na troca de terapia de natalizumabe para drogas de moderada eficácia ao invés de alta eficácia levam a aumente de surtos e risco de incapacidade.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
15/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. Quanto mais tipos de medicamentos eficazes forem acrescentados melhor, pois há muita falta de medicamentos para os pacientes.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
15/03/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. As pessoas estão sofrendo por não conseguir esse medicamento tão importante para o tratamento</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. E um retrocesso sair de uma medicação de alta potência como natalizumabe e voltar para gilenya de menor potência piora o quadro do paciente</p> <p>2ª - Sim</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim</p> <p>5ª - Sim</p>
15/03/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O ALENTUZUMABE, ENTRE OUTROS ANTICORPOS MONOCLONAIS, SÃO INDICADOS EM CASO DE FALHA TERAPÊUTICA DO NATALIZUMABE. O MECANISMO DE AÇÃO, EFICÁCIA E DURAÇÃO SÃO DIVERSOS. NÃO HÁ ALTERNATIVA NO PCDT PARA O PACIENTES COM DOENÇA AGRESSIVA EM USO PROLONGADO OU CONTRA-INDICAÇÃO AO NATALIZUMABE</p> <p>2ª - O ALEMTUZUMABE DEMONSTRA EFICÁCIA DE LONGO PRAZO NAS FORMAS ALTAMENTE ATIVAS</p> <p>3ª - DEVE-SE LEVAR EM CONSIDERAÇÃO O LONGO PERÍODO DE REMISSÃO PROPORCIONADO PELA MEDICAÇÃO, ACIMA DE 5 ANOS, SEGUNDO EXTENSA LITERATURA</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>