



**Alentuzumabe (Lemtrada®) para o tratamento  
de pacientes com esclerose múltipla  
remitente recorrente**

---

Parecer Técnico Científico

Julho 2020

**Solicitação de incorporação de Lemtrada® (alentuzumabe) para o tratamento de pacientes portadores de esclerose múltipla remitente recorrente com características comparáveis aos critérios de uso para natalizumabe de acordo com o PCDT**

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., vem respeitosamente, através do presente Parecer Técnico Científico (PTC), solicitar junto à CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) a incorporação de Lemtrada® (alentuzumabe) para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente com características comparáveis aos critérios de uso para natalizumabe de acordo com o PCDT.

**Autores:**

Priscilla Bueno, Fernando Laredo

**Revisado por:**

Erico Carmo, Aline Barbosa

**Declaração de conflito de interesses:**

Os autores e revisores deste documento são funcionários da Sanofi e/ou receberam honorários da mesma para sua elaboração. Os autores conduziram o relatório do ponto de vista técnico de forma independente, conforme metodologia descrita e os mesmos aprovaram a versão final do documento.

O responsável técnico do documento se coloca à disposição para esclarecimento, de forma independente da demandante, podendo ser contactado através do e-mail fernando.laredo@sanofi.com .

## Resumo executivo

**Tecnologia:** Alentuzumabe 12mg (Lemtrada®)

**População alvo:** População de pacientes portadores de esclerose múltipla remitente recorrente com características comparáveis aos critérios de uso para natalizumabe de acordo com o PCDT.

**Demandante:** Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

**Contexto:** A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central altamente debilitante. No Brasil, as estimativas mais recentes apontam para a existência de cerca de 15 pacientes em cada 100.000. A forma mais comum da doença é a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), com aproximadamente 85% dos pacientes (PCDT, PORTARIA CONJUNTA Nº7, 2019). Adicionalmente, há uma alta carga e impacto da doença uma vez que seus estágios mais iniciais já estão associados com diminuição da produtividade e significativa geração de custos para o sistema de saúde.

Cerca de 16.000 pacientes recebem tratamento para EM entre todas as terapias disponíveis (DATASUS). Os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) têm à sua disposição as seguintes opções de tratamento medicamentoso: betainterferona 1a, betainterferona 1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida, azatioprina, metilprednisolona, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe, de acordo com o PCDT publicado em 2019.

Existem várias necessidades não atendidas dos pacientes de EM uma vez que os tratamentos atualmente disponíveis não interrompem completamente ou reverterem a progressão da doença e o acúmulo da incapacidade. Além disso, a adesão ao medicamento está diretamente relacionada à comodidade posológica e conseqüentemente ao sucesso do tratamento.

A estratégia terapêutica de tratamento pode envolver o uso de terapias escalonada de acordo com eficácia e segurança percebida, assim como via de administração e custos entre outros fatores. Escalonar o tratamento para tratamentos modificadores da doença (TMD) mais potentes deve ocorrer se a droga escolhida inicialmente não conseguir conter adequadamente a progressão da mesma. Em circunstâncias em que a supressão da atividade inflamatória é urgentemente necessária para evitar que o paciente sofra mais perdas axonais e sequelas irreparáveis dos tecidos cerebrais e/ou espinhais, a estratégia de escalonar precocemente para TMDs mais potentes, que são tipicamente administradas após uma ou mais TMDs, pode ser adotada (Freedman, et al., 2011).

O alentuzumabe é um medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM) para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência de exacerbações clínicas. O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal que demonstrou significativamente reverter a progressão da incapacidade no longo prazo, uma redução superior nas taxas anualizadas de surto quando comparado a um componente ativo, e a diminuição da atrofia cerebral (Coles, et al., 2017; Havrdova, et al., 2017).

Alentuzumabe é indicado para o tratamento de pacientes com formas EMMR que permanecem ativos mesmo com tratamento prévio, ou seja, mais de 2 surtos nos 2 anos anteriores e mais de um surto no ano anterior (CARE MS II) (Coles, et al., 2012a). Além de apresentar eficácia, sua posologia única e inovadora poderia aumentar a adesão ao tratamento com impacto favorável neste grupo de pacientes.

Seu mecanismo de ação permite que seja utilizado por dois ciclos e seja efetivo para pacientes com EMRR. O baixo índice de taxas de retratamento demonstra durabilidade de efeito e o torna uma opção terapêutica atrativa, proporcionando redução de custos a médio e longo prazo.

A dose recomendada é de 12 mg/dia, administrada por infusão intravenosa durante 2 ciclos de tratamento. Tratamento inicial de dois ciclos, com dois ciclos adicionais se necessários:

- Primeiro ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg);
- Segundo ciclo de tratamento – 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados 12 meses após o ciclo de tratamento inicial. Para os dois ciclos adicionais de tratamento se necessário, deve ser considerado:
- Terceiro e quarto ciclo: 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados pelo menos 12 meses após o ciclo prévio de tratamento em pacientes com EM ativa definido por critérios clínicos e de imagem.

Alentuzumabe demonstrou eficácia clínica duradoura, ao longo de 9 anos, em pacientes com EMRR ativa que tiveram resposta inadequada a terapia prévia. A maioria dos pacientes manteve baixa taxa anualizada de surtos, demonstrando estabilidade ou melhora da incapacidade, além de atingirem NEDA que é caracterizado por nenhuma evidência de atividade da doença ano a ano. Além disso, a taxa de pacientes que não receberam tratamentos adicionais se manteve em 41% depois de 9 anos que pode ser traduzido em redução de custos para o sistema de saúde (Comi, et al., 2019).

**Pergunta:** O alentuzumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento dos pacientes com EMRR, com características comparáveis aos critérios de uso para natalizumabe de acordo com o PCDT (pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente previamente tratados com outras terapias modificadoras da doença) e considerando os desfechos: piora da incapacidade, redução da taxa anualizada de surtos e ocorrência de eventos adversos?

**Evidências científicas:** Alentuzumabe foi avaliado em três estudos clínicos head-to-head contra betainterferona em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente sem tratamento prévio (CAMMS223 e CARE MS I) (Coles, et al., 2008; Cohen, et al., 2012) ou com resposta inadequada a um tratamento anterior (CARE MS II) (Coles, et al., 2012a) demonstrando uma eficácia superior.

Adicionalmente, revisões sistemáticas e meta análises suportam a eficácia superior de alentuzumabe em comparação com outros medicamentos. Além disso, alentuzumabe possui um perfil de segurança conhecido manejável, e após os 9 anos de seguimento, a maioria dos pacientes mantiveram a eficácia sem a necessidade de retratamento após os 2 ciclos iniciais (Coles, et al., 2017; Havrdova, et al., 2017; Coles, et al., 2012b; Comi, et al., 2019).

**Avaliação econômica:** Foi realizada uma Análise de Custo Minimização, para analisar a diferença do custo de tratamento entre alentuzumabe e natalizumabe. Apesar de, através de estudos de comparação indireta, alentuzumabe ter se mostrado superior versus natalizumabe em algum desfecho específico, no caso piora de incapacidade, (meta análise, publicada pela Cochrane - Tramacere e colaboradores 2015), este tipo de análise foi escolhida baseada na conclusão desta renomada agência, onde *“Considerou-se que ainda há incertezas quanto: à superioridade do alentuzumabe frente ao natalizumabe”*.

O modelo econômico utilizou um horizonte de tempo de 9 anos, pois essa extensão permite modelar o custo de retratamento com alentuzumabe com base nos dados de 9 anos de uso publicados em 2019 para os pacientes do estudo CARE-MS II monitorados no estudo TOPAZ. O modelo considera a perspectiva do SUS e inclui o custo de aquisição da intervenção e do comparador, o custo das medicações concomitantes recomendadas na bula de alentuzumabe e o custo dos exames de laboratório usados para o monitoramento periódico dos pacientes. **Pode-se concluir que alentuzumabe é uma terapia que gera uma economia de custo de R\$80.166,43 dentro deste horizonte temporal, trazido ao valor presente, o que significa redução de 47,5% comparado a natalizumabe.** A análise de sensibilidade baseada na principal fonte de incerteza da análise principal, que são as taxas de retratamento, **conclui que os resultados são robustos frente a mudanças nesta variável.**

**Avaliação de impacto orçamentário:** O objetivo desta análise é calcular o impacto da incorporação do alentuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de pacientes com EMRR na 4ª linha de tratamento atualmente definida no PCDT. O horizonte temporal é de cinco anos para o cenário base, e não será adotada taxa de desconto. Para estimar o gasto na 4ª linha de tratamento do PCDT de EMRR no cenário atual, consultou-se no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do SUS a quantidade apresentada por ano de atendimento para o procedimento 0604320116 NATALIZUMABE 300MG (POR FRASCO-AMPOLA) entre os anos 2017 e 2019. Usando a posologia estabelecida no PCDT e o custo anual de tratamento com natalizumabe estimado na análise de custo minimização, calculou-se o gasto em 2017, 2018 e 2019 e projetou-se o gasto futuro usando uma extrapolação linear com base nestas observações.

Para esta análise, foram considerados custos de aquisição e de administração dos medicamentos, bem como custos de monitorização e de medicamentos adjuvantes. Os custos foram obtidos por meio do sítio da Transparência Pública do governo federal e de busca no banco de preços em saúde (BPS).

O impacto orçamentário da incorporação de alentuzumabe foi estimado como a diferença no gasto anual na 4ª linha do PCDT entre o cenário atual e o cenário proposto. Em decorrência do modo de uso de alentuzumabe, estimou-se um aumento no gasto anual na 4ª linha do PCDT de vinte e um milhões de reais no primeiro ano e de oito milhões no segundo ano, seguido de três anos com uma redução (economia) no gasto anual na 4ª linha do PCDT de seis milhões, dez milhões e quinze milhões de reais, respectivamente. Ao final de cinco anos, estimou-se que o impacto orçamentário somaria uma redução de um milhão oitocentos mil reais. Conclui-se que a incorporação de alentuzumabe gera uma economia desde a perspectiva do gestor do sistema de saúde.

**Conclusões:** A partir das análises realizadas, conclui-se que o alentuzumabe é uma opção terapêutica eficaz, segura e cost-saving em comparação ao natalizumabe, além de oferecer benefícios em termos de posologia, o que pode mitigar o problema da falta de adesão ao tratamento. Sua alta eficácia e segurança foram demonstradas por estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e por metanálises, e a duração de longo prazo de seus efeitos foi comprovada por estudos de extensão em mais de 9 anos de seguimento.

Desta forma, conforme dados descritos acima, sua incorporação é extremamente desejável visto que poderá proporcionar uma nova opção terapêutica de alta eficácia que gera economia em comparação com natalizumabe, e com impacto orçamentário baixo a curto prazo e gerando economia a médio/longo prazo, aos pacientes previamente tratados com outras terapias modificadoras da doença.

## Sumário

I.	<b>Resumo executivo</b>	<b>3</b>	
II.	<b>Lista de Tabelas</b>	<b>10</b>	
III.	<b>Lista de Figuras</b>	<b>11</b>	
IV.	<b>Lista de abreviaturas</b>	<b>12</b>	
V.	<b>A Esclerose Múltipla</b>	<b>14</b>	
	Epidemiologia		14
	Manifestações Clínicas		15
	Esclerose múltipla remitente recorrente		15
	Esclerose múltipla secundariamente progressiva		15
	Esclerose múltipla primariamente progressiva		15
	Esclerose múltipla primariamente progressiva com surtos		15
	1. Diagnóstico		16
	2. Carga da Doença		17
	Necessidades médicas não atendidas		18
VI.	<b>Intervenção: Alentuzumabe</b>	<b>19</b>	
VII.	<b>Outros tratamentos modificadores da doença</b>	<b>20</b>	
	Natalizumabe		20
	Fingolimode		21
	Betainterferonas		21
	Acetato de glatirâmer		22
	Teriflunomida		22
	Fumarato de dimetila		22
VIII.	<b>Posicionamento de Alentuzumabe no PCDT</b>	<b>22</b>	
IX.	<b>Pergunta Estruturada (PICOS)</b>	<b>23</b>	
	Revisão		23
	Objetivo		24
	Critérios de busca		24
X.	<b>Revisões sistemáticas</b>	<b>26</b>	
	Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Tramacere, et al., 2015)		26
	Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis (Fogarty, et al., 2016)		28
	Disease-modifying therapies for relapsing remitting and primary-progressive multiple sclerosis: Effectiveness and value. (ICER, 2017)		29
	Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis (Lucchetta, et al., 2018)		31
	A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis (Hamidi, et al., 2018)		32
	Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Xu, et al., 2018)		33

	Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis (Li, Et al., 2019)	35
3.	Estudos clínicos randomizados	41
	Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial (CARE-MS II) (Coles, et al., 2012a)	41
4.	Estudos abertos de longo prazo	43
	Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings (Coles, et al., 2017)	43
	Efficacy and Safety of Alemtuzumab in Patients of African Descent with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 8-Year Follow-up of CARE-MS I and II (TOPAZ Study) (Okai, et al., 2019)	44
5.	Estudos observacionais	45
	Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study (Kalincik, et al., 2017)	45
	Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients (Wang, et al., 2018)	46
6.	Evidências adicionais	47
	Alemtuzumab maintains efficacy on clinical am MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS II FOLLOW-UP (TOPAZ study) (Comi, et al., 2019a)	47
	Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (Arroyo, et al., 2016)	47
	Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies (Comi, et al., 2019b)	48
	Efficacy of alemtuzumab over 6 years in relapsing–remitting multiple sclerosis patients who relapsed between courses 1 and 2: Post hoc analysis of the CARE-MS studies (Van Wijmeersch, et al., 2019)	48
	Estudos de longo prazo apresentados no 32º Congresso do Comitê Europeu para Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla, de 2016 (ECTRIMS) – não incluídos na revisão, mas apresentados como análise adicional	49
	Estudos de longo prazo apresentados no 7º Congresso do Comitê Europeu para Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (ECTRIMS) e Comitê das Américas para Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (ECTRIMS) de 2017 – não incluídos na revisão, mas apresentados como análise adicional	50
7.	Conclusão	52
XI.	<b>Preço sugerido para incorporação</b>	<b>53</b>
XII.	<b>Análise de custo-minimização</b>	<b>53</b>
	Objetivo	53
	Metodologia	53

Resultado	56
Análise de sensibilidade	56
Limitações da análise	57
<b>XIII. Análise de impacto orçamentário</b>	<b>58</b>
Objetivo	58
Horizonte temporal e taxa de desconto	58
Metodologia	58
Análise de Sensibilidade	62
8. Incorporação em outros países	63
<b>XIV. Conclusões e discussão</b>	<b>65</b>
<b>XV. Bibliografia</b>	<b>67</b>

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Resultados da busca de evidências .....	25
Tabela 2 – Estudos incluídos na Revisão Sistemática.....	26
Tabela 3 -Resultados da metanálise de rede de Tramacere e col., com todas as TMDs versus alentuzumabe.....	28
Tabela 4 - Resultado da metanálise de Fogarty e col.....	29
Tabela 5 – Resultado da metanálise de rede de Hamidi et al., comparando o risco relativo para Taxa Anual de Surto e para Progressão da Incapacidade .....	33
Tabela 6 – Resumo dos trabalhos apresentados em congresso: extensões do estudo CARE-MS II .....	51
Tabela 7 – Parâmetros Básicos do Modelo .....	54
Tabela 8 – Preço das medicações concomitantes recomendadas na bula de Alentuzumabe....	54
Tabela 9 – Custo de tratamento das medicações concomitantes recomendadas na bula de Alentuzumabe .....	54
Tabela 10 – Custo unitário dos exames de laboratório úteis para monitorar os pacientes .....	55
Tabela 11 - Custo anual dos exames de laboratório úteis para monitorar os pacientes.....	55
Tabela 12 - Posologia da Intervenção e do Comparador e Valor Esperado do Custo Anual de tratamento .....	56
Tabela 13 – Resultados da análise principal .....	56
Tabela 14 – Resultados da análise de sensibilidade.....	57
Tabela 15 – Quantidade anual de dispensações de natalizumabe, estimativa de pacientes e gasto anual no cenário atual (observado) .....	58
Tabela 16 - Quantidade anual de dispensações de natalizumabe, estimativa de pacientes e gasto anual no cenário atual (projeção) .....	59
Tabela 17 – Projeção de pacientes na 4 linha do PCDDT para o cenário proposto .....	60
Tabela 18 – Gasto anual na 4ª linha do PCDT no cenário proposto .....	61
Tabela 19 – Impacto orçamentário .....	61

## Lista de Figuras

Figura 1 - Progressão da incapacidade com o tempo para os diferentes fenótipos de EM .....	16
Figura 2 - Lesões decorrentes da esclerose múltipla em imagens de ressonância Magnética...	16
Figura 3 - Número de hospitalizações causadas por esclerose múltipla (CID10: G35) registradas nas bases de dados do SIH-DataSUS .....	18
Figura 4 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática.....	25
Figura 5 - Taxa relativa de risco de surto, taxa relativa de redução na progressão da incapacidade e intervalo de confiança (IC 95%) para cada um dos tratamentos analisados na meta-análise. (Fonte: ICER, 2017).....	30
Figura 6 - Resultados da metanálise em rede, comparando o risco relativo (RR) das terapias para Taxa Anualizada de Surto (inferior) e Descontinuação por Eventos Adversos (superior). (Fonte: Lucchetta, et al., 2018).....	32
Figura 7 – Resultados da metanálise realizada por Xu et. al de DMTs em comparação com INFβ-1a para resultados de eficácia e segurança. ....	34
Figura 8. Comparações elegíveis para desfecho primário de eficácia (número de pacientes com pelo menos um relapso em 24 meses.) .....	36
Figura 9. Comparações elegíveis para desfecho primário de aceitabilidade (número de pacientes que descontinuaram o tratamento por eventos adversos em 24 meses).....	37
Figura 10. Resultados da metanálise em rede, comparando o risco relativo (RR) das terapias para ocorrência de surto em 24 meses de acompanhamento (inferior) e descontinuação por eventos adversos (superior) .....	38
Figura 11. Gráfico de clusters para o SUCRA nos desfechos primários de eficácia (taxa de surto em 24 meses) e aceitabilidade (descontinuação por eventos adversos) .....	39
Figura 12. Resultado da meta-análise em rede para desfecho secundário de eficácia (número de participantes cujo a incapacidade piorou ao longo de 24 meses).....	40
Figura 13. Resultado da meta-análise em rede para desfecho de segurança (número de pacientes com eventos adversos graves ao longo de 24 meses).....	40
Figura 14 – Desenho do estudo clínico CARE-MS II.....	42
Figura 15 – Projeção do número de pacientes na 4ª linha do PCDT usada na presente análise comparada com outras projeções recebidas pela CONITEC em anos recentes .....	59
Figura 16 – Gasto anual na 4ª linha do PCDT no cenário atual e no cenário proposto .....	61
Figura 17 – Impacto orçamentário.....	62
Figura 18 – Análise de sensibilidade do Impacto Orçamentário (Diferença Anual) .....	63
Figura 19 – Análise de sensibilidade do Impacto Orçamentário (Acumulado).....	63

## Lista de abreviaturas

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BPS</b>	Banco de preços em saúde
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CEAC</b>	Curva de aceitabilidade da custo-efetividade
<b>CID</b>	Classificação internacional estatística de doenças
<b>CONITEC</b>	Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination
<b>DM</b>	Diferença média
<b>EDSS</b>	Escala expandida do estado de incapacidade
<b>EM</b>	Esclerose múltipla
<b>EMPP</b>	Esclerose múltipla primariamente progressiva
<b>EMRR</b>	Esclerose múltipla remitente recorrente
<b>EMSP</b>	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquidiano
<b>LEMP</b>	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
<b>MPR</b>	Medication possession ratio
<b>mRNA</b>	Ácido ribonucleico mensageiro
<b>NADPH</b>	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>Nrf2</b>	Fator nuclear tipo 2
<b>OPM</b>	Órteses, próteses e materiais especiais
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PCDT</b>	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
<b>PIB</b>	Produto interno bruto
<b>PICOS</b>	Pacientes, intervenção, comparadores, desfecho e desenho de estudo
<b>PTI</b>	Púrpura trombocitopênica imune
<b>QALY</b>	Anos de vida ajustados à qualidade
<b>RADS</b>	Danish Council for the Use of Expensive Hospital Medicine
<b>RAMQ</b>	Régie de l'assurance maladie du Québec
<b>RCUI</b>	Razão de custo-utilidade incremental
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>SIA-DataSUS</b>	Sistema de Informações Ambulatoriais do Departamento de Informática do SUS
<b>SIGTAP</b>	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
<b>SIH-DataSUS</b>	Sistema de Informações Hospitalares do Departamento de Informática do SUS
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TMD</b>	Tratamentos modificadores de doença

**Treg**

Linfócitos T regulatórios

## **A Esclerose Múltipla**

A EM é uma doença crônica e progressiva, causada pela desmielinização e perda de axônios do sistema nervoso central (SNC) (Friese, et al., 2014). É mediada por fatores autoimunes e inflamatórios, que levam à destruição das bainhas de mielina causando prejuízos neurológicos importantes, que tornam esta doença incapacitante e reduzem tempo e qualidade de vida de seus portadores (Trapp, et al., 2008).

Sua etiologia ainda não está bem definida. Acredita-se que existam fatores genéticos (Borisow, et al., 2012), geográficos, ambientais e imunológicos envolvidos. Atualmente, duas hipóteses são aceitas quanto à fisiopatologia da doença: a primeira sugere que a inflamação responsável pela neurodegeneração ocorre inicialmente na periferia, e é em seguida transferida para o SNC por meio da migração de linfócitos T através da barreira hematoencefálica. Já a segunda hipótese é caracterizada pelo início da inflamação já no SNC, devido à ativação da micróglia causada por defeitos em células adjacentes, levando a uma exacerbação da resposta imunológica (Hemmer, et al., 2015).

A inflamação leva à neurodegeneração, não só pela destruição de bainhas de mielina, mas pela ativação de outros mecanismos como estresse oxidativo, danos mitocondriais e mau funcionamento de canais iônicos.

Nas fases iniciais da doença, mecanismos compensatórios como a indução de axônios por oligodendrócitos e a redistribuição de canais iônicos nas membranas axonais são capazes de reparar danos causados, levando aos períodos de remissão.

No entanto, a longo prazo, os danos ao SNC se sobrepõem à sua capacidade de reparação, fazendo com que a degeneração seja progressiva (Hemmer, et al., 2015).

### **Epidemiologia**

A EM é a maior causa de incapacidade entre pessoas abaixo de 50 anos no mundo, o que faz com que esta doença e suas consequências tenham grande impacto econômico e social, não só para seus portadores, mas para a sociedade como um todo.

Dados de 2013 revelam haver mais de 2,3 milhões de indivíduos no mundo acometidos pela doença, com uma prevalência média de 30/100.000 habitantes, com predomínio de pessoas de origem norte europeia e mulheres (Hauser, et al., 2006).

Na América Latina, estudos mostram que a prevalência de EM, anteriormente considerada de baixo risco, tem crescido, inclusive no Brasil. Os fatores responsáveis por este incremento na prevalência da doença parecem incluir não só o aumento do tempo de sobrevivência, mas a melhora no diagnóstico e maior conscientização da população acerca da doença. Ainda assim, a compreensão da doença e o desenvolvimento de terapias mais eficazes se mostra cada vez mais necessário.

No Brasil, devido às suas grandes dimensões e heterogeneidade, as taxas de prevalência da EM são variáveis, sendo de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes (PCDT, PORTARIA CONJUNTA Nº7, 2019). A média brasileira, observada por da Gama Pereira e colaboradores (Da Gama Pereira, et al., 2015) em análise sistemática, é de 8,69 a cada 100.000 habitantes (95% CI – 6,0 – 12,6). A região nordeste apresenta taxas mais baixas, de 1,36/100.000 habitantes, enquanto a região sul tem os maiores índices de prevalência (27,2/100.000 habitantes).

## **Manifestações Clínicas**

A esclerose múltipla apresenta duas fases de progressão: a primeira é caracterizada por um processo inflamatório focal e a segunda é a fase de neurodegeneração.

A fase de inflamação é causada por uma falha imunológica, que leva ao acúmulo de placas no sistema nervoso central causando lesões teciduais. A segunda fase é caracterizada pela progressão das lesões no SNC, que levam à destruição de neurônios, causando assim, disfunções neurológicas.

Existem quatro fenótipos clínicos da esclerose múltipla: EM remitente recorrente (EMRR), EM primária progressiva (EMPP); EM secundária progressiva (EMSP) e EM primariamente progressiva com surtos (EMPP com surtos), classificados de acordo com a progressão da doença (Goldenberg, et al., 2012) (Figura 1).

### **Esclerose múltipla remitente recorrente**

Esta é a forma mais comum da doença, presente em cerca de 85% dos portadores de EM, e é caracterizada por episódios de exacerbação dos sintomas, causados por um intenso processo de desmielinização e que leva a disfunções neurológicas, seguidos por remissões. Ainda assim, após um evento de exacerbação, incapacidades residuais podem permanecer, prejudicando a qualidade de vida do paciente mesmo no longo prazo (Goldenberg, et al., 2012) Apesar da maioria dos pacientes ser inicialmente diagnosticada com EMRR, aproximadamente 50% irá evoluir para esclerose múltipla secundariamente progressiva (EMSP) 32,6 anos após o início da doença (Lorscheider, et al., 2016).

### **Esclerose múltipla secundariamente progressiva**

Na EMSP, os períodos de exacerbação e remissão são substituídos por uma progressão contínua da doença, que pode ou não ser seguida de platôs, remissões mais brandas e surtos ocasionais. Os sintomas variam de acordo com as diferentes regiões do sistema nervoso central mais intensamente atingidas pela destruição da bainha de mielina (Lublin, et al., 1996).

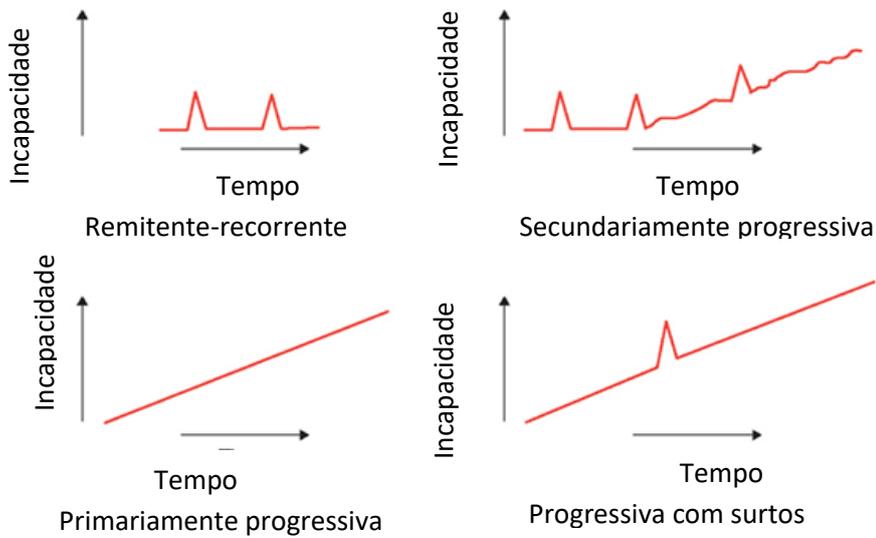
### **Esclerose múltipla primariamente progressiva**

É uma forma menos comum de esclerose múltipla, que afeta aproximadamente 10% dos pacientes. É caracterizada pela piora progressiva dos sintomas, desde o início do diagnóstico. Neste fenótipo, não há períodos de remissão dos sintomas, há apenas a possibilidade de que platôs esporádicos ocorram (Lublin, et al., 1996).

### **Esclerose múltipla primariamente progressiva com surtos**

É a forma mais rara da doença, acometendo apenas 5% dos portadores Nesta forma da doença, além de uma progressão contínua, podem ocorrer exacerbações dos sintomas, sem que haja remissões posteriores (Lublin, et al., 1996).

Figura 1 - Progressão da incapacidade com o tempo para os diferentes fenótipos de EM

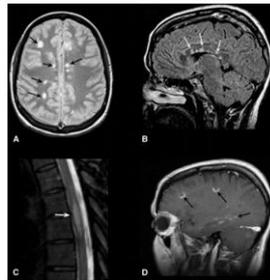


Adaptada de Lublin e col. (Lublin, et al., 1996)

## Diagnóstico

Atualmente, com o aprimoramento das técnicas de imagem por ressonância magnética, o diagnóstico da EM tornou-se mais robusto. Na ressonância magnética, é possível a visualização de lesões causadas por infiltrados mononucleares na substância branca, distribuídas pelo sistema nervoso central (Karussis, et al., 2014) (Figura 2).

Figura 2 - Lesões decorrentes da esclerose múltipla em imagens de ressonância Magnética



Fonte: Hauser, 2006 (Hauser, et al., 2006)

O teste do líquido cefalorraquidiano (LCR) é feito de maneira a complementar o diagnóstico. No LCR, investiga-se a presença de altos níveis de bandas oligoclonais de imunoglobulina G (IgG) e baixos níveis de células mononucleares (Hauser, et al., 2006).

Os Critérios de McDonald Revisados de Diagnóstico da Esclerose Múltipla, de 2010, combinam observações clínicas, imagens de ressonância magnética, resultados de análise de LCR e histórico de surtos (Karussis, et al., 2014). Além disso, o diagnóstico de esclerose múltipla depende da exclusão de outros diagnósticos prováveis, bem como evidências de exacerbações da doença.

## Carga da Doença

A esclerose múltipla (EM), por suas manifestações clínicas e prognósticos, provoca impactos econômicos e sociais importantes aos pacientes, cuidadores e sociedade como um todo.

Atualmente, TMD são opções de tratamento para a EM e são responsáveis por retardar a progressão da doença e não de curá-la. Desta forma, os medicamentos são administrados por longos períodos, gerando gastos importantes para o paciente e para o Sistema Único de Saúde (SUS), além de impacto na qualidade de vida (Mehr, et al., 2015). Além disso, medicamentos para controle dos sintomas também se fazem necessários, aumentando os gastos médicos relacionados à EM.

As manifestações clínicas da doença, como cansaço, ansiedade, perda cognitiva e espasticidade causam uma queda importante na qualidade de vida do paciente, impactando sua vida social e a das pessoas ao seu redor. A redução da qualidade de vida também interfere na produtividade do paciente e, sendo a EM uma doença que atinge majoritariamente jovens adultos, há também uma perda de produtividade que impacta a sociedade em um sentido mais amplo.

Durante os períodos de exacerbações os custos se intensificam, com a ocorrência de hospitalizações e necessidade de um número maior de medicamentos, além da perda de dias produtivos.

Estudos europeus estimam um custo anual de aproximadamente €15 bilhões e um custo aproximado por paciente de €27.000, considerando custos diretos e indiretos (Olesen, et al., 2012).

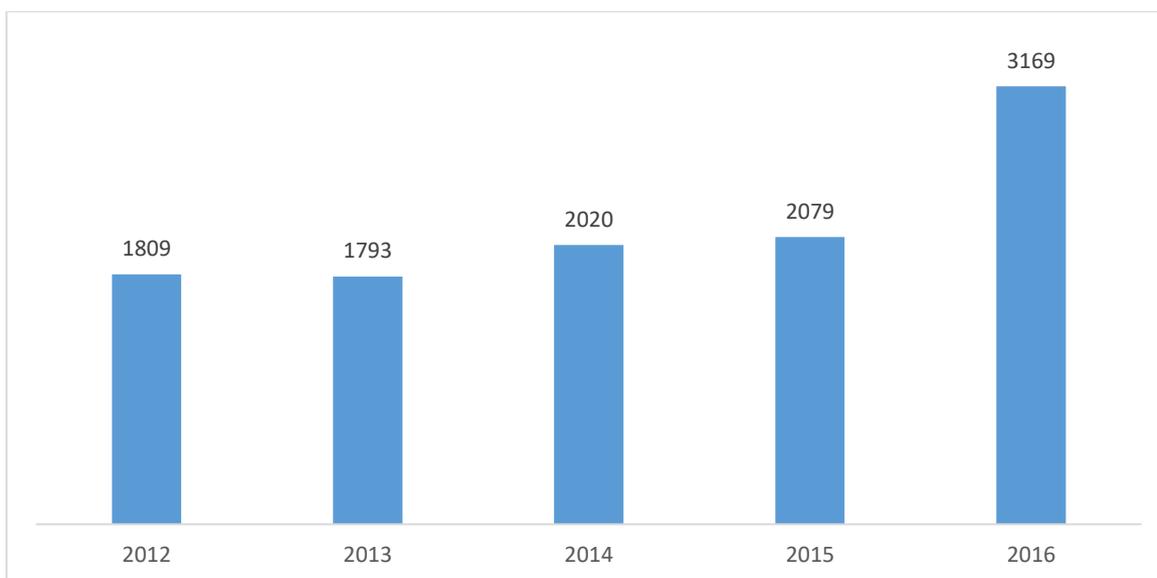
Estima-se que de um terço a dois quintos dos custos relacionados à esclerose múltipla sejam custos indiretos, gerados pela perda de produtividade. Isto ocorre devido à grande incapacidade gerada pela enfermidade, o que faz com que, com muita frequência, os pacientes tenham de perder dias de trabalho ou até deixar de trabalhar (Berg, et al., 2006; Kobelt, et al., 2006).

Na literatura, ainda há poucos estudos robustos para a América Latina e Brasil acerca de gastos com EM. No entanto, Romano e col. (Romano, et al., 2013) mostram um gasto de USD 123 milhões em 2009 pelo SUS com TMDs para EM, com um custo anual por paciente tratado de USD 27.824 com acetato de glatirâmer, USD 42.151 com beta-interferona (IFN $\beta$ ) 1a e USD 34.038 para IFN $\beta$ 1b.

Por meio da base de dados do Sistema de Informações Hospitalares do Departamento de Informática do SUS (SIH-DataSUS), calcula-se que, para o Sistema Único de Saúde, uma internação causada por esclerose múltipla custe, em média, de 700 a 800 reais. No entanto, sabe-se que, sob a perspectiva do hospital público, este dado é muito subestimado, visto que os valores de tabela das intervenções pelo qual o paciente passa são baixos. Em 2016, o número total de hospitalizações registradas pelo CID G35 foi de 3.169 (Figura 3).

Além dos custos, a esclerose múltipla também é responsável por uma considerável carga humanística, visto que, a cada ano, estima-se que 1,08 milhão de DALYs (*disability adjusted life-years*) sejam causados por esta enfermidade (Murray, et al., 2012).

Figura 3 - Número de hospitalizações causadas por esclerose múltipla (CID10: G35) registradas nas bases de dados do SIH-DataSUS



### **Necessidades médicas não atendidas**

Pelo fato de a EM ainda ser uma doença sem cura, as terapias atuais buscam retardar a progressão da doença, diminuir o impacto das sequelas causadas por ela e reduzir a frequência e a gravidade dos surtos.

Neste contexto, o uso de TMDs é recomendado desde as fases iniciais do diagnóstico de EM. No entanto, em alguns pacientes, os tratamentos disponíveis atualmente não são suficientemente eficazes para evitar exacerbações e a progressão de sequelas.

Revisões da literatura mostram taxas de adesão a TMDs menores que 70%, o que implica em redução da eficácia do tratamento e aumento do número de exacerbações (Menzin, et al., 2013). Os fatores que podem levar a essa menor taxa de adesão são a inconveniência pela frequência posológica e via de administração dos medicamentos.

No Brasil, de acordo com Gulart e colaboradores (Gulart, et al., 2015), a adesão ao tratamento dos pacientes com EMRR varia de 59% a 72%, dependendo da droga prescrita, sendo consistente com números internacionais. Embora esse efeito seja similar entre os medicamentos em estudos clínicos, no mundo real, esta falta de adesão resulta em diminuição da efetividade dos tratamentos.

Existem vários medicamentos disponíveis para o tratamento da EM, porém alguns apresentam limitações de uso como: indução à formação de anticorpos que podem levar à falha do tratamento, presença de vírus JC e potencial de desenvolvimento de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (D'amico, et al., 2016).

Um medicamento com eficácia demonstrada em longo prazo, eventos adversos conhecidos e manejáveis que proporcione condições para melhorar o controle da doença e a qualidade da vida dos pacientes (Coles, et al., 2017; Havrdova, et al., 2017), além de posologia que leva a uma melhor adesão, vem a ser uma opção essencial para o protocolo de tratamento da EM.

## Intervenção: Alentuzumabe

Alentuzumabe, é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante dirigido contra a glicoproteína de superfície celular CD52 de 21-28kD. Liga-se ao CD52, um antígeno da superfície celular presente em níveis elevados nos linfócitos T (CD3 +) e B (CD19 +) e em níveis mais baixos nas células, monócitos e macrófagos natural killer. Há pouco ou nenhum CD52 detectado em neutrófilos, células plasmáticas ou células-tronco da medula óssea. O alentuzumabe age através de citólise celular dependente de anticorpos e lise mediada por complemento após a ligação da superfície celular aos linfócitos T e B.

O mecanismo pelo qual o alentuzumabe exerce seus efeitos terapêuticos na EM não está totalmente elucidado. No entanto, pesquisas sugerem efeitos imunomoduladores através da depleção e repopulação de linfócitos, incluindo:

- Alterações no número, proporções e propriedades de alguns subgrupos de linfócitos pós-tratamento
- Maior representação de subconjuntos de células T reguladoras
- Maior representação de memória de linfócitos T e B
- Efeitos transitórios nos componentes da imunidade inata (isto é, neutrófilos, macrófagos, células NK)

Este medicamento é administrado em ciclos, de maneira intravenosa (IV) em uma dose de 12 mg/dia por 5 dias consecutivos, seguidos de uma segunda administração, após 12 meses, por mais 3 dias consecutivos. Ao longo de 9 anos, 41% dos pacientes não receberam retratamento com alentuzumabe, além dos dois ciclos iniciais (Coles, et al., 2017; Havrdova, et al., 2017; Comi, et al., 2019).

A redução no nível de células B e T circulantes pelo alentuzumabe e subsequente repopulação, pode reduzir o potencial de recaída, o que acaba atrasando a progressão da doença.

O esquema de administração do medicamento é único, inovador e conveniente ao paciente, visto que são necessárias apenas cinco infusões no primeiro ano e três infusões no segundo ano e infusões subsequentes, quando necessário, aumentando a adesão. O mecanismo de ação e o efeito a longo prazo levam a resultados positivos para o tratamento<sup>31</sup>.

Pacientes acompanhados por 9 anos após o tratamento continuaram demonstrando redução de sequelas ao longo do tempo, particularmente nos 36 primeiros meses (Willis, et al., 2016; Comi, et al., 2019).

Atualmente, o alentuzumabe é aprovado, no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM) para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência de exacerbações clínicas.

Adicionalmente, em outubro de 2019 o Comitê de Farmacovigilância [*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC)] da Agência Europeia de Medicamentos [*European Medicines Agency* (EMA)] adotou recomendação referente ao Artigo 20 para Lemtrada® (alentuzumabe). Este procedimento foi acionado pela Comissão Europeia [*European Commission* (EC)] em abril de 2019 para revisar o perfil de risco-benefício para Lemtrada® em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR), em resposta à novos achados de segurança oriundos de dados pós-comercialização. Na conclusão do procedimento em 31 de

outubro de 2019, o PRAC propôs revisões no documento contendo as informações de referência de segurança [Summary of Product Characteristics (SmPC)] da União Europeia (UE) para Lemtrada®, contemplando revisão na indicação “Lemtrada é indicado como única terapia modificadora de doença para adultos com EMRR altamente ativa para os seguintes grupos de pacientes: Pacientes com doença altamente ativa, apesar de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapia modificadora de doença (TMD) ou Pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente grave em evolução rápida, definida por duas ou mais recidivas incapacitantes no intervalo de um ano, e com uma ou mais lesões cerebrais com captação de gadolínio em achados de imagem por ressonância magnética (IRM) ou aumento significativo em lesão T2 em comparação com uma IRM anterior.” Contraindicações adicionais foram Pacientes com infecções ativas graves, até resolução completa; Pacientes com hipertensão não controlada; Pacientes com histórico de dissecação arterial cérvico-cefálica; Pacientes com histórico de acidente vascular cerebral; Pacientes com histórico de angina de peito ou infarto do miocárdio; Pacientes com coagulopatia conhecida, em terapia antiagregante plaquetária ou anticoagulante; Pacientes com doenças autoimunes concomitantes (além de EM).

O tratamento com Lemtrada® deve ser iniciado e supervisionado somente por um neurologista experiente no tratamento de pacientes com esclerose múltipla em um hospital com acesso imediato à Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Especialistas e equipamentos necessários para o diagnóstico e tratamento de reações adversas em tempo hábil, especialmente isquemia e infarto do miocárdio, reações adversas cerebrovasculares, condições autoimunes e infecções, devem estar à disposição.

O referido documento substituiu as medidas temporárias emitidas pelo EMA em abril de 2019 e foi endossado pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano [Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)] do EMA.

Adicionalmente, houve a comunicação da resolução da Agência Regulatória Europeia (EMA) para a ANVISA em novembro de 2019 e uma nova proposta de bula contemplando as alterações foi submetida em janeiro de 2020 e aguarda aprovação (EMA 2020).

## **Outros tratamentos modificadores da doença**

### **Natalizumabe**

É um inibidor seletivo de moléculas de adesão. Liga-se a leucócitos mononucleares por meio da subunidade  $\alpha 4$  da integrina humana, prevenindo sua transmigração através do endotélio até o tecido parenquimal inflamado, inibindo, assim, sua interação com a matriz extracelular e células parenquimais.

Por este mecanismo de ação, suprime a inflamação causada pela EM e previne o recrutamento subsequente de demais células imunológicas.

Este medicamento é indicado para formas recorrentes de EM com o propósito de reduzir episódios de exacerbações, principalmente em pacientes com alta atividade da doença, mesmo após tratamento com outras TMDs.

O tratamento é feito com a administração de 300mg IV por 1 hora a cada 4 semanas, o que requer disciplina do paciente para a eficácia da terapia.

Apesar de ser considerado um TMD de alta eficácia, o natalizumabe apresenta um risco importante de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), uma infecção oportunista do vírus John Cunningham (JCV) no SNC que pode levar à morte e ao desenvolvimento de sequelas graves (D'Amico, et al., 2016). Este sério risco indica a necessidade de outros tratamentos alternativos ao natalizumabe para EMRR.

Este medicamento está presente no protocolo clínico do Ministério da Saúde brasileiro (PCDT) para o tratamento da esclerose múltipla.

### **Fingolimode**

É um modulador de receptores SP1 de linfócitos e previne a saída destas células dos linfonodos, o que diminui os níveis de linfócitos patogênicos no SNC. Desta maneira, há uma redução da inflamação e, conseqüentemente, dos danos teciduais.

É indicado para pacientes com EMRR com o objetivo de reduzir episódios de exacerbações e para retardar o surgimento de sequelas físicas. Na Europa sua indicação é feita para pacientes com alta atividade da doença, mesmo após o tratamento inicial com outra TMD, ou para portadores de EMRR de rápida progressão.

A administração de fingolimode é feita por via oral, com 0,5 mg ao dia.

Durante o tratamento com este medicamento a pressão arterial e sinais vitais devem ser monitorados atentamente, já que existe o risco de o paciente desenvolver bradicardia e distúrbios da condução atrioventricular após a primeira administração, não sendo recomendado para pacientes com problemas cardíacos.

O uso de fingolimode também pode levar ao desenvolvimento de LEMP e predispor ao aparecimento de outras infecções e/ou causar danos hepáticos e pulmonares. Assim, apesar de ser uma TMD de alta eficácia a moderada, faz-se necessário um acompanhamento do paciente pelos meses seguintes ao tratamento.

Este medicamento está presente no protocolo clínico do Ministério da Saúde brasileiro (PCDT) para o tratamento da esclerose múltipla.

### **Betainterferonas**

Apesar de o mecanismo de ação desta TMD não estar completamente elucidado, acredita-se que as betainterferonas interajam com receptores de membrana celular específicos, de maneira a reduzir a inflamação.

Estes medicamentos são utilizados em formas recorrentes da EM, com o intuito de reduzir os períodos de exacerbações e são administrados por via intramuscular ou subcutânea, com posologias que variam entre fabricantes.

Efeitos adversos importantes que podem ocorrer em decorrência do uso de betainterferonas incluem lesões hepáticas, predisposição à depressão e ao surgimento de pensamentos suicidas, além de eventos de microangiopatia trombótica.

Estes medicamentos estão presentes no protocolo clínico do Ministério da Saúde brasileiro (PCDT) para o tratamento da esclerose múltipla.

### **Acetato de glatirâmer**

Apesar de seu mecanismo de ação não estar bem definido, sabe-se que acetato de glatirâmer atua modificando os processos imunológicos que levam à EM.

Assim como as demais TDMs, este medicamento é indicado para formas recorrentes de EM, com o intuito de reduzir a frequência das exacerbações.

Sua administração é feita por via subcutânea, em doses de 20 ou 40 mg.

As reações adversas mais importantes do acetato de glatirâmer são reações imediatas pós-injeção, como palpitações, ansiedade, dispneia e dor no peito. Lipoatrofia também pode ocorrer, recomendando-se ao paciente a rotação dos locais de aplicação.

Este medicamento está presente no protocolo clínico do Ministério da Saúde brasileiro (PCDT) para o tratamento da esclerose múltipla.

### **Teriflunomida**

Teriflunomida exerce atividade imunomoduladora pela inibição reversível da enzima mitocondrial dihidroorotato desidrogenase, necessária para a síntese *de novo* de pirimidina. Desta forma, reduz a proliferação de células em divisão, incluindo linfócitos, que requerem este composto para sua expansão.

Este medicamento está presente no protocolo clínico do Ministério da Saúde brasileiro (PCDT) para o tratamento da esclerose múltipla.

### **Fumarato de dimetila**

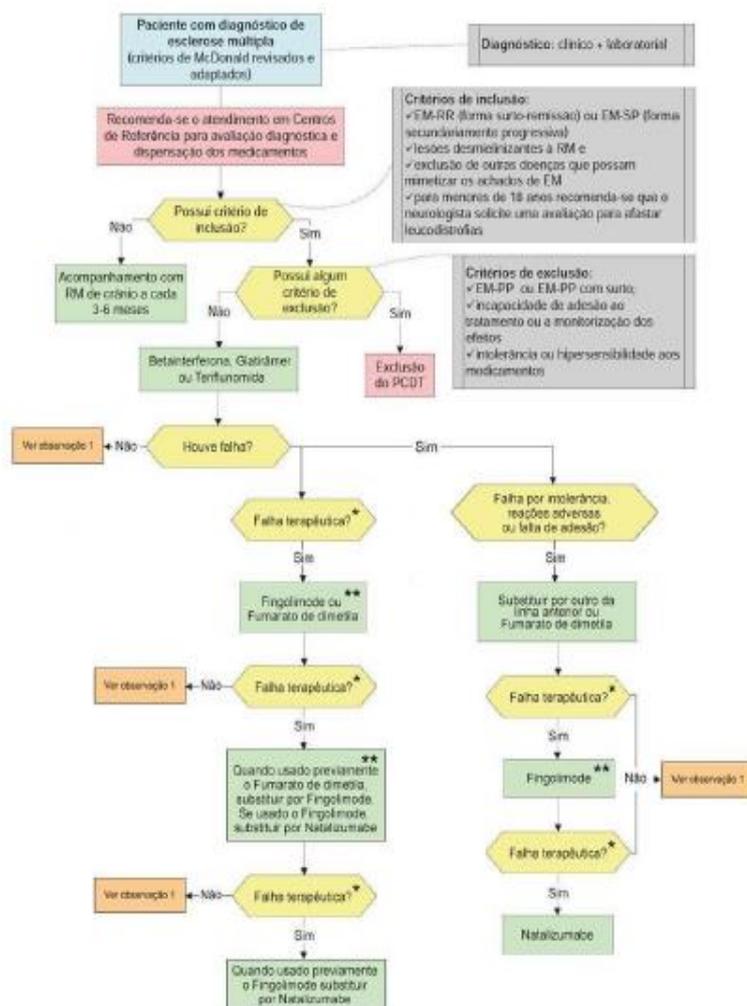
O mecanismo de ação deste medicamento não está completamente elucidado, porém acredita-se que promova a ativação da via de transcrição do fator nuclear (eritróide-derivado 2) – tipo 2 (Nrf2). Além disso, esta molécula regula positivamente genes antioxidantes dependentes de Nrf2 como a NADPH desidrogenase e quinona-1.

O fumarato de dimetila é administrado por via oral, com uma dose inicial de 120 mg duas vezes ao dia, que é aumentada para 240mg duas vezes ao dia. O paciente que utiliza este medicamento deve ser monitorado para o possível aparecimento de sintomas de LEMP e/ou de linfopenia.

Este medicamento está presente no protocolo clínico do Ministério da Saúde brasileiro (PCDT) para o tratamento da esclerose múltipla.

## **Posicionamento de Alentuzumabe no PCDT**

O posicionamento proposto de alentuzumabe é para o tratamento de pacientes portadores de esclerose múltipla remitente recorrente com características comparáveis aos critérios de uso para natalizumabe de acordo com o PCDT (pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente previamente tratados com outras terapias modificadoras da doença).



## Pergunta Estruturada (PICOS)

A fim de encontrar evidências clínicas que sustentem a incorporação, foi realizada uma revisão sistemática de literatura considerando como população os pacientes com EMRR que tenham sido previamente tratados. O objetivo desta análise será avaliar a eficácia e segurança do alentuzumabe em comparação com os outros medicamentos disponíveis no SUS para a mesma linha de tratamento da doença. Esta revisão dá suporte à tomada de decisão ao avaliar a eficácia e segurança do alentuzumabe na população com EMRR. Desta forma, pode-se concluir, com mais segurança, se alentuzumabe é ou não uma boa opção terapêutica para esta doença.

## Revisão

Para a realização desta revisão sistemática, foi elaborada a seguinte pergunta PICOS:

**População:** pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente previamente tratados com outras terapias modificadoras da doença.

**Intervenção:** alentuzumabe

**Comparadores:** natalizumabe

**Desfechos:** taxa anualizada de surtos, acúmulo sustentado da incapacidade, piora de incapacidade baseada na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - 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.

**Desenho de estudo:** estudos clínicos randomizados, extensões abertas de longo prazo, revisões sistemáticas com ou sem metanálise, e estudos observacionais.

## **Objetivo**

O objetivo da busca de evidências clínicas é avaliar a eficácia e segurança comparada de alentuzumabe frente a natalizumabe, betainterferona 1a, betainterferona 1b, fingolimode, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente, com base nos desfechos: taxa anual de surtos, acúmulo sustentado da incapacidade, piora de incapacidade baseado na EDSS, número de participantes com novas lesões ou aumento dos sinais hiperintensos na ressonância magnética ponderada em T2, pacientes com eventos adversos graves e taxa de abandono por eventos adversos.

## **Critérios de busca**

No dia 08 de abril de 2020, foram feitas buscas de evidências clínicas nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, LILACS e CRD. Os critérios de inclusão foram: estudos clínicos randomizados e suas extensões abertas de longo prazo, estudos observacionais e revisões sistemáticas de estudos clínicos com ou sem meta-análise, com um braço composto por alentuzumabe 12 mg pacientes com EMRR que fizeram uso prévio de betainterferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fingolimode ou dimetil fumarato, comparado ao natalizumabe, de forma direta ou indireta ou com metanálise de rede, considerando como desfechos: taxa anual de surtos, acúmulo sustentado da incapacidade, piora de incapacidade baseado na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS), número de participantes com novas lesões ou aumento dos sinais hiperintensos na ressonância magnética ponderada em T2, pacientes com eventos adversos graves e pacientes que encerraram o tratamento devido aos eventos adversos.

Após a exclusão dos resultados duplicados e revisão manual dos títulos e resumos, 13 artigos foram selecionados. A estratégia de busca e fluxo de seleção dos estudos estão sumarizados na Tabela 1 e Figura 4. Após leitura integral dos artigos, uma revisão sistemática (Zintzaras et al) foi excluída, pois considerou-se que a mesma está desatualizada, uma vez que novos ensaios clínicos com alentuzumabe foram publicados posteriormente. Os estudos incluídos na revisão estão elencados na Tabela 2 e descritos nas seções seguintes.

Tabela 1 - Resultados da busca de evidências

Base de dados	Termos utilizados na busca	Artigos encontrados
Cochrane Library	(Multiple sclerosis) AND (alemtuzumab)	161
Pubmed	("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("alemtuzumab"[MeSH Terms] OR "alemtuzumab"[All Fields])	630
LILACS	(tw:(Multiple sclerosis)) AND (tw:(alemtuzumab))	1
CRD	alemtuzumab and multiple sclerosis	8

Figura 4 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática

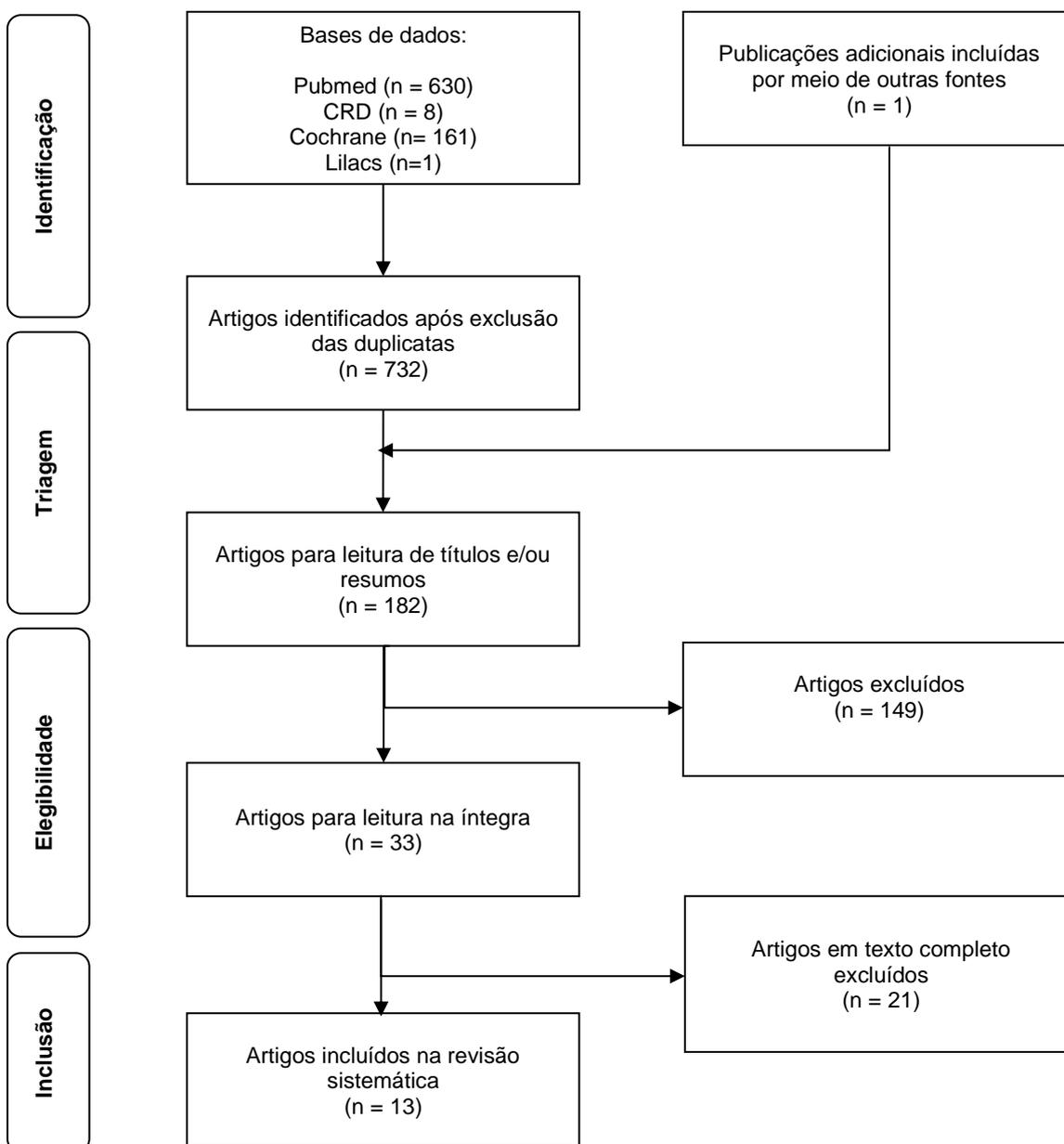


Tabela 2 – Estudos incluídos na Revisão Sistemática

<b>Estudos</b>	<b>Título</b>
Coles et al, 2016	Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients
Coles et al, 2012	Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial
Coles et al, 2017	Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings
Xu et al, 2018	Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis
Lucchetta et al, 2018	Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis.
Wang et al, 2018	Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients.
Hamidi et al, 2018	A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis.
Kalinck et al, 2017	Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study.
Tramacere et al, 2015	Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis.
Fogarty et al, 2016	Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis
Li et al, 2019	Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis
ICER et al, 2017	Disease-modifying therapies for relapsing remitting and primary-progressive multiple sclerosis: Effectiveness and value.
Okai, et al., 2019	Efficacy and Safety of Alemtuzumab in Patients of African Descent with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 8-Year Follow-up of CARE-MS I and II (TOPAZ Study)

## Revisões sistemáticas

### **Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Tramacere, et al., 2015)**

Esta é uma revisão sistemática com metanálise de rede com o objetivo de comparar o benefício e a tolerabilidade da betainterferona 1a, betainterferona 1b, acetato de glatirâmer, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alentuzumabe, betainterferona 1a peguilada, daclizumabe, laquinimode, azatioprina e imunoglobulinas para o

tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente e para fornecer uma classificação para esses tratamentos de acordo com seus benefícios e tolerabilidade.

Para realizar comparações indiretas, a metanálise de rede utilizou um modelo de efeitos aleatórios dentro de uma definição frequentista, assumindo igual heterogeneidade entre todas as comparações e correlações induzidas por estudos com vários braços para os desfechos primários: surtos, piora de incapacidade e tolerabilidade.

Esses modelos permitiram estimar a probabilidade de cada intervenção estar classificada em cada um dos desfechos, dado os relativos tamanhos de efeitos estimados na metanálise de rede. As probabilidades de um tratamento estar em cada categoria possível foram sumarizadas por meio de SUCRAs. Utilizando a técnica de análise de agrupamentos, agrupou-se os tratamentos de acordo com os valores de SUCRA para os desfechos de benefício e tolerabilidade, apresentando-os através de um gráfico.

Analisaremos apenas o resultado dos medicamentos modificadores da doença aprovados no Brasil para o tratamento da esclerose múltipla, ou seja: betainterferona 1a, betainterferona 1b, acetato de glatirâmer, natalizumabe, fingolimode, fumarato de dimetila.

Foram incluídos 39 estudos nessa revisão, totalizando 25.113 participantes randomizados. A maioria dos estudos clínicos foram estudos de curto prazo, com uma duração média de 24 meses. Vinte e quatro (60%) comparavam a droga ativa com placebo e 15 (40%) eram estudos de comparação direta entre drogas ativas.

A metanálise de rede mostrou que nas comparações versus placebo, em termos de proteção contra a ocorrência de surtos em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente durante os primeiros 24 meses de tratamento, alentuzumabe, natalizumabe e fingolimode superaram as outras drogas, sendo o alentuzumabe a droga mais eficaz (RR: 0,46, IC 95%: 0,38 – 0,55; superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA): 96%), seguido pelo fingolimode (RR: 0,72, IC 95%: 0,64 – 0,81; SUCRA: 71%). Em termos de piora de incapacidade segundo a escala expandida do estado de incapacidade, os tratamentos mais eficazes foram alentuzumabe (RR: 0,35, IC 95%: 0,26 – 0,48; SUCRA 94%) e natalizumabe (RR: 0,64, IC 95%: 0,49 – 0,85; SUCRA 74%). Quase todos os agentes envolvidos nessa revisão foram associados à alta proporção de participantes que encerraram o tratamento devido a eventos adversos. Baseado na metodologia de metanálise de rede, os riscos relativos estimados versus placebo nos primeiros 24 meses de acompanhamento foram: fingolimode 1,68 (IC 95%: 1,32 – 2,17), natalizumabe 1,53 (IC 95%: 0,93 – 2,53) e alentuzumabe 0,72 (IC 95% 0,32 – 1,61).

Nas análises de comparação indireta para o período de 24 meses, o alentuzumabe mostrou-se superior a todos os comparadores no desfecho piora de incapacidade. Com relação a taxa anualizada de surtos, o alentuzumabe é superior a todos os comparadores com exceção do natalizumabe, ao qual tem eficácia equivalente. Já em relação à interrupção do tratamento devido a eventos adversos, o alentuzumabe é superior ao fingolimode e à betainterferona 1a e tão seguro quanto todos os outros comparadores, como ilustra a Tabela 3.

Tabela 3 -Resultados da metanálise de rede de Tramacere e col., com todas as TMDs versus alentuzumabe.

Comparador	Eficácia Risco relativo (IC 95%) (<1 favorece alentuzumabe)		Segurança Risco relativo (IC 95%) (<1 favorece alentuzumabe)
	Surtos	Piora de incapacidade	Tratamentos encerrados devido a eventos adversos
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)*
acetato de glatirâmer	0,56 (0,46 – 0,67)*	0,46 (0,33 – 0,68)*	0,60 (0,28 – 1,29)
Betaferon (betainterferona 1b)	0,54 (0,45 – 0,65)*	0,44 (0,32 – 0,62)*	0,42 (0,16 – 1,10)
Rebif (betainterferona 1a)	0,54 (0,46 – 0,62)*	0,41 (0,32 – 0,52)*	0,45 (0,26 – 0,77)*
fumarato de dimetila	0,52 (0,42 – 0,64)*	0,44 (0,31 – 0,63)*	0,58 (0,26 – 1,30)
teriflunomida	0,52 (0,41 – 0,67)*	0,40 (0,27 – 0,60)*	0,56 (0,23 – 1,38)

\*Resultado estatisticamente significativo

#### **Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis (Fogarty, et al., 2016)**

Esta é uma metanálise em rede que teve como objetivo avaliar, comparativamente, a eficácia das diferentes terapias modificadoras da doença (TMDs) para esclerose múltipla. Utilizou 28 estudos clínicos randomizados controlados por placebo ou comparando diretamente com outras TMDs. Foram avaliados os seguintes desfechos: redução na taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade. A metanálise foi feita por meio de modelo de efeitos fixos. O alentuzumabe obteve os melhores resultados para ambos os desfechos em relação ao placebo, quando comparado com qualquer para o desfecho taxa anualizada de surtos (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultado da metanálise de Fogarty e col.

Medicamento (versus placebo)	Eficácia Hazard ratio (IC 95%) (<1 favorece intervenção; >1 favorece placebo)	
	Taxa anual de surtos	Piora de incapacidade
Alentuzumabe	0,31 (0,26-0,36)*	0,32(0,17-0,59)*
Natalizumabe	0,31 (0,27-0,36)*	0,55 (0,42-0,73)*
Fingolimode	0,47 (0,41-0,53)*	0,75 (0,62-0,90)*
Acetato de Glatirâmer	0,65 (0,59-0,71)*	0,81 (0,63-1,03)
Betainterferona 1b	0,67 (0,59-0,75)*	0,83 (0,62-1,12)
Betainterferona 1a - 30 mcg	0,85 (0,78-0,93)*	0,81 (0,62-1,06)
Fumarato de Dimetila	0,50 (0,43-0,59)*	0,62 (0,49-0,78)*
Teriflunomida	0,67 (0,59-0,75)*	0,73 (0,59-0,92)*

\*Resultado estatisticamente significativo

#### **Disease-modifying therapies for relapsing remitting and primary-progressive multiple sclerosis: Effectiveness and value. (ICER, 2017)**

Em janeiro de 2017 o *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, uma organização norte-americana sem fins lucrativos que avalia as evidências de testes clínicos realizando análises de custo efetividade dos mesmos, publicou uma avaliação de efetividade e valor para diversas TMDs para EMRR e EMPP.

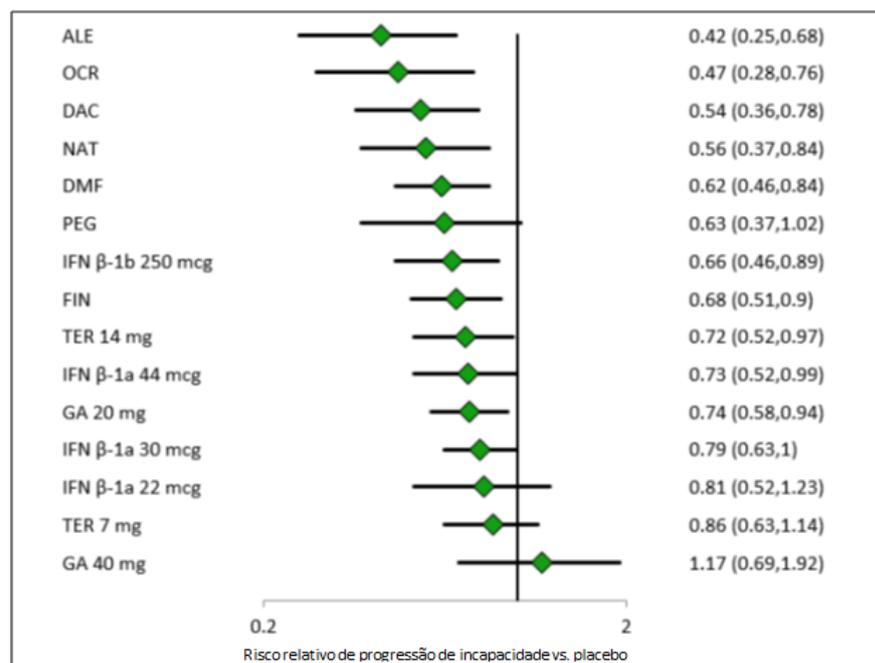
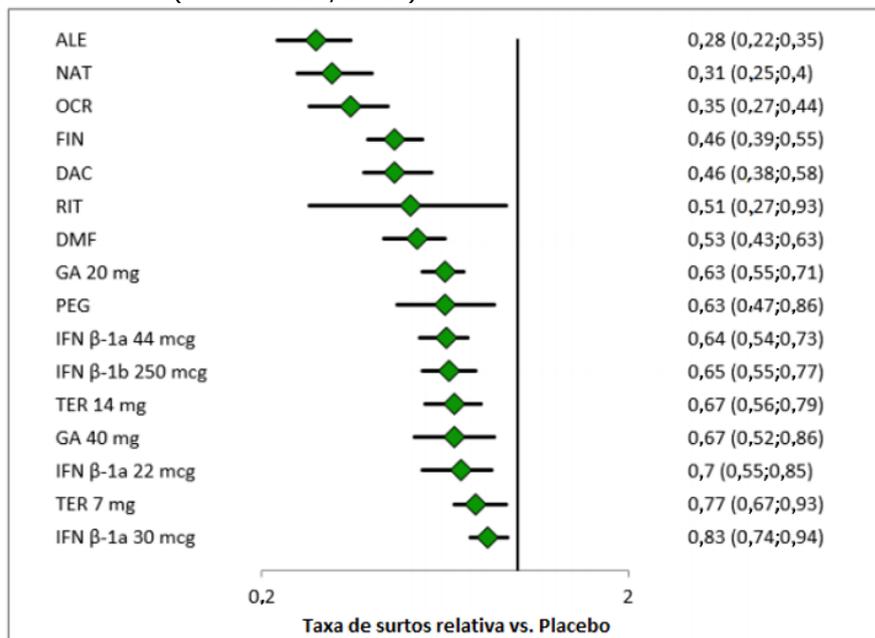
Este documento realiza uma comparação de efetividade entre 14 TMDs para o tratamento de EMRR e EMPP através de meta-análise em rede. No total foram utilizados 33 estudos clínicos randomizados únicos para a indicação de EMRR totalizando 21.768 pacientes.

Para a revisão sistemática de literatura foram conduzidas pesquisas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* incluindo artigos e resumos em congresso incluindo evidências de estudos clínicos randomizados fase 2 e fase 3 comparando os TMDs de interesse entre si ou contra placebo e que reportassem um acompanhamento de pelo menos 48 meses. Os desfechos analisados foram taxa de surto e progressão de incapacidade. As terapias de interesse para EMRR são: acetato de glatirâmer, interferona  $\beta$ -1, peginterferona  $\beta$ -, interferona  $\beta$ -1b, fumarato de dimetila, fingolimode, teriflunomide, alentuzumabe, e natalizumabe. Considerando os desfechos selecionados, os estudos foram comparados entre si através de uma meta-análise em rede bayesiana utilizando-se de um modelo Monte Carlo via Cadeias de Markov para combinar evidências diretas e indiretas de taxa de surtos e progressão de incapacidade por 24 semanas.

No total foram identificados 1.834 estudos sendo que destes 113 foram analisados na íntegra. Estes estudos representam 33 estudos clínicos randomizados únicos para a indicação de EMRR.

Na meta-análise, alentuzumabe e natalizumabe obtiveram os melhores resultados na redução de taxa de surtos (aproximadamente 70% comparado com placebo). O intervalo de confiança em 95% do alentuzumabe foi menor que 1 quando comparado com placebo e todas as outras drogas analisadas no estudo exceto rituximabe, que atualmente não está no PCDT. A Figura 5 representa o *forest plot* resumando os riscos relativos e os intervalos de confiança de cada um dos tratamentos analisados quando comparados ao placebo. O estudo também mostrou resultados na redução de progressão da incapacidade. Alentuzumabe apresentou maior redução na progressão da incapacidade, (58% em comparação com placebo, vs. natalizumabe que teve uma redução de 44%).

Figura 5 - Taxa relativa de risco de surto, taxa relativa de redução na progressão da incapacidade e intervalo de confiança (IC 95%) para cada um dos tratamentos analisados na meta-análise. (Fonte: ICER, 2017)



## **Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis (Lucchetta, et al., 2018)**

Esta revisão sistemática com metanálise de rede Bayesiana teve por objetivo comparar eficácia, segurança e melhora na qualidade de vida de alentuzumabe, natalizumabe, ocrelizumabe, betainterferona 1a, betainterferona 1b, interferon peguilado, acetato de glatirâmer, teriflunamida, fingolimode, fumarato de dimetila, daclizumabe, cladribina, azatioprina e rituximabe para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente, estabelecendo uma classificação das terapias em termos de eficácia.

Foram incluídos 40 estudos clínicos randomizados na revisão, totalizando 29.150 participantes randomizados. Destes, oito estudos incluíram apenas pacientes não tratados previamente, um estudo teve apenas pacientes previamente tratados, e dezesseis incluíram tanto pacientes previamente tratados quanto não tratados. Dezesseis estudos comparavam diretamente terapias ativas, quatorze comparavam diferentes doses da droga e 10 eram de comparação da droga ativa com placebo. A maioria dos estudos analisados foram multicêntricos, de curto prazo, com duração média de 24 meses.

Para cada desfecho, foi feita uma comparação em rede, assumindo parâmetros de heterogeneidade para todas as comparações e considerando correlações de semelhança para os estudos com vários braços. A metanálise para taxa anualizada de surto considerou um modelo de efeito fixo, enquanto para a descontinuação por efeito adverso, usou-se um modelo de efeitos aleatórios. A técnica de splitting de nó não identificou grandes diferenças, em magnitude ou direção, entre os resultados dos efeitos diretos e indiretos nas metanálises da rede. Esses modelos permitiram estimar a probabilidade de cada intervenção estar classificada em cada um dos desfechos, dado os relativos tamanhos de efeitos estimados na metanálise de rede. As probabilidades de um tratamento estar em cada categoria possível foram sumarizadas por meio da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRAs).

A metanálise de rede mostrou que todas as terapias eram estatisticamente superiores ao placebo na redução da taxa anualizada de surto. Conforme mostrado na Figura 6, na análise por SUCRA, o alentuzumabe apresentou a maior probabilidade de eficácia na redução da taxa anualizada de surto (RR: 0,45, IC 95%: 0,40 – 0,52; SUCRA: 96%), junto com natalizumabe (RR: 0,46, IC 95%: 0,38 – 0,60; SUCRA: 96%) e ocrelizumabe (RR: 0,55, IC 95%: 0,47 – 0,63; SUCRA: 85%), em relação ao comparador comum (betainterferona 1a).

A tolerabilidade e segurança das terapias foi avaliada e termos de descontinuação por eventos adversos durante os primeiros 24 meses de tratamento. Apesar dos largos intervalos de confiança, a análise por SUCRA sugere que alentuzumabe (RR: 0,37, IC 95%: 0,17 – 0,81; SUCRA: 85%) e ocrelizumabe (RR: 0,54, IC 95%: 0,27 – 1,10; SUCRA: 67%) são as melhores terapias para este desfecho na metanálise de rede. Apesar da maioria das comparações não apresentar diferença estatisticamente significativa, alentuzumabe é estatisticamente mais seguro quando comparado à betainterferona 1a.

Figura 6 - Resultados da metanálise em rede, comparando o risco relativo (RR) das terapias para Taxa Anualizada de Surto (inferior) e Descontinuação por Eventos Adversos (superior). (Fonte: Lucchetta, et al., 2018)

<b>ALE12</b>	0.47 (0.11; 2.50)	0.69 (0.23; 2.00)	0.44 (0.09; 2.60)	0.50 (0.15; 2.30)	-	0.52 (0.16; 2.10)	-	-	0.37 (0.17; 0.81)
0.99 (0.78; 1.30)	<b>NAT300Q4</b> <b>W</b>	1.50 (0.28; 5.70)	0.93 (0.22; 3.90)	1.10 (0.36; 3.40)	-	1.10 (0.35; 3.20)	-	-	0.80 (0.18; 2.60)
0.83 (0.68; 1.00)	0.84 (0.65; 1.10)	<b>OCRE600Q</b> <b>6M</b>	0.64 (0.14; 3.70)	0.73 (0.23; 3.40)	-	0.76 (0.24; 3.00)	-	-	0.54 (0.27; 1.10)
0.73 (0.55; 0.98)	0.74 (0.57; 0.96)	0.89 (0.66; 1.20)	<b>CLA3.5</b>	1.10 (0.33; 4.30)	-	1.20 (0.32; 4.10)	-	-	0.85 (0.17; 3.20)
0.66 (0.53; 0.83)	0.67 (0.55; 0.81)	0.80 (0.63; 1.00)	0.90 (0.70; 1.10)	<b>FING0.5Q</b> <b>D</b>	-	1.10 (0.40; 2.30)	-	-	0.75 (0.20; 2.00)
0.65 (0.53; 0.81)	0.66 (0.54; 0.80)	0.79 (0.63; 0.98)	0.89 (0.69; 1.10)	0.99 (0.83; 1.20)	<b>DAC150Q4</b> <b>W</b>	-	-	-	-
0.65 (0.51; 0.81)	0.65 (0.53; 0.80)	0.78 (0.61; 0.99)	0.88 (0.68; 1.10)	0.98 (0.81; 1.20)	0.99 (0.82; 1.20)	<b>BG240BID</b>	-	-	0.72 (0.22; 1.80)
0.48 (0.36; 0.65)	0.49 (0.37; 0.63)	0.58 (0.43; 0.79)	0.66 (0.48; 0.89)	0.73 (0.57; 0.94)	0.74 (0.57; 0.95)	0.75 (0.58; 0.97)	<b>PIFN125Q2</b> <b>W</b>	-	-
0.47 (0.37; 0.61)	0.48 (0.38; 0.60)	0.57 (0.44; 0.75)	0.65 (0.49; 0.84)	0.72 (0.58; 0.88)	0.73 (0.58; 0.90)	0.73 (0.59; 0.91)	0.98 (0.74; 1.30)	<b>GA40TIW</b>	-
0.45 (0.40; 0.52)	0.46 (0.37; 0.56)	0.55 (0.47; 0.63)	0.62 (0.48; 0.79)	0.68 (0.57; 0.82)	0.69 (0.59; 0.81)	0.70 (0.58; 0.85)	0.94 (0.72; 1.20)	1.00 (0.88; 1.10)	<b>IFNA44TI</b> <b>W</b>

*Interpretação:* terapia esquerda comparada com a terapia à direita. As células em cinza claro representam medidas com diferenças estatisticamente significativas.

#### A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis (Hamidi, et al., 2018)

Foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise de rede para comparar desfechos relativos à eficácia e segurança de onze TMDs usadas para pacientes com EMRR: alentuzumabe, natalizumabe, betainterferona, interferon peguilado, acetato de glatirâmer, teriflunamida, fingolimode e fumarato de dimetila, comparadas com placebo ou entre si.

No total, a revisão considerou 37 estudos: 26 provenientes de dossiês de acesso e 11 estudos clínicos randomizados. Todos os estudos incluíam pacientes com EMRR, sendo que treze se limitaram a pacientes não tratados previamente, quatro incluíam pacientes previamente tratados, onze incluíam tanto pacientes previamente tratados quanto não tratados, e 9 não descreveram a história de tratamento. A partir disso, foi possível fazer 39 comparações. Usou-se placebo como comparador comum das metanálises de rede.

Dentre as terapias comparadas, Alentuzumabe 12 mg apresentou a maior probabilidade de prevenir surtos anuais (RR: 0.29; 95% CI: 0.23 - 0.35), com análise de alta qualidade de evidência (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultado da metanálise de rede de Hamidi et al., comparando o risco relativo para Taxa Anual de Surto e para Progressão da Incapacidade

Terapia	Taxa anual de surto		Progressão da Incapacidade	
	RR (IC 95%)	GRADE	RR (IC 95%)	GRADE
<b>Alentuzumab 12 mg</b>	0.29 (0.23-0.35)	High	0.36 (0.16-0.74)	Very low
<b>Natalizumab</b>	0.3 (0.24-0.36)	Moderate	0.59 (0.42-0.84)	Moderate
<b>Fingolimod oral 0.5 mg</b>	0.46 (0.39-0.54)	High	0.71 (0.55-0.90)	High
<b>Dimethyl fumarate 240 mg 2.i.d.</b>	0.5 (0.42-0.6)	High	0.65 (0.49-0.85)	High
<b>Interferon beta-1a 44 µg</b>	0.64 (0.56-0.72)	High	0.77 (0.60- 1.01)	Low
<b>Glatiramer acetate 40 mg</b>	0.66 (0.52-0.82)	High	NA	NA
<b>Interferon beta-1b 250 µg</b>	0.66 (0.57-0.76)	Moderate	0.2 (0.54-0.92)	Low
<b>Teriflunomide oral 14 mg</b>	0.67 (0.58-0.77)	High	0.73 (0.51-1.05)	Low

### **Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Xu, et al., 2018)**

Foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise de rede para comparar desfechos relativos à eficácia e segurança de natalizumabe associado à betainterferona 1a, natalizumabe (monoterapia), alentuzumabe, daclizumabe, ocrelizumabe e betainterferona 1a. Como o PCDT de Esclerose Múltipla<sup>56</sup> do Ministério de Saúde do Brasil não preconiza o uso de natalizumabe associado à betainterferona pelo risco associado de reações adversas graves, principalmente leucoencefalopatia multifocal progressiva, considerou-se apenas as comparações em monoterapia.

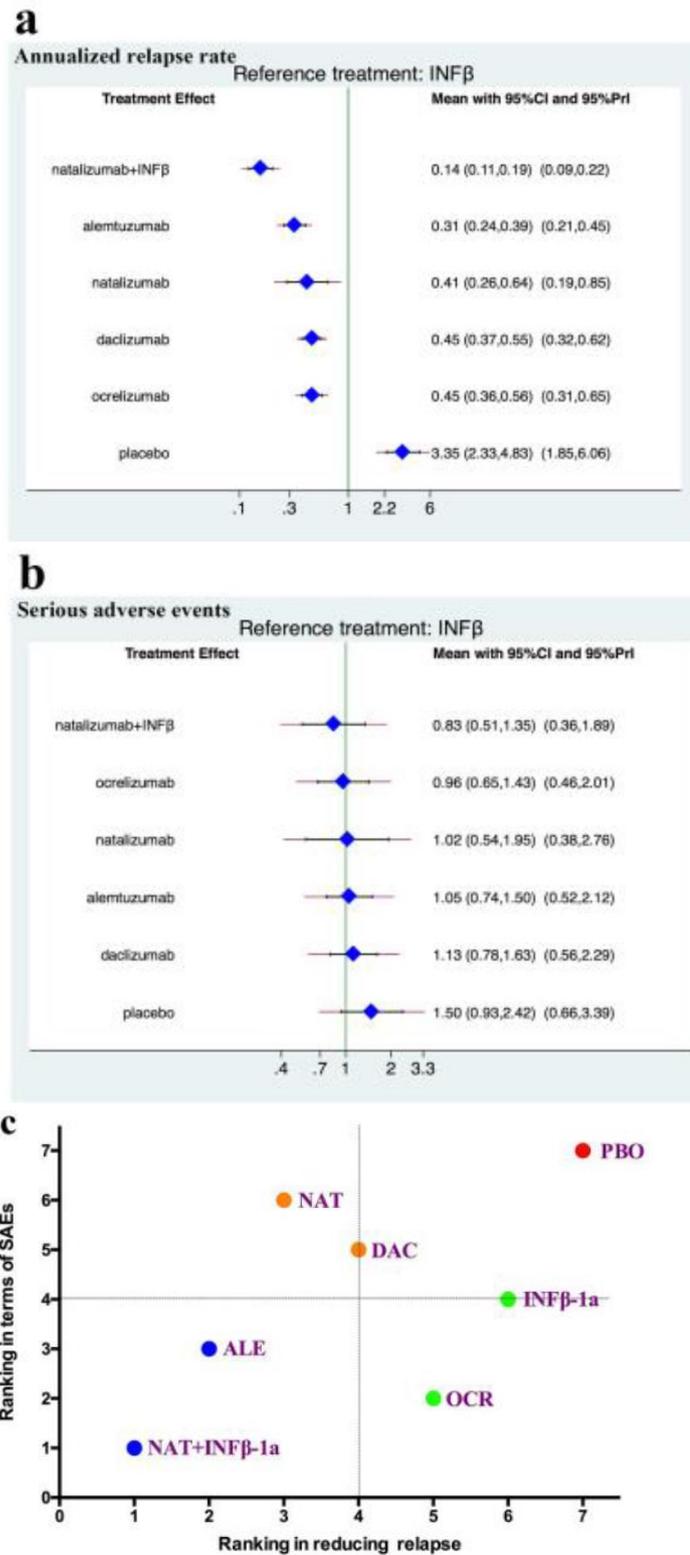
No total, a revisão considerou informação de 14 estudos clínicos randomizados, totalizando 9.412 pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. O comparador comum utilizado foi a betainterferona 1a por ser um tratamento padrão. A metanálise de rede adotou um modelo de aproximação frequentista para realizar as comparações diretas e indiretas. As probabilidades de um tratamento estar em cada categoria possível foram sumarizadas por meio de SUCRAs. Utilizando a técnica de análise de agrupamentos, agrupou-se os tratamentos de acordo com os valores de SUCRA, apresentando-os através de um gráfico.

Dentre as terapias comparadas, no ranking de probabilidade, alentuzumabe apresentou a maior probabilidade de prevenir surtos anuais (RR: 0.31; 95% CI: 0.24 - 0.39), seguido por natalizumabe (RR: 0.41; 95% CI: 0.26 - 0.64), porém, sem diferença estatisticamente significativa.

Em relação à incidência de eventos adversos graves, todos os tratamentos obtiveram taxa semelhante de incidência. O gráfico de classificação por clusters mostra que, dentre as monoterapias, alentuzumabe possui a melhor performance considerando menor risco de taxa anualizada de surto e menor risco de eventos adversos graves.

Alentuzumabe também foi associado ao menor risco de descontinuação devido a eventos adversos (RR: 0.16; 95% CI: 0.07-0.34). Os resultados são demonstrados na Figura 7.

Figura 7 – Resultados da metanálise realizada por Xu et. al de DMTs em comparação com INFβ-1a para resultados de eficácia e segurança.



*Interpretação:* (a) Taxa de recaída anualizada, (b) taxa de incidência de eventos adversos (c) gráfico hierárquico de classificação do ranking para reduzir a recaída anualizada e eventos adversos. ALE = alemtuzumab; DAC = daclizumab; NAT = natalizumab; OCR = ocrelizumab; PBO = placebo.

## **Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis (Li. Et al., 2019)**

Esta revisão sistemática com meta-análise em rede visa a analisar os efeitos das terapias modificadoras da doença (TMDs) nos resultados de ensaios clínicos randomizados para esclerose múltipla remitente-recorrente. Para coletar os dados para a revisão sistemática foram buscadas as seguintes bases de dados: *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *MEDLINE (PubMed)*, *Embase*, *ClinicalTrials.gov*, *World Health Organization (WHO)*. Os estudos clínicos triados datam desde a criação da base de dados até o dia 31 de outubro de 2018 e foram selecionados aqueles que utilizassem TMDs aprovadas pela *US Food and Drug Administration (FDA)*, sendo eles: interferon beta-1b (Betaseron), interferon beta-1a (Avonex), acetato de glatirâmer, mitoxantrona, interferon beta-1a, natalizumabe, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, peginterferon beta-1a, alentuzumabe e ocrelizumabe. Os autores limitaram a busca para estudos cujo período de acompanhamento fosse de 24 meses. Após a busca e seleção dos artigos, foi realizada a extração dos dados e a análise do risco de viés dos estudos clínicos.

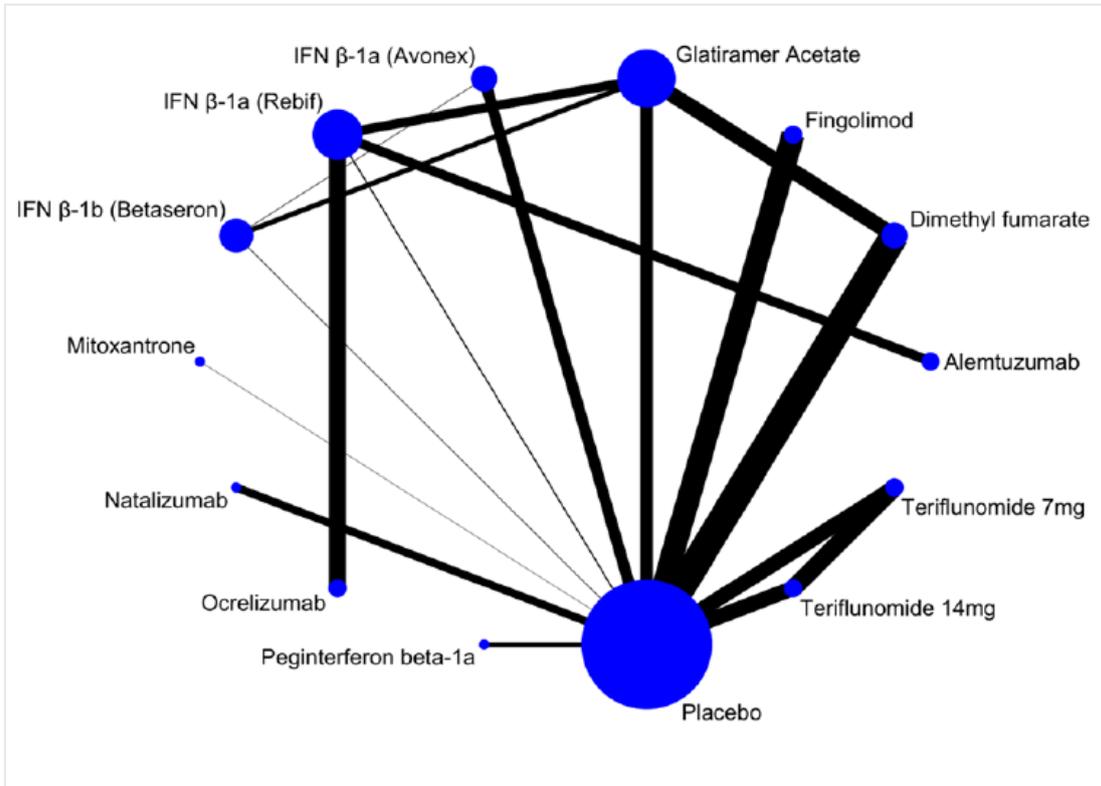
Os desfechos primários de interesse foram: eficácia mensurada através da taxa de surtos em 24 meses e aceitabilidade (mensurada pela taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos durante os 24 meses de acompanhamento). Como desfecho secundário, os autores avaliaram o número de pacientes com piora na incapacidade, baseada em progressão na escala EDSS. Por fim, avaliou-se o desfecho de segurança através do número de participantes com eventos adversos graves durante os 24 meses.

Meta-análises em rede com modelo de consistência foram aplicadas para comparar todas as intervenções, direta e indiretamente. Para cada desfecho analisado, as probabilidades de um tratamento estar em cada categoria possível foram sumarizadas por meio da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRAs), expressas como uma porcentagem da eficácia ou segurança relativas.

Foram incluídos 23 estudos datados entre 1987 e 2018 sendo que, de 14.096 pacientes, 10.298 deles foram designados aleatoriamente a alguma TMD e 3.798 pacientes foram designados ao braço com placebo. A partir dos dados reportados pelos estudos clínicos incluídos, traçou-se um perfil demográfico dos pacientes, com 70% dos pacientes do sexo feminino e idades variando entre 18 e 55 anos.

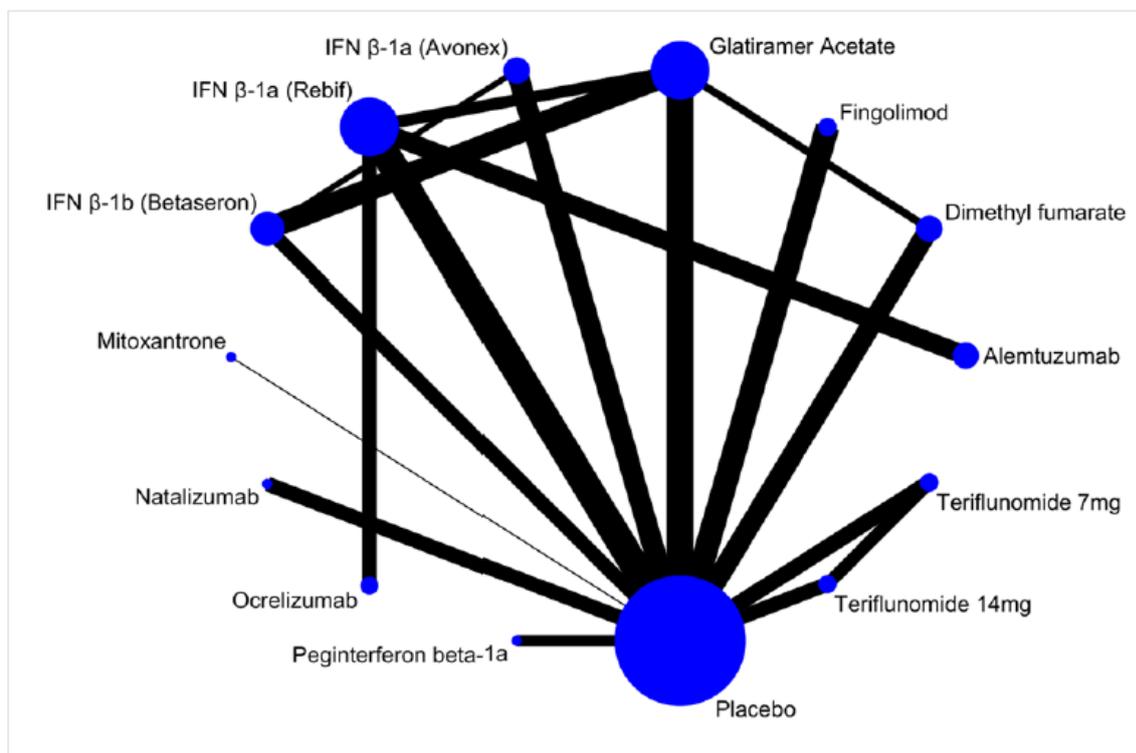
Todas as TMDs tiveram pelo menos um estudo clínico com placebo como grupo comparador, exceto por alentuzumabe e ocrelizumabe. Dentre os 12 medicamentos, 7 foram diretamente comparados com outras terapias nos estudos clínicos (Figura 8 e Figura 9).

Figura 8. Comparações elegíveis para desfecho primário de eficácia (número de pacientes com pelo menos um relapso em 24 meses.)



Nota: Os tamanhos dos nós representam a quantidade de pacientes para cada tratamento e seus comparadores diretos estudados nos ensaios clínicos estão ligados pelas linhas pretas.

Figura 9. Comparações elegíveis para desfecho primário de aceitabilidade (número de pacientes que descontinuaram o tratamento por eventos adversos em 24 meses).



Nota: Os tamanhos dos nós representam a quantidade de pacientes para cada tratamento e seus comparadores diretos estudados nos ensaios clínicos estão ligados pelas linhas pretas.

Em termos de eficácia, o resultado da metanálise para o número de pacientes com pelo menos um surto em 24 meses aponta que todos os tratamentos avaliados foram mais efetivos do que o placebo. Nas comparações entre medicamentos, alemtuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe foram mais efetivos do que outros tratamentos. Em relação à aceitabilidade dos tratamentos, avaliada pela descontinuação do medicamento devido a eventos adversos, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila, peginterferon beta-1a e IFN  $\beta$ -1a tiveram desempenho pior do que placebo. Na comparação entre IFN  $\beta$ -1a e alemtuzumabe, o perfil de tolerância de alemtuzumabe foi melhor (RR 2.67). Estes resultados são mostrados na Figura 10, através de uma tabela de comparação.

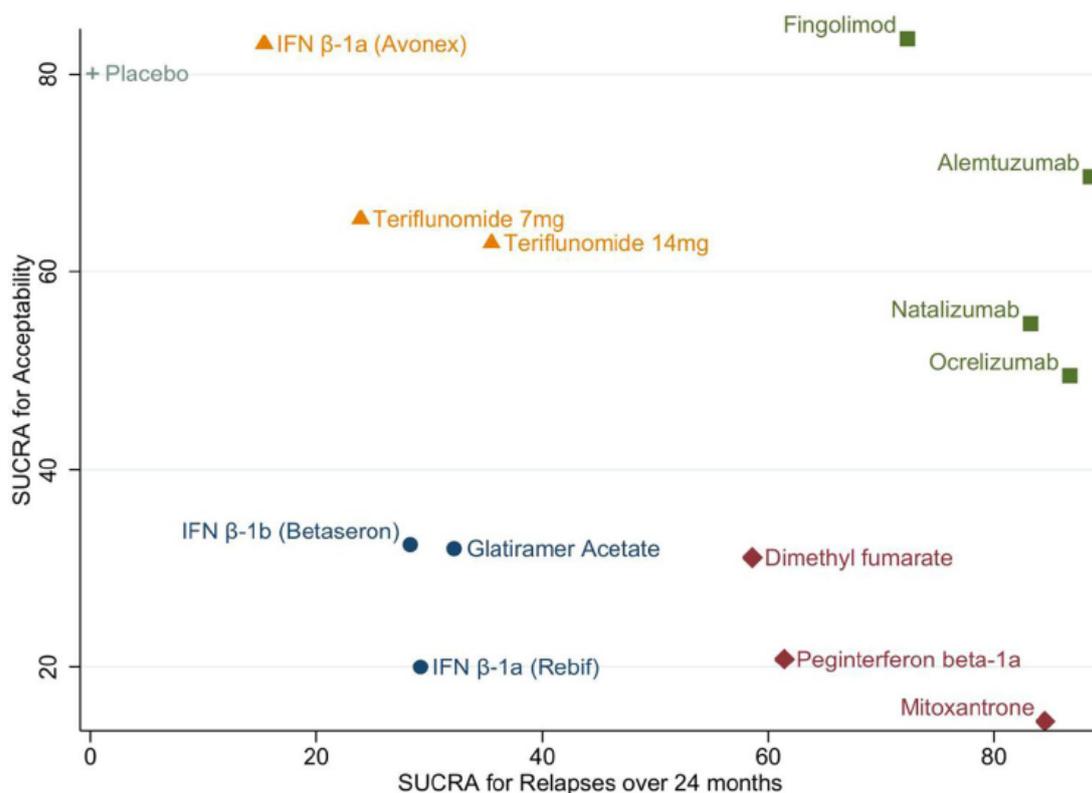
Figura 10. Resultados da metanálise em rede, comparando o risco relativo (RR) das terapias para ocorrência de surto em 24 meses de acompanhamento (inferior) e descontinuação por eventos adversos (superior)

Alentuzumab	1.54 (0.58,4.09)	8.22 (0.35,192.44)	1.32 (0.29,5.93)	0.75 (0.19,2.91)	2.92 (0.59,14.39)	2.06 (0.60,7.09)	1.11 (0.26,4.69)	2.04 (0.69,6.01)	<b>2.67</b> <b>(1.26,5.66)</b>	2.08 (0.54,8.10)	1.06 (0.25,4.48)	0.76 (0.19,2.96)	0.84 (0.25,2.80)
0.98 (0.78,1.24)	Ocrelizumab	5.34 (0.23,122.65)	0.86 (0.20,3.70)	0.49 (0.13,1.82)	1.90 (0.40,8.99)	1.34 (0.41,4.36)	0.72 (0.18,2.92)	1.33 (0.49,3.60)	1.74 (0.93,3.25)	1.35 (0.37,4.91)	0.69 (0.17,2.79)	0.49 (0.13,1.81)	0.54 (0.17,1.73)
1.04 (0.59,1.84)	1.06 (0.60,1.87)	Mitoxantrone	0.16 (0.01,3.38)	0.09 (0.00,1.78)	0.36 (0.02,7.84)	0.25 (0.01,4.86)	0.14 (0.01,2.76)	0.25 (0.01,4.99)	0.33 (0.02,7.02)	0.25 (0.01,5.57)	0.13 (0.01,2.64)	0.09 (0.00,1.86)	0.10 (0.01,1.88)
0.95 (0.73,1.23)	0.96 (0.74,1.25)	0.91 (0.52,1.59)	Natalizumab	0.57 (0.19,1.66)	2.21 (0.56,8.74)	1.56 (0.55,4.47)	0.84 (0.26,2.76)	1.55 (0.49,4.86)	2.03 (0.54,7.61)	1.58 (0.40,6.20)	0.81 (0.25,2.64)	0.57 (0.18,1.85)	0.63 (0.26,1.55)
0.86 (0.68,1.08)	0.87 (0.68,1.11)	0.82 (0.47,1.43)	0.90 (0.73,1.12)	Fingolimod	<b>3.90</b> <b>(1.18,12.95)</b>	<b>2.75</b> <b>(1.21,6.24)</b>	1.49 (0.56,3.97)	<b>2.73</b> <b>(1.05,7.10)</b>	<b>3.57</b> <b>(1.12,11.43)</b>	2.78 (0.82,9.40)	1.42 (0.53,3.79)	1.01 (0.38,2.69)	1.12 (0.62,2.03)
0.77 (0.59,1.02)	0.78 (0.59,1.04)	0.74 (0.42,1.31)	0.82 (0.63,1.06)	0.90 (0.71,1.14)	Peginterferon beta-1a	0.71 (0.22,2.29)	0.38 (0.10,1.40)	0.70 (0.20,2.47)	0.92 (0.22,3.81)	0.71 (0.16,3.09)	0.36 (0.10,1.34)	<b>0.26</b> <b>(0.07,0.94)</b>	<b>0.29</b> <b>(0.10,0.81)</b>
<b>0.75</b> <b>(0.59,0.95)</b>	<b>0.76</b> <b>(0.60,0.97)</b>	0.72 (0.42,1.25)	<b>0.79</b> <b>(0.64,0.99)</b>	0.88 (0.72,1.07)	0.97 (0.77,1.24)	Dimethyl fumarate	0.54 (0.21,1.41)	0.99 (0.48,2.04)	1.30 (0.48,3.54)	1.01 (0.35,2.92)	0.52 (0.20,1.34)	<b>0.37</b> <b>(0.15,0.91)</b>	<b>0.41</b> <b>(0.23,0.71)</b>
<b>0.63</b> <b>(0.48,0.81)</b>	<b>0.64</b> <b>(0.49,0.83)</b>	0.60 (0.34,1.06)	<b>0.66</b> <b>(0.52,0.84)</b>	<b>0.73</b> <b>(0.59,0.91)</b>	0.81 (0.63,1.05)	0.83 (0.67,1.04)	Terifunomide 14mg	1.84 (0.64,5.29)	2.40 (0.69,8.38)	1.87 (0.51,6.84)	0.96 (0.45,2.05)	0.68 (0.23,2.02)	0.75 (0.34,1.64)
<b>0.61</b> <b>(0.50,0.74)</b>	<b>0.62</b> <b>(0.50,0.77)</b>	0.59 (0.34,1.01)	<b>0.64</b> <b>(0.53,0.79)</b>	<b>0.71</b> <b>(0.60,0.85)</b>	<b>0.79</b> <b>(0.63,0.98)</b>	<b>0.81</b> <b>(0.69,0.95)</b>	0.97 (0.80,1.19)	Glatiramer Acetate	1.31 (0.60,2.85)	1.02 (0.44,2.37)	0.52 (0.18,1.50)	<b>0.37</b> <b>(0.15,0.94)</b>	<b>0.41</b> <b>(0.20,0.84)</b>
<b>0.60</b> <b>(0.52,0.71)</b>	<b>0.61</b> <b>(0.52,0.73)</b>	0.58 (0.34,1.00)	<b>0.64</b> <b>(0.52,0.78)</b>	<b>0.71</b> <b>(0.59,0.84)</b>	<b>0.78</b> <b>(0.63,0.98)</b>	<b>0.80</b> <b>(0.68,0.96)</b>	0.96 (0.79,1.18)	0.99 (0.87,1.12)	IFN β-1a (Rebif)	0.78 (0.25,2.40)	0.40 (0.11,1.39)	<b>0.28</b> <b>(0.09,0.89)</b>	<b>0.31</b> <b>(0.12,0.83)</b>
<b>0.60</b> <b>(0.49,0.74)</b>	<b>0.61</b> <b>(0.49,0.77)</b>	0.58 (0.33,1.00)	<b>0.63</b> <b>(0.52,0.78)</b>	<b>0.70</b> <b>(0.59,0.84)</b>	<b>0.78</b> <b>(0.62,0.98)</b>	<b>0.80</b> <b>(0.67,0.95)</b>	0.96 (0.78,1.18)	0.99 (0.88,1.10)	0.99 (0.86,1.15)	IFN β-1b (Betaseron)	0.51 (0.14,1.87)	0.36 (0.12,1.12)	0.40 (0.14,1.13)
<b>0.59</b> <b>(0.45,0.75)</b>	<b>0.59</b> <b>(0.46,0.77)</b>	<b>0.56</b> <b>(0.32,0.98)</b>	<b>0.62</b> <b>(0.49,0.78)</b>	<b>0.68</b> <b>(0.55,0.85)</b>	<b>0.76</b> <b>(0.59,0.98)</b>	<b>0.78</b> <b>(0.63,0.97)</b>	0.93 (0.78,1.12)	0.96 (0.79,1.16)	0.97 (0.79,1.18)	0.97 (0.80,1.19)	Terifunomide 7mg	0.71 (0.24,2.11)	0.79 (0.36,1.72)
<b>0.56</b> <b>(0.44,0.71)</b>	<b>0.57</b> <b>(0.45,0.72)</b>	<b>0.54</b> <b>(0.31,0.93)</b>	<b>0.59</b> <b>(0.48,0.73)</b>	<b>0.65</b> <b>(0.54,0.79)</b>	<b>0.72</b> <b>(0.57,0.91)</b>	<b>0.74</b> <b>(0.62,0.90)</b>	0.89 (0.72,1.10)	0.92 (0.78,1.08)	0.92 (0.78,1.09)	0.93 (0.79,1.09)	0.96 (0.78,1.18)	IFN β-1a (Avonex)	1.11 (0.52,2.37)
<b>0.49</b> <b>(0.40,0.59)</b>	<b>0.49</b> <b>(0.40,0.61)</b>	<b>0.47</b> <b>(0.27,0.80)</b>	<b>0.51</b> <b>(0.43,0.61)</b>	<b>0.57</b> <b>(0.50,0.65)</b>	<b>0.63</b> <b>(0.52,0.77)</b>	<b>0.65</b> <b>(0.56,0.74)</b>	<b>0.78</b> <b>(0.66,0.92)</b>	<b>0.80</b> <b>(0.72,0.89)</b>	<b>0.81</b> <b>(0.72,0.90)</b>	<b>0.81</b> <b>(0.72,0.91)</b>	<b>0.83</b> <b>(0.71,0.98)</b>	<b>0.87</b> <b>(0.77,0.99)</b>	Placebo

*Interpretação:* Resultados são mostrados como riscos relativos (RR) e respectivo intervalo de confiança (IC 95%) resultantes da metanálise em rede. As comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. Os números em negrito indicam resultados com diferenças estatisticamente significativas.

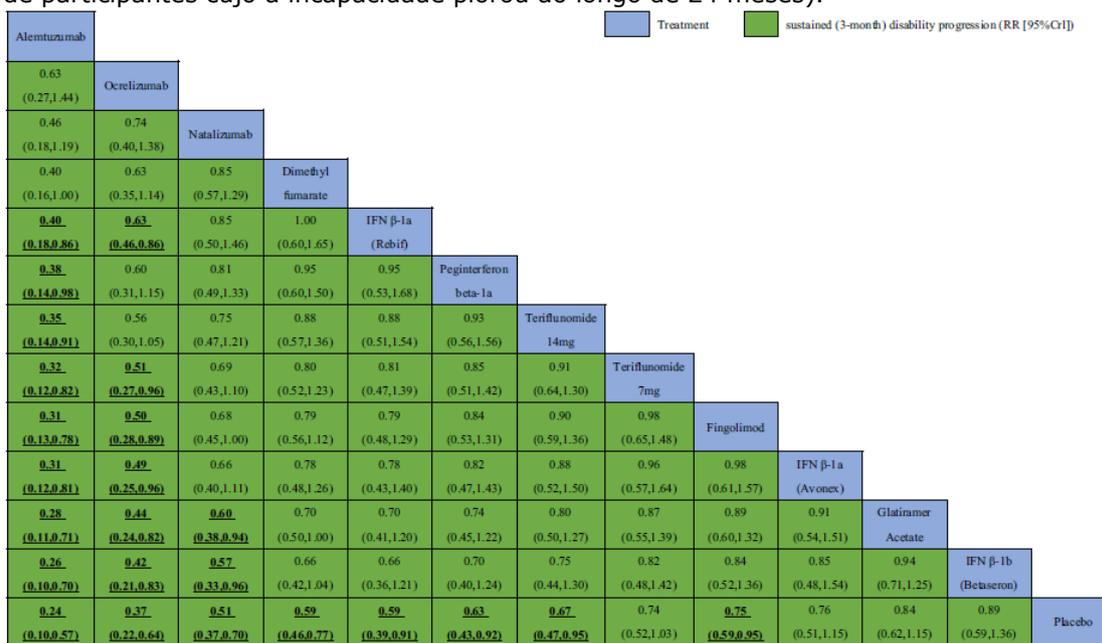
Ao se reunir as estimativas de risco de cada tratamento para estes dois desfechos primários em um gráfico de clusters, observa-se que alentuzumabe, ocrelizumabe, natalizumabe e fingolimode são as terapias associadas ao menor risco de ocorrência de taxa de surto e ao menor risco de descontinuação do tratamento devido à eventos adversos, conforme ilustrado na Figura 11.

Figura 11. Gráfico de clusters para o SUCRA nos desfechos primários de eficácia (taxa de surto em 24 meses) e aceitabilidade (descontinuação por eventos adversos)



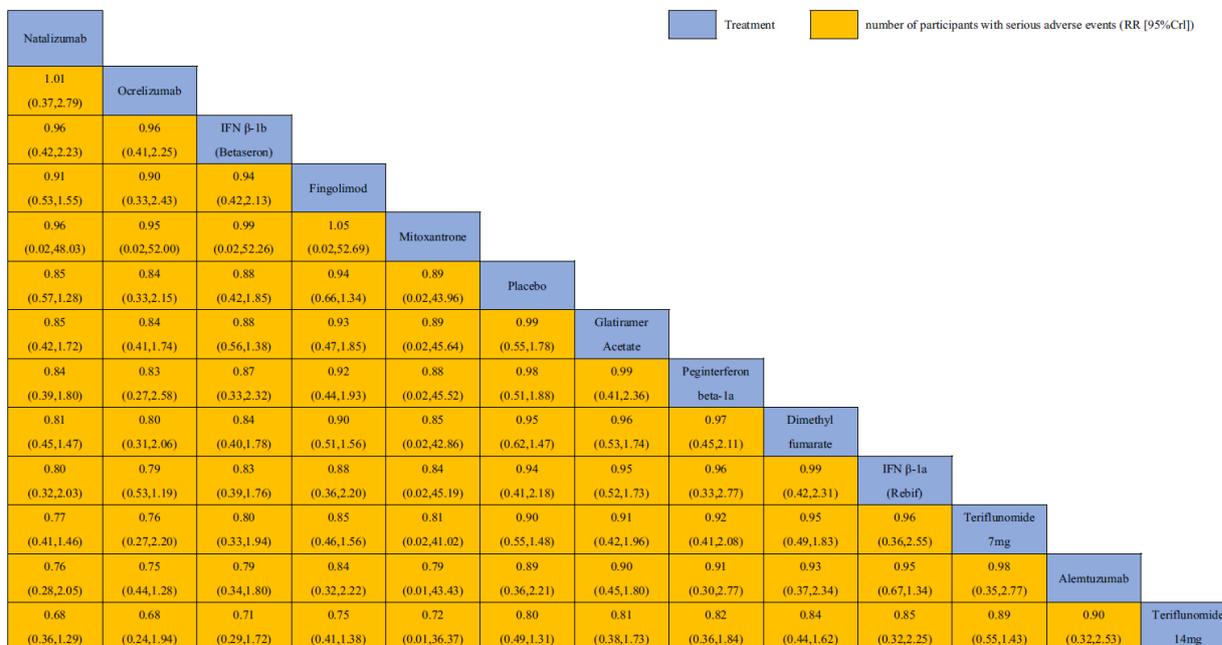
Com relação aos desfechos secundários de eficácia (progressão da incapacidade na escala EDSS em 3 meses), em geral, os tratamentos analisados mostraram resultados melhores do que placebo, sendo que alemtuzumabe, ocrelizumabe, natalizumabe e fumarato de dimetila foram melhores do que os outros medicamentos (Figura 12). Na análise para o desfecho de segurança, não houve diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos graves ao longo dos 24 meses com o uso das TMDs, comparadas ao placebo. Também não houve diferenças estatisticamente significativas na comparação entre as TMDs. (Figura 14). Os autores ressaltam, no entanto, que não foi possível comparar a severidade dos eventos adversos entre as TMDs, uma vez que existe grande variabilidade nos eventos associados à cada terapia.

Figura 12. Resultado da meta-análise em rede para desfecho secundário de eficácia (número de participantes cujo a incapacidade piorou ao longo de 24 meses).



*Interpretação:* Os resultados são apresentados como riscos relativos (IC 95%) da meta-análise em rede. As comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. Os números em negrito e sublinhados representam resultados estatisticamente significativos.

Figura 13. Resultado da meta-análise em rede para desfecho de segurança (número de pacientes com eventos adversos graves ao longo de 24 meses).



*Interpretação:* Os resultados são apresentados como riscos relativos (IC 95%) da meta-análise em rede. As comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. Os números em negrito e sublinhados representam resultados estatisticamente significativos.

## Estudos clínicos randomizados

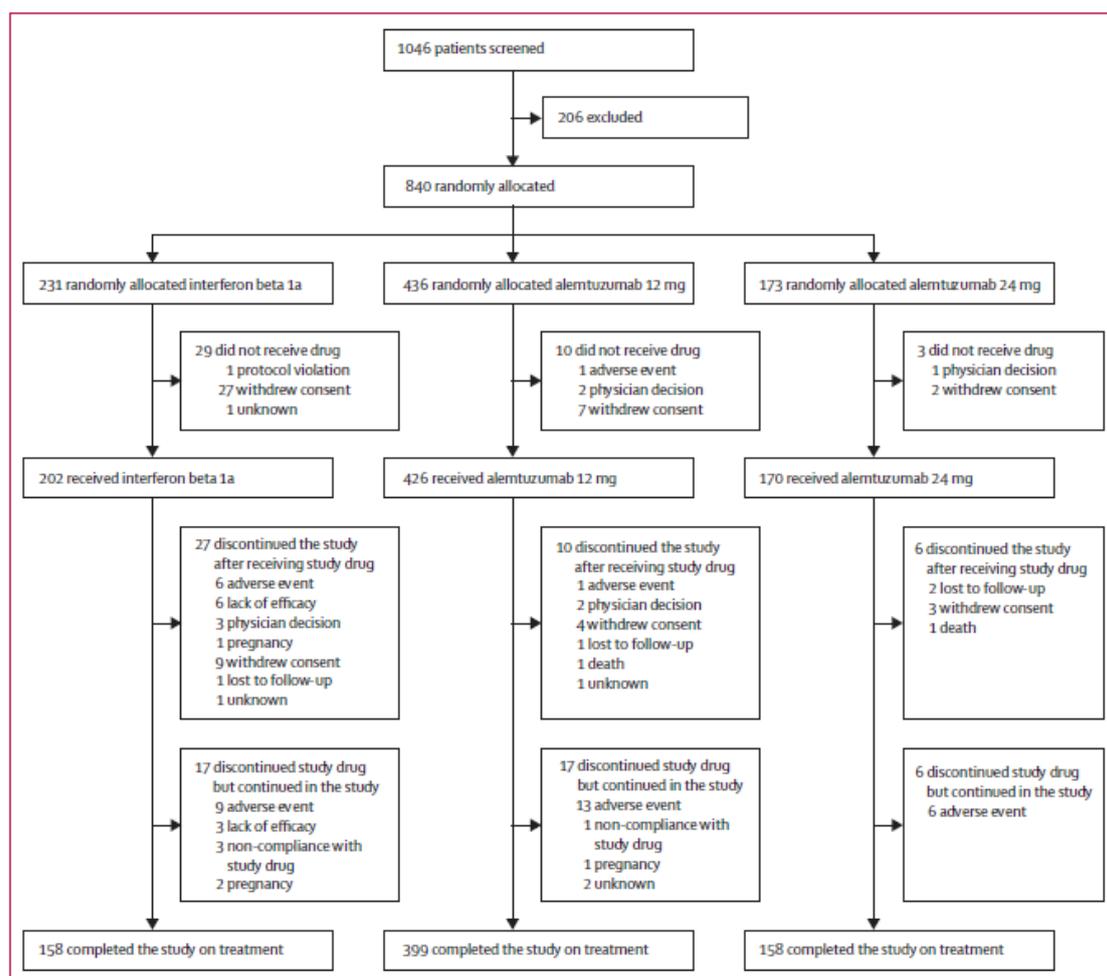
### **Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial (CARE-MS II) (Coles, et al., 2012a)**

Esse foi um estudo fase III randomizado, com cegamento dos avaliadores, em que foram selecionados adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente que se enquadravam nos critérios de McDonald, com duração da doença de até 10 anos. Os pacientes selecionados teriam de ter ao menos dois surtos nos dois últimos anos, ao menos um surto no último ano e ao menos um surto durante o tratamento com betainterferona ou acetato de glatirâmer após pelo menos 6 meses de tratamento, com pontuações de 5,0 ou menos na escala EDSS e anomalias cranianas atribuídas à esclerose múltipla (Coles, et al., 2012a).

Foram distribuídos aleatoriamente os pacientes em proporção 2:2:1, para receber alemtuzumabe 12 mg, 24 mg ou betainterferona-1a 44 mcg, conforme ilustrado na Figura 14. Sendo assim, 436 pacientes receberam alemtuzumabe 12 mg intravenoso por cinco dias seguidos no primeiro mês e por três dias seguidos no mês 12, 173 pacientes receberam 24 mg com os mesmos ciclos dos pacientes no braço de 12 mg e 231 pacientes receberam betainterferona 1a 44 mcg subcutânea, três vezes por semana. Todos os pacientes receberam 1 g de metilprednisolona por 3 dias nos meses 0 e 12 (Coles, et al., 2012a). Apesar deste estudo clínico não ter por comparador o natalizumabe, considera-se importante sua inclusão no corpo de evidências, uma vez que se trata do estudo clínico relevante para a população com EMRR previamente tratada.

Uma emenda no protocolo, em dezembro de 2008, interrompeu a randomização do braço do alemtuzumabe 24 mg para acelerar o recrutamento para os outros dois grupos de estudo, sem revisar os dados de segurança ou de eficácia desse estudo. Com essa emenda, os pacientes no braço do alemtuzumabe passaram a receber 200 mg de aciclovir oral, duas vezes ao dia, durante o período de infusões e por 28 dias após, como profilaxia contra herpes (Coles, et al., 2012a).

Figura 14 – Desenho do estudo clínico CARE-MS II



Os desfechos primários de eficácia avaliados foram: percentual de pacientes com acúmulo sustentado de incapacidade e a taxa anualizada de surtos. Um surto foi definido como um novo sintoma ou o agravamento de sintomas neurológicos já existentes com uma alteração objetiva do exame neurológico atribuível à esclerose múltipla, com duração de pelo menos 48 horas e que tenha ocorrido sem elevação da temperatura do corpo, e que foram precedidos por pelo menos 30 dias de estabilidade clínica. A incapacidade foi medida por meio da escala expandida do estado de incapacidade e o acúmulo sustentado de incapacidade foi definido como um aumento de pelo menos 1,5 pontos para pacientes em uma linha de base 0 ou de pelo menos 1,0 ponto para pacientes em uma linha de base de 1,0 ponto ou mais; todas pontuações foram confirmadas duas vezes durante períodos de 6 meses. O aparecimento de acúmulo sustentado de incapacidade foi contado a partir do primeiro aumento registrado na EDSS, além do surto (Coles, et al., 2012a).

Os desfechos secundários de eficácia, medidos ao longo de 24 meses, foram a proporção de pacientes que não tiveram um surto, alterações na EDSS e a variação percentual no volume de lesões hiperintensas em T2 (Coles, et al., 2012a).

Na análise de A.J. Coles (Coles, et al., 2012a) dos desfechos de eficácia, alemtuzumabe apresentou menor taxa de pacientes com surtos (35%) do que betainterferona 1a (53%), representando uma diminuição de risco de 49,4% em relação ao tratamento com

betainterferona 1a. Resultado semelhante foi observado em termos de acúmulo de incapacidade, com o alentuzumabe apresentando 13% de pacientes com acúmulo de incapacidade, contra 20% de pacientes em uso de betainterferona 1a, o que representa uma diminuição de risco de 42%.

De acordo análise post hoc realizada por Giovannoni (Giovannoni, et al., 2016), em comparação com os pacientes usando betainterferona 1a, os pacientes em uso de alentuzumabe apresentaram maior probabilidade de melhora na incapacidade ( $p < 0,0001$ ), com probabilidades ao menos numericamente superiores de atingir melhora em todos os sete domínios de incapacidade, e superioridade estatisticamente comprovada em cinco deles. A probabilidade de atingimento de melhora comprovada de incapacidade em três meses em pacientes com alentuzumabe foi mais que o dobro daquela observada em pacientes com betainterferona 1a ( $HR=2,13$ ;  $p=0,0003$ ). Resultado semelhante foi observado em seis meses entre pacientes com EDSS base maior ou igual a 3,0 pontos ( $HR=2,76$ ;  $p=0,0005$ ).

A taxa anualizada de surtos foi de 0,26 (IC 95%: 0,21 - 0,33) para alentuzumabe e de 0,52 (IC 95%: 0,41 - 0,66) para betainterferona 1a. A proporção de pacientes sem surtos foi de 46,7% (IC 95%: 39,5 - 53,5,  $p < 0,0001$ ) para betainterferona 1a e de 65,4% (IC 95%: 60,7 - 69,7,  $p < 0,0001$ ) para alentuzumabe.

Alentuzumabe obteve melhores resultados referentes às análises de ressonância magnética, como menor proporção de pacientes com novas lesões, ou aumento de lesões hiperintensas em T2 (46% vs 68%,  $p < 0,0001$ ) e menor proporção de pacientes com novas lesões gadolínio positivas em 24 meses (9% vs 23%,  $p < 0,0001$ ). Não houve, entretanto, diferença significativa na mudança média de volume das lesões hiperintensas em T2 (-1,27%, IC 95%: -12.70 - 7.78 vs -1.23%, IC 95%: -11.13 - 11.39;  $p=0,14$ ).

Um total de 7.513 eventos adversos foram observados nos pacientes em tratamento com alentuzumabe 12mg (8,66 eventos/pessoa/ano), sendo 138 eventos sérios (0,16 eventos/pessoa/ano) contra 2.128 eventos em pacientes em tratamento com betainterferona 1a (5,69 eventos/pessoa/ano), sendo 77 eventos sérios (0,21 eventos/pessoa/ano). Alentuzumabe apresentou menor proporção de descontinuação do estudo devido a eventos adversos em comparação à betainterferona 1a (3% vs 7%).

Duas mortes foram observadas no grupo de estudo de alentuzumabe, sendo uma devido a acidente automobilístico e outra por pneumonia aspirativa.

## **Estudos abertos de longo prazo**

### **Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings (Coles, et al., 2017)**

Pacientes que foram tratados com os dois ciclos iniciais de alentuzumabe no estudo CARE-MS II tornaram-se elegíveis a entrar nesta extensão aberta do estudo clínico. Trezentos e noventa e três pacientes dos 436 participantes de estudo original passaram a ser acompanhados. Destes, apenas 20,4% precisaram de um ciclo adicional de alentuzumabe e 2,8% passaram a receber outro medicamento modificador da doença no primeiro ano de acompanhamento (terceiro de tratamento).

Para o ano seguinte, seis pacientes descontinuaram o estudo, todos por escolha do paciente. Desta forma, 387 entraram no quarto ano de tratamento, dos quais 44 (11,4%) não haviam recebido o terceiro ciclo, mas o receberam neste ano, e 29 (7,5%) receberam o quarto

ciclo de alemtuzumabe. Treze pacientes receberam outro medicamento modificador da doença (3,4%). Neste ano, houve 20 pacientes que deixaram o estudo, sendo que 11 o fizeram por escolha própria, um por falta de eficácia, um por decisão do médico, cinco por perda de acompanhamento e dois por outros motivos não relatados.

Trezentos e sessenta e sete pacientes entraram no quinto ano de acompanhamento, dos quais, 34 (9,3%) receberam o terceiro ciclo (por não o ter necessitado nos anos anteriores), 16 (4,4%) receberam o quarto, e seis (1,6%) precisaram do quinto ciclo de alemtuzumabe. Onze pacientes (3,0%) receberam outro medicamento modificador da doença e 10 abandonaram o estudo, sendo sete por opção do próprio paciente, um por decisão do médico, um por perda de eficácia e um por outros motivos.

No total, 58% dos pacientes não precisaram de ciclos adicionais de alemtuzumabe, enquanto 30% precisaram de um adicional, 10% precisaram de dois adicionais e 1,6% precisaram de três ciclos adicionais. A principal razão para ciclos adicionais foi a ocorrência de surto.

A taxa anualizada de surtos manteve-se baixa, assim como no estudo principal (0,28 no estudo principal e 0,21 na extensão). A mudança média de incapacidade medida pela EDSS foi de -0,20 no segundo ano, -0,06 no terceiro, 0,00 no quarto e 0,06 no quinto ano. Em comparação com a linha de base do estudo principal, mais da metade dos pacientes mantiveram o nível de incapacidade estável, 25% tiveram melhora e 23% tiveram piora nos níveis de incapacidade. Nos cinco anos de acompanhamento, 43% tiveram melhora comprovada de incapacidade e 75% não tiveram piora comprovada de incapacidade.

Cerca de metade dos pacientes com alemtuzumabe ficou sem atividade clínica da doença (51,8%) ou atividade demonstrada por lesões em ressonância magnética (48,6%) durante a extensão.

A taxa de incidência de eventos adversos foi mais baixa no período de extensão do que no período do estudo clínico randomizado, sendo que 96% dos eventos foram leves ou moderados e nenhum evento adverso foi responsável pelo abandono do estudo. Pacientes com alemtuzumabe iniciaram tratamento em estágios mais iniciais da doença e mais jovens do que os demais, no entanto, tinham níveis de EDSS maiores e maior frequência de surtos na linha de base.

### **Efficacy and Safety of Alemtuzumab in Patients of African Descent with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 8-Year Follow-up of CARE-MS I and II (TOPAZ Study) (Okai, et al., 2019)**

Esta análise conjunta teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança de alemtuzumabe em pacientes com ascendência africana e que foram expostos ao tratamento nos estudos CARE-MS I, CARE-MS II e suas extensões. A ascendência africana é um fator preditivo para progressão da esclerose múltipla e estes pacientes podem apresentar progressão mais rápida da incapacidade e menor responsividade a algumas terapias modificadoras da doença (TMDs). No entanto, esta população ainda é pouco estudada no âmbito da esclerose múltipla.

Dos 1.200 pacientes incluídos nos estudos clínicos CARE-MS, 46 eram de ascendência africana e receberam tratamento inicial com alemtuzumabe (n = 35 [CARE-MS I, n = 11; CARE-MS II, n = 24]) ou IFNB-1a subcutâneo (n = 11 [CARE-MS I, n = 3; CARE-MS II, n = 8]). Dos 40 (87%) pacientes que entraram nos estudos de extensão, 27 pacientes com tratamento inicial com alemtuzumabe (IAT) e 5 pacientes que mudaram de IFNB-1a para alemtuzumabe ("Delayed

treatment”, DAT) completaram 6 anos de acompanhamento. Dos pacientes IAT, 24 pacientes completaram 8 anos de acompanhamento desde o primeiro uso de alentuzumabe.

Observou-se que, nestes pacientes com ascendência africana, a taxa anualizada de surtos foi significativamente menor no grupo que usou alentuzumabe comparado com o tratamento com IFNB-1a ( $p=0,037$ ), sendo que 91% dos pacientes com alentuzumabe ficaram livres de relapsos. Durante o período de 6 anos, 83 a 91% dos pacientes permaneceram livre de surtos. Já no oitavo ano, 79% dos pacientes IAT ficaram livre de surtos e a taxa anual de surtos se manteve baixa (0,30).

Em 18% dos pacientes tratados com alentuzumabe, houve melhoria da progressão na escala EDSS (em relação ao baseline), versus 11% dos pacientes tratados com IFNB-1a. A mediana de alteração na escala EDSS, comparando o baseline para o ano 6, foi de + 0,25. Ainda comparando o baseline com o ano 6, dentre os pacientes com alentuzumabe (IAT ou DAT), 47% permaneceram estáveis e 17% melhoraram. Já no ano 8, 25% dos pacientes IAT obtiveram melhoria na escala EDSS e 35% permaneceram estáveis.

No ano 2, 55% dos pacientes tratados com alentuzumabe alcançaram NEDA (sem evidência de atividade da doença) em comparação com 13% dos pacientes tratados com IFNB-1a. No ano 6 da análise conjunta, cerca de 55% dos pacientes de ascendência africana alcançaram NEDA, com 83% livres de atividade clínica da doença e 61% livres de atividade da ressonância magnética. No ano 8, 40% dos pacientes IAT atingiram NEDA.

Mais pacientes tratados com alentuzumabe estavam livres de novas lesões ou aumento dos sinais hiperintensos na ressonância magnética ponderada em T2 (61% versus 13%) no ano 2. No ano 6, 61% dos pacientes da análise conjunta atingiram esse desfecho e, no ano 8, 53%.

Em relação à segurança, a análise conjunta de pacientes IAT e DAT apontou maior incidência de infecções no primeiro ano (74%) e menor no oitavo ano (32%). Ao longo dos 8 anos de acompanhamento, 5 pacientes tiveram infecções graves. Não houve relatos de eventos adversos graves relacionados à tireoide e, de forma geral, a frequência de eventos relacionados à tireoide declinou após o terceiro ano. O perfil de segurança de alentuzumabe se mostrou semelhante ao observado na população geral dos estudos CARE-MS, não havendo informações de novos riscos para esta população específica.

Apesar do tamanho limitado da amostra, estas evidências de longo prazo são relevantes para a prática clínica de tratamento desta população de ascendência africana, ao demonstrar tanto a eficácia de alentuzumabe comparado ao IFNB-1a ao longo de dois anos, como a manutenção desta eficácia ao longo de 6 e 8 anos em grupos menores desses pacientes.

## **Estudos observacionais**

### **Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study (Kalincik, et al., 2017)**

Este estudo de coorte<sup>42</sup> teve por objetivo avaliar a eficácia de alentuzumabe em comparação com fingolimode, natalizumabe e betainterferona, avaliando sete coortes de pacientes em uso desses medicamentos em 23 países. Critérios de inclusão foram, diagnóstico de EMRR, idade inferior a 65 anos, EDSS 6,5 ou inferior e tempo de até 10 anos desde o primeiro

sintoma. O desfecho primário avaliado foi taxa anualizada de surtos e os secundários foram relacionados à incapacidade.

Do total de pacientes avaliados, 189 receberam alentuzumabe, 2.155 betainterferona, 1.160 natalizumabe e 828 fingolimode. Do total de pacientes em uso de alentuzumabe, 56% receberam apenas dois ciclos do medicamento, sem necessidade de ciclos adicionais, dado em linha com as extensões abertas de estudo clínico.

Alentuzumabe mostrou maior capacidade de reduzir taxa anualizada de surtos em comparação com a betainterferona ( $p < 0,0001$ ). A probabilidade de se manter livre de surtos em pacientes com alentuzumabe foi de 80% versus 41% do grupo recebendo interferona. As probabilidades de não ter acúmulo de incapacidade e de ter melhora na incapacidade foram semelhantes em ambos os grupos. No entanto, em pacientes com alta atividade de surtos anterior à linha de base, alentuzumabe foi mais efetivo em evitar acúmulo de incapacidade ( $p = 0,018$ ) e em melhorar a incapacidade ( $p = 0,035$ ).

Na comparação com fingolimode, o grupo com alentuzumabe também apresentou menor taxa anualizada de surtos ( $p < 0,0001$ ). A probabilidade de ficar livre de surtos foi numericamente maior no grupo com alentuzumabe, apesar da ausência de diferença estatisticamente significativa. Também não foram observadas diferenças nas probabilidades de piora e melhora da incapacidade entre os grupos.

As taxas anualizadas de surtos dos grupos com alentuzumabe e natalizumabe foram similares (0,20 e 0,19, respectivamente;  $p = 0,78$ ), bem como as probabilidades de ficar livre de surtos. Natalizumabe apenas apresentou superioridade na capacidade de melhorar a incapacidade.

### **Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients (Wang, et al., 2018)**

Este estudo observacional tem por objetivo comparar a eficácia de alentuzumabe e natalizumabe em pacientes com diferentes estágios de Esclerose Múltipla, incluindo pacientes com a forma remitente-recorrente (EMRR). A população estudada incluiu 585 pacientes diagnosticados com EM hospitalizados no departamento de neurologia de alguns hospitais na China. Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico correto em EM e manifestações clínicas condizentes, sem critérios para idade, sexo, raça, nível educacional e sem outras complicações sérias. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o estágio da doença: EMRR, EMPP e EMSP. O desfecho avaliado foi a progressão da incapacidade, através da escala expandida do estado de incapacidade (EDSS), e a taxa de recorrência medida por lesões realçadas por ressonância magnética.

Do total de pacientes avaliados, 344 estavam no grupo de EMRR, com escore EDSS médio de 4,15 pontos, duração média de doença de 34 meses e maioria com mais de 40 anos. Metade desses pacientes ( $n = 172$ ) recebeu natalizumabe 300 mg, via intravenosa a cada 4 semanas, enquanto a outra metade recebeu alentuzumabe 12mg/d para um ano de tratamento.

Os resultados do estudo demonstram que, após 1 ano de tratamento, a média do escore de EDSS reduziu em ambos os grupos. A redução média no EDSS para o grupo do alentuzumabe ( $- 1,23 \pm 1,05$ ) foi inferior à do natalizumabe ( $-2,56 \pm 1,07$ ), com diferença estatisticamente significativa.

## Evidências adicionais

Nesta seção, são apresentadas evidências adicionais acerca da efetividade e segurança do tratamento com alemtuzumabe durante o programa clínico do CARE MS II, que incluiu pacientes com EMRR que obtiveram resposta inadequada ao tratamento prévio com IFNB ou acetato de glatirâmer. As evidências a seguir não foram incorporadas no corpo de evidências da revisão sistemática de literatura por não contemplarem os desfechos desejados, por constituírem análises post-hocs de subgrupos dos estudos CARE-MS e suas extensões ou por serem estudos apresentados apenas em congressos. No entanto, constituem informações importantes acerca da segurança e efetividade clínica a longo prazo do tratamento com alemtuzumabe. Estes estudos estão sumarizados na **Tabela 6**.

### **Alemtuzumab maintains efficacy on clinical am MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS II FOLLOW-UP (TOPAZ study) (Comi, et al., 2019a)**

Neste estudo realizou-se o acompanhamento de pacientes por mais de 9 anos, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança em longo prazo de alemtuzumabe em pacientes com EMRR do estudo principal CARE-MS II. Do total de pacientes que ingressaram no estudo CARE-MS II, sessenta e seis por cento dos participantes (288/435) completaram os 9 anos de acompanhamento. Dentre os pacientes que não completaram os 9 anos de acompanhamento, apenas dois descontinuaram devido ausência de eficácia, dois devido eventos adversos e cinco por morte.

O estudo conclui que a eficácia do alemtuzumabe é mantida por mais de 9 anos nos resultados de recorrência, incapacidade e ressonância magnética, em pacientes com RRMS ativo que tiveram uma resposta inadequada à terapia anterior na linha de base do estudo central. Pacientes tratados com alemtuzumabe mantiveram baixas taxas anualizadas de surto ao longo dos 9 anos, sendo que quarenta e quatro por cento dos pacientes estavam livres de surtos nos anos 3 a 9. Sessenta e oito por cento dos pacientes apresentaram incapacidade estável ou melhorada com base nos escores do EDSS até o 9º ano. Os pacientes do estudo principal CARE-MS II que receberam IFNB-1a e realizaram a troca para alemtuzumabe nos estudos de extensão tiveram resultados de eficácia semelhantes aqueles que receberam alemtuzumabe no estudo principal, ao longo dos 9 anos. Quanto aos ciclos de tratamento, 30% dos pacientes receberam uma terceira dose, 16% receberam uma quarta dose e 8% receberam doses posteriores. É importante esclarecer que os pacientes que completaram o estudo CARE-MS II podiam participar no estudo de extensão e receber ciclos adicionais de alemtuzumabe a critério do pesquisador. Além disso, nenhum novo sinal de segurança foi identificado no ano 9 deste estudo, em comparação com anos anteriores.

### **Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (Arroyo, et al., 2016)**

Esta análise apresenta o impacto do tratamento com alemtuzumabe em desfechos de qualidade de vida reportados pelos pacientes durante 6 anos do estudo CARE MS II e sua

extensão. A população deste estudo inclui apenas pacientes com EMRR previamente tratados e que obtiveram resposta insuficiente com IFNB ou acetato de glatirâmer. Foram utilizados os seguintes instrumentos para mensurar impacto na qualidade de vida: FASM (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis versão 4*), SF-36 (*Short Form- 36, versão 2*) e EQ-VAS (*Euro-QOL Visual Analog Scale*).

Os pacientes tratados com alemtuzumabe mantiveram melhoras estatisticamente significativas em relação ao baseline em até 6 anos para o EQ-VAS e em até 5 anos para FAMS e SF-36. Apesar da magnitude da melhora ter sido relatada nos dois primeiros anos de tratamento, o escore dos pacientes não caiu abaixo do baseline nos anos seguintes, o que constitui um achado importante, uma vez que os pacientes com esclerose múltipla costumam experimentar piora na qualidade de vida relacionada à saúde com o passar do tempo. Ainda, ressalta-se que esta melhoria, ou estabilização, na qualidade de vida mensurada por instrumentos gerais e específicos para a doença por até 6 anos ocorreu em pacientes que não receberam tratamento adicional para esclerose múltipla após o mês 12 de tratamento com alemtuzumabe (50% dos pacientes analisados).

#### **Análises post-hoc do programa de estudos clínicos CARE-MS e suas extensões:**

##### **Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies (Comi, et al., 2019b)**

Foi realizada uma análise post-hoc com subgrupos de pacientes, definidos de acordo com a quantidade de ciclos de alemtuzumabe recebidos, para os pacientes tratados inicialmente com alemtuzumabe nos estudos CARE-MS I e CARE-MS II e que entraram nos estudos de extensão, totalizando até 8 anos de acompanhamento. Dos 742 pacientes que ingressaram na extensão dos estudos CARE-MS, foram incluídos 607 de acordo com os critérios de elegibilidade da análise, sendo que 362 (60%) receberam dois ciclos, 144 (24%) receberam três ciclos, 62 (10%) receberam quatro ciclos e 39 (6%) receberam cinco ou mais ciclos até o ano 8. Ou seja, 40% dos pacientes da análise receberam ciclos adicionais de alemtuzumabe.

Os ciclos adicionais reduziram significativamente a taxa anual de surtos em 12 meses após a administração do ciclo adicional. O perfil de segurança do uso de alemtuzumabe até o ano 8 no grupo que recebeu ciclos adicionais foi semelhante ao observado no grupo que recebeu 2 ciclos padrões e na população geral dos estudos CARE-MS. Não houve evidência de aumento de eventos adversos autoimunes ou malignidades associadas ao tratamento adicional, e as taxas de infecções e infecções graves foram comparáveis aos de pacientes que não receberam ciclos adicionais.

##### **Efficacy of alemtuzumab over 6 years in relapsing–remitting multiple sclerosis patients who relapsed between courses 1 and 2: Post hoc analysis of the CARE-MS studies (Van Wijmeersch, et al., 2019)**

Esta análise post-hoc teve por objetivo avaliar os desfechos em 6 anos de pacientes dos estudos clínicos CARE-MS que tiveram relapso da doença entre o ciclo 1 e o ciclo 2 de

alantuzumabe (recaída precoce). Foram incluídos os pacientes que receberam alantuzumabe nos estudos CARE-MS I e CARE-MS II e que entraram posteriormente nos estudos de extensão, permanecendo por até 6 anos de acompanhamento.

Dos 376 pacientes que receberam alantuzumabe, 56 (15%) tiveram recaídas dentro de 12 meses após o início do tratamento no CARE-MS I e 105 (24%) no CARE-MS II. Esses pacientes tinham como características de base uma média de escore na escala EDSS significativamente maior do que pacientes que não tiveram recaída precoce.

Dentre os pacientes recidivantes precoces, 96% do CARE-MS I e 95% do CARE-MS II receberam o ciclo 2. Após o segundo ciclo, 71% (CARE-MS I; IC 95%: 59,6% - 83,3 %) e 59% (CARE-MS II; 49,6% - 68,4%) dos pacientes estavam livres de recidiva no segundo ano 2, e a taxa anual de surtos diminuiu do primeiro para o segundo ano em 74% nos pacientes do CARE-MS I e 56% nos pacientes do CARE -MS II, permanecendo reduzidas nos anos seguintes até o sexto ano de acompanhamento. No ano 6, a taxa anual de surtos foi comparável entre os que recidivaram precocemente e os que não recidivaram precocemente no CARE-MS II.

Em suma, os resultados dessa análise post hoc indicam que os pacientes que recidivam dentro de 12 meses após o primeiro ciclo de alantuzumabe ainda podem se beneficiar com a conclusão do tratamento recebendo o segundo ciclo, conforme indicação aprovada. Após a conclusão dos dois ciclos, houve melhora nos resultados clínicos e observados por ressonância magnética nesses pacientes, mesmo tendo recaída após o primeiro ciclo. As melhorias nos resultados de eficácia nestes pacientes após o segundo ciclo foram mantidas pelos 6 anos de acompanhamento.

### **Estudos de longo prazo apresentados no 32º Congresso do Comitê Europeu para Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla, de 2016 (ECTRIMS) – não incluídos na revisão, mas apresentados como análise adicional**

#### ***Estudos de extensão do estudo clínico CARE-MS II***

Os membros do grupo pesquisador do estudo CARE-MS II (Arroyo, et al., 2016; Fox, et al., 2016; Laganke, et al., 2016; Traboulsee, et al., 2016) realizaram o acompanhamento de 393 pacientes participantes do estudo, dos quais 91% permaneceram no estudo pelo período de cinco anos e 88% por seis anos. Do total de pacientes do estudo, 55% não necessitaram ciclos adicionais de alantuzumabe até o ano seis. Mais de 77% dos pacientes analisados melhoraram ou mantiveram-se estáveis com relação ao escore de incapacidade (EDSS) até o ano 6 (Fox, et al., 2016), sendo que, até o ano 5, 43% dos pacientes tiveram uma melhora confirmada em seu estado de incapacidade (Arroyo, et al., 2016), o que refletiu, diretamente, em seus escores de qualidade de vida. Em geral, o escore EDSS manteve-se estável até o ano 6 (mediana da mudança de 0,1 ponto). Nenhum paciente abandonou o estudo por causa de eventos adversos. A maior frequência de eventos adversos foi relacionada à infusão e eventos adversos sérios tiveram sua frequência reduzida com o passar dos anos (Fox, et al., 2016). Segundo La Ganke e col. (Laganke, et al., 2016), a maioria dos pacientes manteve-se sem evidência de atividade da doença a cada ano e a proporção de pacientes livre de surtos manteve-se estável desde o ano 3 até o ano 6. Segundo Traboulsee (Traboulsee, et al., 2016), 69% dos pacientes não apresentaram atividade da doença na ressonância magnética, 91% dos pacientes não apresentaram aumento de lesões

Gadolínio positivas e 69% dos pacientes não apresentaram aumento ou novas lesões hiperintensas em T2.

Boyko e col (Boyko, et al., 2016) acompanharam 143 pacientes que completaram os estudos CARE-MS II e que haviam recebido betainterferona 1a, que passaram a receber alentuzumabe. Setenta e um por cento destes pacientes não precisou de ciclos adicionais de alentuzumabe além dos dois primeiros. A taxa anualizada de surtos caiu significativamente entre os anos 1 e 4, em comparação com o período em que os pacientes receberam betainterferona. Houve, ainda, uma maior proporção de pacientes livres de surto nos anos 1, 2, 3 e 4 de alentuzumabe (90%, 86%, 89% e 85%, respectivamente), versus 70% no segundo ano de betainterferona. Adicionalmente, pacientes que apresentaram surtos durante o período com betainterferona, tiveram redução na frequência de surtos após a transição para alentuzumabe. O perfil de segurança do produto observado neste estudo foi similar aos achados dos estudos clínicos randomizados.

Os pacientes submetidos à terapia com alentuzumabe que apresentaram alta atividade da doença foram acompanhados por cinco anos por Comi e col. (Comi, et al., 2016), que avaliaram os desfechos por meio de ressonância magnética. Este estudo mostrou que, a longo prazo, o alentuzumabe foi capaz de diminuir a evolução das lesões.

### **Estudos de longo prazo apresentados no 7º Congresso do Comitê Europeu para Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (ECTRIMS) e Comitê das Américas para Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (ECTRIMS) de 2017 – não incluídos na revisão, mas apresentados como análise adicional**

#### ***Estudo de extensão do estudo clínico CARE-MS II – Estudo TOPAZ***

Singer e col. (Singer, et al., 2017) apresentaram, no Congresso do Comitê Europeu para Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla de 2017, seu estudo aberto de extensão do estudo clínico CARE-MS II (estudo TOPAZ). Oitenta e seis por cento dos participantes do estudo de extensão do CARE MS I ingressaram no estudo TOPAZ e destes, noventa e quatro por cento completaram o acompanhamento no sétimo ano. Dos pacientes que entraram no estudo TOPAZ, 52% não necessitaram de doses adicionais de alentuzumabe. Adicionalmente, ao longo de 7 anos de acompanhamento, 51% dos pacientes permaneceram livres de surtos entre os anos três e sete; 73% dos pacientes apresentaram melhora ou estabilidade dos níveis na escala expandida de incapacidade (EDSS) quando comparado às características da linha de base, sendo que em 22% dos pacientes houve melhora e 51% permaneceram com os níveis de incapacidade estáveis.

Além disso, 69% dos pacientes ficaram livres da piora da incapacidade confirmada em 6 meses e 44% experimentaram uma melhora da incapacidade confirmada em 6 meses.

Desta forma, demonstrou-se que o alentuzumabe apresenta eficácia duradoura ao longo de 7 anos, na ausência de tratamento contínuo, em pacientes com EMRR previamente tratados. Também apresenta um perfil de segurança consistente ao longo de 7 anos, sem a evidência de surgimento de eventos adversos desconhecidos.

Tabela 6 – Resumo dos trabalhos apresentados em congresso: extensões do estudo CARE-MS II

Estudo	Desfechos	Duração da análise	Resumo dos resultados
Comi e col. (Comi, et al., 2019a)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa anualizada de surtos;</li> <li>- Incapacidade;</li> <li>- Desfecho avaliados por ressonância magnética</li> </ul>	9 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 44% dos pacientes estavam livres de surtos nos anos 3 a 9;</li> <li>- 68% dos pacientes apresentaram incapacidade estável ou melhorada com base nos escores do EDSS até o 9º ano;</li> <li>- Os pacientes do estudo CARE-MS II que receberam IFNB-1a e realizaram a troca para alentuzumabe nos estudos de extensão tiveram resultados de eficácia semelhantes aqueles que receberam alentuzumabe no estudo principal, ao longo dos 9 anos;</li> <li>- Dos ciclos de tratamento: 30% dos pacientes receberam uma terceira dose; 16% receberam uma quarta dose; 8% receberam doses posteriores;</li> <li>- Nenhum novo sinal de segurança foi identificado no ano 9, em comparação com anos anteriores;</li> </ul>
Arroyo-Gonzalez e col. (Arroyo, et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incapacidade ;</li> <li>- Qualidade de vida</li> </ul>	5 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 91% dos pacientes permaneceram até o fim da análise;</li> <li>- 55% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe;</li> <li>- Alteração média da escala EDSS em cinco anos foi de apenas 0,06;</li> <li>- Mais de 75% dos pacientes tiveram melhora, ou pelo menos não tiveram alteração, na escala EDSS desde o início da fase randomizada do estudo</li> <li>- Cerca de 25% dos pacientes tiveram melhora na escala EDSS desde o início da fase randomizada do estudo</li> <li>- Melhora significativa de qualidade de vida medida por diferentes ferramentas foi observada;</li> </ul>
Boyko e col. (Boyko, et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa anualizada de surtos;</li> <li>- Proporção de pacientes sem surtos;</li> <li>- Ambos desfechos analisados na população que recebeu betainterferona na fase randomizada do estudo</li> </ul>	4 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de surtos diminuiu significativamente após a administração dos dois ciclos de alentuzumabe;</li> <li>- Proporção de pacientes sem surtos aumentou significativamente</li> </ul>
Comi e col. (Comi, et al., 2019b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desfecho avaliados por ressonância magnética</li> </ul>	5 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 62% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe;</li> <li>- Eficácia demonstrada por exame de imagem foi mantida até o ano 6</li> </ul>
Fox e col. (Fox, et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incapacidade ;</li> <li>- Taxa anualizada de surtos</li> </ul>	6 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 55% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe;</li> <li>- 88% dos pacientes permaneceram até o fim da análise;</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baixa taxa anualizada de surtos foi mantida até o fim da análise;</li> <li>- Alteração média do EDSS foi de apenas 0,1 ponto;</li> <li>- 72% dos pacientes não tiveram piora da incapacidade ;</li> <li>- 43% dos pacientes tiveram melhora confirmada da incapacidade</li> </ul>
LaGanke e col. (Laganke, et al., 2016),	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de evidência de atividade da doença;</li> <li>- Piora da incapacidade ;</li> <li>- Pacientes livres de surtos</li> </ul>	6 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 55% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe;</li> <li>- 88% dos pacientes permaneceram até o fim da análise;</li> <li>- Dos 402 pacientes sem evidência de atividade da doença ao fim da fase randomizada, 304 assim permaneceram ao fim dos seis anos de análise;</li> <li>- A maior parte dos pacientes manteve-se livre de surtos e sem piora da incapacidade ao longo dos seis anos de análise</li> </ul>
Trabousee e col. (Trabousee, et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de evidência de atividade da doença;</li> </ul>	6 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 55% dos pacientes não necessitaram retratamento com alentuzumabe;</li> <li>- 88% dos pacientes permaneceram até o fim da análise;</li> <li>- A alta proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença permaneceu estável durante os seis anos de análise</li> </ul>

## Conclusão

Conforme dados descritos na revisão, alentuzumabe demonstrou eficácia clínica duradoura, ao longo de 7 anos, em pacientes com EMRR ativa que tiveram resposta inadequada a terapia prévia. A maioria dos pacientes manteve baixa taxa anualizada de surtos, demonstrando estabilidade ou melhora da incapacidade, sem demonstrar evidência de atividade da doença ano a ano. Além disso, as evidências corroboram com o dado de que grande parte dos pacientes não precisaram receber retratamento com alentuzumabe ao longo deste período de acompanhamento. No que tange a segurança, alentuzumabe demonstrou possuir um perfil de segurança manejável.

Adicionalmente, revisões sistemáticas e meta análises suportam a eficácia superior de alentuzumabe em alguns desfechos e, no mínimo, equivalência quando avaliados outros. Nas análises para o desfecho de segurança, não houve diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos graves. Foram também descritos para alentuzumabe resultados de menores índices incrementais de custo-efetividade, pela não necessidade de dose contínua e consequente redução de custos totais.

Vale ressaltar que a eficácia e segurança de alentuzumabe continuam sendo avaliadas dentro de um programa clínico robusto, conforme dados publicados na forma de poster, por mais de 9 anos, conforme resultados abaixo.

Um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de alentuzumabe por mais de 9 anos em pacientes com EMRR do estudo principal Care MS II, demonstrou que a eficácia

do alentuzumabe foi mantida por mais de 9 anos nos resultados de recorrência, incapacidade e ressonância magnética, em pacientes com RRMS ativo que tiveram uma resposta inadequada à terapia anterior na linha de base do estudo central (68% dos pacientes apresentaram incapacidade estável ou melhorada com base nos escores do EDSS até o 9º ano). Quanto aos ciclos de tratamento, 30% dos pacientes receberam uma terceira dose, 16% receberam uma quarta dose e 8% receberam doses posteriores. É importante esclarecer que os pacientes que completaram o estudo CARE-MS II podiam participar no estudo de extensão e receber ciclos adicionais de alentuzumabe a critério do pesquisador. Além disso, nenhum novo sinal de segurança foi identificado no ano 9 deste estudo, em comparação com anos anteriores (Comi, et al, 2019).

Foi demonstrado melhora de resultados de incapacidade e qualidade de vida em mais de 8 anos em pacientes com EMRR, em estudo que avaliou o EDSS e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) ao longo de deste período. Em todas as pontuações do EDSS na linha de base do estudo principal, os pacientes tratados com alentuzumabe que atingiram o CDI em 6 meses mostraram uma alta taxa de melhora no EDSS no ano 8 versus a linha de base - essas melhorias foram mantidas no ano 8 em todos os limites da linha de base do EDSS. (Wiendl, et al., 2019).

## **Preço sugerido para incorporação**

Propõe-se o preço R\$9.648,54\*, ICMS 0%, por cada frasco-ampola de 12 mg de alentuzumabe.

\*CMED – 20 de fevereiro de 2020. Considerando cenário com obtenção de isenção de ICMS

## **Análise de custo-minimização**

### **Objetivo**

Avaliar a relação de custo-efetividade entre alentuzumabe em comparação com Natalizumabe.

Para esta avaliação, foi realizada uma Análise de Custo Minimização. Apesar de, através de estudos de comparação indireta, alentuzumabe ter se mostrado superior versus natalizumabe em desfecho específico, no caso piora de incapacidade, (meta análise, publicada pela Cochrane - Tramacere e colaboradores 2015), este tipo de análise foi escolhida baseada na conclusão desta renomada agência, onde *“Considerou-se que ainda há incertezas quanto: à superioridade do alentuzumabe frente ao natalizumabe”*.

### **Metodologia**

O modelo considera a perspectiva do SUS considerando o custo de aquisição da intervenção e do comparador, o custo das medicações concomitantes recomendadas na bula de alentuzumabe e o custo dos exames de laboratório usados para o monitoramento periódico dos pacientes. Considerando a ausência de diferenças estatisticamente significativas em segurança entre alentuzumabe e natalizumabe, a presente análise não incorpora custos de eventos

adversos. A bula de alentuzumabe recomenda o monitoramento periódico de 48 meses depois do último ciclo de tratamento do paciente, sendo este custo considerado dentro do modelo.

O horizonte temporal escolhido foi de 9 anos com uma taxa de desconto de 5%. Essa extensão de tempo permite modelar o custo de retratamento com alentuzumabe com base nos dados de 9 anos de uso publicados em 2019 para os pacientes do estudo CARE-MS II monitorados no estudo TOPAZ, minimizando a necessidade de premissas frágeis. Pela EMRR ser uma doença crônica, é importante a escolha de um horizonte temporal mais extenso possível, com os dados disponíveis, para considerar as consequências de longo prazo dos tratamentos.

O presente modelo não considera a descontinuação do tratamento pelo fato de que a maioria dos pacientes que descontinuam tratamento começam a utilizar outras terapias disponíveis e pela premissa base da análise de custo minimização não seria aplicável as sequencias de tratamento. A estrutura do modelo é comparável com a de outras avaliações de custo-minimização publicadas para outros contextos (Piena, et al., 2018).

Tabela 7 – Parâmetros Básicos do Modelo

<b>Parâmetros Básicos</b>	<b>Valor</b>	<b>Fonte</b>
<b>Preço Alentuzumabe</b>	R\$9.648,54	12 mg; Proposto, ICMS 0%
<b>Preço Natalizumabe</b>	R\$1.880,68	300 mg; BPS
<b>Taxa de Desconto</b>	5%	Diretrizes do Ministério da Saúde
<b>Horizonte Temporal</b>	9 anos	Extensão de dados disponíveis em Comi, G., et al. 2019

Tabela 8 – Preço das medicações concomitantes recomendadas na bula de Alentuzumabe

<b>Preço</b>	<b>Valor</b>	<b>Fonte</b>
<b>Aciclovir</b>	R\$0,19	BPS - Média ponderada 2020 - 0268370 ACICLOVIR, DOSAGEM:200 MG
<b>Metilprednisolona</b>	R\$20,96	SIGTAP - Procedimento: 06.03.01.001-6 - METILPREDNISOLONA 500 MG INJETAVEL (POR AMPOLA)

Tabela 9 – Custo de tratamento das medicações concomitantes recomendadas na bula de Alentuzumabe

<b>Custo</b>	<b>Valor</b>	<b>Fonte</b>
<b>Aciclovir</b>	R\$11,42	ANVISA - Bula Alentuzumabe: Um mês de tratamento com 200mg duas vezes ao dia.
<b>Metilprednisolona</b>	R\$125,76	ANVISA - Bula Alentuzumabe: 1.000 mg durante três dias de cada ciclo
<b>Total por Ciclo</b>	R\$137,18	

Tabela 10 – Custo unitário dos exames de laboratório úteis para monitorar os pacientes

Exame	Custo unitário	Fonte
Hemograma	R\$4,11	SIGTAP - 0202020380 HEMOGRAMA COMPLETO
Nível de Creatinina	R\$1,85	SIGTAP - 0202010317 DOSAGEM DE CREATININA
Uranálise	R\$3,70	SIGTAP - 0202050017 ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA
Nível de TSH	R\$8,96	SIGTAP - 0202060250 DOSAGEM DE HORMONIO TIREOESTIMULANTE (TSH)

Tabela 11 - Custo anual dos exames de laboratório úteis para monitorar os pacientes

Exame	Qtd. Anual ALE	Qtd. Anual NAT	Custo Ano ALE	Custo Ano NAT
Hemograma	12	12	R\$49,32	R\$49,32
Nível de Creatinina	12	0	R\$22,20	R\$0,00
Uranálise	12	0	R\$44,40	R\$0,00
Nível de TSH	4	0	R\$35,84	R\$0,00
<b>Total por ano</b>			<b>R\$151,76</b>	<b>R\$49,32</b>

Fonte: ANVISA Bula Alentuzumabe e Bula Natalizumabe; Ministério da Saúde PCDT Esclerose Múltipla 2019

O presente modelo assume que os médicos tratantes no SUS usariam os mesmos critérios de retratamento com alentuzumabe aos considerados dentro do protocolo do estudo CARE-MS II. Considerando isso, as taxas de retratamento foram extraídas de uma publicação de 9 anos de seguimento desses pacientes (Comi, et al., 2019). É importante esclarecer que os pacientes que completaram o estudo CARE-MS II podiam participar no estudo de extensão e receber ciclos adicionais de alentuzumabe a critério do pesquisador (12mg em 3 dias consecutivos). A bula da ANVISA, como a bula da EMA, autoriza o retratamento com até dois ciclos adicionais de alentuzumabe administrados pelo menos 12 meses depois do ciclo anterior. O modelo considera só aqueles ciclos autorizados na bula do produto.

Para alentuzumabe o número de unidades usadas para cada ano de tratamento baseou-se na bula do produto. No caso de natalizumabe usou-se a posologia estabelecida no PCDT de EMRR. O valor esperado do custo anual de tratamento de alentuzumabe estimou-se como o produto da probabilidade de ser tratado e a soma de custos associados à terapia. Para alentuzumabe, o custo de monitoramento periódico foi considerando por 48 meses após o último ciclo de tratamento, conforme o recomendado na bula, explicando os custos observados no ano 5 e 6 do modelo.

Tabela 12 - Posologia da Intervenção e do Comparador e Valor Esperado do Custo Anual de tratamento

Ano	Fr ALE	Fr NAT	Prob. de Retratamento (ALE)	Custo Ano ALE	Custo Ano NAT
1	5	12	100,0%	R\$48.531,64	R\$22.617,48
2	3	12	100,0%	R\$29.234,56	R\$22.617,48
3	3	12	30,0%	R\$8.876,60	R\$22.617,48
4	3	12	16,0%	R\$4.805,01	R\$22.617,48
5	3	12	0,0%	R\$45,53	R\$22.617,48
6	3	12	0,0%	R\$24,28	R\$22.617,48
7	3	12	0,0%	R\$0,00	R\$22.617,48
8	3	12	0,0%	R\$0,00	R\$22.617,48
9	3	12	0,0%	R\$0,00	R\$22.617,48

## Resultado

Considerando uma taxa de desconto anual de 5% calculou-se o valor presente dos fluxos monetários de cada ano dentro do horizonte temporal. O valor presente para a intervenção e o comparador assim como a diferença absoluta e em percentagem são apresentados na tabela 14. **Pode-se concluir que alentuzumabe é uma terapia que gera uma economia de custo significativa quando comparada a natalizumabe.**

Tabela 13 – Resultados da análise principal

Resultados	Valor
Valor Presente Alentuzumabe	R\$88.632,64
Valor Presente Natalizumabe	R\$168.799,07
Diferença	R\$80.166,43
Diferença %	-47,5%

## Análise de sensibilidade

A principal fonte de incerteza da análise principal são as taxas de retratamento. A análise principal baseia-se na premissa de que o critério de retratamento dos médicos tratantes no SUS seria comparável com os critérios considerados dentro do protocolo do estudo de extensão do CARE-MS II. Nesse estudo, os pacientes podiam receber ciclos adicionais de alentuzumabe a critério do pesquisador (12mg em 3 dias consecutivos) caso o paciente apresentasse evidência de atividade da doença: um ou mais surtos ou dois ou mais novas lesões hiperintensas em T2 ou Gadolínio positivas no teste de ressonância magnética (Coles, et al., 2017).

Além dos critérios de retratamento, o estudo CARE-MS II considerou critérios de exclusão para o retratamento incluindo-se, mas não limitando a, gravidez, diagnóstico de trombocitopenia imune ou outras citopenias imunes. O principal motivo de retratamento foi surto (61,0% dos retratamentos); 16,1% foram motivados por atividade em lesão observada em ressonância magnética e 22,9% pela combinação de surto e atividade de lesão.

O atual PCDT inclui critérios bem detalhados de inclusão, exclusão e interrupção do tratamento. Um futuro PCDT que incorpore alentuzumabe pode definir critérios de

retratamento estabelecidos pelo Ministério da Saúde, o que pode ter um efeito na taxa de retratamento na prática clínica. A presente análise de sensibilidade explorou o resultado de usar taxas de retratamento equivalentes a 80% e 120% a aquelas observadas após 9 anos de seguimento dos pacientes do estudo CARE-MS II.

Como é possível observar na próxima tabela, alentuzumabe continuou gerando uma economia de custos significativa frente a natalizumabe, mesmo considerando taxas de tratamento significativamente maiores às observadas num protocolo de pesquisa que permitia o retratamento a critério do pesquisador. O resultado ao reduzir as taxas de retratamento aumentou a economia de custos numa pequena proporção.

**A taxa de retratamento é a principal fonte de incerteza do presente modelo, porém pode-se concluir que os resultados são robustos frente a mudanças nesta variável.** Isso deve-se ao fato de que a principal fonte de custo de alentuzumabe são os primeiros dois ciclos (não o retratamento) e a que o desconto intertemporal reduz o impacto de fluxos monetários futuros.

Tabela 14 – Resultados da análise de sensibilidade

<b>Resultados</b>	<b>Retratamento igual a 80% do caso base</b>	<b>Retratamento igual a 120% do caso base</b>
<b>Valor Presente Alentuzumabe</b>	R\$86.234,68	R\$91.030,60
<b>Valor Presente Natalizumabe</b>	R\$168.799,07	R\$168.799,07
<b>Diferença</b>	R\$82.564,39	R\$77.768,46
<b>Diferença %</b>	-48,9%	-46,1%

#### **Limitações da análise**

A presente análise não incorpora o efeito que o potencial abandono do tratamento pode ter nos custos e na efetividade. Os pacientes que descontinuam o tratamento geralmente são tratados com alternativas e a premissa base da análise de custo minimização, conforme dito anteriormente, não é aplicável a sequências de tratamento com a evidência atualmente disponível. A presente análise não incorpora outros custos como eventos adversos, e custos gerados pelo avanço da doença, porém a evidência disponível não permite concluir se os desfechos que geram esses custos são diferentes entre a intervenção e o comparador.

Alentuzumabe é uma terapia com uma posologia única entre os diferentes biológicos para EMRR, a qual oferece a oportunidade de dispensar infusões frequentes por tempo prolongado. O retratamento após o segundo ciclo pode ser feito pelo menos 12 meses depois do último ciclo. A presente análise assume que as doses de retratamento são administradas exatamente um ano depois da última dose. Essa é uma premissa conservadora, considerando que a taxa de desconto tem um efeito maior em fluxos monetários mais afastados do tempo presente, porém não representa necessariamente o uso na prática clínica.

A EMRR é uma doença crônica, o horizonte temporal deve estender-se o mais possível para incorporar todas as consequências do tratamento. O uso de um horizonte temporal maior poderia aumentar a diferença de custos observada, porém requereria o uso de premissas frágeis. Conservadoramente assumiu-se um horizonte temporal de 9 anos, extensão temporal para a qual hoje existem dados publicados com respeito a taxas de retratamento em pacientes do estudo CARE-MS II.

## Análise de impacto orçamentário

### Objetivo

O objetivo desta análise é calcular o impacto da incorporação do alentuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de pacientes com EMRR na 4ª linha de tratamento atualmente definida no PCDT.

### Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal é de cinco anos para o cenário base, e não será adotada taxa de desconto.

### Metodologia

Para estimar o gasto na 4ª linha de tratamento do PCDT de EMRR no cenário atual, consultou-se no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do SUS a quantidade apresentada por ano de atendimento para o procedimento 0604320116 NATALIZUMABE 300MG (POR FRASCO-AMPOLA) entre os anos 2017 e 2019. Usando a posologia estabelecida no PCDT e o custo anual de tratamento com natalizumabe estimado na análise de custo minimização, calculou-se o gasto em 2017, 2018 e 2019.

Considerando que natalizumabe é atualmente o único tratamento dentro da 4ª linha do PCDT, a população alvo atual foi estimada usando a quantidade de unidades de natalizumabe dispensadas pelo SUS e a posologia do tratamento no PCDT. Considerou-se como alternativa usar o número de indivíduos identificados como receptores de natalizumabe no DATASUS ao longo de um ano, porém constatou-se que não é possível conciliar o número de dispensações observado com o número de indivíduos identificados como receptores sem usar premissas frágeis com respeito à quantidade de unidades de natalizumabe que receberia um paciente que começou ou cessou o tratamento ao longo do ano.

Tabela 15 – Quantidade anual de dispensações de natalizumabe, estimativa de pacientes e gasto anual no cenário atual (observado)

Ano	2017	2018	2019
<b>Unidades</b>	21692	23420	23399
<b>Pacientes</b>	1808	1952	1950
<b>Gasto Anual</b>	R\$40.892.404	R\$44.149.321	R\$44.104.086

Fonte das unidades: SIA-DATASUS Qtd. apresentada segundo ano de atendimento, procedimento 0604320116

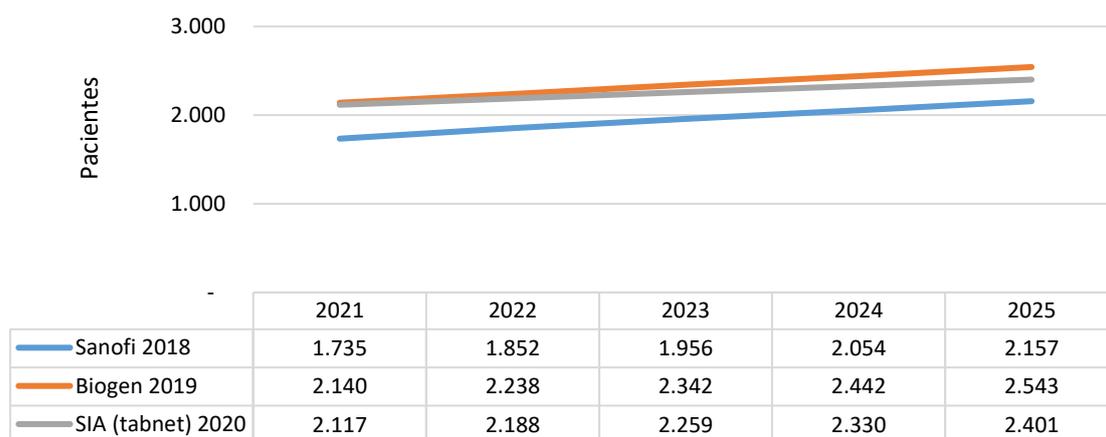
No cenário atual (sem alentuzumabe) projetou-se o número total de unidades dispensadas de natalizumabe entre 2020 e 2025 usando uma extrapolação linear baseada nas observações para 2017, 2018 e 2019. O número de pacientes na 4ª linha do PCDT foi estimado como o número de pacientes necessário para explicar o número de dispensações futuras.

Tabela 16 - Quantidade anual de dispensações de natalizumabe, estimativa de pacientes e gasto anual no cenário atual (projeção)

Ano	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Unidades</b>	24544	25398	26251	27105	27958	28812
<b>Pacientes</b>	2046	2117	2188	2259	2330	2401
<b>Gasto Anual</b>	R\$46.275.364	R\$47.881.205	R\$49.487.046	R\$51.092.887	R\$52.698.728	R\$54.304.569

O método usado na presente análise tem a vantagem de gerar resultados consistentes com o nível de gasto atual na população alvo e não depender de premissas frágeis em relação à transição de pacientes entre as linhas de tratamento no PCDT. Essa vantagem é importante considerando que o PCDT tem experimentado diversas modificações nos últimos anos. Para realizar uma validação externa da projeção, comparou-se a estimativa de pacientes em biológicos para EMRR no cenário atual com aquela usada na última avaliação de alentuzumabe e com a estimativa de pacientes em natalizumabe projetada pelo fabricante do produto (Biogen) e publicada na Consulta Pública Nº3 de 2019 da CONITEC (os valores de 2024 e 2025 neste último caso foram obtidos de uma extrapolação linear).

Figura 15 – Projeção do número de pacientes na 4ª linha do PCDT usada na presente análise comparada com outras projeções recebidas pela CONITEC em anos recentes



Na figura 15 é possível observar que a projeção de pacientes usada na presente análise gera uma estimativa semelhante a aquelas estimadas com dados epidemiológicos e com a projeção publicada pelo fabricante do único produto atualmente disponível para a população alvo.

Para projetar o número de pacientes na 4ª linha do PCDT no cenário proposto (com a incorporação de alentuzumabe) é necessário considerar a potencial substituição entre tratamentos biológicos em pacientes que atualmente substituem o tratamento por alternativas atualmente disponíveis.

É importante considerar que uma proporção dos pacientes que troca o tratamento biológico por uma alternativa, não precisa de uma terapia de alta eficácia, podendo optar por alternativas recomendadas em EMRR com atividade baixa ou moderada. Em pacientes que substituem o tratamento biológico e precisam uma terapia de alta eficácia, espera-se o uso de fingolimode por ser a outra alternativa recomendada em EMRR com atividade alta disponível no

PCDT. Em 2019, de acordo com informações do DATASUS, 4,89% dos pacientes em natalizumabe substituíram o tratamento por uma alternativa atualmente disponível. Desses, 68% passaram a usar fingolimode. De maneira conservadora, a presente análise assume que, no cenário proposto, a totalidade dos pacientes que teriam trocado para fingolimode passariam a usar trocar de biológico no cenário proposto (3,33% dos pacientes da 4ª linha por ano).

A tabela 17 mostra a projeção de pacientes no cenário proposto. É possível observar um incremento do total de pacientes na 4ª linha do PCDT em relação ao cenário atual, fato consistente com a premissa de adoção de alentuzumabe nos pacientes abandonam o tratamento com natalizumabe por uma alternativa de alta eficácia. É importante realçar que a projeção usada na presente análise assume que nenhum paciente com alentuzumabe abandona o tratamento, o qual poderia sobre-estimar o número de pacientes no longo prazo.

Para estimar o número total de pacientes em uso de cada alternativa no cenário proposto, assumiu-se uma distribuição (*market share*) inicial de 65% dos pacientes em uso de natalizumabe e 35% em uso de alentuzumabe no ano 2021. Assumiu-se que a proporção de pacientes em uso de alentuzumabe incrementa linearmente até atingir 45% da totalidade dos pacientes da 4ª linha do PCDT em 2025.

Tabela 17 – Projeção de pacientes na 4 linha do PCDDT para o cenário proposto

<b>4ª Linha do PCDT</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>
<b>Natalizumabe</b>	1420	1410	1396	1379	1358
<b>Alentuzumabe</b>	766	847	932	1.020	1.112
<b>Total</b>	<b>2.186</b>	<b>2.257</b>	<b>2.328</b>	<b>2.399</b>	<b>2.470</b>

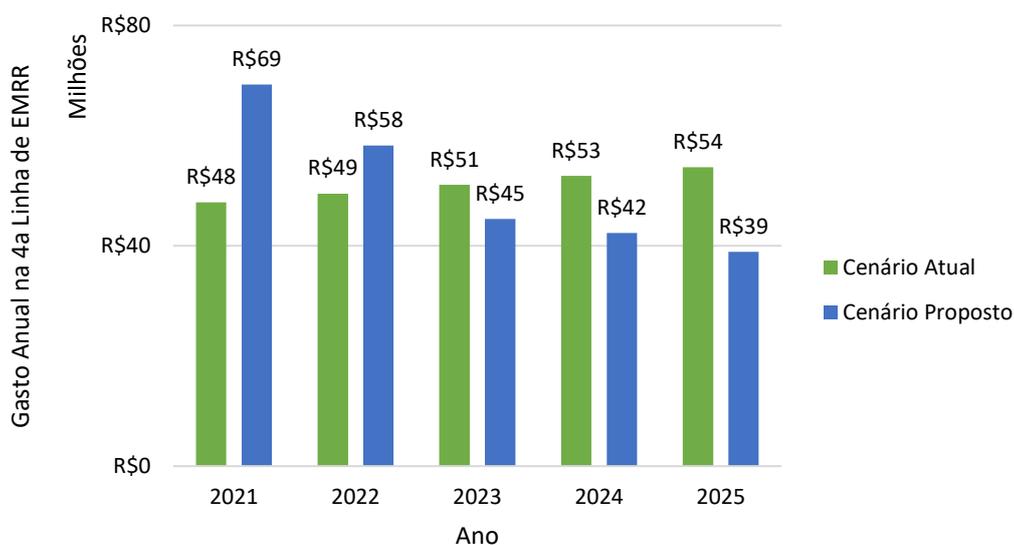
A presente análise, de maneira conservadora, optou por considerar o custo da potencial substituição de natalizumabe por alentuzumabe no cenário proposto, mas não o custo da substituição de natalizumabe por alternativas no cenário atual. A modelagem de custo de tratamento com alternativas atualmente disponíveis em pacientes com falha prévia de natalizumabe estaria baseada em premissas frágeis em relação à duração do tratamento considerando a evidência atualmente disponível para pacientes com falha em tratamento biológico.

O gasto anual em pacientes na 4ª linha do PCDT foi estimado como o produto da estimativa de pacientes e o valor esperado do custo anual de tratamento (para o respectivo ano de tratamento no caso de alentuzumabe) reportado na Tabela 12. Ao usar o valor esperado do custo anual de tratamento, a estimativa de gasto total já considera a probabilidade de retratamento dos pacientes com alentuzumabe

Tabela 18 – Gasto anual na 4ª linha do PCDT no cenário proposto

4ª Linha do PCDT	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Natalizumabe</b>	R\$32.116.822	R\$31.890.647	R\$31.574.002	R\$31.189.505	R\$30.714.538
<b>Ale. ano 1</b>	R\$37.175.235	R\$3.931.063	R\$4.125.189	R\$4.270.784	R\$4.464.911
<b>Ale. ano 2</b>	R\$0	R\$22.393.671	R\$2.367.999	R\$2.484.937	R\$2.572.641
<b>Ale. ano 3</b>	R\$0	R\$0	R\$6.799.475	R\$719.005	R\$754.511
<b>Ale. ano 4</b>	R\$0	R\$0	R\$0	R\$3.680.636	R\$389.206
<b>Ale. ano 5</b>	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$34.874
<b>Total</b>	R\$69.292.056	R\$58.215.381	R\$44.866.666	R\$42.344.867	R\$38.930.681

Figura 16 – Gasto anual na 4ª linha do PCDT no cenário atual e no cenário proposto

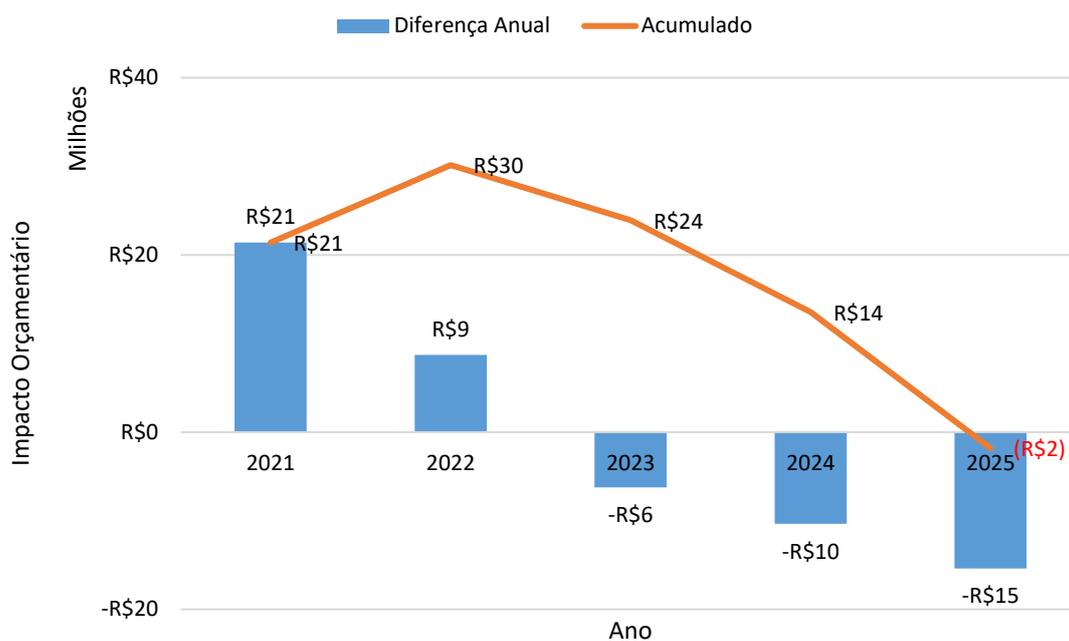


O impacto orçamentário da incorporação de alentuzumabe foi estimado como a diferença no gasto anual na 4ª linha do PCDT entre o cenário atual e o cenário proposto. Considerando a posologia de alentuzumabe, observou-se um incremento de 21 milhões de reais no primeiro ano e 8 milhões de Reais no segundo, seguido de uma economia de 6, 10, e 15 milhões de Reais no terceiro, quarto e quinto ano, respectivamente. Ao final de cinco anos, estimou-se que o impacto orçamentário acumulado apresenta uma economia de 1,8 milhões de Reais. Conclui-se que a incorporação de alentuzumabe gera um impacto orçamentário com economia ao considerar os 5 primeiros anos após a incorporação. É importante realçar que, considerando que alentuzumabe tem um custo de tratamento 47,5% menor do que natalizumabe em 9 anos, a análise de impacto orçamentário pode apresentar economias adicionais ao considerar um horizonte temporal maior.

Tabela 19 – Impacto orçamentário

4ª Linha	2021	2022	2023	2024	2025	Soma
<b>C. Atual</b>	R\$47.881.205	R\$49.487.046	R\$51.092.887	R\$52.698.728	R\$54.304.569	R\$255.464.437
<b>C. Proposto</b>	R\$69.292.056	R\$58.215.381	R\$44.866.666	R\$42.344.867	R\$38.930.681	R\$253.649.650
<b>Diferença</b>	R\$21.410.851	R\$8.728.335	-R\$6.226.222	-R\$10.353.861	-R\$15.373.889	-R\$1.814.786

Figura 17 – Impacto orçamentário



### Análise de Sensibilidade

Existem três principais fontes de incerteza dentro da presente análise: a taxa de retratamento com alentuzumabe, a distribuição de pacientes usando alentuzumabe e natalizumabe no cenário proposto e a porcentagem de pacientes que substituem um tratamento biológico por outro. A presente análise de sensibilidade considera dois cenários adicionais modificando as variáveis mencionadas.

O primeiro cenário dessa análise de sensibilidade considera as taxas de retratamento equivalentes a 80% do cenário base (usadas na análise de sensibilidade da análise de custo minimização) e que 2,21% dos pacientes da 4ª linha do PCDT por ano trocariam um tratamento biológico por outro (que corresponde à probabilidade anual de abandonar o tratamento com natalizumabe na avaliação do NICE para ocrelizumabe). Adicionalmente, foi considerada uma distribuição (*market share*) inicial de alentuzumabe de 25% em 2020 com aumento linear até atingir 33% em 2025.

O segundo cenário da análise de sensibilidade considera as taxas de retratamento equivalentes a 120% do cenário base (usadas na análise de sensibilidade da análise de custo minimização) e que 4,89% dos pacientes da 4ª linha do PCDT por ano trocariam um tratamento biológico por outro (que corresponde a porcentagem de pacientes que substituiu natalizumabe por um medicamento de alta ou baixa eficácia no DATASUS). Adicionalmente, foi considerada uma distribuição (*market share*) inicial de alentuzumabe de 55% em 2020 com aumento linear até atingir 66% em 2025. Por último, este cenário considera no cenário atual a projeção de pacientes em tratamento biológico apresentado pelo fabricante de natalizumabe usada na Figura 15 (Biogen, Consulta Pública Nº3 de 2019 da CONITEC).

As próximas duas figuras apresentam os resultados dos dois cenários considerados na análise de sensibilidade, comparando-o com o resultado do caso base. É possível observar que nos dois cenários da análise de sensibilidade, ao igual que no caso base, a incorporação de alentuzumabe começa a gerar uma economia no gasto anual na 4ª linha do PCDT desde o

terceiro ano. Adicionalmente, os dois cenários da análise de sensibilidade, ao igual que o caso base, apresentam uma economia como impacto orçamentário total ao final do horizonte temporal da análise. Conclui-se que os resultados da análise de impacto orçamentário são robustos a mudanças decorrentes das principais fontes de incerteza do modelo.

Figura 18 – Análise de sensibilidade do Impacto Orçamentário (Diferença Anual)

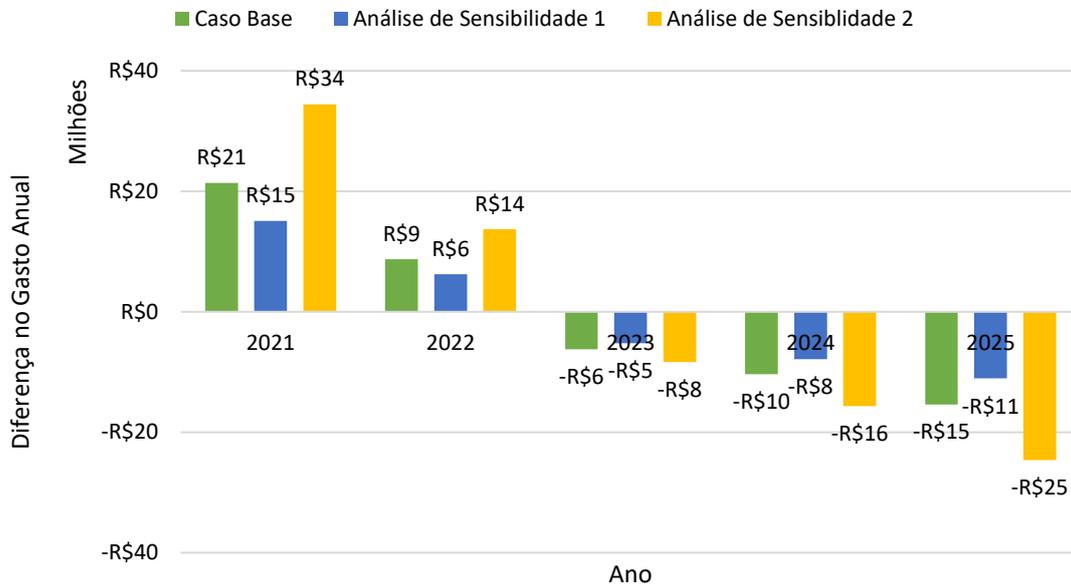
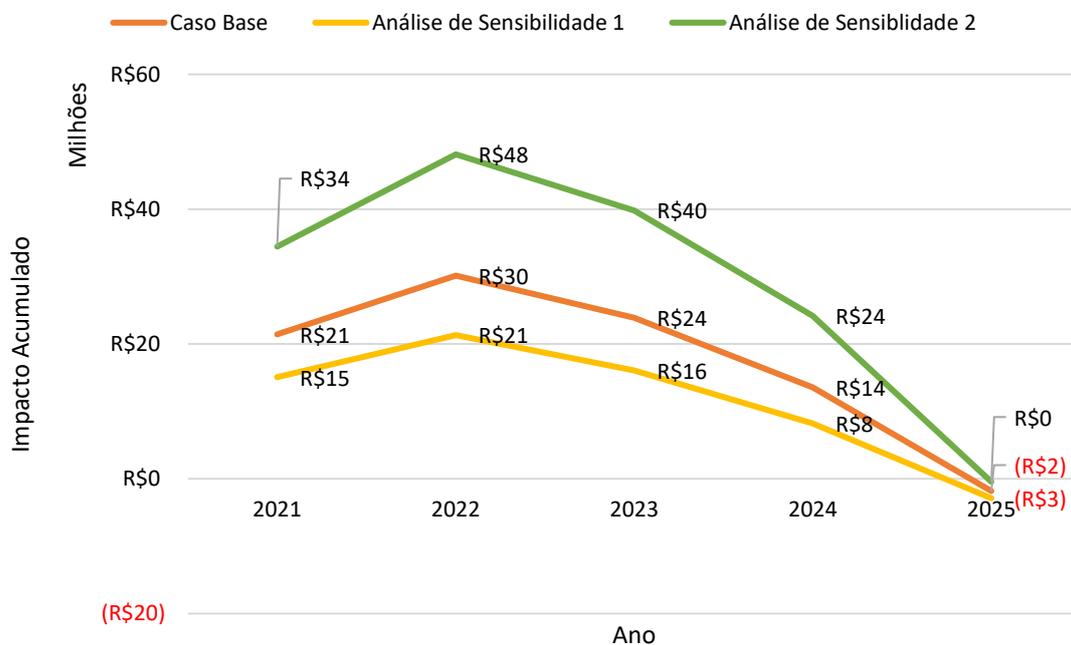


Figura 19 – Análise de sensibilidade do Impacto Orçamentário (Acumulado)



### Incorporação em outros países

Atualmente alentuzumabe está incorporado em mais de 40 países para tratamentos de paciente com EMRR.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) – Reino Unido**

Alentuzumabe indicado como uma opção para o tratamento de adultos com EMRR ativa.

**Scottish Medicines Consortium (SMC) (<http://www.scottishmedicines.org.uk>) – Escócia**

Recomenda o alentuzumabe para pacientes adultos com EMRR com atividade da doença determinada através de características clínicas ou observadas através de ressonância magnética.

**Institute for Clinical and Economic Review, 2017 (ICER) (<https://icer-review.org/>)**

“...Os custos do alentuzumabe foram muito inferiores as outras TMDs, uma vez que não requerem uma dosagem contínua ao longo do tempo o que levou a menores índices incrementais de custo-efetividade.”

**National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) (<http://www.ncpe.ie>) - Irlanda**

Para os pacientes adultos com EMRR com atividade da doença determinada através de características clínicas ou observadas através de ressonância magnética recomenda-se o alentuzumabe.

**Danish Council for the Use of Expensive Hospital Medicine (RADS) (<http://www.rads.dk>) - Dinamarca**

O alenzumabe é recomendado como segunda escolha para pacientes com EMRR com alta atividade da doença que não receberam tratamento anteriormente (primeira linha) e que são vírus JC positivos.

E como terceira escolha para mulheres e homens com síndrome clínica isolada ou EMRR com atividade da doença durante a primeira linha de tratamento e que são vírus JC positivos.

**Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ([www.pbs.gov.au](http://www.pbs.gov.au)) – Austrália**

O PBAC recomendou o alentuzumabe para pacientes adultos com EMRR e reconheceu a necessidade desse tratamento como primeira linha para pacientes com sinais de mau prognóstico e como terapia escalonada para pacientes que já foram tratados com atividade da doença em curso.

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (<http://www.cadth.ca>) – Canadá**

O Comitê Consultivo Especialista em Medicamentos do Canadá recomenda o alentuzumabe para pacientes com EMRR, com atividade da doença determinada através de características clínicas ou observadas através de ressonância magnética, que tiveram uma resposta inadequada com beta-interferona ou outra droga modificadora da doença, caso os seguintes critérios clínicos forem alcançados:

Critérios clínicos:

Ao menos dois surtos nos últimos dois anos, com pelo menos um surto no ano anterior

Pelo menos um surto nos últimos 10 anos enquanto tratado com beta-interferona ou acetato de glatirâmer por pelo menos 6 meses

Estágio menor ou igual a 5 na EDSS

**Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (<http://www.ramq.gouv.qc.ca>) –  
Canadá**

Recomendou o alentuzumabe para pacientes com EMRR em segunda linha de tratamento, os critérios para reembolso são:

Ao menos dois surtos nos últimos dois anos, com pelo menos um surto no ano anterior

Pelo menos um surto nos últimos 10 anos enquanto tratado com beta-interferona ou acetato de glatirâmer por pelo menos 6 meses

Estágio menor ou igual a 5 na EDSS

A autorização do pedido inicial é para o primeiro ciclo, cobrindo as 5 doses referentes ao primeiro ano de tratamento, para conseguir a autorização para o segundo ciclo o médico deverá provar que houve benefício clínico na taxa anual de surtos combinada a uma estabilização do estágio da doença ou um aumento menor que 2 pontos na EDSS, sem ultrapassar o estágio 5.

## **Conclusões e discussão**

A esclerose múltipla é uma doença crônica e debilitante de alto impacto sócio econômico. Mesmo em estágios iniciais da doença, o custo do manejo do paciente é alto e aumenta gradativamente com a progressão da incapacidade.

Apesar da disponibilidade de tratamentos para o paciente com EMRR no sistema público de saúde brasileiro, ainda existem uma série de necessidades médicas não atendidas. Os medicamentos atualmente disponíveis buscam o manejo da doença através da redução da frequência de surto ou progressão da incapacidade, no entanto, em alguns pacientes, estes não são suficientemente eficazes.

O Comitê Brasileiro de Pesquisa e Tratamento da EM (BCTRIMS) em sua contribuição à consulta pública de incorporação de alentuzumabe menciona que não se preconiza mais linhas de tratamento e sim que a terapia esteja alinhada à atividade inflamatória da doença e às janelas de oportunidade de tratamento (Relatório 307 - recomendação da CONITEC para alentuzumabe), reafirmando assim a limitação dentre as drogas disponíveis no PCDT atual de um tratamento que cubra esta necessidade médica não atendida.

Buscando prover uma opção terapêutica de alta eficácia, com um perfil de segurança bem estabelecido, cost-saving, e que vai ao encontro de necessidades médicas não atendidas, solicitamos a análise deste documento para a incorporação de Lemtrada® (alentuzumabe) para o tratamento de com características comparáveis aos critérios de uso para natalizumabe de acordo com o PCDT (pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente previamente tratados com outras terapias modificadoras da doença).

O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal que por meio de um extenso programa clínico (9 anos de estudo de extensão) demonstrou alta eficácia de longo prazo para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente em comparação com a betainterferona 1a 44mcg (considerado padrão ouro para análises *head to head*), aliado a um perfil de segurança bem caracterizado e gerenciável.

Por meio de metanálises de comparação indireta, observou-se que alentuzumabe é tão eficaz quanto os outros tratamentos para EMRR e até mais eficaz em alguns desfechos, tanto

em pacientes sem tratamento prévio, quanto naqueles com falha prévia a outras terapias modificadoras da doença.

Nota-se que o estabelecimento de critérios específicos para o retratamento com alentuzumabe e para a substituição de natalizumabe por alentuzumabe dentro do PCDT poderia aumentar a economia gerada pela incorporação do produto.

Por estes motivos, conclui-se que a incorporação do alentuzumabe é extremamente desejável, visto que é uma tecnologia que busca sanar as atuais necessidades médicas não atendidas da esclerose múltipla, com um perfil de segurança conhecido e manejável, maior eficácia demonstrada em estudos clínicos contra um comparador ativo que é considerado o padrão-ouro de tratamento (betainterferona1a 44mcg) e contra outros medicamentos atualmente disponíveis, incluindo natalizumabe por meio de meta-análises de comparação. Vale ainda acrescentar que a experiência clínica com alentuzumabe no Brasil, conforme reportado pelo BCTRIMS no Relatório 307 da CONITEC, corrobora com os resultados favoráveis de eficácia e segurança demonstrados nos estudos clínicos. Além disso, mostrou-se ser cost saving em comparação com natalizumabe, alternativa atualmente disponível no SUS, resultado este que leva a uma economia em horizonte temporal de médio a longo prazo.

Conclui-se que a incorporação de alentuzumabe é extremamente desejável como uma terapia de alta eficácia duradoura, cost saving e que vem atender necessidades médicas ainda existentes no tratamento da EM.

## Bibliografia

ARROYO GONZALEZ, R. et al. Improvements in Quality of Life Over 5 Years With Alemtuzumab Are Associated With Confirmed Disability Improvement in Patients With Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Had an Inadequate Response to Prior Therapy (CARE-MS II). 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 14–17 September 2016, London, UK. Disponível em: < <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146608/rafael.arroyo.improvements.in.quality.of.life.over.5.years.with.alemtuzumab.html?f=p6m3e1031o14014>>

ARROYO R, Bury DP, Guo JD, et al. Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [published online ahead of print, 2019 May 30]. *Mult Scler.* 2019;1352458519849796. doi:10.1177/1352458519849796.

BARRY A SINGER, R. A., DAVID BRASSAT, SIMON BROADLEY, HANS-PETER HARTUNG, EVA HAVRDOVA, HO JIN KIM, CELIA OREJA-GUEVARA, CARLO POZZILLI, KRZYSZTOF W SELMAJ, PATRICK VERMERSCH, SIBYL WRAY, DAVID H MARGOLIN, NADIA DAIZADEH, MADALINA C CHIRIEAC. Durable Improvements in Clinical Outcomes With Alemtuzumab in Patients With Active RRMS in the Absence of Continuous Treatment: 7-Year Follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study). 7th Joint European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) – Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting. Paris, France, 2017. p.

BERG, J. et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ*, v. 7 Suppl 2, p. S75-85, Sep 2006. ISSN 1618-7598 (Print) 1618-7598.

BORISOW, N. et al. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *Epma j*, v. 3, n. 1, p. 9, Jun 22 2012. ISSN 1878-5077.

BOYKO, A. N. et al. Alemtuzumab Improves Clinical Outcomes Over 4 Years in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Switched From SC IFNB-1a: CARE-MS II Extension Study 4-Year Follow-up. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 14–17 September 2016, London, UK. Disponível em: <[https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146520/alexey.boyko.alemtuzumab.improves.clinical.outcomes.over.4.years.in.patients.html?f=listing=0\\*browseby=8\\*sortby=1\\*search=Alemtuzumab+Improves+Clinical+Outcomes+Over+4+Years+in+Patients+With+Relapsing-Remitting+Multiple+Sclerosis+Who+Switched+From+SC+IFNB-1a:+CARE-MS+II+Extension+Study+4-Year+Follow-up](https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146520/alexey.boyko.alemtuzumab.improves.clinical.outcomes.over.4.years.in.patients.html?f=listing=0*browseby=8*sortby=1*search=Alemtuzumab+Improves+Clinical+Outcomes+Over+4+Years+in+Patients+With+Relapsing-Remitting+Multiple+Sclerosis+Who+Switched+From+SC+IFNB-1a:+CARE-MS+II+Extension+Study+4-Year+Follow-up)>

COHEN, J. A. 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*, v. 380, n. 9856, p. 1819-28, Nov 24 2012. ISSN 0140-6736.

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. ISSN 0028-3878. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595276/pdf/NEUROLOGY2016762278.pdf>>.

COLES, A. J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, v. 380, n. 9856, p. 1829-39, Nov 24 2012a. ISSN 0140-6736.

COLES, A. J. et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology*. 78: 1069-1078 p. 2012b.

COLES, A. J. et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, v. 359, n. 17, p. 1786-801, Oct 23 2008. ISSN 0028-4793.

COMI, G. et al. Durable Effect of Alemtuzumab on MRI Lesion Outcomes Over 5 Years in Patients With Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Had an Inadequate Response to Prior Therapy (CARE-MS II). 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 14-17 September 2016, London, UK. Disponível em: <<https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146453/durable.effect.of.alemtuzumab.on.mri.lesion.outcomes.over.5.years.in.patients.html>>

COMI, G et al. 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). 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 11-13 September 2019a, Stockholm, Sweden. Disponível em: <<https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279005/giancarlo.comi.alemtuzumab.maintains.efficacy.on.clinical.and.mri.disease.html>>

Comi G, Alroughani R, Boster AL, et al. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies, 2019b [published online ahead of print, 2019 Nov 25]. *Mult Scler*. 2019;1352458519888610. doi:10.1177/1352458519888610

D'AMICO, E. et al. Treatment-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Current Evidence and Future Needs. *Drug Saf*, v. 39, n. 12, p. 1163-1174, Dec 2016. ISSN 0114-5916.

DA GAMA PEREIRA, A. B. et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, v. 4, n. 6, p. 572-9, Nov 2015. ISSN 2211-0348.

European Medicines Agency (EMA), 2020. Lemtrada. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>. Acesso realizado em 22 de abril de 2020.

FOGARTY, E. et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, v. 9, p. 23-30, Sep 2016. ISSN 2211-0348.

FOX, E. et al. Efficacy of Alemtuzumab Is Durable Over 6 Years in Patients With Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and an Inadequate Response to Prior Therapy in the Absence of Continuous Treatment (CARE-MS II). 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 14-17 September 2016, London, UK. Disponível em: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145834/efficacy.of.alemtuzumab.is.durable.over.6.years.in.patients.with.active.html>

FREEDMAN, M. S. Multiple sclerosis therapeutic strategies: Use second-line agents as first-line agents when time is of the essence. *Neurol Clin Pract*, v. 1, n. 1, p. 66-68, Dec 2011. ISSN 2163-0402 (Print) 2163-0402.

FRIESE, M. A.; SCHATTLING, B.; FUGGER, L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, v. 10, n. 4, p. 225-38, Apr 2014. ISSN 1759-4758.

GIOVANNONI, G. et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology*. 87: 1985-1992 p. 2016.

GOLDENBERG, M. M. Multiple Sclerosis Review. *Pharmacy and Therapeutics*, v. 37, n. 3, p. 175-184, 2012. ISSN 1052-1372. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351877/> >.

GULART, A. et al. Adherence and Persistence among Patients Treated with First-Line Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Brazil. *Value Health*, v. 18, n. 7, p. A879, Nov 2015. ISSN 1098-3015.

HAMIDI V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res*. 2018;10(2):88-105. doi:10.14740/jocmr3168w.

HAUSER, S. L.; OKSENBERG, J. R. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*, v. 52, n. 1, p. 61-76, Oct 5 2006. ISSN 0896-6273 (Print) 0896-6273.

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.

HEMMER, B.; KERSCHENSTEINER, M.; KORN, T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, v. 14, n. 4, p. 406-19, Apr 2015. ISSN 1474-4422.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Disease-modifying therapies for relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: effectiveness and value : final evidence report. [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/CTAF\\_MS\\_Final\\_Report\\_030617.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf), 2017.

KALINCIK, T. et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*, v. 16, n. 4, p. 271-281, Apr 2017. ISSN 1474-4422.

KARUSSIS, D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun*, v. 48-49, p. 134-42, Feb-Mar 2014. ISSN 0896-8411.

KOBELT, G. et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*, v. 66, n. 11, p. 1696-702, Jun 13 2006. ISSN 0028-3878.

LAGANKE, C. et al. Durable Suppression of Disease Activity by Alemtuzumab in the Absence of Continuous Treatment Over 6 Years in Patients With Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and an Inadequate Response to Prior Therapy (CARE-MS II). 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 14-17 September 2016, London, UK. Disponível em: < <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146521/christopher.c.laganke.durable.suppression.of.disease.activity.by.alemtuzumab.html?f=p6m3e1031o14008>>

LI H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis [published online ahead of print, 2019 May 25]. *J Neurol*. 2019;10.1007/s00415-019-09395-w. doi:10.1007/s00415-019-09395-w.

LORSCHIEDER, J. et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, v. 139, n. Pt 9, p. 2395-405, Sep 2016. ISSN 0006-8950.

LUBLIN, F. D.; REINGOLD, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, v. 46, n. 4, p. 907-11, Apr 1996. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878.

LUCCHETTA RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018;32(9):813-826. doi:10.1007/s40263-018-0541-5.

MEHR, S. R.; ZIMMERMAN, M. P. Reviewing the Unmet Needs of Patients with Multiple Sclerosis. *American Health & Drug Benefits*, v. 8, n. 8, p. 426-431, 2015. ISSN 1942-2962 1942-2970. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684633/> >.

MENZIN, J. et al. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*, v. 19, n. 1 Suppl A, p. S24-40, Jan-Feb 2013. ISSN 1083-4087.

MURRAY, C. J. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, v. 380, n. 9859, p. 2197-223, Dec 15 2012. ISSN 0140-6736.

OKAI AF, Amezcua L, Berkovich RR, et al. Efficacy and Safety of Alemtuzumab in Patients of African Descent with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 8-Year Follow-up of CARE-MS I and II (TOPAZ Study). *Neurol Ther*. 2019;8(2):367-381. doi:10.1007/s40120-019-00159-2.

OLESEN, J. et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, v. 19, n. 1, p. 155-62, Jan 2012. ISSN 1351-5101.

ROMANO, M. et al. There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 71, n. 8, p. 549-55, Aug 2013. ISSN 0004-282x.

PIENA, M. A., et al. Piena, M. A., et al. "Cost-minimization analysis of alemtuzumab compared to fingolimod and natalizumab for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands." *Journal of medical economics* 21.10 (2018): 968-976. *Journal of medical economics* 21.10 (2018): 968-9

TRABOULSEE, A. et al. Alemtuzumab Suppresses MRI Disease Activity Over 6 Years in Patients With Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and an Inadequate Response to Prior Therapy (CARE-MS II). 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 14-17 September 2016, London, UK. Disponível em: < <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145904/anthony.traboulsee.alemtuzumab.suppresses.mri.disease.activity.over.6.years.in.html> >

TRAMACERE, I. et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, n. 9, p. Cd011381, 2015. ISSN 1361-6137.

TRAPP, B. D.; NAVE, K. A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*, v. 31, p. 247-69, 2008. ISSN 0147-006X (Print) 0147-006x.

VAN WIJMEERSCH B, Singer BA, Boster A, et al. Efficacy of alemtuzumab over 6 years in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed between courses 1 and 2: Post hoc analysis of the CARE-MS studies [published online ahead of print, 2019 Nov 1]. *Mult Scler*. 2019;1352458519881759. doi:10.1177/1352458519881759.

WANG L, Qi CH, Zhong R, Yuan C, Zhong QY. Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(8):e9908. doi:10.1097/MD.0000000000009908.

WIENDL H, R.A. Aburashed, R. Alroughani, A. Boster, A. Chan, D. Dive, S. Eichau, D. Kantor, H.J. Kim, C. LaGanke, J. Lycke, R.A.L. Macdonell, C. Pozzilli, T.F. Scott, P. Vermersch, Z. Choudhry, N. Daizadeh, D.P. Baker, S. Hunter. Alemtuzumab improves disability and quality of life outcomes over 8 years in patients with RRMS. *ECTRIMS Online Library*. Wiendl H. 09/13/19; 278382; P1180. Disponível em: < [https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278382/heinz.wiendl.alemtuzumab.improves.disability.and.quality.of.life.outcomes.over.html?f=listing=3\\*browseby=8\\*sortby=1\\*media=1](https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278382/heinz.wiendl.alemtuzumab.improves.disability.and.quality.of.life.outcomes.over.html?f=listing=3*browseby=8*sortby=1*media=1)>

WILLIS, M. D.; ROBERTSON, N. P. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, v. 16, n. 9, p. 84, Sep 2016. ISSN 1528-4042. Disponível em: < [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4971037/pdf/11910\\_2016\\_Article\\_685.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4971037/pdf/11910_2016_Article_685.pdf) >.

XU X, Chi S, Wang Q, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:322-328. doi:10.1016/j.msard.2018.08.026.