

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Fevereiro/2021

Alentuzumabe para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente com características comparáveis aos critérios de tratamento com natalizumabe conforme o estabelecido no PCDT

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Coordenação-Geral de Inovação Tecnológica na Saúde – CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos

Clementina Corah Lucas Prado

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos patogênicos de esclerose múltipla.....	14
Figura 2. Mecanismo de ação do alentuzumabe.....	18
Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, Risk of Bias 2.0.	27
Figura 4. Fluxograma da seleção de estudos incluídos no relatório pela Secretaria-Executiva da Conitec.....	112

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 (revisado e adaptado) pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla.....	15
Quadro 2. Classificação atual da Esclerose Múltipla.....	16
Quadro 3. Medicamentos disponíveis para o tratamento de Esclerose Múltipla no Sistema Único de Saúde.....	17
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica do alentuzumabe.....	19
Quadro 5. Apresentação dos preços disponíveis para a tecnologia.....	20
Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante.....	21
Quadro 7. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.....	22
Quadro 8. Critérios de elegibilidade adotados pela Secretaria-Executiva da Conitec.....	24
Quadro 9. Características gerais do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	30
Quadro 10. Posologias e custos anuais do alentuzumabe e do natalizumabe.....	32
Quadro 11. Resultados da análise principal do dossiê.....	32
Quadro 12. Resultados da análise de sensibilidade com a variável taxa de retratamento.....	32
Quadro 13. Quantidade anual de dispensações de natalizumabe (2017-2019).....	34
Quadro 14. Cenário projetado pelo demandante (2020-2025).....	34
Quadro 15. Projeção dos indivíduos em 4ª linha terapêutica no Sistema Único de Saúde (pacientes tratados com natalizumabe e os pacientes que trocaram de natalizumabe para fingolimode).....	35
Quadro 16. Gasto anual na 4ª linha de tratamento do Sistema Único de Saúde.....	35
Quadro 17. Resultados do cenário atual em comparação ao cenário proposto na 4ª linha de tratamento do Sistema Único de Saúde.....	35
Quadro 18. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla em alternativa ou contraindicação ao natalizumabe.....	39
Quadro 19. Plataforma de buscas e estratégia utilizadas pela Secretaria-Executiva da Conitec.....	111
Quadro 20. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta de AMSTAR2.....	113

Quadro 21. Resumo do julgamento pelo Risk of Bias 2.0.	114
--	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de paciente com esclerose múltipla remitente recorrente.....	28
--	----



1.	APRESENTAÇÃO	10
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	10
3.	RESUMO EXECUTIVO	11
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	14
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICO	14
4.2	DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO	15
4.3	TRATAMENTO RECOMENDADO	17
5.	A TECNOLOGIA.....	18
5.1	FARMACODINÂMICA.....	18
5.2	FICHA TÉCNICA	19
5.3	PREÇOS PARA INCORPORAÇÃO	20
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1	APRESENTAÇÃO	21
6.2	MÉTODO APRESENTADO PELO DEMANDANTE.....	21
6.3	MÉTODO APRESENTADO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	21
6.3.1	ANÁLISE CRÍTICA	21
6.3.2	PERGUNTA.....	22
6.3.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA	22
6.3.4	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
6.3.4.1	INCLUSÃO	22
6.3.4.2	EXCLUSÃO.....	23
6.3.5	COLETA DE DADOS E TRIAGEM	23
6.3.6	RISCO DE VIÉS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO RELATO	23
6.3.7	RESULTADOS DA REVISÃO	23
6.4	EVIDÊNCIAS CONSIDERADAS NO RELATÓRIO POR AMBAS AS BUSCAS	24
6.5	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO RELATÓRIO	26
6.5.1	REVISÃO SISTEMÁTICA	26
6.6	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO RELATO E RISCO DE VIÉS	27
6.6.1	QUALIDADE DO RELATO.....	27
6.6.2	RISCO DE VIÉS.....	27
6.7	EVIDÊNCIA CLÍNICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO RELATÓRIO	27
6.7.1	RECAÍDA EM 24 MESES	28
6.8	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	28
6.9	LIMITAÇÕES	28
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	29
7.1	APRESENTAÇÃO DO MODELO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	29
7.1.1	RESULTADOS.....	31
7.1.2	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	32
7.2	LIMITAÇÕES	33
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	34
8.1	APRESENTAÇÃO DO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	34
8.1.1	RESULTADOS.....	35
8.1.2	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	36
8.2	LIMITAÇÕES	36
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE	37
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	38
11.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	40
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	43



14. REFERÊNCIAS	44
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – DOSSIÊ DO DEMANDANTE.....	49
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	111

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 06/07/2020 pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário do medicamento alentuzumabe (Lemtrada®) para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, visando avaliar a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alentuzumabe (Lemtrada®).

Indicação: O alentuzumabe é indicado como tratamento modificador da doença em monoterapia em adultos com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), para os pacientes com doença altamente ativa, apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapia modificadora da doença ou em pacientes com EMRR grave em rápida evolução, definida por duas ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com uma ou mais lesões contrastadas com gadolínio na imagem por ressonância magnética (IRM) cerebral ou um aumento significativo na carga de lesão em T2 em comparação com uma IRM anterior recente.

Demandante: Sanofi Medley.

Introdução: A esclerose múltipla (EM) pode ser definida como uma doença crônica, inflamatória, desmielinizante, neurodegenerativa e complexa, sendo caracterizada pela presença de episódios de disfunção neurológica em áreas do sistema nervoso central (cérebro, medula espinhal e nervos ópticos) separados no tempo e no espaço. A EM geralmente afeta adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, embora alguns indivíduos possam experimentar o evento desmielinizante durante a infância ou adolescência. A EM pode ser dividida em quatro variações fenotípicas: a EMRR, a EM Secundária Progressiva, a EM Primária Progressiva e a Síndrome Clinicamente Isolada. Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCTD) de EM conta com nove medicamentos classificados como terapias modificadoras do curso da doença (betainterferona 1a intramuscular, betainterferona 1a subcutânea, betainterferona 1b subcutânea, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, azatioprina, fingolimode, natalizumabe) e um para o tratamento dos surtos (metilprednisolona). O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre o uso do alentuzumabe para o tratamento de pacientes com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença, visando avaliar a incorporação do medicamento nas mesmas condições que o natalizumabe no Sistema Único de Saúde.

Pergunta: Alentuzumabe é mais eficaz, efetivo e seguro do que o natalizumabe para pacientes com EMRR após falha terapêutica?

Evidências clínicas: A busca por evidências retornou um total de 2.507 publicações, das quais uma revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede atendeu parcialmente os critérios de elegibilidade. Para não ocorrer uma revisão vazia, a RS, com uma população diferente da pergunta de pesquisa do demandante, foi incluída. Tramacere e col. (2015) realizaram uma RS com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando 15 tratamentos para EMRR (betainterferona 1a, betainterferona 1b, acetato de glatirâmer, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alentuzumabe, betainterferona 1a peguilada, daclizumabe, laquinimode, azatioprina e imunoglobulinas). Apenas o desfecho da recaída em 24 meses foi avaliado, pois era o único resultado com meta-análise em rede para o subgrupo de pacientes com uma falha terapêutica. Vale salientar que a população da pergunta de pesquisa era para pacientes com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença. A RS foi avaliada pela ferramenta AMSTAR 2 e foi classificada como de alta qualidade. Entretanto, o desfecho recaída em 24 meses foi julgado como de alto risco de viés pelo *Risk of Bias 2.0* no ECR do alentuzumabe (CARE-MS II). Já para o ECR do natalizumabe (AFFIRM), o desfecho foi considerado como de baixo risco de viés. A estimativa do risco relativo (RR) da recaída em 24 meses, para a população de pacientes com uma falha terapêutica, não estava disponível para as duas tecnologias de forma comparativa (alentuzumabe *versus* natalizumabe). No entanto, os resultados do RR contra placebo estavam disponíveis para o desfecho analisado. Na comparação do alentuzumabe *versus* placebo foi verificada uma redução do risco relativo de 53% (RR = 0,47; IC95% 0,27 a 0,79) e para a comparação do natalizumabe *versus* placebo uma redução do risco relativo de 30% (RR= 0,70; IC95% 0,56 a 0,88). A qualidade geral da evidência foi julgada como muito baixa para o desfecho da recaída em 24 meses pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação foi penalizada, *downgrade*, pelo alto risco de viés do desfecho avaliado no ECR do alentuzumabe e pela evidência indireta para ambos os medicamentos.

Avaliação econômica: O demandante conduziu um estudo de custo-minimização (ACM) para a utilização do alentuzumabe em comparação ao natalizumabe para pacientes com EMRR. O Horizonte temporal usado foi de nove anos. Foi considerada uma taxa de desconto anual de 5% e uma taxa de retratamento de dois ciclos adicionais do alentuzumabe. Assim, o demandante calculou que a incorporação do alentuzumabe geraria uma economia de R\$ 80.166,79 por paciente ao final do nono ano na ACM. Na análise de sensibilidade, utilizando taxa de retratamento equivalente a 24% no terceiro ano, a economia gerada seria de R\$ 82.564,39 e de R\$ 77.768,46 para uma probabilidade de 36% de retratamento no terceiro ano.

Análise de impacto orçamentário (AIO): A AIO, no caso base, demonstrou que a incorporação do alentuzumabe na 4ª linha de tratamento para pacientes com EMRR causaria uma economia de recursos de aproximadamente 1,8 milhões de reais no total acumulado em 5 anos. As análises de sensibilidades, considerando dois cenários alternativos, variaram entre uma economia entre 442 mil reais a 2,8 milhões de reais. As variáveis que mais impactaram no modelo foram a quantidade de pacientes novos que precisam de ciclos adicionais de tratamento no terceiro ano (retratamento) e a participação de mercado do alentuzumabe (*market share*).

Recomendações internacionais: As agências *National Institute for Clinical Excellence and Health*, *Scottish Medicines Consortium*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* recomendaram a incorporação do alentuzumabe para seus respectivos sistemas de saúde.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Os medicamentos evobrutinibe, fenebrutinibe, tolebrutinibe ublituximabe, ofatumumabe, ozanimode, siponimode e o fumarato de diroximel foram detectados no MHT para pacientes com EM.

Considerações finais: O demandante não encaminhou as evidências para a proposta de incorporação pleiteada, ou seja, pacientes com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença (mesmas condições do natalizumabe no PCDT). Além disso, as evidências anexadas no dossiê são para pacientes virgens de tratamento, pacientes que tiveram uma falha terapêutica ou uma mistura dessas duas populações. Entretanto, a Secretaria-Executiva da Conitec considerou o estudo Tramacere e col. (2015), para não ocorrer uma revisão vazia no presente relatório, que incluiu pacientes com uma falha terapêutica. Ponderando a evidência indireta para o desfecho recaída em 24 meses, o alentuzumabe apresentou uma redução do risco relativo de 53% (RR = 0,47; IC95% 0,27 a 0,79) em comparação ao placebo e para a comparação do natalizumabe *versus* placebo uma redução do risco relativo de 30% (RR= 0,70; IC95% 0,56 a 0,88), ou seja, uma diferença de 23% entre os dois tratamentos, mas o suposto benefício custaria R\$ 25.674,54 por ano ao erário público. Todavia, o perfil da evidência foi julgado como muito baixo pelo sistema GRADE; os resultados foram para indivíduos diferentes e possivelmente com uma menor evolução da doença quando comparados com a população proposta na pergunta de pesquisa do dossiê da Sanofi; não foram encontrados resultados de segurança comparativa, direta ou indiretamente, entre as duas tecnologias para a população apontada pelo demandante. Baseado em evidências que não respondem a pergunta de pesquisa do dossiê, o demandante conduziu um estudo de ACM para a utilização do alentuzumabe *versus* natalizumabe. A ACM requer estudos que apresentem similaridade entre os dados de eficácia, efetividade e segurança das tecnologias avaliadas. A Sanofi não apresentou estudos que corroboram com essa premissa da ACM. Portanto, o embasamento técnico para a elaboração da ACM não foi cumprido. Isto posto, a principal limitação do modelo é o horizonte temporal de nove anos, pois a própria bula do medicamento indica que um acompanhamento de 48 meses ciclos adicionais após a última infusão. Outra premissa equivocada é a taxa de 30% (mínimo 24% e máximo de 36%) de ciclos adicionais utilizados na ACM (retratamento) no terceiro ano de tratamento. A bula do alentuzumabe informa que cerca de 40% dos pacientes necessitaram de ciclos adicionais. No que se refere a AIO, a principal limitação é a participação de mercado (*market share*) do alentuzumabe, pois os valores acima de 66% no cenário alternativo dois já causam aporte de recursos em todos os anos de incorporação. Assim, é imperativo uma análise de sensibilidade mais robusta para demonstrar toda essa variação. O modelo de impacto orçamentário possui o mesmo equívoco da ACM, pois foi adotada uma taxa de 30% de ciclo adicionais (mínimo 24% e máximo de 36%) no terceiro ano de tratamento. De forma complementar, o demandante apresenta uma segunda pergunta de pesquisa no impacto orçamentário para uma 5ª linha de tratamento (paciente com falha terapêutica ao tratamento com natalizumabe), sendo considerada equivocada. Ambos

os modelos, ACM e AIO, não consideraram os custos com eventos adversos relatados pela *European Medicines Agency*. Por fim, os resultados da revisão demonstram uma ausência de evidência que inviabiliza qualquer comparação de eficácia, efetividade e segurança entre alentuzumabe *versus* natalizumabe para os indivíduos com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença (4ª linha).

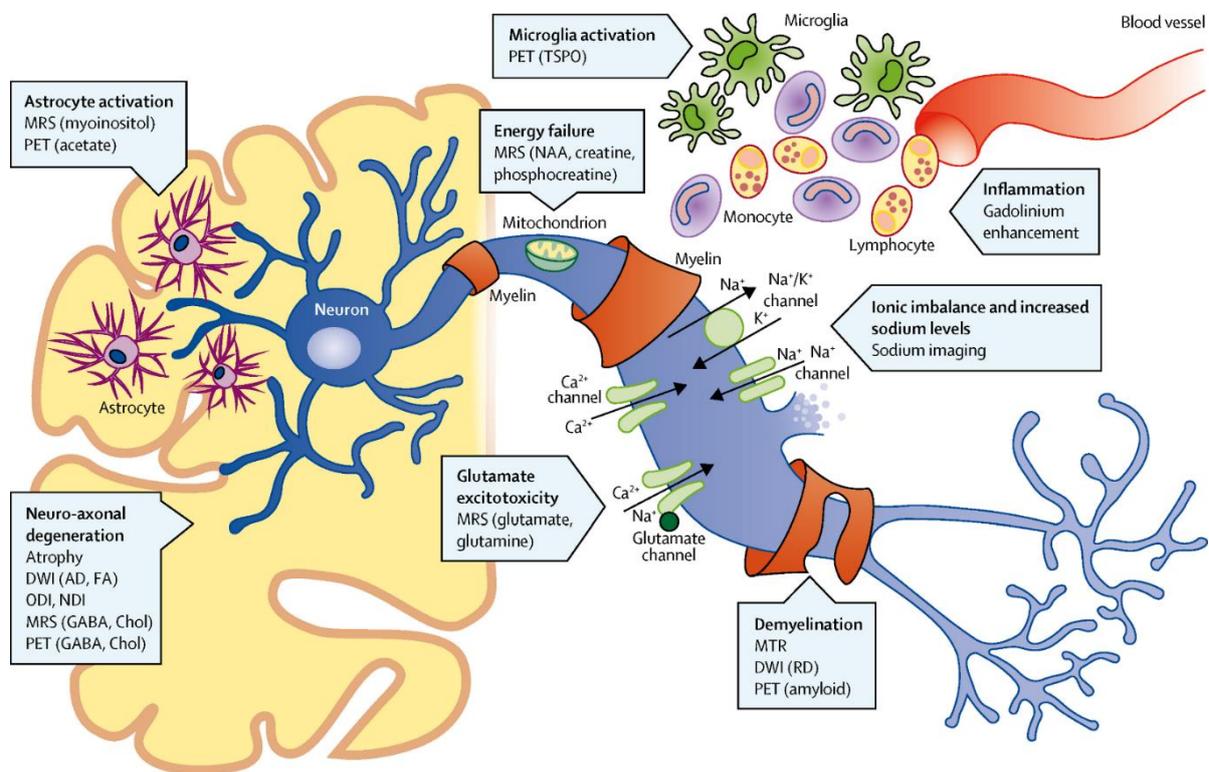
Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 94ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do alentuzumabe para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente com características comparáveis aos critérios de tratamento com natalizumabe conforme o estabelecido no PCDT. Considerou-se, entre outros fatores, que há incertezas nas evidências econômicas quanto ao número de pacientes que necessitam de ciclo adicionais de tratamento após a segunda infusão, aliado ao número limitado de evidências de eficácia e segurança para a população alvo do dossiê.

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológico

A esclerose múltipla (EM) pode ser definida como uma doença crônica, inflamatória, desmielinizante, neurodegenerativa e complexa, sendo caracterizada pela presença de episódios de disfunção neurológica em áreas do sistema nervoso central (cérebro, medula espinhal e nervos ópticos) separados no tempo e no espaço (1,2). A fisiopatogênese da EM, incluindo a inflamação, a desmielinização, a perda axonal e a gliose pode ser vista na **Figura 1**.

Figura 1. Mecanismos patogênicos de esclerose múltipla.



Descrição. A inflamação geralmente é estudada pela contagem das áreas de realce do gadolínio em imagens ponderadas em T1. A degeneração neuroaxonal é medida determinando-se a atrofia do cérebro inteiro e a atrofia específica do compartimento (por exemplo, substância branca, cinza e cinza profunda). A desmielinização é quantificada com imagens de transferência de magnetização. As alterações microestruturais envolvendo neurônios e axônios são medidas com imagens ponderadas por difusão, índice de dispersão de orientação e índice de densidade de neuritos. A tomografia de emissão de pósitrons moleculares específicos e alvos de espectroscopia de ressonância magnética metabólica para ativação de astrócitos, degeneração neuroaxonal, ativação de microglia, falha de energia, excitotoxicidade de glutamato e desmielinização foram desenvolvidos. A imagem de sódio quantifica o conteúdo de sódio intracelular e extracelular.

Legenda. Astrocyte activation = ativação de astrócitos; MRS - magnetic resonance spectroscopy = espectroscopia de ressonância magnética; PET - positron emission tomography = tomografia por emissão de pósitrons; Astrocyte = Astrócito; Neuron = Neurônio; Neuro-axonal degeneration = Degeneração neuroaxonal; Atrophy = Atrofia; DWI - diffusion-weighted imaging = imagem ponderada por difusão; AD - axial diffusivity = difusividade axial; FA - fractional anisotropy = anisotropia fracionada; ODI - orientation dispersion index = índice de dispersão de orientação; NDI - neurite density index = índice de densidade de neurite; GABA - γ -aminobutyric acid = ácido γ -aminobutírico; Chol - choline-containing compounds = compostos contendo colina; Microglia activation = Ativação de microglia; TSPO - translocator protein = proteína translocadora; Energy failure = Falha de energia; NAA - N-Acetyl-aspartate = N-acetil-aspartato; Creatine = Creatina; Phosphocreatine = fosfocreatina; Mitochondrion = Mitocôndria; Myelin = Mielina; Ca²⁺ channel = Canal de cálcio; Na⁺ channel = Canais de sódio; K⁺ channel = Canais de potássio; Glutamate channel = Canal do glutamato; Glutamate = Glutamato; Glutamine = Glutamina; Monocyte = Monócito; Lymphocyte = Linfócito; Demyelination = Desmielinização; MTR - magnetisation transfer imaging = imagem de transferência de magnetização; RD - radial diffusivity = difusividade radial; Amyloid = Amiloide; Inflammation gadolinium enhancement = Aumento de gadolínio da inflamação; Ionic imbalance and increased = Desequilíbrio iônico e aumento; Sodium imaging = Imagem de sódio; Blood vessel = Vaso sanguíneo.

Fonte. Thompson e col. 2018 (1)

A EM geralmente afeta adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, embora alguns indivíduos possam experimentar o evento desmielinizante durante a infância ou adolescência, sendo confundida com outras patologias, como por exemplo a encefalomielite disseminada aguda em crianças de dois anos. Ademais, a doença pode ser diagnosticada em indivíduos na sexta ou sétima década de vida. Consequentemente, os pacientes podem ter sido assintomáticos durante toda a vida (1,3,4).

Em 2013, a prevalência de EM era de 50 a 300 casos por 100 mil habitantes (1). Assim, cerca de 2,3 milhões de indivíduos viviam com EM no mundo naquele ano. Dados mais recentes de 2016, *Global Burden of Disease Study*, apontaram que 2,2 milhões de pessoas tinham EM no mundo, o que corresponde a uma prevalência de 30,1 casos por 100 mil habitantes ou uma taxa de prevalência de 10,4% (5). Os dados brasileiros, advindos de um estudo de revisão sistemática, demonstram uma prevalência média de 8,69 por 100 mil habitantes. Além disso, os dados revelavam que, assim como em outras partes do mundo, a prevalência varia de acordo com a região, sendo menor no Nordeste 1,36 por 100 mil habitantes (a prevalência e a incidência diminuem na Linha do Equador) e maior na região Sul 27,2 por 100 mil habitantes (a prevalência e a incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da Linha do Equador) (6). Cumpre ressaltar que há uma proporção maior de mulheres com EM quando comparado ao número de homens, sendo de aproximadamente de 3:1 (7).

4.2 Diagnóstico e classificação

Atualmente, os critérios de diagnóstico da EM no Sistema Único de Saúde (SUS) são guiados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2020 (8). Assim, o diagnóstico da EM deve ser realizado pelos critérios revisados em 2017 por McDonald (9). No **Quadro 1** estão disponíveis os critérios do atual PCDT. Além disso, de acordo com os critérios revisados, não são necessários testes adicionais quando o paciente apresenta dois ou mais surtos, entretanto, o atual PCDT adotou que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem (ressonância magnética) e, nos casos específicos, pode-se utilizar a presença de bandas oligoclonais no líquido em substituição à demonstração de disseminação da doença no tempo.

Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 (revisado e adaptado) pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla.

Número de surtos ^(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva ^(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum ^(c)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> ● Novo surto em localização diferente no SNC

		<p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ressonância Magnética^(d)
1 surto	2 ou mais lesões	<p>Disseminação no tempo demonstrada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Novo surto <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ressonância Magnética^(e) <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Presença de bandas oligoclonais no líquido^(f)
1 surto	1 lesão	<p>Disseminação no espaço demonstrada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Novo surto em localização diferente no SNC <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ressonância Magnética^(d) <p style="text-align: center;">E</p> <p>Disseminação no tempo demonstrada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Novo surto <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ressonância Magnética^(e) <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Presença de bandas oligoclonais no líquido^(f)

Legenda. (a) Definição de surto constantes na seção “Diagnóstico” deste PCDT; (b) O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela; (c) Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais, entretanto, para efeito deste PCDT adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem. (d) Ressonância Magnética para DIS conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT (e) Ressonância Magnética para DIT conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT (f) A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra DIT, contudo pode substituir a demonstração de DIT.

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano; IgG = Imunoglobulina G, DIT = Disseminação no Tempo, DIS = Disseminação no Espaço.

Fonte. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla de 2020 (8).

Após o estabelecimento do diagnóstico da EM, pelos critérios de McDonald, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale - EDSS*) deve ser utilizada para o estadiamento da doença, bem como para o monitoramento dos indivíduos com EM (8). A escala foi proposta por Kurtzke (1983) (10) e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas. O score final da escala pode variar de zero (normal) a dez (morte), sendo que a pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade de cada paciente avaliado (10).

As manifestações clínicas e o curso da história natural da EM são bastante heterogêneos. Além disso, os fenótipos da EM incluem uma consideração da atividade da doença (com base na taxa de recidiva clínica e nos achados de imagem) e na sua progressão (8,11). A classificação mais recente dos fenótipos pode ser consultada no **Quadro 2** (11). Cumpre ressaltar que o presente relatório abordará a classificação fenotípica EM Remitente Recorrente (EMRR).

Quadro 2. Classificação atual da Esclerose Múltipla.

Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR)	Caracterizada por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes) com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença.
Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)	Caracterizada pela fase após um curso inicial de remitente-recorrente, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas.

Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP)	Caracterizada por agravamento progressivo da função neurológica (acúmulo de incapacidade) desde o início dos sintomas.
Síndrome Clinicamente Isolada (Clinically Isolated Syndrome - CIS)	Consiste na primeira manifestação clínica que apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de Esclerose Múltipla, mas incapaz de cumprir os critérios de disseminação no tempo por neuroimagem e/ou líquor.

Fonte. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla de 2020 (8).

4.3 Tratamento recomendado

O PCDT de EM dispõe de vários medicamentos que podem ser divididos em dois grupos: medicamentos modificadores do curso da doença e os medicamentos para o tratamento dos surtos. Os glicocorticoides são os principais representantes para o tratamento dos surtos da EM, e fornecem um benefício clínico a curto prazo, ao reduzir a intensidade e duração dos episódios agudos da doença. Já os medicamentos modificadores do curso da doença fornecem uma redução das células imunes circulantes, suprimindo a adesão destas ao epitélio, e conseqüentemente reduzem a resposta inflamatória (8). Além disso, os medicamentos são divididos em linhas de tratamento. Todos os medicamentos disponíveis no SUS, bem como suas respectivas linhas de tratamento, vias de administração, dose inicial e principais eventos adversos podem ser consultados no **Quadro 3**.

Quadro 3. Medicamentos disponíveis para o tratamento de Esclerose Múltipla no Sistema Único de Saúde.

Medicamento	Via de administração	Dose inicial	Principais efeitos adversos
MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA – PRIMEIRA LINHA			
Betainterferona 1a	Via intramuscular	30 µg (6 MUI), 1x semana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia e náusea
Betainterferona 1a	Via subcutânea	22 µg (6 MUI), 3x semana	
		44 µg (12 MUI), 3x semana	
Betainterferona 1b	Via subcutânea	0,25 mg (8 milhões de MUI), em dias alternados	
Acetato de Glatirâmer	Via subcutânea	40 mg, 3x por semana	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e algia
Teriflunomida	Via oral	14 mg, 1x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas
Fumarato de dimetila	Via oral	120 mg, 2x ao dia por 7 dias; e 240 mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior)
Azatioprina	Via oral	1-3 mg/kg de peso corporal ao dia	Infecções virais, fúngicas e bacterianas; leucopenia, anemia, colestase, hipersensibilidade, disfunção hepática
MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA – SEGUNDA LINHA			
Fingolimode	Via oral	0,5 mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náuseas, diarreia, bradicardia
MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA – TERCEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DOS SURTOS			

Metilprednisolona	Via intravenosa	1g, 1x ao dia, por 3 ou 5 dias EV	Disfunção/distúrbio miccional gastrointestinal funcional, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões, distúrbios sensitivos
-------------------	-----------------	-----------------------------------	--

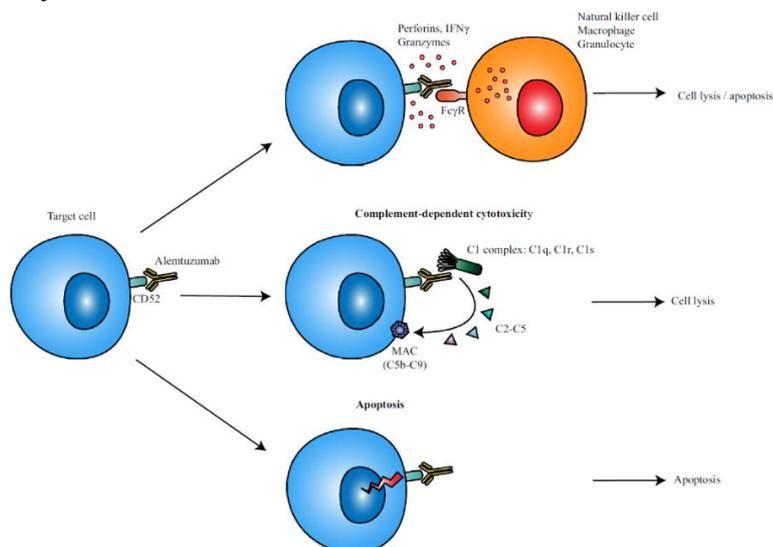
Fonte. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla de 2020 (8).

5. A TECNOLOGIA

5.1 Farmacodinâmica

Alentuzumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD52 IgG1 humanizado que tem o papel de inibir as células que expressam CD52 da circulação (12). O CD52 é uma glicoproteína de superfície celular ligada à membrana celular por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol de 12 aminoácidos (12). O CD52 é uma das glicoproteínas de membrana mais abundantes em linfócitos T e B e é expresso em células *natural killer* (NK), monócitos, macrófagos, células dendríticas e granulócitos eosinofílicos e em menor extensão em granulócitos neutrofilicos (12,13). A função exata do CD52 é desconhecida, mas sugere-se que a molécula pode estar envolvida na coestimulação de linfócitos T, na indução de linfócitos T reguladores e na migração e adesão de linfócitos T. A administração de alentuzumabe causa uma depleção profunda de linfócitos T e B, células NK, células dendríticas, granulócitos e monócitos por três mecanismos: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos e indução de apoptose (14). O possível mecanismo de ação do alentuzumabe pode ser visto na **Figura 2** (12).

Figura 2. Mecanismo de ação do alentuzumabe.



Descrição. Alentuzumabe liga-se ao CD52 nas células-alvo (linfócitos T e B, células NK, monócitos, granulócitos e células dendríticas) e através de três vias ocorre a depleção das células alvo. A citotoxicidade celular dependente de anticorpos envolve o receptor do fragmento C de IgG (FcyR – receptor FC gama) em células NK, macrófagos e granulócitos. O FcyR reconhece a região Fc do alentuzumabe e se liga a ela. A célula NK, macrófago ou granulócito libera perforinas e granzima B, o que causa lise e apoptose da célula-alvo. Na citotoxicidade dependente do complemento, o complexo C1 (consistindo em C1q, C1r e C1s) se liga ao alentuzumabe e isso inicia a cascata de ativação do complemento e, subsequentemente, a formação do MAC. Finalmente, a ligação de alentuzumabe ao CD52 induz a apoptose diretamente.

Legenda. Target cell = Célula-alvo; Alentuzumab = Alentuzumabe; Membrane Attack Complex (MAC) = Complexo de ataque à membrana (MAC); C1 complex = Complexo C1; Apoptosis = Apoptose; Complement-dependent cytotoxicity = Citotoxicidade dependente de complemento; Perforins = Perforinas; Granzyme = Granzima; IFN-γ = Interferon-gama; Macrophage = Macrófago; Granulocyte = Granulócito; Natural killer cell = Célula Natural Killer; Cell lysis = Lise celular. **Fonte.** van der Zwane e col. (12).

5.2 Ficha técnica

As características do medicamento estão apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica do alentuzumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Alentuzumabe (14)
Nome comercial	Lemtrada®(14)
Apresentação	Solução para diluição para infusão de 12 mg de alentuzumabe em frasco-ampola de 1,2 mL (14).
Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica (14).
Fabricante	Sanofi Medley Farmacêutica (14).
Indicação aprovada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária	O medicamento foi aprovado para o tratamento modificador da doença em monoterapia em adultos com EMRR, para os pacientes com doença altamente ativa, apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapia modificadora da doença ou em pacientes com EMRR grave em rápida evolução, definida por duas ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com uma ou mais lesões contrastadas com gadolínio na imagem por ressonância magnética (IRM) cerebral ou um aumento significativo na carga de lesão em T2 em comparação com uma IRM anterior recente (14).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com EMRR com características comparáveis aos critérios de tratamento com natalizumabe (pacientes com EMRR previamente tratados com outras terapias modificadoras da doença) (Material Suplementar 1) .
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de alentuzumabe é 12 mg/dia, administrada por infusão intravenosa por dois ou mais ciclos de tratamento, sendo o tratamento inicial com dois ciclos (primeiro ciclo de tratamento = 12 mg/dia, durante cinco dias consecutivos [dose total de 60 mg]; e o segundo ciclo de tratamento = 12 mg/dia, durante três dias consecutivos [dose total de 36 mg], administrados doze meses depois do primeiro ciclo de tratamento). Além disso, ciclos adicionais, conforme necessidade, podem ser administrados (terceiro ou quarto ciclo de tratamento = 12 mg/dia, durante três dias consecutivos [dose total de 36 mg], administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior) (14).

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI): foi depositado no INPI um pedido de patente para alentuzumabe, número PI 0716929-9 A8, em setembro de 2007. Porém, a patente ainda não foi concedida (15).

Contraindicações: alentuzumabe é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana; infecção ativa grave até a resolução completa da infecção; hipertensão não controlada; história de dissecação arterial das artérias cervicocefálicas; história

de acidente vascular cerebral; história de angina de peito ou infarto do miocárdio; coagulopatia conhecida, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante (14).

Advertências e Precauções: antes do tratamento, os pacientes devem receber informações educacionais e serem informados sobre os riscos e os benefícios, bem como a necessidade de se comprometer por até 48 meses de acompanhamento depois da última infusão de alentuzumabe no segundo ciclo de tratamento. Se um ciclo de tratamento adicional for administrado, continuar o acompanhamento de segurança por até 48 meses depois da última infusão. Lembrar ao paciente para permanecer vigilante com os sintomas que podem ocorrer e procurar ajuda médica imediatamente se tiver qualquer preocupação (14).

Reação muito comum ($\geq 0,1\%$): linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada e ruborização (14).

Reação comum ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$): trombocitopenia, hipotireoidismo, tireoidite autoimune, dor abdominal, vômito, diarreia, desconforto no peito, dor, herpes oral, herpes-zoster, tontura, insônia, proteinúria, hematúria, dispneia e eritema (14).

5.3 Preços para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) (16), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (17). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, bem como o preço sugerido para incorporação pelo demandante (**Material Suplementar 1**).

Quadro 5. Apresentação dos preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço proposto pelo demandante*	Preço fábrica ICMS 0% (CMED)**	Preço praticado em compras públicas (BPS)***
Alentuzumabe Solução para diluição para infusão de 12 mg de alentuzumabe em frasco-ampola de 1,2 mL.	R\$ 9.648,54	R\$ 29.820,07	R\$ 25.728,70

*Dossiê da Sanofi considerando cenário com obtenção de isenção do Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação (ICMS de 0%) (**MATERIAL SUPLEMENTAR 1**).

**Preço fábrica, publicada e aprovada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) com ICMS de 0% (Convênio ICMS 162/94), disponível na tabela atualizada em 04/01/2021 (16).

***Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, no período entre 30/06/2019 a 30/12/2020 (15).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Apresentação

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 06/07/2020 pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário do medicamento alentuzumabe (Lemtrada®) (**Material Suplementar 1**) para o tratamento de pacientes com EMRR, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.2 Método apresentado pelo demandante

O demandante construiu uma pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) de pesquisa para a seleção das evidências para alentuzumabe (**Quadro 6**): 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 EMRR 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?

Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante.

População participantes	ou	Pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente previamente tratados com outras terapias modificadoras da doença.
Intervenção		Alentuzumabe
Comparador		Natalizumabe
Desfechos (<i>outcome</i>)		Taxa anualizada de surtos, acúmulo sustentado da incapacidade, piora de incapacidade baseada na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS), número de participantes com aumento ou novas lesões hiperintensas em T2 avaliadas por meio de ressonância magnética, pacientes com eventos adversos graves e pacientes que encerraram o tratamento devido aos eventos adversos.
Tipo de estudo		Estudos clínicos randomizados, extensões abertas de longo prazo, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, e estudos observacionais.

Maiores detalhes acerca da busca, critérios de elegibilidade, coleta e análises dos dados do demandante podem ser consultados no **Material Suplementar 1** ou no site da Conitec.

6.3 Método apresentado pela Secretaria-Executiva da Conitec

6.3.1 Análise crítica

Considerando que as buscas apresentadas pelo demandante no dossiê (**Material Suplementar 1**) foram realizadas em abril de 2020, possuem uma baixa sensibilidade/especificidade e não utilizaram a base EMBASE (18) e um PICO

restritivo, a Secretaria-Executiva (SE) da Conitec identificou a necessidade de realizar novas buscas complementares ao do demandante.

6.3.2 Pergunta

Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: alentuzumabe é mais eficaz, efetivo e seguro do que o natalizumabe para pacientes com EMRR após falha terapêutica? Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]), cuja estruturação encontra-se no **Quadro 7**.

Quadro 7. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

População participantes ou	Pacientes com EMRR após falha terapêutica.
Intervenção	Alentuzumabe
Comparador	Natalizumabe
Desfechos (<i>outcome</i>)	Primários: aumento da sobrevida global (considerando morte e surtos); aumento da sobrevida livre de surtos; e ausência de progressão da incapacidade, medida pelo EDSS. Secundários: eventos adversos graves (por exemplo: a leucoencefalopatia multifocal progressiva - LEMP).
Tipo de estudos	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivo).

6.3.3 Estratégia de busca

Com base na pergunta PICO, foi construída uma estratégia de busca para avaliar a eficácia, efetividade e a segurança do alentuzumabe *versus* natalizumabe para o tratamento de EMRR. A busca foi realizada em agosto de 2020 nas seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE e *The Cochrane Library* (**Material Suplementar 2**).

6.3.4 Critérios de elegibilidade

6.3.4.1 Inclusão

Serão incluídos estudos de revisão sistemática (RS), ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) que avaliaram pacientes com EMRR, tratados com alentuzumabe comparado ao natalizumabe, após falha terapêutica a terapias modificadoras da doença. Os desfechos primários avaliados foram: aumento da sobrevida global (considerando morte e surtos); aumento da sobrevida livre de surtos; e ausência de progressão da incapacidade, medida pelo EDSS. Secundários: eventos adversos graves (LEMP). Os presentes desfechos

foram escolhidos, pois são importantes para o acompanhamento do uso dos medicamentos modificadores do curso da doença em pacientes com EMRR.

6.3.4.2 Exclusão

Estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*); revisões narrativas; estudos transversais; estudos de caso ou séries de casos; resumos de congressos; relatórios (*brief report*); análise *post-hoc* de ensaios clínicos (*post-hoc analysis*); relatórios de outras agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS); avaliações econômicas; estudos *in animal* ou *in vitro*; teses; e dissertações.

6.3.5 Coleta de dados e triagem

Inicialmente, os estudos recuperados nas bases de dados foram alocados em uma única base, para exclusão das duplicatas pelo *software* EndNote 9x. Em seguida, a base foi implementada no Rayyan (19), um aplicativo *Web* desenvolvido para agilizar a triagem inicial de resumos e títulos de estudos em RS. Todas as fases da revisão sistematizada foram realizadas por apenas um revisor, bem como a extração dos dados.

6.3.6 Risco de viés e avaliação da qualidade do relato

O risco de viés dos ECR será avaliado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* (RoB 2.0) (20,21). Se o estudo apresentar baixo risco de viés, significa que não houve nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentar alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos serão explicitados. A qualidade do relato dos estudos observacionais de coorte, caso seja incluído algum, será avaliado pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (22) e os estudos de RS por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR 2) (23) (**Material Suplementar 2**). Adicionalmente, caso seja possível, a qualidade da evidência será avaliada pelo sistema pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

6.3.7 Resultados da revisão

Foram recuperadas 2507 publicações nas bases de dados (**Material Suplementar 2**). Após excluir 261 duplicatas, permaneceram 2246 publicações para a seleção de título e resumo (fase 1). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 134 publicações para a leitura completa dos estudos (fase 2) (**Material Suplementar 2**). A

maioria dos estudos foi excluído, pois não avaliava a população estabelecida na pergunta PICO ou eram resumos de congressos. Ao final, foi incluída uma RS com meta-análise em rede.

6.4 Evidências consideradas no relatório por ambas as buscas

Os resultados das buscas conjuntas, SE da Conitec e do demandante Sanofi, somaram apenas um estudo (RS com meta-análise em rede), pois as evidências anexadas no dossiê foram para pacientes virgens de tratamento, pacientes que tiveram uma falha terapêutica ou uma mistura dessas duas populações. Para não ocorrer uma revisão vazia, a SE da Conitec considerou um único estudo com uma meta-análise em rede para o subgrupo de pacientes com uma falha terapêutica. Os motivos de exclusão estão disponíveis no **Quadro 8**.

Quadro 8. Critérios de elegibilidade adotados pela Secretaria-Executiva da Conitec.

INCLUÍDO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC E DEMANDANTE			
AUTORES	TÍTULOS	DESENHOS	JUSTIFICATIVA
Tramacere e col. (2015) (24)	<i>Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis</i>	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Atendeu parcialmente aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i>
EXCLUÍDO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC			
AUTORES	TÍTULOS	DESENHOS	JUSTIFICATIVA
Giovannoni e col. (2016) (25)	<i>Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients</i>	Análise <i>post-hoc</i> de ensaio clínico	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de estudo)
Coles e col. (2012) (26)	<i>Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial</i>	Ensaio clínico randomizado	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de Comparador)
Coles e col. (2017) (27)	<i>Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings</i>	Estudo de extensão de ensaio clínico randomizado	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de estudo)
Xu e col. (2018) (28)	<i>Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis</i>	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de população)
Lucchetta e col. (2018) (29)	<i>Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis</i>	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de população)
Wang e col. (2018) (30)	<i>Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients</i>	Coorte retrospectiva	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de população)
Hamidi e col. (2018) (31)	<i>A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis</i>	Revisão sistemática com meta-análise em rede e modelo econômico	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de população)
Kalinck e col. (2017) (32)	<i>Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study</i>	Coorte retrospectiva	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de população)



Fogarty e col. (2016) (33)	<i>Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis</i>	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de população)
Li e col. (2019) (34)	<i>Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis</i>	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de população)
Tice e col. (2017) (35)	<i>Disease-modifying therapies for relapsing remitting and primary-progressive multiple sclerosis: Effectiveness and value</i>	Revisão sistemática com meta-análise em rede e modelo econômico	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de estudo)
Okai e col. (2019) (36)	<i>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)</i>	Análise <i>post-hoc</i> de ensaio clínico	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de estudo)
Comi e col. (2019) (37)	<i>P645 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)</i>	Resumo de congresso	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de estudo)
Arroyo e col. (2020) (38)	<i>Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis</i>	Análise <i>post-hoc</i> de ensaio clínico	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de estudo)
Comi e col. (2020) (39)	<i>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</i>	Análise <i>post-hoc</i> de ensaio clínico	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de estudo)
Van Wijmeersch e col. (2020) (40)	<i>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</i>	Análise <i>post-hoc</i> de ensaio clínico	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de estudo)
Arroyo González (2016) (41)	<i>P768 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)</i>	Resumo de congresso	Não atendeu aos critérios de elegibilidade estabelecidos <i>a priori</i> (Tipo de estudo)
Fox e col. (2016) (42)	<i>P1150 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)</i>	Resumo de congresso	Não atendeu aos critérios de elegibilidade
LaGanke e col. (2016) (43)	<i>P681 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)</i>	Resumo de congresso	Não atendeu aos critérios de elegibilidade
Trabousee e col. (2016) (44)	<i>P1221 Alemtuzumab suppresses MRI disease activity over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple</i>	Resumo de congresso	Não atendeu aos critérios de elegibilidade

	<i>sclerosis and an inadequate response to prior therapy (CARE-MS II)</i>		
Boyko e col. (2016) (45)	<i>P680 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</i>	Resumo de congresso	Não atendeu aos critérios de elegibilidade
Singer e col. (2017) (46)	<i>P736 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)</i>	Resumo de congresso	Não atendeu aos critérios de elegibilidade

6.5 Características dos estudos incluídos no relatório

6.5.1 Revisão sistemática

Tramacere e col. (2015) (24) realizaram uma RS com meta-análise em rede de ECR comparando 15 tratamentos para EMRR (betainterferona 1a, betainterferona 1b, acetato de glatirâmer, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alentuzumabe, betainterferona 1a peguilada, daclizumabe, laquinimode, azatioprina e imunoglobulinas). Foram incluídos pacientes com 18 anos de idade ou mais, com diagnóstico de EMRR de acordo com os critérios diagnósticos de Poser ou McDonald, independentemente do sexo, grau de deficiência e duração da doença. Foram excluídos os ECR com acompanhamento inferior ou igual a seis meses e estudos não randomizados (24).

Os desfechos primários avaliados foram: a recaída ao longo de 12, 24 ou 36 meses após a randomização ou no final do estudo, sendo a recaída definida como a presença de sintomas de disfunção neurológica recentemente desenvolvidos ou agravados que duraram pelo menos 24 horas; a deficiência ao longo de 24 ou 36 meses após a randomização ou no final do estudo, sendo a deficiência definida como um aumento de 1 ponto na EDSS ou ainda um aumento de 0,5 ponto, caso a linha de base fosse maior ou igual a 5,5 na EDSS; e a aceitabilidade que foi avaliada pela descontinuação do tratamento devido a quaisquer eventos adversos durante 12, 24 ou 36 meses após a randomização ou no final do estudo. Os eventos adversos graves foram considerados como desfechos secundários (24).

Foi realizada uma meta-análise em rede, com inferência frequentista, para os desfechos primários (recaídas, deficiência e aceitabilidade), usando um modelo de efeitos aleatórios, assumindo uma heterogeneidade igual em todas as comparações e correlações induzidas por estudos com vários braços para os desfechos primários. Adicionalmente, foi realizada uma análise de superfície sob a curva cumulativa de ranking (*surface under the cumulative ranking curve* [SUCRA]). A análise SUCRA é uma apresentação numérica da classificação geral e apresenta um único número associado a cada tratamento. Os valores SUCRA variam de 0 a 100%. Quanto mais alto o valor SUCRA e quanto mais próximo de

100%, maior a probabilidade de que uma terapia esteja no topo ou em uma das primeiras posições; quanto mais próximo de 0 o valor SUCRA, maior a probabilidade de uma terapia estar na classificação inferior ou em uma das classificações inferiores. A meta-análise em rede foi realizada no *software* Stata 13 usando o comando 'mvmeta' (24).

6.6 Avaliação da qualidade do relato e risco de viés

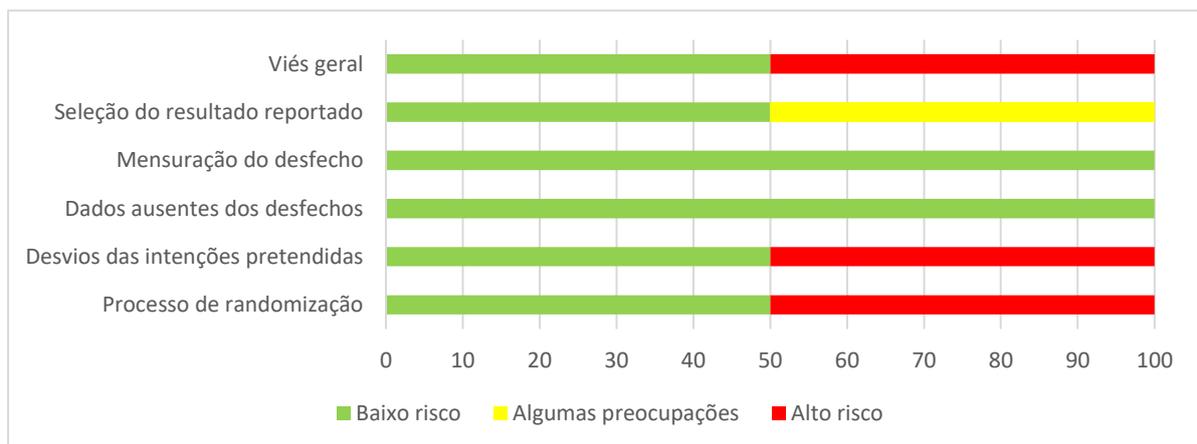
6.6.1 Qualidade do relato

O estudo de RS, conduzido por Tramacere e col. (2015) (24), foi avaliado por meio da ferramenta AMSTAR 2 (23), sendo classificado como de alta qualidade, pois todos os domínios foram atendidos. O sumário da avaliação pode ser consultado no **Material Suplementar 2** do relatório.

6.6.2 Risco de viés

O RoB 2.0 (20,21) foi aplicado apenas para o desfecho da recaída em 24 meses nos ECR do alentuzumabe (CARE-MS II 2012) (26,47) e do natalizumabe (AFFIRM 2006) (48,49), pois foi o único resultado reportado na RS, conduzida por Tramacere e col. (2015) (24), com análise de subgrupo para pacientes após falha terapêutica. No ECR CARE-MS II (26), o desfecho foi considerado como alto risco de viés. Porém, o desfecho foi considerado como de baixo risco de viés no ECR AFFIRM (48). O **Material Suplementar 2** contém todos os detalhes.

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, *Risk of Bias* 2.0.



6.7 Evidência clínica dos estudos incluídos no relatório

6.7.1 Recaída em 24 meses

O estudo de RS com meta-análise em rede não realizou uma análise comparativa entre as duas tecnologias, alentuzumabe *versus* natalizumabe, para a população alvo. Entretanto, as estimativas do risco relativo (RR), para pacientes após uma falha terapêutica, contra placebo estavam disponíveis. Na comparação de alentuzumabe *versus* placebo o RR foi de 0,47 (IC95% 0,27 a 0,79) e para a comparação de natalizumabe *versus* placebo o RR foi de 0,70 (IC95% 0,56 a 0,88) (24).

6.8 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral da evidência foi julgada como muito baixa para o desfecho da recaída em 24 meses. A avaliação foi penalizada, *downgrade*, pelo alto risco de viés do desfecho avaliado no ECR do alentuzumabe e pela evidência indireta para ambos os medicamentos (**Tabela 1**).

Tabela 1. Tabela perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de paciente com esclerose múltipla remitente recorrente.

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Recaída (seguimento: médio 24 meses)									
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	muito grave ^b	grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	- Natalizumabe <i>versus</i> placebo RR = 0,70 (IC95% 0,56 a 0,88) - Alentuzumabe <i>versus</i> placebo RR = 0,47 (IC95% 0,27 a 0,79)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Explicações: **a.** O risco de viés, avaliado no Rob 2.0, foi considerado alto para esse desfecho, pois houve quebra no protocolo do ensaio clínico e perda no cegamento para avaliadores e pacientes no ensaio clínico do alentuzumabe; **b.** A população avaliada não possui as mesmas características da população alvo do relatório; **c.** Segundo os dados da revisão sistemática de Tramacere e col.: foi empregado um gráfico de funil ajustado por comparação para todos os estudos controlados com placebo para recaídas ao longo de 12 e 24 meses e piora da deficiência ao longo de 24 meses. Os pequenos efeitos do estudo (não necessariamente devido ao viés de publicação) pareceram estar presentes para recaídas ao longo de 12 e 24 meses.

6.9 Limitações

A evidência disponível para pacientes com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença não foi apresentada pela Sanofi, pois o demandante apresentou estudos com pacientes virgens de tratamento, pacientes que tiveram uma falha terapêutica ou uma mistura dessas duas populações (**Quadro 8**). Nesse sentido, para

não ocorrer uma revisão vazia, a SE da Conitec considerou um único estudo com uma análise de subgrupo para pacientes que tiveram uma falha terapêutica, ou seja, uma população diferente do pedido de incorporação do dossiê.

Do ponto de vista de resultados, a qualidade do relato do estudo de RS, conduzido por Tramacere e col. (2015) (24) e avaliada pela ferramenta AMSTAR 2 (23), foi classificado como de alta qualidade. Apesar disso, a ferramenta não é totalmente adequada para avaliar RS com meta-análise em rede, assim existem limitações importantes na interpretação da análise. O desfecho da recaída no ECR do alentuzumabe (26,47) foi considerado como de alto risco de viés pela ferramenta RoB 2.0 (20,21). Em contrapartida, o desfecho foi considerado como de baixo risco de viés no ECR do natalizumabe. O perfil de evidência, avaliado pelo sistema GRADE, foi julgado como muito baixo, pois o desfecho da recaída em 24 meses foi avaliado em uma população diferente da população alvo do dossiê e o desfecho possui alto risco de viés (**Material Suplementar 2**).

A estimativa do RR da recaída em 24 meses, para a população de pacientes com uma falha terapêutica, não estava disponível para as duas tecnologias de forma comparativa (alentuzumabe *versus* natalizumabe). No entanto, os resultados do RR contra placebo estavam disponíveis para o desfecho analisado. Na comparação do alentuzumabe *versus* placebo foi verificada uma redução do risco relativo de 53% (RR = 0,47; IC95% 0,27 a 0,79) e para a comparação do natalizumabe *versus* placebo uma redução do risco relativo de 30% (RR= 0,70; IC95% 0,56 a 0,88), ou seja, uma diferença de 23% entre os dois tratamentos (24). Entretanto, os resultados são para uma população diferente do pedido de incorporação e possivelmente para uma população melhor quando comparada aos pacientes com múltiplas falhas terapêuticas. Consequentemente, são necessários novos estudos de RS entre as duas tecnologias ou estudos com evidência de mundo real, *real world evidence*, abordando os critérios de inclusão para pacientes com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença.

Por fim, os resultados da revisão demonstram uma ausência de evidência que inviabiliza qualquer comparação de eficácia, efetividade e segurança entre alentuzumabe *versus* natalizumabe para os indivíduos com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença (4ª linha). Além disso, os achados para a população com EMRR após uma falha terapêutica, única evidência encontrada, não fornecem uma comparação entre as duas tecnologias e sim contra placebo.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

O demandante delineou em sua proposta uma análise de custo-minimização (ACM) para a utilização do alentuzumabe em comparação ao natalizumabe para pacientes com EMRR em 4ª linha de tratamento. O **Quadro 9** descreve de forma resumida a modelagem proposta pelo demandante. O **Material Suplementar 1** contém todos os detalhes.

Quadro 9. Características gerais do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETROS	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Análise de custo-minimização.	Parcialmente. A evidência apresentada pelo demandante, Tramacere e col. (2015) (24), para subsidiar a análise de custo-minimização não possui uma comparação indireta ou direta entre alentuzumabe e natalizumabe para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença. Além disso, a evidência disponível não responde a pergunta de pesquisa do dossiê, pois os resultados só estavam disponíveis para a população de pacientes com uma falha terapêutica modificadoras da doença. Nesse sentido, o demandante precisa reformular totalmente sua pergunta de pesquisa, conseqüentemente seu modelo econômico.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção versus comparador)	Alentuzumabe <i>versus</i> natalizumabe.	Adequado. O demandante comparou com a alternativa terapêutica do Sistema Único de Saúde adequada para pacientes após falha terapêutica a duas ou mais terapias (4ª linha).
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias.	Adequada à proposta de incorporação.
Desfechos de saúde utilizados	Custos de aquisição dos medicamentos.	Adequada à proposta de incorporação.
Horizonte temporal	Nove anos.	Parcialmente. Por ser uma doença crônica, a esclerose múltipla remitente recorrente requer um horizonte temporal de longo prazo. Porém, um horizonte maior deve ser acompanhado de um modelo de Markov. Ademais, um horizonte de tempo de 48 meses já seria o suficiente para capturar totalmente o tratamento do alentuzumabe, pois a maioria dos pacientes recebe dois ciclos (um no primeiro ano e um no segundo ano), seguido por 48 meses de monitoramento obrigatório após a última infusão, conforme bula (14).
Taxa de desconto	5% para custos e efetividade.	Adequada à proposta de incorporação.
Perspectiva da análise	Perspectiva do Sistema Único de Saúde.	Adequada à proposta de incorporação.
Medidas da efetividade	Não se aplica aos estudos de análise de custo-minimização.	Não se aplica aos estudos de análise de custo-minimização.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica aos estudos de análise de custo-minimização.	Não se aplica aos estudos de análise de custo-minimização.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram estimados os números de unidades farmacêuticas com base na posologia de cada medicamento, bem como os custos dos exames para monitorar os pacientes.	Adequada à proposta de incorporação.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$).	Adequada à proposta de incorporação.

Método de modelagem	Árvore de decisão.	Adequado à proposta de incorporação, considerando o modelo de custo-minimização.
Pressupostos do modelo	<ul style="list-style-type: none"> - O modelo não considerou a descontinuação do tratamento pelo fato de que a maioria dos pacientes que descontinuaram o tratamento começam a utilizar outras terapias disponíveis e pela premissa base da análise de custo-minimização não seria aplicável às sequências de tratamento; - O modelo assumiu que os médicos do Sistema Único de Saúde usariam os mesmos critérios de retratamento com alentuzumabe aos considerados dentro do protocolo do estudo CARE-MS II (26,47); - A bula da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, como a bula da Agência Europeia de Medicamentos, 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; - O modelo considerou que não existem diferenças estatisticamente significativas em termos da segurança entre alentuzumabe e natalizumabe, a presente análise não incorpora custos de eventos adversos. 	Parcialmente. O demandante não deixa claro quais foram esses critérios assumidos do estudo CARE-MS II (26,47). Adicionalmente, a bula do medicamento informa que 40% dos pacientes necessitam de tratamento adicional mediante: uma evidência documentada de esclerose múltipla ativa (recidivas e/ou desfechos de ressonância magnética) e decisão médica. Além disso, a evidência apresentada não permite concluir que não existem diferenças em termos de segurança para a população alvo, ou seja, pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	O demandante realizou uma análise de sensibilidade explorando os resultados de retratamento de 80% e 120% do estudo CARE-MS II.	Parcialmente. É importante realizar análise de sensibilidade, mas a principal fonte de incerteza não é o retratamento e sim a evidência apresentada no dossiê. Além disso, o horizonte temporal adotado no modelo é uma importante fonte de incerteza. Curiosamente, as análises de custo-minimização possuem horizontes temporais de dois anos, mas a presente análise optou por nove anos. Um estudo demonstrou que o uso de horizontes temporais longos rendem resultados de razão de custo-efetividade incrementais mais favoráveis (50).

7.1.1 Resultados

Considerando uma taxa de desconto anual de 5% e uma taxa de retratamento de 30%, administrados pelo menos 12 meses depois do ciclo anterior, o demandante calculou que a incorporação do alentuzumabe geraria uma economia de R\$ 80.166,79 por paciente ao final do nono ano em comparação ao natalizumabe (**Quadro 10 e Quadro 11**). O **Material Suplementar 1** contém todos os detalhes.

Quadro 10. Posologias e custos anuais do alentuzumabe e do natalizumabe.

ANO	FRASCO-AMPOLA ALENTUZUMABE	FRASCO-AMPOLA NATALIZUMABE	PROBABILIDADE DE TRATAMENTO COM ALENTUZUMABE	CUSTO ANUAL ALENTUZUMABE	CUSTO ANUAL NATALIZUMABE
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

Quadro 11. Resultados da análise principal do dossiê.

MEDICAMENTOS	CUSTO DOS EXAMES	CUSTO DOS MEDICAMENTOS CONCOMITANTES	CUSTOS DOS MEDICAMENTOS	CUSTO DO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO	CUSTO DO SEGUNDO ANO DE TRATAMENTO	CUSTO EM NOVE ANOS DE TRATAMENTO ^Y
Alentuzumabe	R\$ 18,62*	R\$ 137,18 ^α	R\$ 9.648,54	R\$48.531,64	R\$29.234,56	R\$88.632,64
Natalizumabe	R\$ 4,11**	-	R\$ 1.880,68 ^β	R\$22.617,48	R\$22.617,48	R\$168.799,07
Diferença	-	-	+ R\$ 7.767,86	+ R\$ 25.914,16	+ R\$ 6.617,08	-80.166,79

*Exames considerados na análise: SIGTAP - 0202020380 - HEMOGRAMA COMPLETO = R\$ 4,11; SIGTAP - 0202010317 - DOSAGEM DE CREATININA = R\$1,85; SIGTAP - 0202050017 - ANÁLISE DE CARACTERES FÍSICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA = R\$3,70; SIGTAP - 0202060250 DOSAGEM DE HORMONIO TIREOESTIMULANTE (TSH) = R\$ 8,96. **Exames considerados na análise: SIGTAP - 0202020380 - HEMOGRAMA COMPLETO = R\$ 4,11;

^α Custo do tratamento mensal com aciclovir 200 mg R\$ 11,42 + custo do tratamento mensal com metilprednisolona 500 mg R\$ 125,76;

^β Preço de aquisição do Departamento de Logística em Saúde/Banco de Preços/Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

^Y Considerando uma taxa de desconto anual de 5%.

7.1.2 Análise de sensibilidade

O demandante realizou uma análise de sensibilidade com a variável taxa de retratamento equivalente a 24% e 36% a aquelas observadas após nove anos de seguimento dos pacientes do estudo CARE-MS II. Segundo as estimativas do demandante, a economia gerada seria de R\$ 82.564,39 para uma probabilidade de 24% de retratamento e de R\$ 77.768,46 para uma probabilidade de 36% de retratamento ao final do nono ano (**Quadro 12**). O **Material Suplementar 1** contém todos os detalhes.

Quadro 12. Resultados da análise de sensibilidade com a variável taxa de retratamento.

Resultados	Retratamento igual a 24% do caso base	Retratamento igual a 36% do caso base
Alentuzumabe	R\$86.234,68	R\$91.030,60
Natalizumabe	R\$168.799,07	R\$168.799,07
Diferença	R\$82.564,39	R\$77.768,46
Diferença %	-48,9%	-46,1%

7.2 Limitações

A ACM pressupõe que as intervenções apresentem similaridade entre os dados de eficácia, efetividade e segurança, preferencialmente com estudos de não inferioridade terapêutica ou estudos robustos de revisão sistemática com meta-análise em rede. No dossiê, apresentado pelo demandante, não há estudos comparativos diretos entre alentuzumabe e natalizumabe (*head-to-head*), uma vez que os ECR das tecnologias possuem comparações contra betainterferona subcutânea 1a e placebo, respectivamente. Além disso, a pergunta de pesquisa do dossiê da Sanofi foi para pacientes com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença. Assim, a maioria dos estudos apresentados foram descartados da evidência clínica, pois não avaliavam os pacientes da pergunta de pesquisa. A única evidência considerada, Tramacere e col. (2015) (24), possui uma meta-análise em rede contra placebo para as duas tecnologias avaliadas, alentuzumabe e natalizumabe, em pacientes que tiveram uma falha terapêutica no desfecho recaída em 24 meses. Conseqüentemente, a evidência disponível para realizar uma ACM não foi apresentada pela Sanofi (**Quadro 9**). Ademais, o perfil da evidência foi julgado como muito baixo pelo sistema GRADE.

Em relação às limitações do modelo, o demandante apresentou um horizonte temporal de nove anos na ACM sem uma justificativa plausível. Vale salientar que a bula do medicamento não indica um tempo de monitoramento tão longo (**Quadro 9**). Outrossim, sabe-se que o uso de horizontes temporais longos rende resultados de razão de custo-efetividade incrementais mais favoráveis (50). Adicionalmente, o demandante utilizou uma taxa de ciclos adicionais de 30% (mínimo 24% e máximo de 36%) para o terceiro ano de tratamento. A premissa foi considerada inadequada, pois a bula do medicamento informa que cerca de 40% dos pacientes necessitam de ciclos adicionais. Conseqüentemente, os pacientes novos da coorte devem ter uma probabilidade de retratamento de 40% ou mais após a segunda infusão do medicamento no modelo.

Quanto ao pressuposto de que não existem diferenças estatisticamente significativas em termos da segurança entre alentuzumabe e natalizumabe, o demandante não apresentou evidência que consubstanciam tal afirmação para a pergunta de pesquisa do dossiê. Portanto, os custos com eventos adversos devem ser considerados no modelo. De forma complementar, a análise de sensibilidade precisa ser reformulada e o horizonte temporal deveria ser limitado ao tempo de acompanhamento em bula (**Quadro 8**).

Levando em consideração a evidência apresentada e todas as limitações apontadas, o demandante precisa reformular o modelo econômico, preferencialmente apresentar um modelo de Markov, pois não foram apresentados estudos com embasamento técnico para a elaboração da ACM (**Quadro 8**) ou apresentar estudos com embasamento técnico para a elaboração da ACM (4ª linha).

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do alentuzumabe no SUS, para o tratamento de pacientes com EMRR na 4ª linha de tratamento do PCDT, ou seja, pacientes com falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença (mesma condição do natalizumabe). O horizonte temporal adotado foi de cinco anos para o cenário base.

Para estimar a quantidade dispensada no cenário atual da 4ª linha terapêutica com natalizumabe, o demandante consultou no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do SUS a quantidade apresentada por ano de atendimento para o procedimento 0604320116 natalizumabe 300 mg (por frasco-ampola) entre os anos 2017 e 2019. Usando a posologia estabelecida no PCDT de EM de 2019 e o custo anual de tratamento com natalizumabe estimado na ACM (R\$ 22.617,48). Assim, o gasto em 2017, 2018 e 2019 foi calculado para o modelo (**Quadro 13**).

Quadro 13. Quantidade anual de dispensações de natalizumabe (2017-2019).

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

Com base nesses dados, o demandante projetou o número total de unidades dispensadas de natalizumabe entre os anos de 2020 e 2025 usando uma extrapolação linear baseada nas observações dos anos 2017, 2018 e 2019 (**Quadro 14**).

Quadro 14. Cenário projetado pelo demandante (2020-2025).

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

As estimativas da AIO consideraram que é necessário aferir uma possível substituição dos pacientes tratados com natalizumabe em 4ª linha. Atualmente, segundo estimativas da Sanofi, cerca de 4,68% dos pacientes apresentam falha terapêutica ao natalizumabe. Desses, 68% passaram a usar fingolimode. Nesse sentido, a Sanofi projeta que a totalidade dos pacientes que trocaram de natalizumabe para fingolimode passariam a usar alentuzumabe (3,33% dos pacientes da

4ª linha por ano com falha terapêutica). Além disso, o demandante considerou que nenhum paciente com alentuzumabe abandonaria o tratamento (**Quadro 15**).

Quadro 15. Projeção dos indivíduos em 4ª linha terapêutica no Sistema Único de Saúde (pacientes tratados com natalizumabe e os pacientes que trocaram de natalizumabe para fingolimode).

4ª Linha de tratamento do Sistema Único de Saúde	2021	2022	2023	2024	2025
Natalizumabe	1420	1410	1396	1379	1358
Fingolimode	766	847	932	1.020	1.112
Total	2.186	2.257	2.328	2.399	2.470

A participação inicial de mercado (*market share*) foi de 65% dos pacientes em uso de natalizumabe e 35% em uso de alentuzumabe em 2021. A empresa assumiu que a proporção de pacientes em uso de alentuzumabe aumentará de forma linear até atingir 45% da totalidade dos pacientes da 4ª linha de tratamento em 2025 (**Quadro 16**). O **Material Suplementar 1** contém todos os detalhes.

Quadro 16. Gasto anual na 4ª linha de tratamento do Sistema Único de Saúde.

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

8.1.1 Resultados

Segundo as estimativas do demandante, a incorporação do alentuzumabe na 4ª linha de tratamento para pacientes com EMRR causaria um incremento no aporte de recursos de aproximadamente 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. Assim, ao final do quinto ano de incorporação, segundo a Sanofi, o alentuzumabe causaria uma economia de recursos de aproximadamente 1,8 milhões de reais (**Quadro 17**).

Quadro 17. Resultados do cenário atual em comparação ao cenário proposto na 4ª linha de tratamento do Sistema Único de Saúde.

4ª Linha de tratamento do Sistema Único de Saúde	2021	2022	2023	2024	2025	Soma
Cenário Atual	R\$47.881.205	R\$49.487.046	R\$51.092.887	R\$52.698.728	R\$54.304.569	R\$255.464.437

Cenário Proposto	R\$69.292.056	R\$58.215.381	R\$44.866.666	R\$42.344.867	R\$38.930.681	R\$253.649.650
Diferença	R\$21.410.851	R\$8.728.335	-R\$6.226.222	-R\$10.353.861	-R\$15.373.889	-R\$1.814.786

8.1.2 Análise de sensibilidade

A Sanofi apresentou dois cenários alternativos ao caso base. Os cenários exploraram três variáveis: a taxa de retratamento com alentuzumabe, a participação de mercado (*market share*) do alentuzumabe e natalizumabe no cenário proposto e a porcentagem de pacientes que substituem um tratamento biológico por outro. O **Material Suplementar 1** contém todos os detalhes.

O primeiro cenário alternativo considerou uma taxa de retratamento equivalente a 24% do cenário base e que 2,21% que trocaram de natalizumabe para fingolimode passaram a usar alentuzumabe. Adicionalmente, foi considerada uma participação de mercado (*market share*) inicial de alentuzumabe de 25% em 2020 com aumento linear até atingir 33% em 2025. Ao final do quinto ano de incorporação, segundo a Sanofi, o alentuzumabe causaria uma economia de recursos de aproximadamente 2,8 milhões de reais.

O segundo cenário alternativo considerou uma taxa de retratamento equivalentes a 36% do cenário base e que 4,89% que trocaram de natalizumabe para fingolimode passaram a usar alentuzumabe. Adicionalmente, foi considerada uma participação de mercado (*market share*) inicial de alentuzumabe de 55% em 2020 com aumento linear até atingir 66% em 2025. Ao final do quinto ano de incorporação, segundo a Sanofi, o alentuzumabe causaria uma economia de recursos de aproximadamente 442 mil reais.

8.2 Limitações

A AIO apresentada pelo demandante possui análise por cenários, mas não realiza uma análise de sensibilidade determinística (DSA). Por mais que a atual diretriz de AIO não solicite a DSA, a variável participação de mercado (*market share*) do alentuzumabe causa muita incerteza ao modelo e grande variabilidade. A SE da Conitec simulou valores acima de 66%, no cenário alternativo dois, e o medicamento não causaria uma economia de recursos e sim um aporte de recursos, por exemplo: a participação de mercado de 67% do alentuzumabe causaria um incremento no aporte de recursos de aproximadamente de 137 mil reais ao final do quinto ano. Assim, a DSA seria necessária para esclarecer o real aporte de recursos empregado em uma possível incorporação.

Em relação ao quantitativo de pacientes que necessitam usar fingolimode, depois da falha terapêutica com natalizumabe, a AIO não deveria considerar esses indivíduos. O pedido de incorporação foi para uma 4ª linha de tratamento, ou seja, indivíduos com EMRR após falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença. Porém, o demandante apresenta uma segunda pergunta de pesquisa no impacto orçamentário para uma 5ª linha de tratamento (indivíduos com EMRR após falha terapêutica ao natalizumabe). De maneira adicional, segundo a bula do alentuzumabe, cerca de 40% dos pacientes receberam ciclos de tratamento adicionais após a segunda infusão. Conseqüentemente, o modelo precisa ser reestruturado, pois as taxas de ciclos adicionais são de 30% (mínimo 24% e máximo de 36%) no terceiro ano. Conseqüentemente, todos os pacientes novos da coorte devem ter uma probabilidade de retratamento de 40% ou mais após a segunda infusão no modelo.

Por fim, os custos com eventos adversos devem ser considerados na AIO, pois não existe evidência que nenhum paciente com alentuzumabe abandona o tratamento na população alvo do dossiê.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Foram realizadas buscas nos sites das principais agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde (ATS): *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, da Inglaterra; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, do Canadá; *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, da Escócia; e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, da Austrália; Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), de Portugal.

O NICE (51) avaliou o alentuzumabe para EMRR altamente ativa, em 2014, e recomendou sua incorporação com os seguintes condicionantes:

- Doença altamente ativa, apesar de um curso completo e adequado de tratamento com pelo menos 1 terapia modificadora da doença ou;
- EMRR grave de evolução rápida definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes em 1 ano e com 1 ou mais lesões que aumentam o gadolínio na ressonância magnética cerebral ou um aumento significativo na carga de lesão T2 em comparação com uma ressonância magnética anterior.

O SMC (52) disponibiliza relatório de avaliação da eficácia, segurança e custo-efetividade do alentuzumabe para EMRR. Esse relatório apresenta uma recomendação favorável ao uso do alentuzumabe em pacientes adultos com EMRR com doença ativa definida por características clínicas ou de imagem.

Na Austrália, o PBAC (53) recomendou a inclusão de alentuzumabe na lista de tecnologias do *Pharmaceutical Benefits Scheme* para o tratamento de pacientes com EMRR com os seguintes critérios de tratamento:

- O tratamento deve ser em monoterapia;
- O paciente deve ser acompanhado pelo neurologista;
- E deve ter experimentado pelo menos 2 ataques documentados de disfunção neurológica, que se acredita ser devido à EM, nos 2 anos anteriores.

A agência canadense CADTH (54) recomendou a incorporação do alentuzumabe com seguintes critérios clínicos:

- Pelo menos dois ataques (primeiro episódio ou recaída) nos dois anos anteriores, com pelo menos um ataque no ano anterior;
- Uma recaída durante pelo menos seis meses de betainterferona ou acetato de glatirâmer nos últimos 10 anos;
- E pontuação da EDSS de 5 ou menos.

A INFARMED também recomendou a incorporação do alentuzumabe (55) com seguintes critérios clínicos:

- Pacientes previamente tratados com fármacos modificadores da doença;
- Com pelo menos 2 surtos nos dois últimos anos e com ao menos um no último ano;
- Apresentarem pelo menos uma recidiva durante o tratamento, há pelo menos 6 meses, com betainterferona ou acetato de glatirâmer;
- Apresentarem uma pontuação da EDSS igual ou inferior a 5;
- O tratamento deve ser limitado a um período de 2 anos (8 doses, 2 ciclos de tratamento).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção de monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov (56) e Cortellis™ (57), a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com EMRR em alternativa ou contra indicação ao natalizumabe. Utilizaram-se os termos “*multiple sclerosis, relapsing-remitting*”, “*relapsing-remitting multiple sclerosis*”, “*remitting relapsing multiple sclerosis*”, “*multiple sclerosis*”, “*relapsing-remitting*” e “*sclerosis*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram os medicamentos já contemplados no PCDT da EM, além do alentuzumabe, objeto da análise.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da ANVISA (58), *European Medicines Agency* (EMA) (59) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (60).

Assim, no horizonte considerado nesta análise detectaram-se oito medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com EMRR em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe (**Quadro 18**).

Quadro 18. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento da EMRR
Evobrutinibe	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Fenebrutinibe	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Tolebrutinibe	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Ublituximabe	Inibidor de CD-20	Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Ofatumumabe	Inibidor de CD-20	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA Sem registro FDA Registrado (2020)
Ozanimode	Agonista de S1P1 e S1P5	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa Sem registro EMA Registrado (2020) FDA Registrado (2019)
Siponimode	Agonista de S1P1 e S1P5	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa Sem registro EMA Registrado (2020) FDA Registrado (2019)
Fumarato de diroximel	Não está claro	Oral	Fase 3 ^b	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2019)

Legenda. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CD-20 – proteína encontrada na superfície dos linfócitos B; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; BTK - tirosina quinase de Bruton; S1P1 – esfingosina-1-fosfato tipo 1; S1P5 – esfingosina-1-fosfato tipo 5.

^a Recrutando;

^b Ativo, não recrutando;

^c Concluído.

Evobrutinibe, fenebrutinibe e tolebrutinibe são inibidores seletivos da tirosina quinase de Bruton que ainda não possuem registro na ANVISA, FDA ou EMA (58–60). Os medicamentos estão em fase 3 de pesquisa clínica, recrutando pacientes com EM na forma recidiva. Até a última atualização do relatório, não havia resultados publicados para a eficácia e segurança desses medicamentos (56,57).

O ublituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, de terceira geração, com uma região de fragmento cristalizável de baixa frutose, que ativa o desencadeamento da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos, via ligação CD16A (FcγRIIIa) (56,57). Ainda não possui registro nas agências pesquisadas nessa análise (58–60). Os estudos de fase 3 estão ativos, com a fase de recrutamento concluída, e previsão de conclusão em 2021 (56,57).

O ofatumumabe é um inibidor de CD-20 humano IgG 1k que foi registrado no FDA em 2020 para o tratamento de EMRR (58–60). Na Anvisa e na EMA, possui registro para tratamento da leucemia linfocítica crônica (56,57). Até a última atualização do relatório, não havia avaliação do fumarato de diroximel para a EMRR nas agências de ATS internacionais.

O ozanimode e o siponimode são imunomoduladores agonistas de esfingosina-1-fosfato tipo 1 e tipo 5 (56,57). O ozanimode possui registro no FDA para o tratamento de pacientes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla, incluindo a CIS, EMRR e EMSP a, e na EMA para tratamento de pacientes adultos com EMRR com doença ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem. Já o siponimode é indicado no FDA para o tratamento de adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla, incluindo CIS, EMRR e EMSP. Na EMA, o medicamento está indicado para o tratamento de pacientes adultos com EMSP com doença ativa evidenciada por recaídas ou características de imagem de atividade inflamatória (59,60). Até a última atualização do relatório, não havia avaliação desses medicamentos para a EMRR nas agências de ATS internacionais.

O fumarato de diroximel é uma pró-droga que se transforma em monometil fumarato e que, até o momento, não tem o seu mecanismo de ação bem elucidado (58). Recentemente, esse medicamento foi registrado no FDA para tratamento de pacientes adultos com formas recidivantes de EM, incluindo a CIS, EMRR e EMSP (59). Até a última atualização do relatório, não havia avaliação do fumarato de diroximel para a EMRR nas agências de ATS internacionais.

11. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

No caso de uma potencial incorporação do alentuzumabe, para a 4ª linha de tratamento para EMRR no SUS, será necessária a atualização do PCDT de EM (8) para redefinição do posicionamento das opções terapêuticas disponíveis para as terapias modificadoras do curso da doença e dos critérios para utilização de cada uma destas.

O alentuzumabe não é adquirido atualmente pelo Ministério da Saúde para nenhuma doença. Assim, uma nova estrutura para aquisição e distribuição do medicamento deverá ser criada. Logo, custos adicionais serão necessários para a implementação da tecnologia no SUS.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O PCDT de EM conta com nove medicamentos classificados como terapias modificadoras do curso da doença (betainterferona 1a intramuscular, betainterferona 1a subcutânea, betainterferona 1b subcutânea, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, azatioprina, fingolimode, natalizumabe) e um para o tratamento dos surtos (metilprednisolona). Atualmente, o PCDT de EM possui apenas o natalizumabe na 4ª linha de tratamento. Assim, o demandante considera que exista espaço para um décimo medicamento no fluxograma de tratamento do PCDT de EM ou um segundo medicamento biológico na 4ª linha de tratamento, pois são pacientes que tiveram falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença, por conseguinte necessitam de mais opções de tratamento.

A evidência disponível sobre eficácia do alentuzumabe em comparação ao natalizumabe é de um único estudo de RS com meta-análise em rede (24). Entretanto, os resultados não são para a população alvo do dossiê do demandante, ou seja, pacientes que tiveram falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença. A Sanofi não encaminhou evidência para essa população em nenhum estudo anexado no dossiê. Pelo contrário, o demandante apresentou estudos com pacientes virgens de tratamento, pacientes que tiveram uma falha terapêutica ou uma mistura dessas duas populações. Entretanto, a SE da Conitec considerou um estudo para não ocorrer uma revisão vazia. A ferramenta AMSTAR 2 classificou a RS como de alta qualidade (24). Apesar disso, a ferramenta não é totalmente adequada para avaliar RS com meta-análise em rede, assim existem limitações importantes na interpretação da análise. O desfecho recaída em 24 meses foi considerado como de alto risco de viés pela ferramenta RoB 2.0 (20,21) no ECR CARE-MS II (26). Porém, o desfecho foi considerado como de baixo risco de viés no ECR AFFIRM (48). A qualidade geral da evidência foi julgada como muito baixa pelo sistema GRADE. O *downgrade* ocorreu pelo alto risco de viés do desfecho avaliado e pela evidência indireta.

Do ponto de vista de resultados de eficácia, como discutido anteriormente, apenas o desfecho da recaída em 24 meses foi avaliado. Na comparação do alentuzumabe versus placebo foi verificada uma redução do risco relativo de 53% (RR = 0,47; IC95% 0,27 a 0,79) e para a comparação do natalizumabe versus placebo uma redução do risco relativo de 30% (RR= 0,70; IC95% 0,56 a 0,88), ou seja, uma diferença de 23% entre os dois tratamentos (24). No entanto, os resultados foram para indivíduos diferentes e possivelmente com uma menor evolução da doença quando comparados com a população proposta na pergunta de pesquisa do dossiê da Sanofi. De forma complementar, não foram encontrados resultados de segurança comparativa, direta ou indiretamente, entre as duas tecnologias para a população apontada pelo

demandante. Entretanto, a EMA, no dia 14 de novembro de 2019, restringiu o uso do alentuzumabe, pois os pacientes apresentaram eventos adversos raros, mas graves, incluindo mortes (61,62). Os eventos adversos incluíram distúrbios cardiovasculares e distúrbios relacionados ao sistema imunológico (61,62). Em 2020, a EMA emitiu uma nova recomendação com os seguintes critérios: pacientes com EMRR altamente ativa apesar do tratamento com pelo menos uma terapia modificadora da doença ou se a doença estiver piorando rapidamente; não deve ser usado em pacientes com distúrbios cardíacos, circulatórios ou hemorrágicos, ou em pacientes com outras doenças autoimunes; o medicamento só deve ser administrado em um hospital com fácil acesso a unidades de terapia intensiva e especialistas que possam tratar reações adversas graves (61,62).

O demandante apresentou uma ACM baseada em estudos que não avaliaram a população proposta no dossiê (pacientes que com falha terapêutica a duas ou mais terapias modificadoras da doença). A ACM requer estudos que demonstrem similaridade entre os dados de eficácia, efetividade e segurança das tecnologias avaliadas. A Sanofi não apresentou estudos (por exemplo: um estudo de não inferioridade terapêutica ou revisão sistemática com meta-análise em rede) que corroboram com essa premissa da ACM. Portanto, o embasamento técnico para a elaboração da ACM não foi cumprido. Isto posto, a principal limitação do modelo é o horizonte temporal de nove anos. A bula do medicamento indica que 48 meses seriam o suficiente para capturar totalmente o tratamento do alentuzumabe, pois a maioria dos pacientes recebe dois ciclos (um no primeiro ano e um no segundo ano), seguido por 48 meses de monitoramento obrigatório após a última infusão. Assim, o horizonte temporal deveria ser limitado ao tempo de acompanhamento em bula. Ademais, as avaliações econômicas com horizontes temporais longos rendem resultados de razão de custo-efetividade incrementais mais favoráveis (50). Outra premissa equivocada é a taxa de 30% (mínimo 24% e máximo de 36%) de ciclos adicionais utilizados na ACM no terceiro ano de tratamento. A bula do alentuzumabe (14) informa que cerca de 40% dos pacientes necessitam de ciclos adicionais. Além disso, os custos com eventos adversos devem ser adicionados ao modelo, pois a EMA apontou várias restrições ao uso do medicamento.

A AIO possui algumas limitações importantes. A principal delas é a participação de mercado (*market share*), pois os valores acima de 66% no cenário alternativo dois já causam aporte de recursos em todos os anos de incorporação do alentuzumabe. Assim, é imperativo uma DSA no modelo de impacto orçamentário. O modelo possui o mesmo equívoco da ACM acerca do percentual de pacientes que necessitam de ciclos adicionais no terceiro ano e nos anos subsequentes. O demandante apresenta uma segunda pergunta de pesquisa no impacto orçamentário para uma 5ª linha de tratamento, sendo considerada equivocada. Além disso, os custos com eventos adversos devem ser adicionados ao modelo, pois a EMA apontou várias restrições ao uso do medicamento.

De uma maneira geral as agências de ATS recomendaram a incorporação do alentuzumabe em seus sistemas de saúde, mas com vários condicionantes e para populações específicas, por exemplo: a agência portuguesa delimitou o

tratamento a um período de dois anos (oito doses, dois ciclos de tratamento). De forma adicional, o MHT apontou oito medicamentos para o tratamento de EM. Desse modo, as tecnologias podem sofrer uma redução de preço, inclusive com propostas de incorporação economicamente mais vantajosas para o Ministério da Saúde.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

A Conitec, em sua 94ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do alentuzumabe para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente com características comparáveis aos critérios de tratamento com natalizumabe conforme o estabelecido no PCDT. Considerou-se, entre outros fatores, que há incertezas nas evidências econômicas quanto ao número de pacientes que necessitam de ciclo adicionais de tratamento após a segunda infusão, aliado ao número limitado de evidências de eficácia e segurança para a população alvo do dossiê.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

14. REFERÊNCIAS

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2018 Apr 21;391(10130):1622–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol* [Internet]. 2005 Dec;58(6):840–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20703>
3. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 Nov 8;4(1):43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
4. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) [Internet]. International Year Book and Statesmen’s Who’s Who. Available from: http://dx.doi.org/10.1163/1570-6664_iyb_sim_org_38982
5. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 Mar;18(3):269–85. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
6. da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015 Nov;4(6):572–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.08.004>
7. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2006 Nov;5(11):932–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70581-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70581-6)
8. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. 2019 [cited 2020 Dec 31]. Available from: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Feb;17(2):162–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [Internet]. 1983 Nov;33(11):1444–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
11. Costello K, Halper J, Kalb R, Skutnik L, Rapp. R. The Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. 09/2019 [cited 2020 Dec 29]. Available from: https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/DMT_Consensus_MS_Coalition.pdf
12. van der Zwan M, Baan CC, van Gelder T, Hesselink DA. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2018 Feb;57(2):191–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-017-0573-x>
13. Ambrose LR, Morel A-S, Warrens AN. Neutrophils express CD52 and exhibit complement-mediated lysis in the presence of alemtuzumab. *Blood* [Internet]. 2009 Oct 1;114(14):3052–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-02-203075>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Bula do LEMTRADA® (alemtuzumabe) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019 [cited 2020 Dec 30]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxMzlwODgzMylslm5iZiil6MTYwOTMONTUzOSwiZXhwIjoxNjA5MzQ1ODM5fQ.QKxyKkHmngSAkQEcgMvwnOKPy790XXOx_s52ly-45_ED6Zzy40_KQ7HyL-L-ZOamfP_0AgRzIVrJ4YMSl5nAg/?Authorization=Guest
15. Instituto Nacional da Propriedade Intelectual. Patentes [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Intelectual - INPI. setembro de 2007 [cited 2021 May 1]. Available from: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>

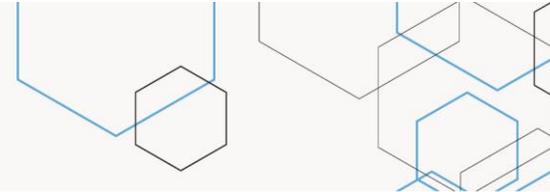
16. Banco de Preços em Saúde - BPS. Relatório Público (medicamentos, materiais médico-hospitalares e gases medicinais) [Internet]. Banco de Preços em Saúde. 2020 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2020 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
18. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Syst Rev* [Internet]. 2017 Dec 6;6(1):245. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0644-y>
19. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews [Internet]. Vol. 5, *Systematic Reviews*. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
20. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [Internet]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2020 [cited 2020 Dec 31]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
21. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28;366:l4898. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>
22. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital Research Institute. 2019 [cited 2021 Jan 1]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;358:j4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>
24. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Sep 18;(9):CD011381. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub2>
25. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung H-P, Havrdova E, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* [Internet]. 2016 Nov 8;87(19):1985–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003319>
26. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2012 Nov 24;380(9856):1829–39. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
27. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* [Internet]. 2017 Sep 12;89(11):1117–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004354>
28. Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018 Oct;25:322–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.026>
29. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs* [Internet]. 2018 Sep;32(9):813–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-018-0541-5>
30. Wang L, Qi C-H, Zhong R, Yuan C, Zhong Q-Y. Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients. *Medicine* [Internet]. 2018 Feb;97(8):e9908. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000009908>

31. 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* [Internet]. 2018 Feb;10(2):88–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr3168w>
32. Kalincik T, Brown JWL, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017 Apr;16(4):271–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30007-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30007-8)
33. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016 Sep;9:23–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.001>
34. 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. *J Neurol* [Internet]. 2020 Dec;267(12):3489–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09395-w>
35. Tice JA, Chapman R, Kumar V, Loos AM, Liu S, Seidner M, et al. Disease-Modifying Therapies for RelapsingRemitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value [Internet]. Institute for Clinical and Economic Review. 2017 [cited 2020 Dec 31]. Available from: <http://resource.nlm.nih.gov/101704699>
36. Okai AF, Amezcua L, Berkovich RR, Chinea AR, Edwards KR, Steingo B, 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* [Internet]. 2019 Dec;8(2):367–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-019-00159-2>
37. Comi G, Alroughani R, Bass AD, Broadley S, Mao-Draayer Y, Hartung H-P, et al. P645 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) [Internet]. *Onlinelibrary Ectrimis-Congress*. 2019 [cited 2020 Dec 31]. Available from: <https://onlinelibrary.ectrimis-congress.eu/ectrimis/2019/stockholm/279005/giancarlo.comi.alemtuzumab.maintains.efficacy.on.clinical.and.mri.disease.html>
38. Arroyo R, Bury DP, Guo JD, Margolin DH, Melanson M, Daizadeh N, 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. *Mult Scler* [Internet]. 2020 Jul;26(8):955–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458519849796>
39. Comi G, Alroughani R, Boster AL, Bass AD, Berkovich R, Fernández Ó, 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. *Mult Scler* [Internet]. 2020 Dec;26(14):1866–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458519888610>
40. Van Wijmeersch B, Singer BA, Boster A, Broadley S, Fernández Ó, Freedman MS, 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. *Mult Scler* [Internet]. 2020 Nov;26(13):1719–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458519881759>
41. Arroyo González R, Dive D, Dreyer M, Hupperts RMM, LaGanke C, Lycke J, et al. P768 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) [Internet]. *Onlinelibrary Ectrimis-Congress*. 2016 [cited 2020 Dec 31]. Available from: <https://onlinelibrary.ectrimis-congress.eu/ectrimis/2016/32nd/146608/rafael.arroyo.improvements.in.quality.of.life.over.5.years.with.alemtuzumab.html?f=p6m3e1031o14014%3E>
42. Fox EJ, Alroughani R, Brassat D, Broadley S, Cohen JA, Hartung H-P, et al. P1150 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) [Internet]. *Onlinelibrary Ectrimis-Congress*. 2016 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://onlinelibrary.ectrimis-congress.eu/ectrimis/2016/32nd/145834/efficacy.of.alemtuzumab.is.durable.over.6.years.in.patients.with.active.html%3E>
43. LaGanke C, De Sèze J, Freedman MS, Habek M, Hupperts RMM, Limmroth V, et al. P681 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) [Internet]. *Onlinelibrary Ectrimis-Congress*. 2016 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://onlinelibrary.ectrimis-congress.eu/ectrimis/2016/32nd/145834/durable.suppression.of.disease.activity.by.alemtuzumab.in.the.absence.of.continuous.treatment.over.6.years.in.patients.with.active.html%3E>

congress.eu/ectrims/2016/32nd/146521/christopher.c.laganke.durable.suppression.of.disease.activity.by.alemtuzumab.html?f=p6m3e1031o14008%3E

44. Traboulsee A, Barnett M, Comi G, De Sèze J, Giovannoni G, Pelletier D, et al. P1221 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) [Internet]. Onlinelibrary Ectrims-Congress. 2016 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145904/anthony.traboulsee.alemtuzumab.suppresses.mri.disease.activity.over.6.years.in.html%3E>
45. Boyko AN, Barnett M, Brassat D, Dive D, Hupperts RMM, Lycke J, et al. P680 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 [Internet]. Onlinelibrary Ectrims-Congress. 2016 [cited 2020 Dec 30]. Available from: 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%3E
46. Singer BA, Alroughqni R, Brassat D, Broadley S, Hartung H-P, Havrdova E, et al. P736 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) [Internet]. Onlinelibrary Ectrims-Congress. 2017 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200391/barry.a.singer.durable.improvements.in.clinical.outcomes.with.alemtuzumab.in.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D64422>
47. Sanofi-Genzyme. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two (CARE-MS II) [Internet]. Clinical trials. 2017 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548405>
48. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 2;354(9):899–910. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
49. Panzara M, Polman C. Safety and Efficacy of Natalizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis [Internet]. Clinical trials. 2017 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00027300>
50. Kim DD, Wilkinson CL, Pope EF, Chambers JD, Cohen JT, Neumann PJ. The influence of time horizon on results of cost-effectiveness analyses. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2017 Dec;17(6):615–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1331432>
51. National Institute for Health and Care Excellence. Alemtuzumab for treating highly active relapsing remitting multiple sclerosis [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. 17 de março de 2020 [cited 2021 Jan 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312>
52. Scottish Medicines Consortium. Alemtuzumab, 12mg, concentrate for solution for infusion (Lemtrada®) SMC No. (959/14) [Internet]. Scottish Medicines Consortium - SMC. 2014 [cited 2020 Aug 1]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alemtuzumab-lemtrada-fullsubmission-95914/>
53. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 5.1 ALEMTUZUMAB, solution for infusion, 10 mg/ mL, Lemtrada®, Genzyme (Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd) [Internet]. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC. 2014 [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/alemtuzumab-psd-07-2014.pdf>
54. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. LEMTUZUMAB (Lemtrada — Genzyme Canada) Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. 2015 [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://www.cadth.ca/alemtuzumab-10>
55. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR - Alemtuzumab [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - INFARMED. 2018 [cited 2021 Jun 1]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o_Lemtrada_Alemtuzumab/ecb2d17f-e26d-487e-9f41-4d5a53dca2d7

56. Clinicaltrials. Clinicaltrials [Internet]. Clinicaltrials. 2021 [cited 2021 Aug 1]. Available from: www.clinicaltrials.gov
57. Cortellis. Cortellis - Clarivate Analytics [Internet]. Cortellis. 2021 [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
58. ANVISA. Consulta a Medicamentos e Hemoderivados [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2021 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>
59. European Medicines Agency. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency - EMA. 2021 [cited 2021 Jan 8]. Available from: www.ema.europa.eu
60. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration [Internet]. Food and Drug Administration - FDA. 2021 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.fda.gov/>
61. European Medicines Agency. EMA [Internet]. European Medicines Agency – EMA. 2021 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>
62. McCall B. Alemtuzumab to be restricted pending review, says EMA. Lancet [Internet]. 2019 Apr 27;393(10182):1683. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30935-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30935-3)



MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – DOSSIÊ DO DEMANDANTE

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 sobrevida, 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).

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).

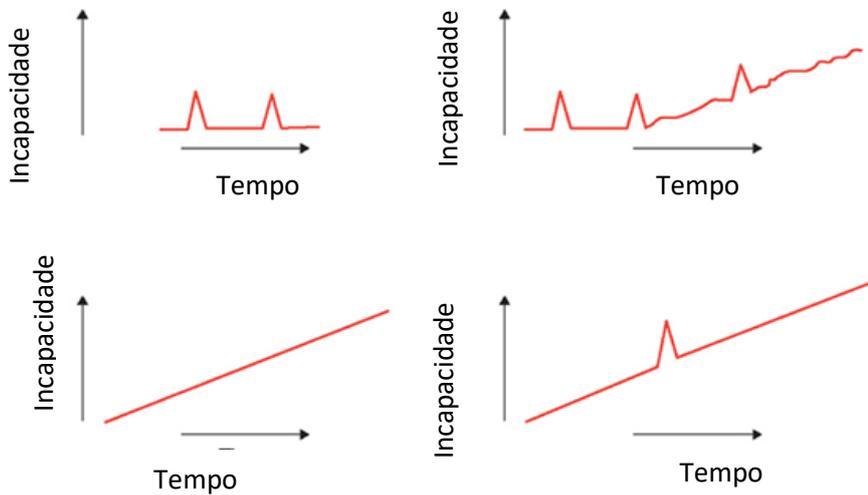
Esclerose múltipla primariamente progressiva

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

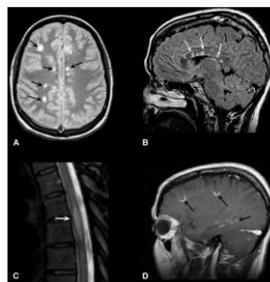


Adaptada de Lublin e col. (Lublin, et al., 1996)

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).

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).

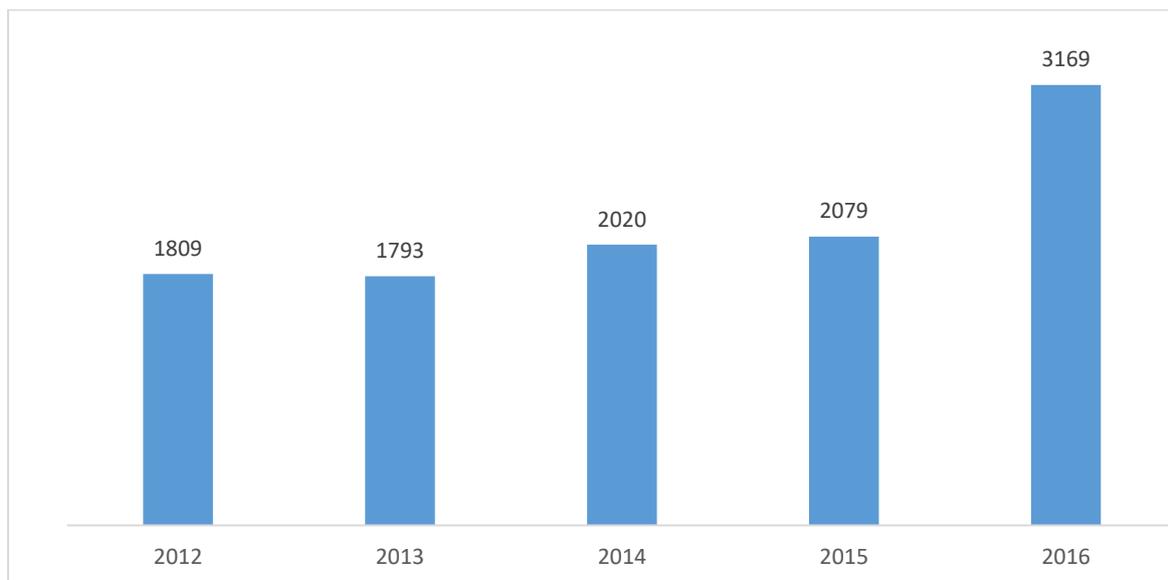
Na literatura, ainda há poucos estudos robustos para a América Latina e Brasil acerca de gastos com EM. No entanto, Romano e col. (Romano, et al., 2013) mostram um gasto de USD 123 milhões em 2009 pelo SUS com TMDs para EM, com um custo anual por paciente tratado de USD 27.824 com acetato de glatirâmer,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

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 tratamento³¹.

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.

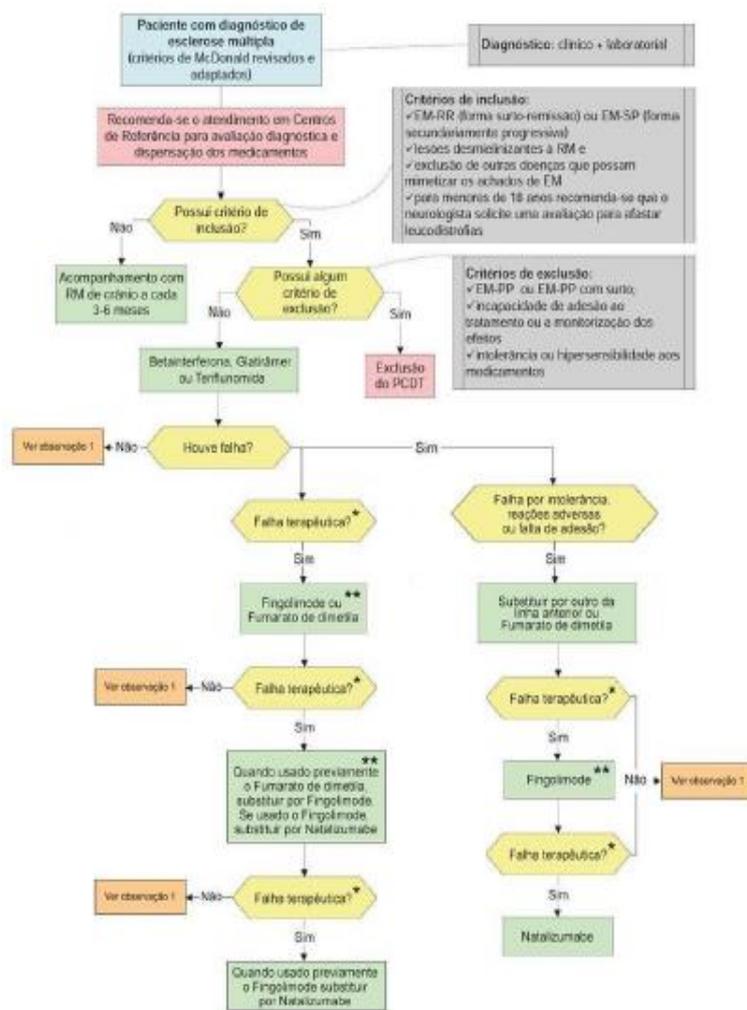
O fumarato de dimetila é administrado por via oral, com uma dose inicial de 120 mg duas vezes ao dia, que é aumentada para 240mg duas vezes ao dia.

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 . 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

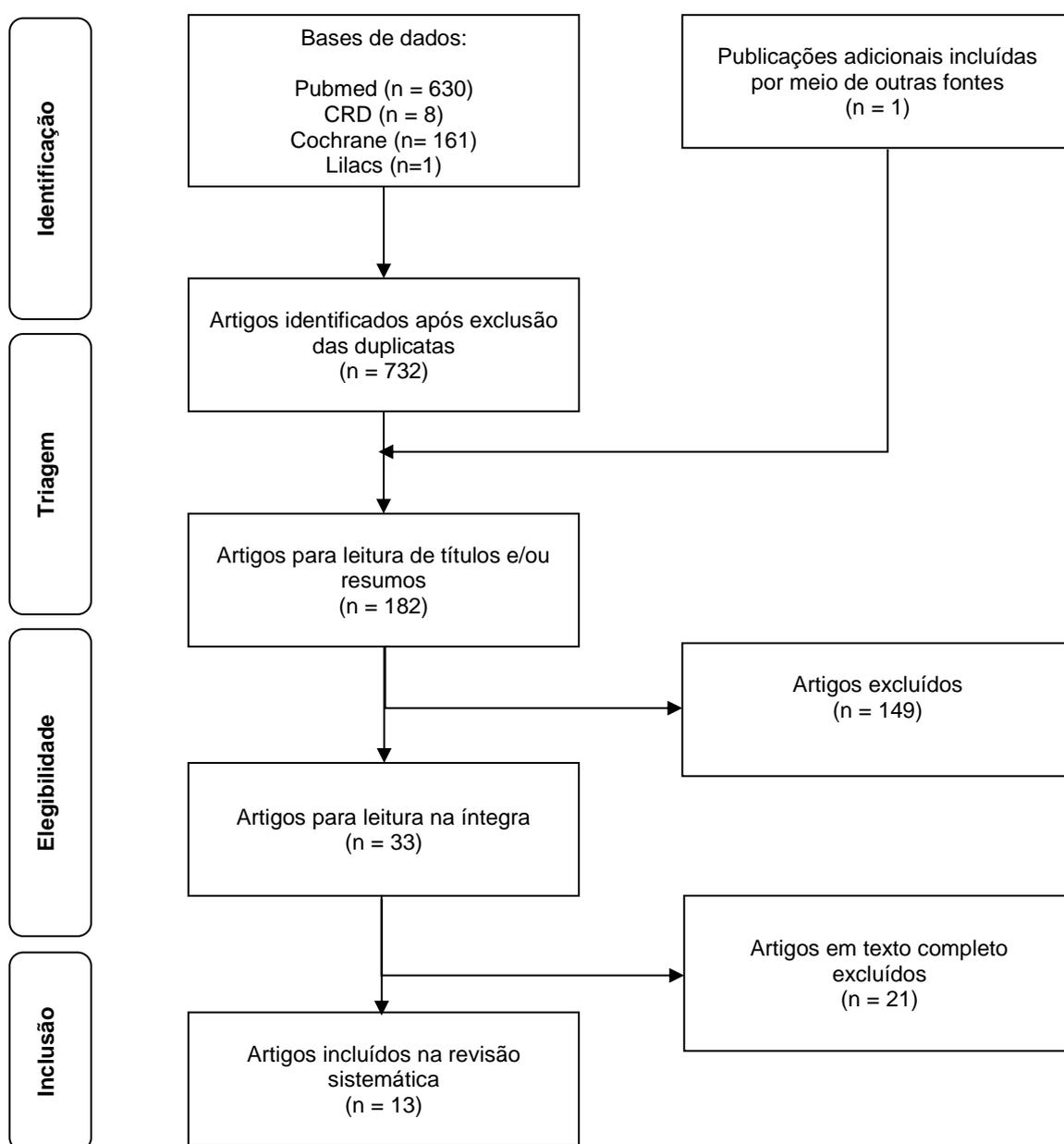


Tabela 2– Estudos incluídos na Revisão Sistemática

Estudos	Título
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** .

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 β -1, peginterferona β -, interferona β -1b, fumarato de dimetila, fingolimode, teriflunomide, alentuzumabe, e natalizumabe. Considerando os desfechos selecionados, os estudos foram comparados entre si através de uma meta-

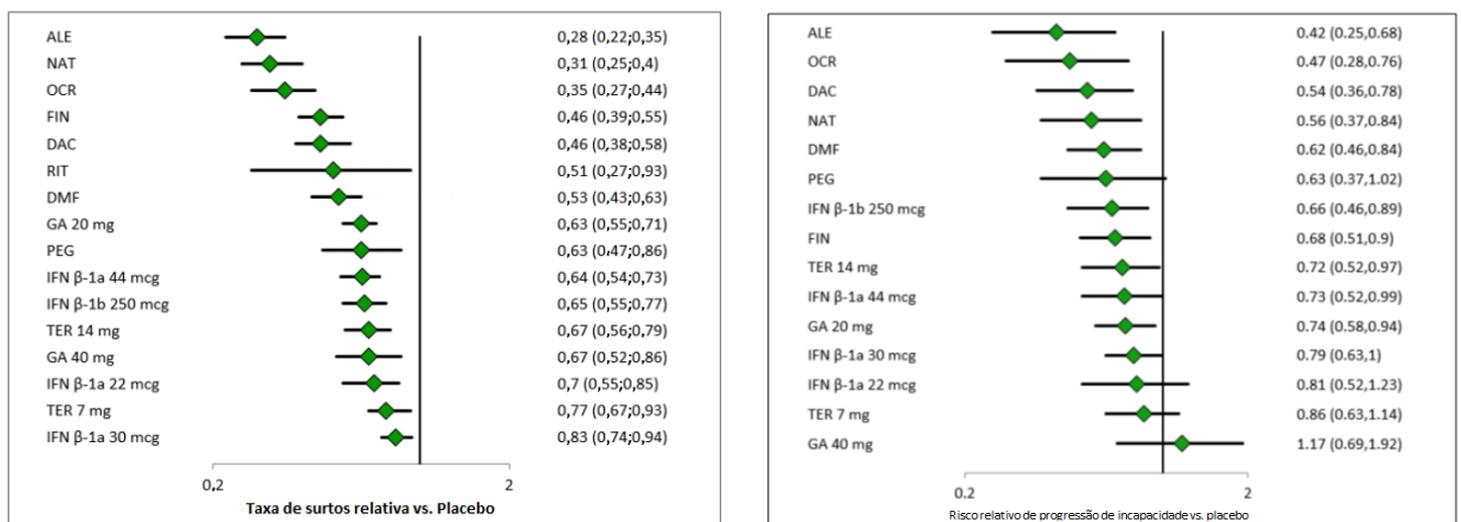
análise em rede bayesiana utilizando-se de um modelo Monte Carlo via Cadeias de Markov para combinar evidências diretas e indiretas de taxa de surtos e progressão de incapacidade por 24 semanas.

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 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 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** , 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 5 - 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).

ALE12	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)	NAT300Q4 W	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)	OCRE600Q 6M	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)	CLA3.5	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)	FING0.5Q D	-	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)	DAC150Q4 W	-	-	-	-
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)	BG240BID	-	-	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)	PIFN125Q2 W	-	-
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)	GA40TIW	-
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)	IFNA44TI W

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**).

Tabela 2– 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
Alentuzumab 12 mg	0.29 (0.23-0.35)	High	0.36 (0.16-0.74)	Very low
Natalizumab	0.3 (0.24-0.36)	Moderate	0.59 (0.42-0.84)	Moderate
Fingolimod oral 0.5 mg	0.46 (0.39-0.54)	High	0.71 (0.55-0.90)	High
Dimethyl fumarate 240 mg 2.i.d.	0.5 (0.42-0.6)	High	0.65 (0.49-0.85)	High
Interferon beta-1a 44 µg	0.64 (0.56-0.72)	High	0.77 (0.60- 1.01)	Low
Glatiramer acetate 40 mg	0.66 (0.52-0.82)	High	NA	NA
Interferon beta-1b 250 µg	0.66 (0.57-0.76)	Moderate	0.2 (0.54-0.92)	Low
Teriflunomide oral 14 mg	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 Múltipla⁵⁶ 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.

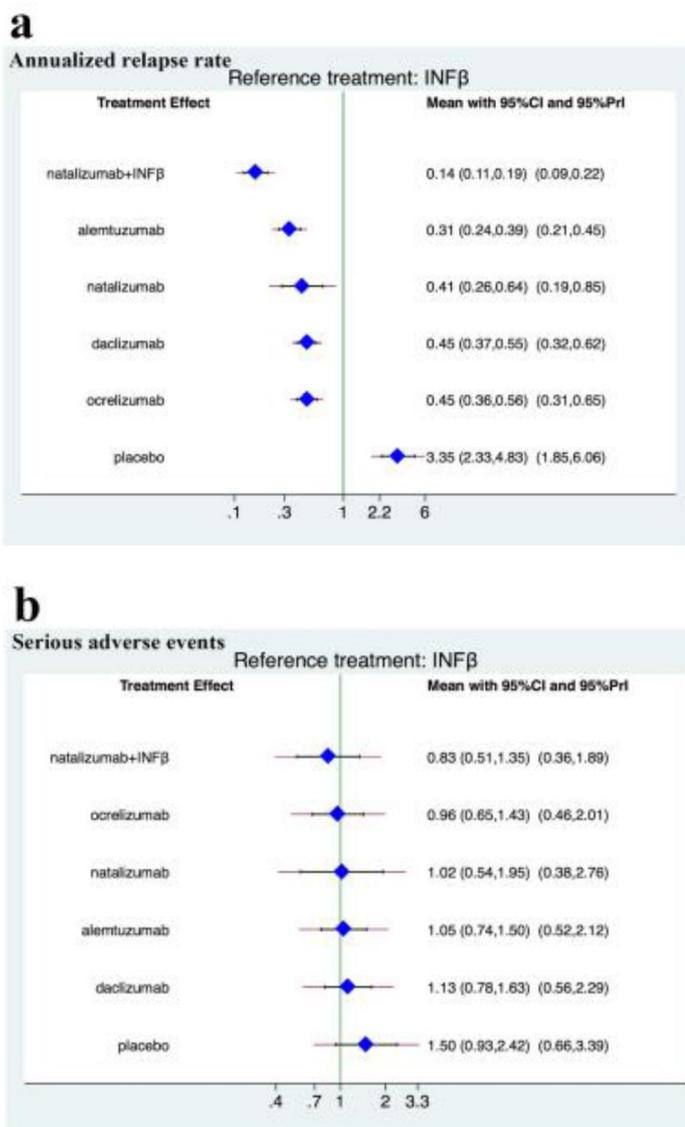
No total, a revisão considerou informação de 14 estudos clínicos randomizados, totalizando 9.412 pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. O comparador comum utilizado foi a betainterferona 1a por ser um tratamento padrão. A metanálise de rede adotou um modelo de aproximação frequentista 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.

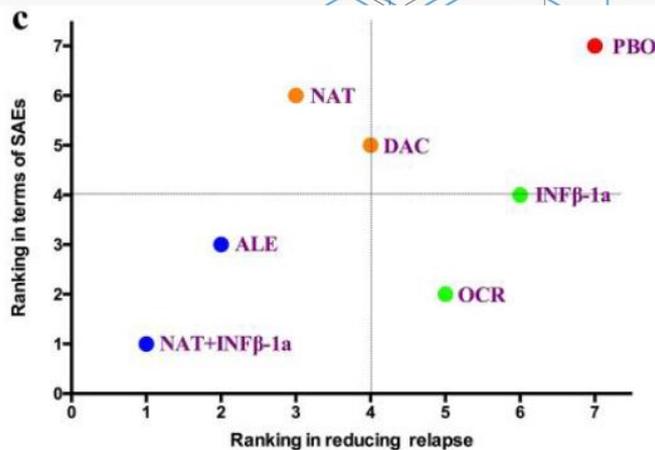
Dentre as terapias comparadas, no ranking de probabilidade, alentuzumabe apresentou a maior probabilidade de prevenir surtos anuais (RR: 0.31; 95% CI: 0.24 - 0.39), seguido por natalizumabe (RR: 0.41; 95% CI: 0.26 - 0.64), porém, sem diferença estatisticamente significativa.

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, alemtuzumabe possui a melhor performance considerando menor risco de taxa anualizada de surto e menor risco de eventos adversos graves.

Alemtuzumabe 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 = alentuzumab; 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.

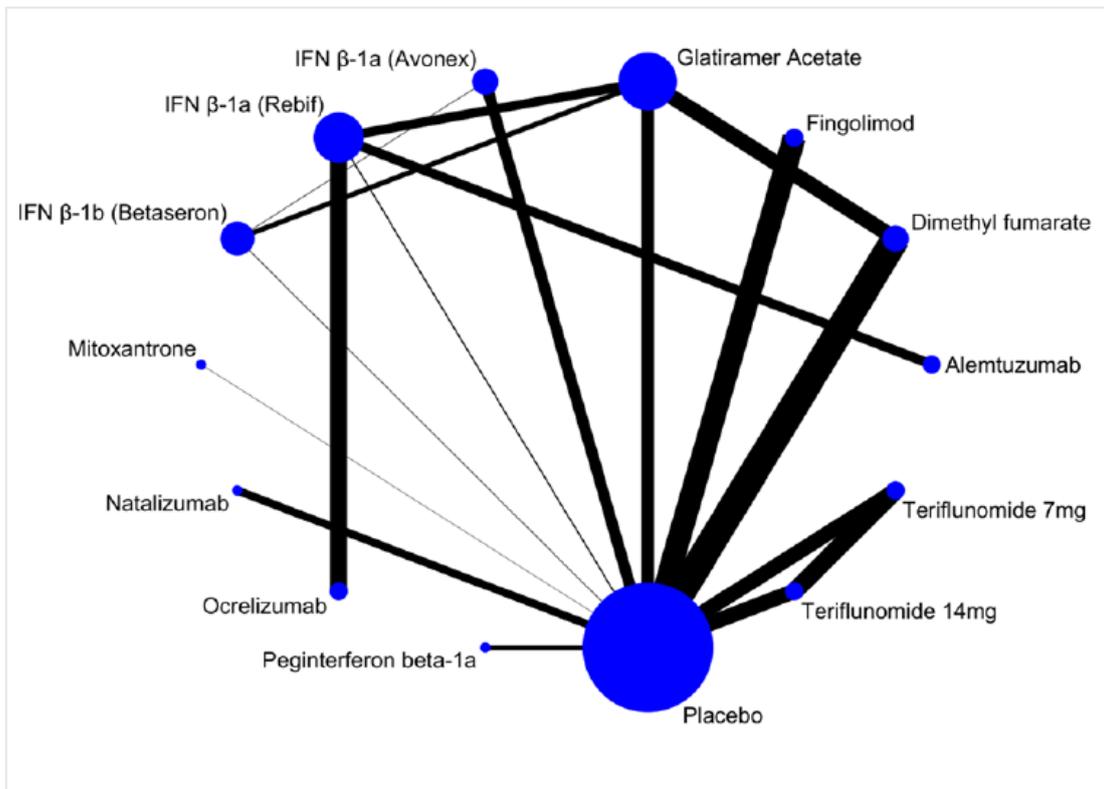
Os desfechos primários de interesse foram: eficácia mensurada através da taxa de surtos em 24 meses e aceitabilidade (mensurada pela taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos durante os 24 meses de acompanhamento). Como desfecho secundário, os autores avaliaram o número de pacientes 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.

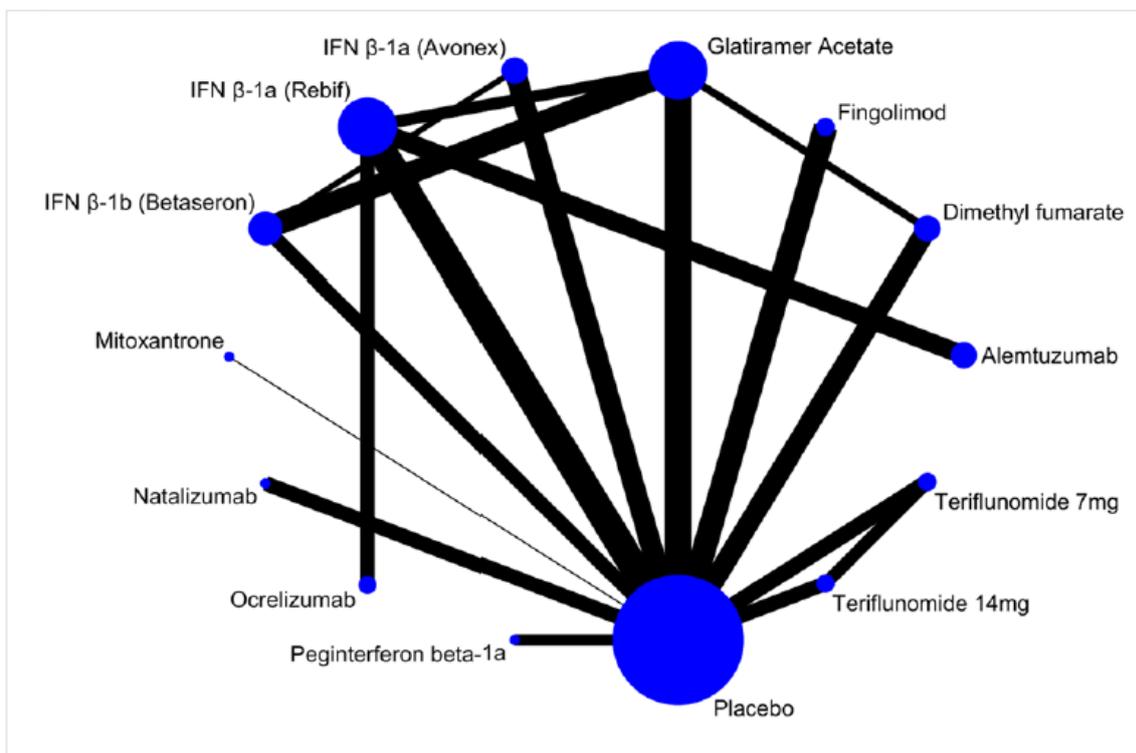
Todas as TMDs tiveram pelo menos um estudo clínico com placebo como grupo comparador, exceto por alentuzumabe e ocrelizumabe. Dentre os 12 medicamentos, 7 foram diretamente comparados com outras terapias nos estudos clínicos (Figura 8 e Figura 9).

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 β -1a tiveram desempenho pior do que placebo. Na comparação entre IFN β -1a e alemtuzumabe, o perfil de tolerância de alemtuzumabe foi melhor (RR 2.67). Estes resultados são mostrados na **Figura** , através de uma tabela de comparação.

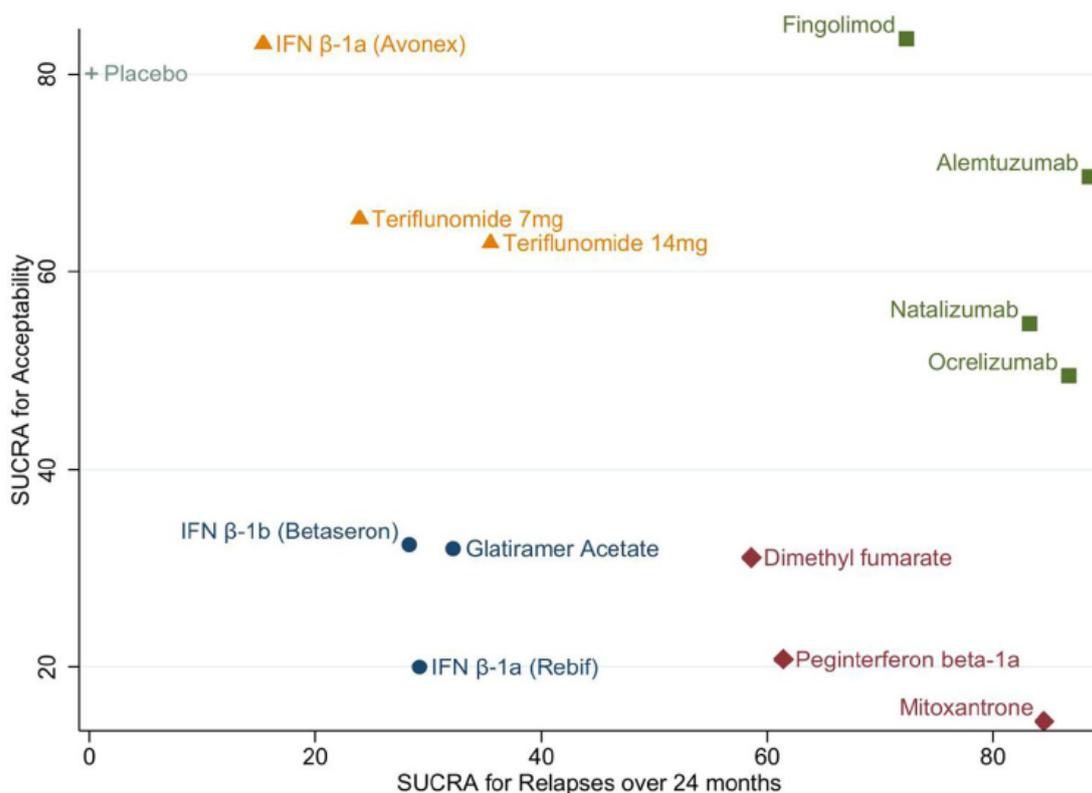
Figura 10. Resultados da metanálise em rede, comparando o risco relativo (RR) das terapias para ocorrência de surto em 24 meses de acompanhamento (inferior) e descontinuação por eventos adversos (superior).

Alentuzumab	1.54 (0.58,4.09)	8.22 (0.35,1.92,4.4)	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)	2.67 (1.26,5.66)	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 (0.23,1.22,6.5)	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	3.90 (1.18,12.95)	2.75 (1.21,6.24)	1.49 (0.56,3.97)	2.73 (1.05,7.10)	3.57 (1.12,11.43)	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)	0.26 (0.07,0.94)	0.29 (0.10,0.81)	
0.75 (0.59,0.95)	0.76 (0.60,0.97)	0.72 (0.42,1.25)	0.79 (0.64,0.99)	0.88 (0.72,1.07)	0.97 (0.77,1.24)	0.83 (0.63,1.05)	0.97 (0.77,1.24)	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)	0.37 (0.15,0.91)	0.41 (0.23,0.71)
0.63 (0.48,0.81)	0.64 (0.49,0.83)	0.60 (0.34,1.06)	0.66 (0.52,0.84)	0.73 (0.59,0.91)	0.81 (0.63,1.05)	0.83 (0.67,1.04)	0.83 (0.67,1.04)	Teriflunomide 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)
0.61 (0.50,0.74)	0.62 (0.50,0.77)	0.59 (0.34,1.01)	0.64 (0.53,0.79)	0.71 (0.60,0.85)	0.79 (0.63,0.98)	0.81 (0.69,0.95)	0.97 (0.80,1.19)	Glatiramer Acetate	1.31 (0.60,2.85)	1.02 (0.44,2.37)	1.02 (0.18,1.50)	0.52 (0.15,0.94)	0.37 (0.20,0.84)	0.41 (0.23,0.71)
0.60 (0.52,0.71)	0.61 (0.52,0.73)	0.58 (0.34,1.00)	0.64 (0.52,0.78)	0.71 (0.59,0.84)	0.78 (0.63,0.98)	0.80 (0.68,0.96)	0.96 (0.79,1.18)	0.99 (0.87,1.12)	0.99 (0.87,1.12)	IFN β-1a (Rebif)	0.78 (0.25,2.40)	0.40 (0.11,1.39)	0.28 (0.09,0.89)	0.31 (0.12,0.83)
0.60 (0.49,0.74)	0.61 (0.49,0.77)	0.58 (0.33,1.00)	0.63 (0.52,0.78)	0.70 (0.59,0.84)	0.78 (0.62,0.98)	0.80 (0.67,0.95)	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)	
0.59 (0.45,0.75)	0.59 (0.46,0.77)	0.56 (0.32,0.98)	0.62 (0.49,0.78)	0.68 (0.55,0.85)	0.76 (0.59,0.98)	0.78 (0.63,0.97)	0.93 (0.78,1.12)	0.96 (0.79,1.16)	0.97 (0.79,1.18)	0.97 (0.80,1.19)	Teriflunomide 7mg	0.71 (0.24,2.11)	0.79 (0.36,1.72)	
0.56 (0.44,0.71)	0.57 (0.45,0.72)	0.54 (0.31,0.93)	0.59 (0.48,0.73)	0.65 (0.54,0.79)	0.72 (0.57,0.91)	0.74 (0.62,0.90)	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)	
0.49 (0.40,0.59)	0.49 (0.40,0.61)	0.47 (0.27,0.80)	0.51 (0.43,0.61)	0.57 (0.50,0.65)	0.63 (0.52,0.77)	0.65 (0.56,0.74)	0.78 (0.66,0.92)	0.80 (0.72,0.89)	0.81 (0.72,0.90)	0.81 (0.72,0.91)	0.83 (0.71,0.98)	0.87 (0.77,0.99)	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.

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

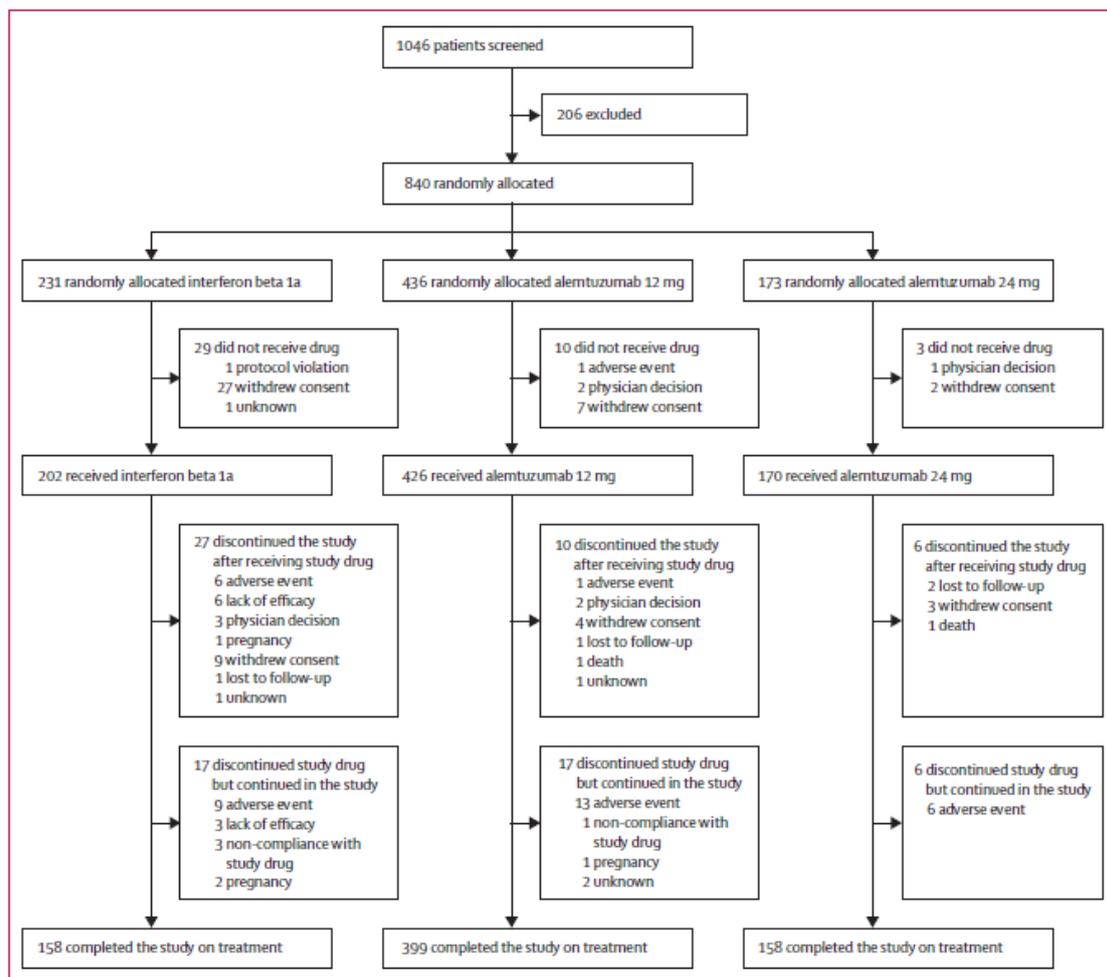
Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial (CARE-MS II) (Coles, et al., 2012a)

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, alentuzumabe 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 91%: 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 alemtuzumabe.

Observou-se que, nestes pacientes com ascendência africana, a taxa anualizada de surtos foi significativamente menor no grupo que usou alemtuzumabe comparado com o tratamento com IFNB-1a ($p=0,037$), sendo que 91% dos pacientes com alemtuzumabe 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 alemtuzumabe, 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 alemtuzumabe (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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe 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 coorte⁴² teve por objetivo avaliar a eficácia de alemtuzumabe 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 alemtuzumabe, 2.155 betainterferona, 1.160 natalizumabe e 828 fingolimode. Do total de pacientes em uso de alemtuzumabe, 56% receberam apenas dois ciclos do medicamento, sem necessidade de ciclos adicionais, dado em linha com as extensões abertas de estudo clínico.

Alemtuzumabe 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 alemtuzumabe 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, alemtuzumabe 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 alemtuzumabe também apresentou menor taxa anualizada de surtos ($p < 0,0001$). A probabilidade de ficar livre de surtos foi numericamente maior no grupo com alemtuzumabe, 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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe ($-1,23 \pm 1,05$) 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** .

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 Esclerosis 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 alemtuzumabe (recaída precoce). Foram incluídos os pacientes que receberam alemtuzumabe 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 alemtuzumabe, 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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe. Setenta e um por cento destes pacientes não precisou de ciclos adicionais de alemtuzumabe 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 alemtuzumabe (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 alemtuzumabe. O perfil de segurança do produto observado neste estudo foi similar aos achados dos estudos clínicos randomizados.

Os pacientes submetidos à terapia com alemtuzumabe 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 alemtuzumabe 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 alemtuzumabe. 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 alemtuzumabe 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)	- Taxa anualizada de surtos; - Incapacidade; - Desfecho avaliados por ressonância magnética	9 anos	- 44% dos pacientes estavam livres de surtos nos anos 3 a 9; - 68% dos pacientes apresentaram incapacidade estável ou melhorada com base nos escores do EDSS até o 9º ano; - Os pacientes do estudo CARE-MS II que receberam IFNB-1a e realizaram a troca para alemtuzumabe nos estudos de extensão tiveram



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

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

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

alantuzumabe 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 alantuzumabe 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 descontinuem 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.

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

Tabela 8 – Preço das medicações concomitantes recomendadas na bula de Alantuzumabe.

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

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

Custo	Valor	Fonte
Aciclovir	R\$11,42	ANVISA - Bula Alantuzumabe: Um mês de tratamento com 200mg duas vezes ao dia.
Metilprednisolona	R\$125,76	ANVISA - Bula Alantuzumabe: 1.000 mg durante três dias de cada ciclo
Total por Ciclo	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 3 - 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
Total por ano			R\$151,76	R\$49,32

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 porcentagem 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

Resultados	Retratamento igual a 80% do caso base	Retratamento igual a 120% do caso base
Valor Presente Alentuzumabe	R\$86.234,68	R\$91.030,60
Valor Presente Natalizumabe	R\$168.799,07	R\$168.799,07
Diferença	R\$82.564,39	R\$77.768,46
Diferença %	-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 descontinuem 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
Unidades	21692	23420	23399
Pacientes	1808	1952	1950
Gasto Anual	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

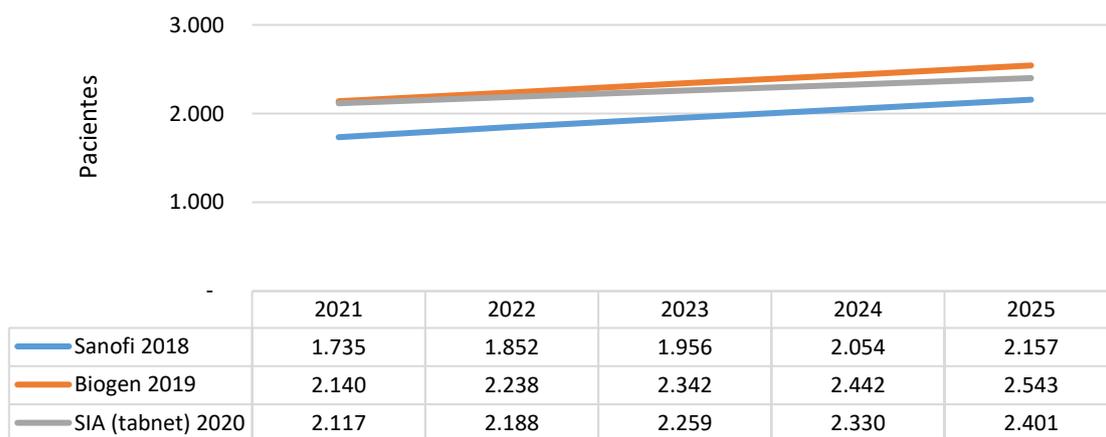
No cenário atual (sem alentuzumabe) projetou-se o número total de unidades dispensadas de natalizumabe entre 2020 e 2025 usando uma extrapolação linear baseada nas observações para 2017, 2018 e 2019. O número de pacientes na 4ª linha do PCDT foi estimado como o número de pacientes necessário para explicar 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
Unidades	24544	25398	26251	27105	27958	28812
Pacientes	2046	2117	2188	2259	2330	2401
Gasto Anual	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

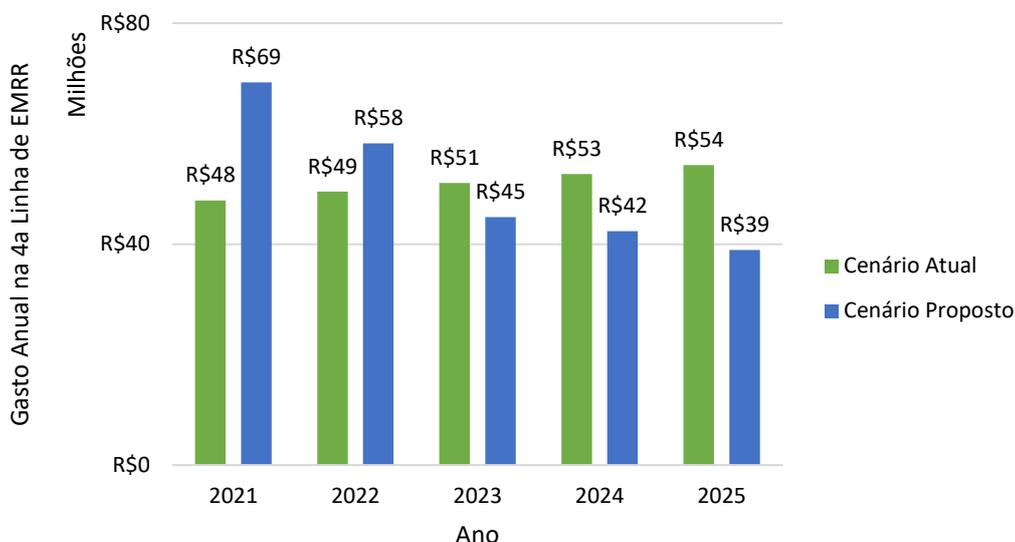
4ª Linha do PCDT	2021	2022	2023	2024	2025
Natalizumabe	1420	1410	1396	1379	1358
Alentuzumabe	766	847	932	1.020	1.112
Total	2.186	2.257	2.328	2.399	2.470

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

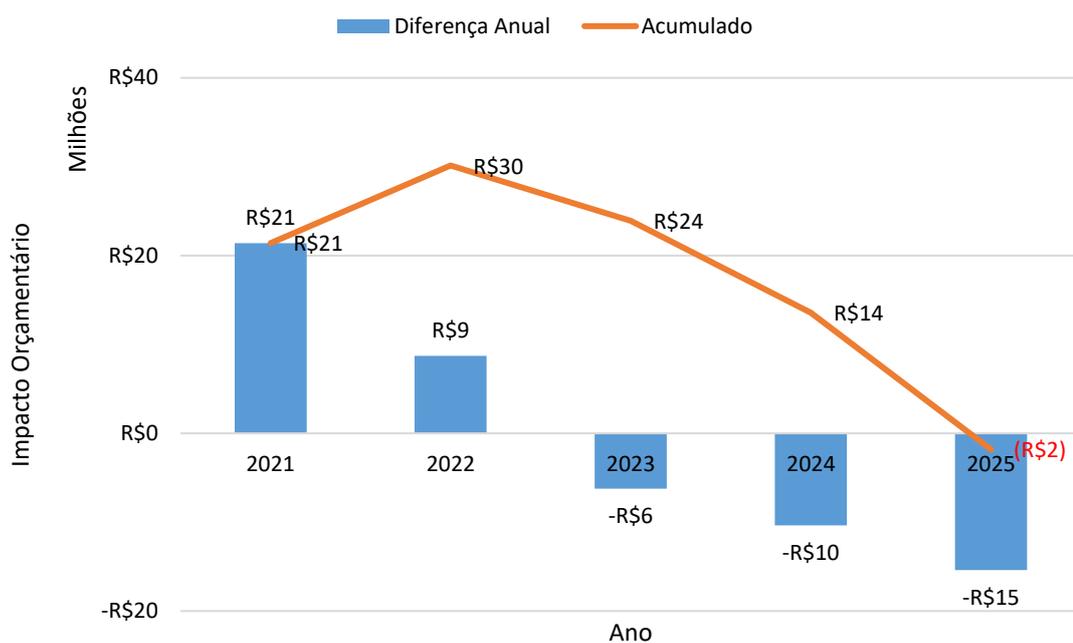
4ª Linha do PCDT	2021	2022	2023	2024	2025
Natalizumabe	R\$32.116.822	R\$31.890.647	R\$31.574.002	R\$31.189.505	R\$30.714.538
Ale. ano 1	R\$37.175.235	R\$3.931.063	R\$4.125.189	R\$4.270.784	R\$4.464.911
Ale. ano 2	R\$0	R\$22.393.671	R\$2.367.999	R\$2.484.937	R\$2.572.641
Ale. ano 3	R\$0	R\$0	R\$6.799.475	R\$719.005	R\$754.511
Ale. ano 4	R\$0	R\$0	R\$0	R\$3.680.636	R\$389.206
Ale. ano 5	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$34.874
Total	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
C. Atual	R\$47.881.205	R\$49.487.046	R\$51.092.887	R\$52.698.728	R\$54.304.569	R\$255.464.437
C. Proposto	R\$69.292.056	R\$58.215.381	R\$44.866.666	R\$42.344.867	R\$38.930.681	R\$253.649.650
Diferença	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 (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)

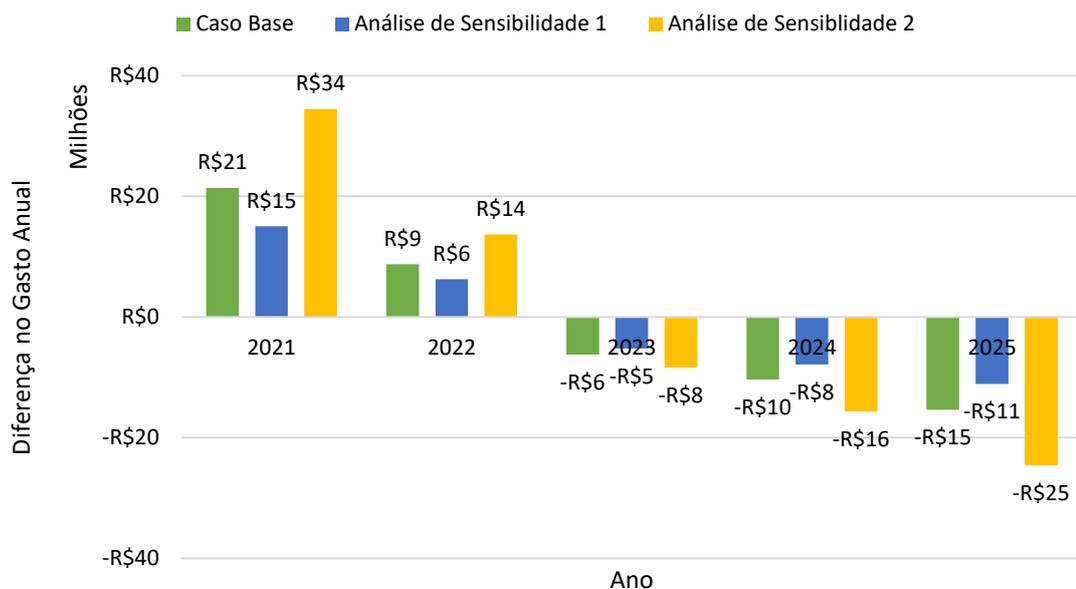
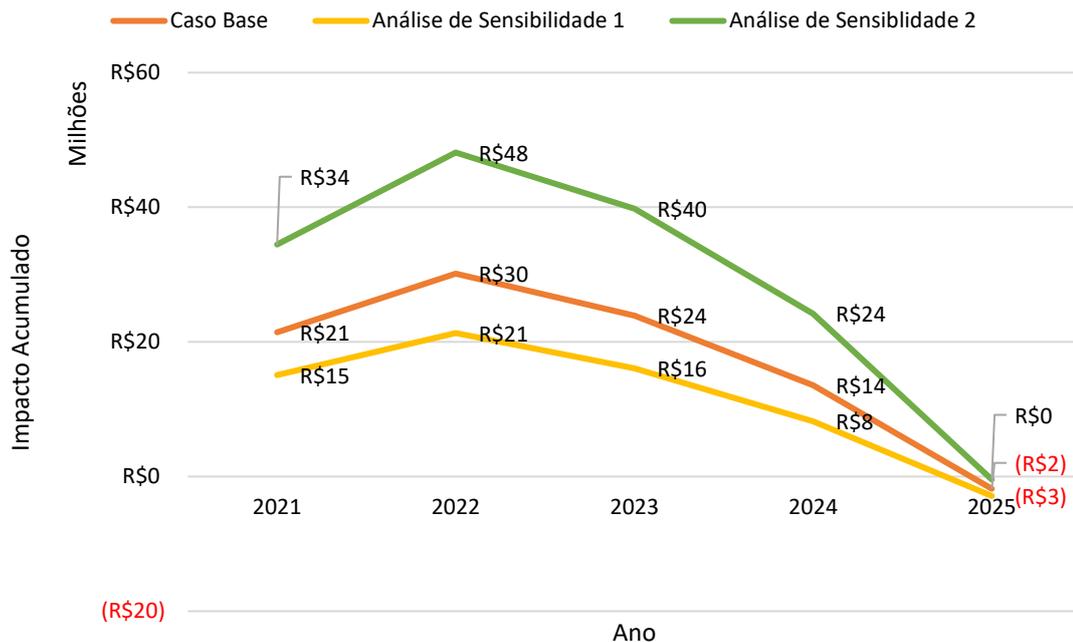


Figura 19 – Análise de sensibilidade do Impacto Orçamentário (Acumulado)



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) – 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 alentuzumabe 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) – 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-](https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146608/rafael.arroyo.improvements.in.quality.of.life.over.5.years.with.alemtuzumab.html?f=p6m3e1031o14014)

[congress.eu/ectrims/2016/32nd/146608/rafael.arroyo.improvements.in.quality.of.life.over.5.years.with.alemtuzumab.html?f=p6m3e1031o14014](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>

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, 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*brorowseby=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>.

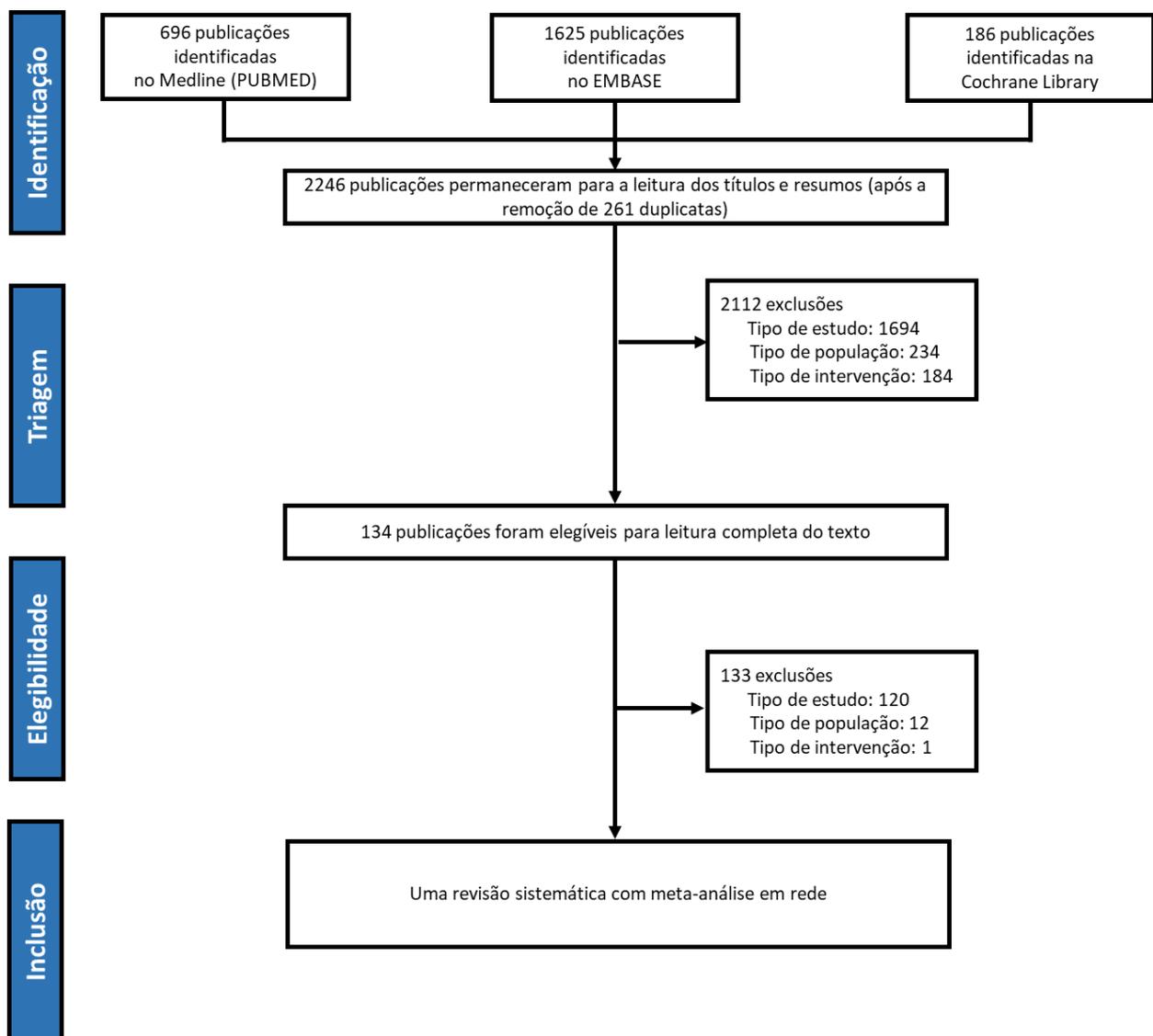
XU X, Chi S, Wang Q, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:322-328. doi:10.1016/j.msard.2018.08.026.

MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – Secretaria-Executiva da Conitec
Quadro 19. Plataforma de buscas e estratégia utilizadas pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Plataforma de dados	Estratégia de Busca Agosto de 2020	Resultados
Pubmed (MEDLINE)	((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR (Multiple Sclerosis[Text Word] OR Sclerosis, Multiple[Text Word] OR Sclerosis, Disseminated[Text Word] OR Disseminated Sclerosis[Text Word] OR MS (Multiple Sclerosis)[Text Word] OR Multiple Sclerosis, Acute Fulminating[Text Word])) OR ((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[Text Word] OR Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting[Text Word] OR Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis[Text Word] OR Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing[Text Word] OR Remitting Relapsing Multiple Sclerosis[Text Word] OR Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis[Text Word] OR Relapsing Remitting Multiple Sclerosis[Text Word] OR Multiple Sclerosis, Acute Relapsing[Text Word] OR Acute Relapsing Multiple Sclerosis[Text Word])) AND (("Alemtuzumab"[Mesh]) OR (Alemtuzumab [Text Word] OR Campath 1H[Text Word] OR Monoclonal Antibody Campath-1H[Text Word] OR Antibody Campath-1H, Monoclonal[Text Word] OR Campath-1H, Monoclonal Antibody[Text Word] OR Monoclonal Antibody Campath 1H[Text Word] OR Campath-1H[Text Word] OR Campath1H[Text Word] OR Campath 1M[Text Word] OR Campath-1M[Text Word] OR MabCambath[Text Word] OR Lemtrada[Text Word] OR Campath 1G[Text Word] OR Campath-1-G[Text Word] OR Campath 1 G[Text Word] OR Campath1G[Text Word] OR Campath-1G[Text Word] OR Campath[Text Word]))	696
EMBASE	#1 ('multiple sclerosis'/exp OR 'ms' OR 'chariot disease' OR 'disseminated sclerosis' OR 'insular sclerosis' OR 'multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, chronic progressive' OR 'multiple sclerosis, relapsing-remitting' OR 'primary progressive multiple sclerosis' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'sclerosis multiplex' OR 'sclerosis, disseminated' OR 'sclerosis, insular' OR 'sclerosis, multiple' OR 'secondary progressive multiple sclerosis') #2 ('alemtuzumab'/exp OR 'cd52 monoclonal antibody' OR 'alemtuzumab' OR 'campath' OR 'campath 1' OR 'campath 1 monoclonal antibody' OR 'campath 1h' OR 'ldp 103' OR 'ldp103' OR 'lemtrada' OR 'mabcampath' OR 'monoclonal antibody cd52' OR 'monoclonal antibody campath 1') 34 #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT (([embase]/lim AND [medline]/lim	1625
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees #2 (Multiple Sclerosis) (Word variations have been searched) #3 (Acute Fulminating) (Word variations have been searched) #4 (MS (Multiple Sclerosis)) (Word variations have been searched) #5 (Sclerosis, Multiple) (Word variations have been searched) #6 (Sclerosis, Disseminated) (Word variations have been searched) #7 (Disseminated Sclerosis) (Word variations have been searched) #8 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees #9 Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting #10 (Acute Relapsing Multiple Sclerosis) (Word variations have been searched) #11 (Multiple Sclerosis, Acute Relapsing) (Word variations have been searched) #12 (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis) (Word variations have been searched) #13 (Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing) (Word variations have been searched) #14 (Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis) (Word variations have been searched) #15 (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) (Word variations have been searched) #16 (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) (Word variations have been searched) #17 (Remitting Relapsing Multiple Sclerosis) (Word variations have been searched) #18 {OR #1-#17} #19 MeSH descriptor: [Alemtuzumab] explode all trees #20 (Alemtuzumab) (Word variations have been searched) #21 (Campath) (Word variations have been searched) #22 (MabCambath) (Word variations have been searched) #23 (Campath 1M) (Word variations have been searched) #24 (Campath-1M) (Word variations have been searched) #25 (Campath 1H) (Word variations have been searched) #26 (Monoclonal Antibody Campath-1H) (Word variations have been searched) #27 (Campath-1H, Monoclonal Antibody) (Word variations have been searched)	186

	#28 (Campath-1H) (Word variations have been searched)	
	#29 (Campath1H) (Word variations have been searched)	
	#30 (Antibody Campath-1H, Monoclonal) (Word variations have been searched)	
	#31 (Monoclonal Antibody Campath 1H) (Word variations have been searched)	
	#32 (Lemtrada) (Word variations have been searched)	
	#33 (Campath 1 G) (Word variations have been searched)	
	#34 (Campath1G) (Word variations have been searched)	
	#35 (Campath 1G) (Word variations have been searched)	
	#36 {OR #19-#35}	
	#37 #18 and #36	
Total		2507

Figura 4. Fluxograma da seleção de estudos incluídos no relatório pela Secretaria-Executiva da Conitec.



Quadro 20. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta de AMSTAR2.

CRITÉRIOS DO AMSTAR 2																
Estudos	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16
Tramacere e col. (23)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Quadro 21. Resumo do julgamento pelo Risk of Bias 2.0.

ESTUDO	DESFECHO	RESULTADOS	OBJETIVO DA ANÁLISE	PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO	DESVIOS DAS INTENÇÕES PRETENDIDAS	DADOS AUSENTES DOS DESFECHOS	MENSURAÇÃO DO DESFECHO	SELEÇÃO DO RESULTADO REPORTADO	VIÉS GERAL
CARE-MS II 2012 (25)	Recaída em 24 meses	0,47	Avaliação por protocolo	Alto risco de viés	Alto risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Algumas preocupações	Alto risco de viés
AFFIRM 2006 (36)	Recaída em 24 meses	0,70	Avaliação por protocolo	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco viés

