

Alentuzumabe no tratamento da
esclerose múltipla remitente recorrente
após falha terapêutica a duas
ou mais terapias

Nº 417

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias

Brasília – DF
(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Ivan Ricardo Zimmermann - DIRETOR SUBSTITUTO DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: FORMAS CLÍNICAS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	10
FIGURA 2: TRATAMENTO PARA EMRR PRECONIZADO NO ATUAL PCDT 2018 E POSICIONAMENTO DO ALENTUZUMABE DE ACORDO COM PROPOSTA DO DEMANDANTE.....	12
FIGURA 3: META-ANÁLISE DAS COMPARAÇÕES DE DMDS COMPARADAS AO PLACEBO NA RECIDIVA EM 12 E 24 MESES.....	27
FIGURA 4: CURVA DE KAPLAN-MEYER DO RISCO DE RECIDIVA DE ALENTUZUMABE VERSUS NATALIZUMABE.....	28
FIGURA 5: TAXA ANUALIZADA DE SURTO EM 5 ANOS - EXTENSÃO CARE-MS II.....	29
FIGURA 6: TAXA ANUALIZADA DE SURTO EM 5 ANOS - COORTE	29
FIGURA 7: META-ANÁLISE DAS DMDS COMPARADAS AO PLACEBO NA PROGRESSÃO DA INCAPACIDADE EM 12 E 24 MESES	31
FIGURA 8: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM MELHORIA DA INCAPACIDADE-CARE-MS II.....	31
FIGURA 9: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM MELHORA, ESTABILIDADE OU PIORA DA ESCALA DE INCAPACIDADE – CARE-MS II-5 ANOS.....	32
FIGURA 10: RISCO DE PROGRESSÃO DA INCAPACIDADE (D) E MELHORIA DA INCAPACIDADE (E) ENTRE NATALIZUMABE E ALENTUZUMABE	33
FIGURA 11: LESÕES EM T2 E G1-GADOLÍNIO E VOLUME CERBRAL IDENTIFICADOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA – CARE-MS II.....	35
FIGURA 12: PROPORÇÃO DE PACIENTES SEM EVIDÊNCIA DE ATIVIDADE DA DOENÇA DURANTE 5 ANOS - EXTENSÃO DE CARE-MS II.....	35
FIGURA 13: NÚMERO DE PACIENTES QUE REALIZARAM TRATAMENTO COM NATALIZUMABE NO PERÍODO ANALISADO E TROCAS SUBSEQUENTES (2012-2016).....	38
FIGURA 14: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY	41
FIGURA 15: MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REALIZADO PELO DEMANDANTE.....	42
FIGURA 16: NÚMERO DE PACIENTES POR LINHA DE TRATAMENTO	43
FIGURA 17: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO ALENTUZUMABE NO SUS	43
FIGURA 18: NOVO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO ALENTUZUMABE NO SUS, ENVIADO NA PÚBLICA Nº 49 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.....	52

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA	15
QUADRO 2: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.....	18
QUADRO 3:: ESTUDOS INCLUÍDOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.	20
QUADRO 4: CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE DE REDE INCLUÍDAS NO RELATÓRIO.....	22
QUADRO 5: RESULTADOS DE ARR DAS META-ANÁLISES DE REDE INCLUÍDAS NO RELATÓRIO .	28
QUADRO 6: RESULTADOS DE SEGURANÇA DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E ALENTUZUMABE OBSERVADOS NO ESTUDO CARE-MS II. REPRODUZIDO A PARTIR DE COLES ET AL, 2012.....	37
QUADRO 7: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	39
QUADRO 8: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO ALENTUZUMABE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	40
QUADRO 9: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE	45
QUADRO 10: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE	61



LISTA DE TABELAS

TABELA 1: ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL DOS PACIENTES EM USO DE ALENTUZUMABE.	14
TABELA 2: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE	16
TABELA 3: CUSTOS DO TRATAMENTO ANUAL	42
TABELA 4: CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 49 DE ACORDO COM A ORIGEM.....	48
TABELA 5: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 49 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.	48
TABELA 6: CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº39 DE ACORDO COM A ORIGEM.....	53
TABELA 7: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº49 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO.	53



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	4
2.	APRESENTAÇÃO	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	9
4.2	Tratamento recomendado.....	11
5.	A TECNOLOGIA.....	13
5.1	Descrição.....	13
5.2	Ficha técnica	13
5.3	Preço proposto para incorporação.....	15
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	16
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	16
6.2	Avaliação crítica da demanda	17
6.3	Evidência Clínica	20
6.3.1	Avaliação da qualidade dos estudos.....	20
6.3.2	Características dos estudos	21
6.3.3	Eficácia e Efetividade	26
6.3.4	Recidiva.....	26
6.3.4.1	Incidência de surtos em 12 meses e 24 meses.....	27
6.3.4.2	Taxa anualizada de surto (ARR)	28
6.3.5	Progressão da incapacidade	30
6.3.6	Outros desfechos.....	34
6.3.7	Tolerabilidade (descontinuação por evento adverso).....	36
6.3.8	Segurança e eventos adversos.....	36
6.4	Informações adicionais.....	38
6.5	Avaliação Econômica	39
6.6	Análise de Impacto Orçamentário.....	41
6.7	Avaliação por outras agências de ATS	44
6.8	Monitoramento do horizonte tecnológico	45
6.9	Implementação.....	46
6.10	Considerações gerais	46
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	47
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	47
8.1	Contribuições técnico-científicas.....	48
8.2	Contribuições sobre experiências ou opinião.....	53
8.3	Avaliação global das contribuições.....	56
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL	56
10.	DECISÃO.....	57
11.	REFERÊNCIAS	58
	ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE.....	61
	ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADO PELO DEMANDANTE	62
	ANEXO III – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NO RELATÓRIO.....	63



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Genzyme do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento alentuzumabe (Lemtrada®) para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias, em comparação com natalizumabe, visando avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alentuzumabe (Lemtrada®)

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente, nos quais apresentaram falha de tratamento a duas ou mais terapias.

Demandante: Genzyme do Brasil Ltda.

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por perda de função motora e sensorial, resultante da inflamação imunomediada, desmielinização e subsequentes danos axonais. Caracteriza-se por episódios de disfunção neurológica que podem entrar em remissão ou progredir e por outras condições clínicas como dor, fadiga, depressão e ansiedade. O quadro clínico da doença geralmente se inicia em adultos jovens entre 18 a 55 anos e o pico do primeiro ataque aos 30 anos, sendo duas a três vezes mais frequente em mulheres. A EM pode ser classificada conforme o fenótipo clínico em: (a) Remitente Recorrente (EMRR); (b) Secundariamente Progressiva (EMSP); e (c) Primariamente Progressiva (EMPP). Para o manejo da doença no Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente, há opções terapêuticas com potencial modificador da EMRR (com aprovação pela Agência Nacional de Vigilância em Saúde [ANVISA]), recomendado pelo Protocolo Clínico de Diretriz Terapêutica (PCDT) vigente: betainterferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe.

Pergunta: Alentuzumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento dos pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente previamente tratados com betainterferona, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fingolimode ou fumarato de dimetila, em comparação com o natalizumabe, de acordo com os desfechos: piora da incapacidade, redução de frequência de surtos e ocorrência de eventos adversos?

Evidências científicas: Baseados em um ensaio clínico randomizado (ECR) fase III, meta-análises de rede e estudos observacionais, os resultados foram favoráveis ao alentuzumabe para progressão da incapacidade e descontinuação por evento adverso (EA), entretanto não houve diferença nos desfechos de recidiva e taxa anualizada de surto (ARR). Já o estudo observacional apresentou um resultado controverso quanto à melhoria da incapacidade, com resultados favorecendo ao natalizumabe. No ranking de probabilidade de ser o tratamento mais eficaz, pelo método SUCRA, alentuzumabe liderou em todas as meta-análises de rede. Em relação ao desfecho de segurança e EAs, alentuzumabe foi bem tolerado, com frequência alta de reações associadas a infusão e infecções.

Avaliação econômica: O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-utilidade do alentuzumabe comparado ao natalizumabe, na perspectiva do SUS. O estudo demonstrou que a razão de custo-utilidade incremental foi entre R\$ 4,38 mil/QALY a R\$ 5,57 mil por QALY ganho.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário realizado pelo demandante mostrou um aporte de recurso de aproximadamente 80,2 milhões de reais no total acumulado em 5 anos. Entretanto, a análise possui limitações quanto à estimativa da população.

Experiência internacional: As agências NICE/Inglaterra, CADTH/Canadá, INFARMED/Portugal, SMC/Escócia e PBAC/Austrália recomendam alentuzumabe para tratamento de EMRR mediante critérios específicos.



Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi localizado um medicamento (ocrelizumabe) no horizonte tecnológico para tratar pacientes com EMRR que tiveram resposta inadequada após duas ou mais terapias.

Recomendação preliminar da Conitec: A CONITEC em sua 70ª reunião ordinária, nos dias 29 e 30 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação, ao SUS, do alentuzumabe para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 49/2018 foi realizada entre os dias 11/10/2018 a 30/10/2018. Foram recebidas 398 contribuições, sendo 39 (10%) pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 359 (90%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das 39 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 35 (90%) discordaram totalmente, dois (5%) discordaram parcialmente e dois (5%) concordaram totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC. Das 359 contribuições sobre experiência ou opinião, doze (3%) e sete (2%) concordaram totalmente e parcialmente com a recomendação preliminar da CONITEC, respectivamente. Do restante, 10 (3%) discordaram parcialmente e 330 (92%) discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC. Após apreciação das contribuições encaminhadas durante a consulta pública, o plenário recomendou a não incorporação, ao SUS, do alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião ordinária, nos dias 05 e 06 de dezembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação, ao SUS, do alentuzumabe para esclerose múltipla remitente recorrente, nos quais os pacientes apresentaram falha de tratamento a duas ou mais terapias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 406/2018 pela não incorporação do medicamento alentuzumabe ao SUS.

Decisão: Não incorporar o alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 87, publicada no DOU nº 247, seção 1, página 54, em 26 de dezembro de 2018.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por perda de função motora e sensorial, resultante de inflamação imunomediada, desmielinização e subsequentes danos axonais. Caracteriza-se por episódios de disfunção neurológica que podem entrar em remissão ou progredir e por outras condições clínicas como dor, fadiga, depressão e ansiedade (1,2).

A EM é considerada uma doença autoimune, entretanto ainda não foram identificados todos os antígenos em que a resposta imune principal da EM está direcionada. Achados de estudos epidemiológicos e estudos familiares de pacientes com EM associam importante efeito de fatores genéticos sobre a susceptibilidade do paciente à doença e, há evidências de que o efeito é decorrente de vários genes (3,4).

O distúrbio é caracterizado por desenvolvimento de áreas focais ou placas de desmielinização, iniciada por processo inflamatório causado ou propagado por uma cascata autoimune envolvendo células T que visam os autoantígenos mielínicos. Há rompimento da barreira hematoencefálica (BHE), inflamação multifocal, desmielinização, remielinização, perda e depleção de oligodendrócitos, gliose reativa e degeneração axonal e neuronal. As lesões ocorrem na substância branca do encéfalo, medula e nervo óptico e podem ser observadas na ressonância magnética (RM) como placas hiperintensas em T2, distribuídas irregularmente no sistema nervoso central (1,2,4,5).

O quadro clínico da doença geralmente se inicia em adultos jovens entre dezoito a 55 anos e o pico do primeiro ataque de 30 anos, sendo duas a três vezes mais frequente em mulheres. Entretanto, pode ocorrer em crianças e pessoas mais velhas. A EM pode apresentar variações em sua apresentação sintomática e na sua evolução clínica. A maioria dos pacientes com EM apresenta uma história típica caracterizada pelo aparecimento de surtos ou ataques agudos (agravamento de sintomas de disfunção neurológica com duração igual ou superior a 24 horas, na ausência de febre)ⁱ, que podem entrar em remissão espontaneamente ou com tratamento à base de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais observados são neurite ótica, parestesia ou parêstesia de membros, descoordenação motora, falta de equilíbrio, mielites, disfunções

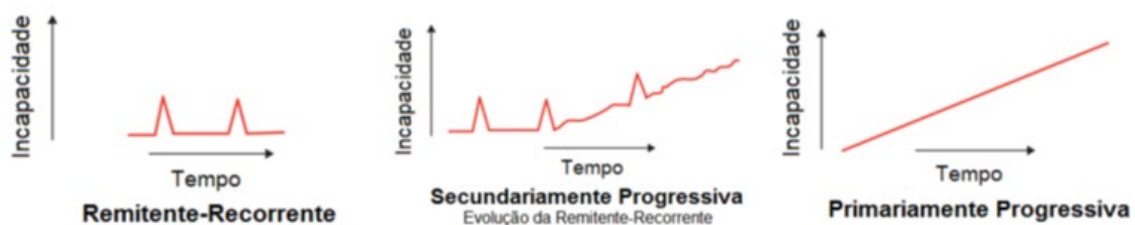
ⁱTodas as alterações neurológicas que ocorrem dentro de um mês pós-surto pertencem ao mesmo evento. Na prática, há dificuldade para classificar as manifestações clínicas pertencem a um mesmo surto.



esfincterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação (4,6–8).

Segundo recente atualização do Comitê Consultivo da Sociedade de Esclerose Múltipla Norte-Americana, a classificação da EM deve ser de acordo com atividade da doença (presença de recidiva clínica e nos achados de imagem) e na progressão da doença, sendo classificada em três formas principais de evolução clínica (Figura 1): (a) Remitente Recorrente (EMRR), que se caracteriza por surtos autolimitados de disfunção neurológica com recuperação completa ou parcial. Geralmente, os surtos têm início agudo que evoluem ao longo de dias ou semanas e, no período entre os surtos, o indivíduo apresenta-se estável. Aproximadamente 85% dos pacientes com EM são inicialmente diagnosticados com EMRR; (b) Secundariamente Progressiva (EMSP), caracterizada como uma evolução natural da forma EMRR. Estima-se que ocorre em 80% dos casos após dez a quinze anos da doença. Os episódios de surtos são reduzidos e ocorre deterioração progressiva da função neurológica e; (c) Primariamente Progressiva (EMPP), que se apresenta com declínio constante na função neurológica no início da doença, sem aparecimentos de surtos. Ocorre usualmente em pacientes entre 50 e 60 anos e representa 10% a 15% de todos os casos de EM (6,7,9).

FIGURA 1: FORMAS CLÍNICAS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA



FONTE: Adaptado de Lublin *et al.* (6) e Hersh & fox (10).

A etiologia da EM ainda não é bem compreendida, mas muitas evidências sugerem que esteja relacionada tanto a fatores genéticos como ambientais. Entre os fatores ambientais, estão os fatores sociais, nutrição, exposição à luz solar, exposição a agentes infecciosos, estresse e tabagismo (8,11).

A taxa de prevalência da EM é variável em todo o mundo, sendo a prevalência média global de 33 casos por 100.000 habitantes. A América Latina é considerada de baixa prevalência, com taxa menor que cinco casos por 100.000 habitantes e mais alta na América do Norte e Europa (140 e 108 por 100.000 habitantes, respectivamente). Recente revisão sistemática de



estudos de prevalência realizados no Brasil estimou taxa média de 8,69 casos por 100.000 habitantes, sendo observada variabilidade considerável entre as regiões do país, com registro de prevalência de 1,36 casos por 100.000 habitantes em Recife, Pernambuco e 27,2 casos por 100.000 habitantes em Santa Maria, Rio Grande do Sul (12,13). A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) estima que existem 35.000 brasileiros vivendo com a doença atualmente (14).

O diagnóstico da EM incluem avaliações clínicas e laboratoriais, evidenciando a necessidade de demonstrar a disseminação de lesões no espaço e no tempo e exclusão de outras doenças.

Atualmente, o diagnóstico é feito com base nos critérios de McDonald revisados e exame de RM do SNC, evidenciando lesões características de desmielinização é altamente recomendado e pode complementar ou até substituir alguns critérios clínicos. Ademais, devem ser realizados exames laboratoriais (exames de anti-HIV e *Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL] e dosagem sérica de vitamina B12) para excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM. O exame do líquido (fluido cérebro-espinhal) pode ser exigido para afastar hipóteses de outras doenças. O Potencial Evocado Visual é recomendado quando houver suspeitas de envolvimento do nervo óptico (7).

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

4.2 Tratamento recomendado

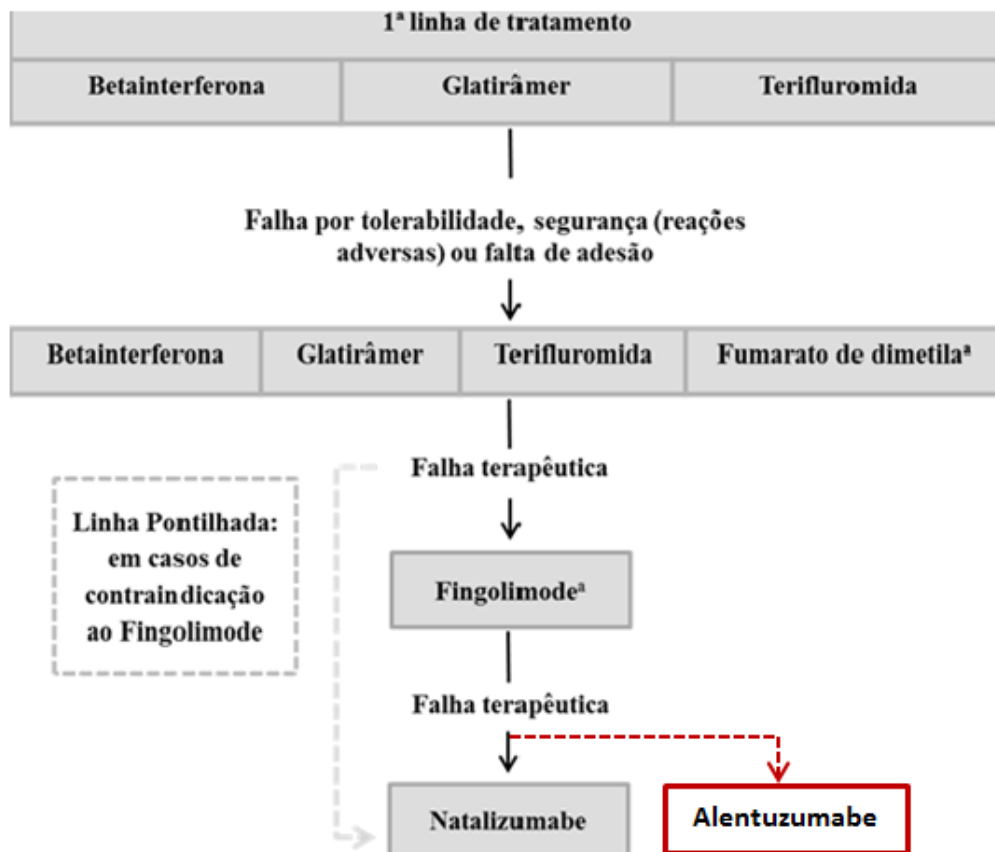
O tratamento para EM tem como objetivos a melhora sintomática, a diminuição da frequência e gravidade das recidivas e a redução do número de internações hospitalares (15). No âmbito do SUS, as ações de atenção às pessoas com esclerose múltipla remitente recorrente e secundariamente progressiva têm sido atualizadas a partir da avaliação de novas evidências e registro sanitário de novas opções terapêuticas para essa indicação. Como necessidades terapêuticas ainda não atendidas, destaca-se a ausência de cura para a EM, assim como de



tratamento que interrompa completamente ou reverta a progressão da doença ou incapacidade do paciente.

Dentre as opções terapêuticas com potencial modificador da EMRR (com aprovação pela ANVISA), recomendado pelo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente, estão: betainterferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe. Outros medicamentos também fazem parte da linha de cuidado, como a metilprednisolona, recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3-5 dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos. A azatioprina pode ser utilizada em casos de pouca adesão às demais opções, sendo menos eficaz e utilizada em monoterapia. A figura 2 abaixo representa o fluxo atual de tratamento preconizado pelo PCDT vigente e o posicionamento do alentuzumabe proposto pelo demandante (16,17).

FIGURA 2: TRATAMENTO PARA EMRR PRECONIZADO NO ATUAL PCDT 2018 E POSICIONAMENTO DO ALENTUZUMABE DE ACORDO COM PROPOSTA DO DEMANDANTE



^a: Falha terapêutica ou resposta subótima à algum medicamento da 1ª linha de tratamento

Fonte: Adaptação do fluxograma atual do PCDT de Esclerose Múltipla, 2018(16)



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Alentuzumabe é um anticorpo monoclonal, que se liga especificamente à glicoproteína celular CD52, um antígeno de superfície celular presente em níveis elevados nos linfócitos T e B, promovendo citólise celular e lise mediada por complemento. A relação entre estas atividades farmacodinâmicas e o mecanismo de ação de alentuzumabe não é completamente conhecida, entretanto sugere-se que seus efeitos imunomoduladores provocariam a depleção e repopulação de linfócitos, levando a mudanças adaptativas na imunidade de forma duradoura (17).

5.2 Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Alentuzumabe

Nome comercial: Lemtrada®

Apresentação: Solução para diluição para infusão de 12 mg de alentuzumabe em frasco-ampola de 1,2 mL.

Detentor do registro: Sanofi Genzyme

Fabricante: Sanofi Genzyme

Indicação aprovada na ANVISA: Alentuzumabe é indicado para 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.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente após falha de tratamento de dois ou mais tratamentos, comparado a natalizumabe.

Posologia e Forma de Administração: O tratamento recomendado é a administração de 12 mg/dia, por infusão intravenosa por dois ciclos de tratamento, sendo o primeiro ciclo durante cinco dias consecutivos (dose total de 60 mg) e o segundo ciclo durante três dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados doze meses depois do primeiro ciclo de tratamento. Ciclos adicionais de tratamento (terceiro ou quarto ciclos) são indicados conforme a necessidade, sendo 12 mg/dia, durante três dias consecutivos (dose total de 36 mg) cada ciclo.

Patente: PI07169299. Validade: 2028.



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

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

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

Os exames laboratoriais de acompanhamento dos pacientes em início e durante o tratamento com alentuzumabe estão descritos na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

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

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



IMPORTANTE: Os pacientes devem ser pré-medicados com corticosteroides imediatamente antes da administração de alentuzumabe durante os três primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento. Tratamento profilático por via oral para infecção por herpes deve ser administrado em todos os pacientes, iniciando no primeiro dia de cada ciclo de tratamento e continuando por, no mínimo, um mês depois do tratamento com alentuzumabe. O uso de anti-histamínicos e/ou antipiréticos antes da administração do alentuzumabe também pode ser considerado.

Eventos adversos:

Reação muito comum (≥ 10%): 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.

Reação comum (≥ 1% e < 10%): trombocitopenia, hipotireoidismo, tireoidite autoimune, dor abdominal, vômito, diarreia, desconforto no peito, dor, herpes oral, herpes-zóster, tontura, insônia, proteinúria, hematúria, dispneia e eritema.

Reações associadas à infusão: cefaleia, erupção cutânea, pirexia, náusea, urticária, prurido, insônia, calafrios, ruborização, fadiga, dispneia, disgeusia, desconforto no peito, erupção cutânea generalizada, taquicardia, bradicardia, dispepsia, vertigem e dor. Reações graves ocorreram em 3% dos pacientes e incluíram casos de dor de cabeça, pirexia, urticária, taquicardia, fibrilação atrial, náusea, desconforto no peito e hipotensão.

Experiências pós-comercialização relatam eventos graves associadas à infusão, mais frequentemente em doses superiores às recomendadas. Observou-se também presença de infecções e infestações, distúrbios do sangue e do sistema linfático e distúrbios cardíacos.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 17% **	Preço praticado em compras públicas***
Frasco-ampola 1,2 mL (10 mg/mL)	R\$ 23.179,57	R\$ 26.671,75	R\$ 26.028,84

*Preço apresentado pelo demandante.

**Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 15/06/2018].

***Média de preço de compras realizadas pelo Ministério da Saúde entre 11/01/2017 e 11/07/2018. Fonte: <http://www.bps.saude.gov.br/>



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Genzyme do Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do alentuzumabe (Lemtrada®), para EMRR após falha terapêutica a dois ou mais tratamentos, comparado ao natalizumabe visando avaliar a sua incorporação no SUS. A figura 2, descrita acima, representa o posicionamento do alentuzumabe proposto pelo demandante.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2

TABELA 2: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE

População	Pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente, previamente tratados com Interferon beta, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fingolimode ou dimetil fumarato.
Intervenção (tecnologia)	Alentuzumabe (Lemtrada®).
Comparação	Natalizumabe
Desfechos (Outcomes)	Taxa anual de surtos, acúmulo sustentado da incapacidade, piora de incapacidade baseado 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.

Pergunta: Alentuzumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento dos pacientes com EMRR previamente tratados com betainterferona, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fingolimode ou fumarato de dimetila, em comparação com o natalizumabe, de acordo com os desfechos: piora da incapacidade, redução de frequência de surtos e ocorrência de eventos adversos?

A pergunta PICO acima, elaborada pelo demandante, teve por objetivo elucidar o algoritmo de tratamento proposto para o alentuzumabe. Entretanto, conforme esclarecido pelo demandante, o objetivo das buscas de evidências foi avaliar se o alentuzumabe é mais eficaz e tão seguro quanto às alternativas disponíveis no SUS.

Com base na pergunta PICO e no objetivo proposto, a busca na literatura, conduzida em 21 de março de 2018, foi realizada nas bases, The Cochrane Library, Pubmed, Literatura Latino-



Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo I). O demandante relata que selecionou dezesseis publicações sendo três (3) revisões sistemáticas, cinco (5) estudos abertos ou extensão e oito (8) estudos referentes aos estudos clínicos randomizados CARE-MS I, CARE-MS II E CAMMS223 (Fluxograma de seleção - Anexo II), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: ensaios clínicos randomizados (ECRs) e suas extensões abertas de longo prazo e revisões sistemáticas de estudos clínicos com ou sem meta-análise, com um braço composto por alentuzumabe 12 mg e um composto por qualquer comparador anteriormente descrito ou placebo, apresentando os desfechos especificados na PICO. Não foram utilizados limites para desfechos na estratégia de busca.

6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva (SE) da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequados a pergunta PICO e estratégia de busca. Os estudos incluídos pelo demandante não foram avaliados sistematicamente quanto ao risco de viés.

Quanto aos critérios de elegibilidade dos estudos, a SE da CONITEC considerou que não estão adequados em relação à pergunta PICO. Assim, foram considerados os seguintes critérios de elegibilidade dos estudos para compor este relatório: ECRs e suas extensões abertas de longo prazo, revisões sistemáticas de estudos clínicos com ou sem meta-análise e estudos observacionais que avaliaram a eficácia e segurança do alentuzumabe 12 mg em pacientes com EMRR que fizeram uso prévio de betainterferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fingolimode ou dimetil fumarato comparado ao natalizumabe. Na falta de estudos que comparem diretamente alentuzumabe e natalizumabe, foi considerado como evidência, estudos de comparação indireta ou meta-análise de rede.

Com o objetivo de validar a busca realizada pelo demandante e localizar evidências adicionais sobre o tema publicadas, a mesma estratégia de busca foi realizada em 09/08/2018 e não foi encontrado nenhum estudo adicional que contemplassem os critérios de elegibilidade. Adicionalmente, a SE da CONITEC realizou nova busca na base de dados Pubmed com a seguinte estratégia:

```
(((alemtuzumab) OR "Alemtuzumab"[Mesh])) AND ((natalizumab) OR "Natalizumab"[Mesh])) AND ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis)
```



Não foi apresentada uma relação clara dos estudos incluídos na revisão realizada pelo demandante. Somente pôde-se depreender de quais estudos se tratavam, à medida que os estudos foram comentados ao longo do documento e as referências citadas. Deste modo foram encontradas algumas inconsistências quanto ao fluxo de seleção dos estudos (Anexo II) e os estudos apresentados totalizaram dezessete artigos, sendo cinco revisões sistemáticas (18–22), três ECRs (23–25), quatro análises post-hoc dos ECRs (26–29), quatro estudos de extensão de ECRs (30–33) e um estudo observacional (34).

Dos estudos apresentados pelo demandante, a SE da CONITEC considerou na análise três revisões com meta-análise de rede, o ECR fase III CARE-MS II e sua análise post-hoc, um estudo de extensão do CARE-MS II e um estudo observacional, conforme pode ser observado no quadro 2.

Na nova busca realizada pela SE da CONITEC, foram recuperados 64 artigos e cinco foram selecionados, de acordo com a pergunta PICO e critérios de elegibilidade, para compor o presente relatório. Três destes já haviam sido previamente incluídos pelo demandante, portanto foram incluídos dois estudos adicionais aos já apresentados pela empresa. O quadro 3 apresenta os dois estudos adicionais incluídos (uma revisão sistemática com meta-análise em rede e um estudo de coorte).

O demandante apresentou evidências adicionais não incluídas na revisão, e que também não foram consideradas no presente relatório por se tratar de resumos de congresso. Por fim, a empresa apresentou no dossiê, análise realizada no banco de dados do DATASUS no período de 2012 a 2016 com o objetivo de evidenciar necessidades não atendidas no tratamento da esclerose múltipla e analisar trocas entre os medicamentos após a última opção terapêutica disponível atualmente.

QUADRO 2: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.

ESTUDOS		TÍTULO	INCLUSÃO NO RELATÓRIO
1	Willis MD; Robertson NP, 2016 (18)	Alemtuzumab for Multiple Sclerosis	Não. Trata-se de uma revisão narrativa
2	Tramacere <i>et al</i> , 2015 (19)	Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis	Sim. Network meta-análise que contempla a pergunta PICO e critérios de elegibilidade.
3	Fogarty <i>et al</i> , 2016 (21)	Comparative efficacy of disease modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis	Sim. Network meta-análise que contempla a pergunta PICO e critérios de elegibilidade. Entretanto, não apresentou resultados contra os tratamentos ativos, apenas contra placebo. Foi



ESTUDOS		TÍTULO	INCLUSÃO NO RELATÓRIO
			incluído como análise complementar.
4	Zintzaras <i>et al</i> , 2012 (20)	Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis	Não. Revisão sistemática desatualizada. Novos ensaios clínicos com alemtuzumabe foram publicados posteriormente.
5	The Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2017 (22)	Disease-Modifying Therapies for Relapsing Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value	Sim. Network meta-análise que contempla a pergunta PICO e critérios de elegibilidade.
6	Coles, J.A <i>et al</i> , 2012 (CARE-MS I) (23)	Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial	Não. ECR que incluiu pacientes não tratados previamente.
7	Arnold, D. <i>et al</i> , 2012 (26)	Effect of Alemtuzumab vs. Rebif® on Brain MRI Measurements: Results of CARE-MS I, a Phase 3 Study	Não. Análise do ECR CARE-MS I
8	Coles, J.A <i>et al</i> , 2012 (CARE-MS II) (24)	Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial.	Sim. Apesar de não contemplar o natalizumabe como comparador direto, é o principal ECR fase III que avaliou o uso de alemtuzumabe em pacientes previamente tratados com outros DMTs
9	Giovannoni, G. <i>et al</i> , 2016 (27)	Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients.	Sim. Análise do estudo CARE-MS II
10	Coles, A.J <i>et al</i> , 2008 (CAMMS223) (25)	Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis.	Não. ECR fase II que incluíram pacientes não tratados previamente.
11	Cuker, A. <i>et al</i> , 2011 (28)	A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.	Não. Análise do estudo CAMMS223
12	Coles, A.J <i>et al</i> , 2011 (29)	Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes	Não. Análise do estudo CAMMS223
13	Coles, A.J <i>et al</i> , 2012 (30)	Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial	Não. Estudo de extensão do ECR CAMMS223
14	Tuohy, O. <i>et al</i> , 2014 (31)	Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy	Não. Estudo de extensão que não contempla a pergunta PICO e critérios de elegibilidade
15	Havrdova, E. <i>et al</i> , 2017 (32)	Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy	Não. Estudo de extensão do ECR CARE-MS I
16	Coles, A.J <i>et al</i> , 2017 (33)	Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings	Sim. Estudo de extensão do ECR CARE-MS II
17	Kalincik, T. <i>et al</i> , 2017 (34)	Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study.	Sim. Estudo observacional que avalia o uso do alemtuzumabe comparado ao natalizumabe e outros tratamentos.



QUADRO 3: ESTUDOS INCLUÍDOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

ESTUDOS	TÍTULO
Lucchetta et al, 2018 (35)	Disease-Modifying Therapies for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis
Wang et al, 2018 (36)	Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients

6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Avaliação da qualidade dos estudos

Foram avaliados nesse relatório nove estudos, sendo quatro revisões sistemáticas com meta-análise de rede (19,21,22,35), dois estudos observacionais (34,36), um ensaio clínico randomizado fase 3 CARE-MS II, um estudo de extensão do ECR CARE-MS II e uma análise post-hoc do ECR CARE-MS II (24,27,33)

Considerando que o ECR CARE-MS II foi incluído em todas as revisões sistemáticas contempladas nesse relatório e que foi sistematicamente avaliada quanto ao risco de viés e qualidade da evidência, apreciamos a avaliação realizada por esses estudos. De acordo com a revisão Cochrane de Tramacere *et al*, 2015 (19), foram considerados alto risco de viés os domínios: viés de performance (cegamento dos participantes e pesquisadores), viés de atrito (desfechos incompletos) e outros riscos de viés (estudo financiado pela empresa fabricante do produto e tamanho da amostra em desacordo com o estimado no protocolo da pesquisa). O domínio de viés de detecção (cegamento dos avaliadores do desfecho) foi considerado incerto.

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, utilizou-se a ferramenta AMSTAR (37). A avaliação da qualidade da evidência dos desfechos foi realizada pela revisão Cochrane de Tramacere *et al*, 2015 (19) pela ferramenta GRADE e conforme proposto por Salanti *et al*, 2014 (38) para estudos de meta-análise de rede. Portanto, para o presente relatório, consideramos os resultados apresentados por Tramacere *et al*, 2015 (19).

A revisão sistemática de Tramacere *et al*, 2015 (19) obteve pontuação máxima de dezesseis pontos dos domínios avaliados e Lucchetta *et al*, 2018 (35) obtiveram quinze pontos, sendo considerado de alta qualidade metodológica. A revisão de Fogarty *et al*, 2016 (21) obteve dez pontos, sendo classificado de moderada qualidade metodológica. Por último, o estudo ICER, 2017 (22) foi considerado de baixa qualidade. Os principais domínios que levaram ao rebaixamento da pontuação foi a não avaliação do risco de viés de publicação e não foi reportado as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão (Anexo III).



Em relação à avaliação da qualidade das evidências de eficácia do alentuzumabe, os autores do estudo Tramacere *et al*, 2015 classificaram como qualidade moderada os desfechos de recidiva em doze e 24 meses, considerando sigilo de alocação incerto e ausência de mascaramento dos pacientes e avaliadores dos desfechos. Para o desfecho progressão da incapacidade em 24 meses, a qualidade foi considerada baixa, pois, além das limitações acima mencionadas, a avaliação da progressão foi conduzida por desfecho substituto (escala de incapacidade).

6.3.2 Características dos estudos

Revisões sistemáticas e meta-análise de rede

As revisões sistemáticas com meta-análise de rede incluídas neste relatório foram produzidas a partir de ampla busca na literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de todos os tratamentos disponíveis para EMRR por meio de meta-análise de rede. Para fins de análise deste relatório, serão reportados apenas os resultados do alentuzumabe e natalizumabe, de acordo com a proposta do demandante. O quadro 4 abaixo, reporta as principais características das revisões e resultados encontrados.

Conforme pode ser observado no quadro, todas as meta-análise de rede apresentaram critérios semelhantes quanto à população alvo, intervenções comparadas e desfechos avaliados. As diferenças observadas entre os estudos foram principalmente na condução da avaliação, número de intervenções incluídas, método de análise e abordagens diferentes quanto à análise de sensibilidade.

Limitações:

O caso base de análise das intervenções estudadas foram realizadas para todos os perfis de participantes disponíveis, independente da gravidade da doença, grau de atividade e tratamento prévio com outros medicamentos para EMRR. Apesar de alguns estudos apresentarem análise de sensibilidade avaliando o efeito do tratamento em pacientes já falhados à outras Drogas Modificadoras de Doença (DMDs), o único estudo que incluiu 100% da população com experiência prévia à outras DMDs foi CARE-MS II. O ECR AFFIRM *investigators*, que avaliou natalizumabe, não apresentou essa informação.



QUADRO 4: CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE DE REDE INCLUÍDAS NO RELATÓRIO.

Estudo/estudos incluídos/origem	População	Método utilizado	Desfechos	Resultado
Tramacere et al, 2015 (19) 39 ECR 15 tratamentos Itália	Pacientes ≥ 18 anos com EMRR independente da gravidade da doença, duração da doença, grau de atividade e tratamento anterior (pacientes virgens de tratamento ou já falhados)	Efeitos randômicos em perspectiva frequentista	Recidiva 12 meses	Alentuzumabe RR=0,40 (ICr95% 0,31-0,51); SUCRA=97% Natalizumabe RR=0,56 (ICr95% 0,43-0,73); SUCRA=85% Alentuzumabe X Natalizumabe RR=0,71 (ICr95% 0,50-1,02)
			Recidiva 24 meses	Alentuzumabe RR=0,46 (ICr95% 0,38-0,55); SUCRA=96% Natalizumabe RR=0,56 (ICr95% 0,47-0,66); SUCRA=88% Alentuzumabe X Natalizumabe RR=0,83 (ICr95% 0,64-1,07) Análise de subgrupo para pacientes que tiveram tratamento prévio com DMDS: Alentuzumabe RR=0,47 (ICr95% 0,27-0,79) Natalizumabe RR=0,70 (ICr95% 0,56-0,88)
			Progressão da incapacidade 24 meses	Alentuzumabe RR=0,35 (ICr95% 0,26-0,48); SUCRA=94% Natalizumabe RR=0,64 (ICr95% 0,49-0,85); SUCRA=74% Alentuzumabe X Natalizumabe RR=0,55 (ICr95% 0,36-0,84)
			Tolerabilidade 24 meses (descontinuação do tratamento por EA)	Alentuzumabe RR=0,72 (ICr95% 0,32-1,61) Natalizumabe RR=1,53 (ICr95% 0,93-2,53) Alentuzumabe X Natalizumabe RR=0,47 (ICr95% 0,18-1,21)
Fogarty et al, 2016 (21) 28 ECR 11 tratamentos Irlanda	Pacientes adultos com EMRR* *Os critérios de inclusão completos estão disponíveis em material suplementar. Entretanto, não conseguimos acesso.	Efeitos fixos em perspectiva bayesiana	Taxa anualizada de surto	Alentuzumabe RR=0,31 (ICr95% 0,26-0,36); SUCRA=97% Natalizumabe RR=0,31 (ICr95% 0,27-0,36); SUCRA=95%
			Progressão da incapacidade 3 meses	Alentuzumabe HR=0,32 (ICr95% 0,17-0,59); SUCRA=99% Natalizumabe HR=0,55 (ICr95% 0,42-0,72); SUCRA=83%
			Progressão da incapacidade 6 meses	Alentuzumabe HR=0,41 (ICr95% 0,27-0,63); SUCRA=83% Natalizumabe HR=0,46 (ICr95% 0,33-0,63); SUCRA=77%



Estudo/estudos incluídos/origem	População	Método utilizado	Desfechos	Resultado
ICER, 2017 (22) 33 ECR 15 tratamentos EUA	Pacientes adultos com EMRR	Efeitos randômicos em perspectiva bayesiana	Taxa anualizada de surto	Alentuzumabe RR=0,28 (ICr95% 0,22-0,35) Natalizumabe RR=0,31 (ICr95% 0,25-0,40) Alentuzumabe X Natalizumabe RR=0,92 (ICr95% 0,63-1,23) Análise de subgrupo para pacientes que tiveram tratamento prévio com DMDs: Alentuzumabe RR=0,32 (ICr95% 0,24-0,42) Natalizumabe RR=0,31 (ICr95% 0,26-0,39)
			Progressão da incapacidade 6 meses	Alentuzumabe HR=0,42 (ICr95% 0,25-0,68) Natalizumabe HR=0,56 (ICr95% 0,37-0,84) Alentuzumabe X Natalizumabe HR=0,76 (ICr95% 0,39-1,43) Análise de subgrupo para pacientes que tiveram tratamento prévio com DMDs: Alentuzumabe HR=0,46 (ICr95% 0,26-0,83) Natalizumabe HR=0,56 (ICr95% 0,37-0,81)
Lucchetta et al, 2018 (35) 49 artigos equivalente a 40 ECR Para a meta-análise: 37 ECR 15 tratamentos Brasil	Pacientes adultos com EMRR	Efeitos fixos e randômicos em perspectiva bayesiana	Taxa anualizada de surto	Alentuzumabe** RR=0,45 (ICr95% 0,40-0,52); SUCRA=96% Natalizumabe** HR=0,46 (ICr95% 0,38-0,60) SUCRA=96% Alentuzumabe X Natalizumabe HR=0,99 (ICr95% 0,78-1,30)
			Progressão da incapacidade 3 meses	Alentuzumabe** SUCRA=94% Natalizumabe** SUCRA=NI Alentuzumabe X Natalizumabe HR=0,58 (ICr95% 0,23-1,40)
			Progressão da incapacidade 6 meses	Alentuzumabe SUCRA=82% Natalizumabe SUCRA=87% Alentuzumabe X Natalizumabe HR=1,00 (ICr95% 0,58-1,90)
			Descontinuação por eventos adversos em 2 anos	Alentuzumabe RR=0,37 (ICr95% 0,17-0,81); SUCRA=85% Natalizumabe HR=0,80 (ICr95% 0,18-2,60) SUCRA=40% Alentuzumabe X Natalizumabe HR=0,47 (ICr95% 0,11-2,50)



Estudo CARE-MS II (24)

Trata-se de um ECR, multicêntrico (23 países), duração de 24 meses que avaliou a eficácia e segurança do alentuzumabe (12mg e 24mg) comparado à betainterferona 1-a (IFNB 1-a) subcutânea (SC) (Rebif®) (até 44mcg, três vezes por semana) em pacientes adultos com EMRR. Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado (critério diagnóstico de McDonald, versão 2005) há no máximo dez anos e que tenham apresentado pelo menos um surto durante utilização de betainterferona ou glatirâmer depois de pelo menos seis meses de tratamento; pontuação até 5,0 no EDSS (incapacidade moderada); e presença de lesões identificadas em RM de acordo com protocolo pré-definido. Os critérios de exclusão abrangeram: formas progressivas de EM, uso prévio de medicamento citotóxico, tratamento nos últimos seis meses com natalizumabe, metotrexato, azatioprina ou ciclosporina, e histórico de autoimunidade clinicamente significativa além da EM.

Os pacientes não foram mascarados quanto ao recebimento do tratamento alocado e os avaliadores dos desfechos de progressão da incapacidade e confirmação dos surtos foram mascarados para o tratamento. As avaliações de incapacidade pelo EDSS poderiam ser conduzidas por avaliador não mascarado. Ambos os grupos receberam metilprednisolona intravenosa 1g/dia por três dias consecutivos no mês zero e mês doze. Anti-histamínicos e antipiréticos também foram permitidos.

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

Foram randomizados 840 pacientes nos grupos alentuzumabe 12mg, alentuzumabe 24 mg e IFNB 1-a. No entanto, o recrutamento de pacientes no braço alentuzumabe 24 mg foi



descontinuado. Assim, dos pacientes originalmente randomizados, 798 receberam o tratamento ao qual foi alocado e apenas 715 completaram o estudo (15% de perda de seguimento): 231 randomizados para IFNB 1a, 158 completaram (32% de perda); 436 randomizados para alentuzumabe 12 mg, 399 completaram (8,5% de perda); e 173 randomizados para alentuzumabe 24 mg, 158 completaram (8,7% de perda). Foram excluídos da análise os pacientes que, apesar de randomizados, não chegaram a receber nenhuma intervenção.

O perfil dos pacientes que receberam alguma intervenção foi: idade média de 35 anos, dois terços de mulheres, brancas, com média na pontuação pelo EDSS de 2,7 pontos, sendo 65% com incapacidade leve (EDSS menor que três), com tempo de tratamento prévio com medicamento para EM variando de quatro a 131 meses. As características iniciais não diferiram entre os grupos. Entretanto, cabe destacar que todos os pacientes que receberam IFNB 1a já eram falhados com uma ou mais betainterferona previamente. Menos de 5% dos pacientes incluídos já haviam recebido tratamento com natalizumabe.

Giovannoni, G. et al, 2016 (27) realizou análise post-hoc do estudo CARE-MS II com o objetivo de avaliar os desfechos relacionados à melhoria de incapacidade e serão detalhados ao longo do texto.

Por fim, o estudo de extensão de **Coles, A.J et al, 2017** (33), que acompanhou os pacientes do estudo egressos do ECR CARE-MS II por período de mais três anos, totalizando cinco anos de acompanhamento. O objetivo foi avaliar a sustentabilidade do alentuzumabe quanto à eficácia e segurança. Ao final do quinto ano de acompanhamento, 90,8% dos pacientes continuaram no estudo, sendo que 30,1% dos pacientes necessitaram de um ciclo adicional de retratamento com alentuzumabe, 10,4% de dois ciclos e 1,6% três ciclos. As razões de retratamento foram surtos (61%), lesões ativas na ressonância (16,1%) e 22,9% por surtos e lesões ativas. Além disso, 7,6% (30 pacientes) receberam outro tratamento com DMDS.

Estudos observacionais

Kalincik, T. et al, 2017 (34) realizaram um estudo de coorte com o objetivo de avaliar a efetividade do alentuzumabe comparado ao IFNB 1-a a fim de confirmar os resultados alcançados nos ensaios clínicos. Os autores objetivaram também avaliar a efetividade do alentuzumabe comparado ao natalizumabe ou fingolimode em mais de cinco anos de tratamento. O estudo consistiu na análise do MSBase, uma coorte internacional que contém dados multicêntrico (71 centros) em 21 diferentes países.



Foram incluídos no estudo, pacientes com EMRR com idade inferior a 65 anos, escala EDSS inferior a 6,5 pontos e menos de dez anos do primeiro sintoma relacionada à EM. De acordo com os critérios definidos, a coorte consistiu em 189 pacientes no grupo alentuzumabe, 2155 que receberam IFNB 1-a, 828 fingolimode e 1160 receberam natalizumabe. Os grupos foram pareados por escore de propensão, utilizando variáveis clínicas e demográficas. Após pareamento, foram avaliados 138 pacientes no grupo alentuzumabe e 223 no grupo natalizumabe. As características de *baseline* foram semelhantes em ambos os grupos. Ressalta-se que 64% dos pacientes no grupo alentuzumabe e 55% no grupo natalizumabe não tiveram tratamento prévio com outras DMDs e escore EDSS médio de três pontos (2 a 4,5).

Wang et al, 2018 (36) é um estudo observacional que objetivou avaliar a efetividade do alentuzumabe e do natalizumabe em pacientes com diferentes estágios de EM, incluindo também, pacientes com EMRR. Para isso, foram avaliados 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.

No grupo EMRR foram incluídos 344 pacientes, divididos igualmente entre os grupos alentuzumabe e natalizumabe com escore EDSS médio de 4,15 pontos, duração média de doença de 34 meses e maioria com idade superior a 40 anos.

Os resultados dos estudos serão discutidos separadamente por desfecho avaliado.

6.3.3 Eficácia e Efetividade

Foram avaliados como desfechos de eficácia: surto (recidivas), progressão da incapacidade, tolerabilidade (descontinuação por EA) e EAs. Também foram considerados na análise outros desfechos como lesões ativas em imagens e qualidade de vida, se houver.

6.3.4 Recidiva

O desfecho de recidiva ou surto é caracterizado pelo aparecimento ou piora de sinais e sintomas de disfunção neurológica com duração mínima de 24 horas, sem febre e outras doenças agudas e separada no tempo por 30 dias ou mais que pode resolver parcialmente ou completamente. Alguns ensaios clínicos utilizaram critérios mais rigorosos com prazo mínimo de 48 horas.



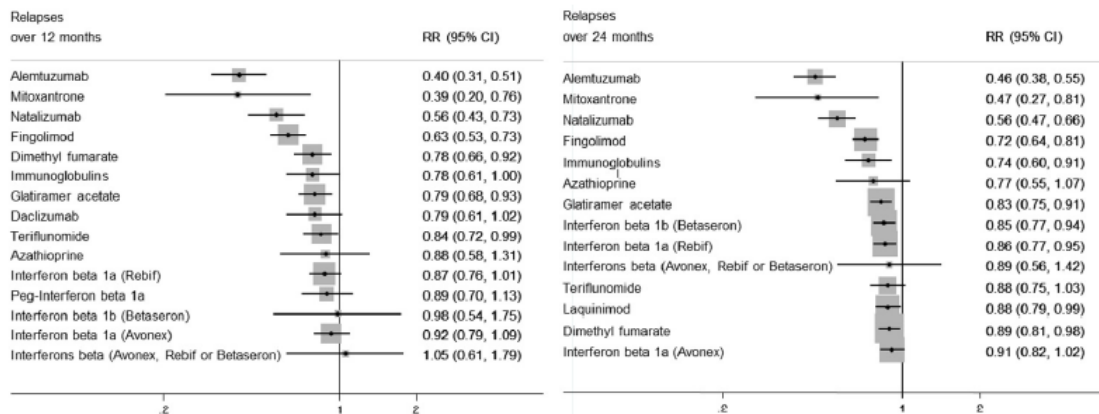
Esse desfecho foi avaliado de diferentes formas entre os estudos e serão reportados a seguir:

6.3.4.1 Incidência de surtos em 12 meses e 24 meses

Essa medida avaliou a proporção de pacientes que apresentaram recidiva no período de acompanhamento em doze meses e em 24 meses.

Na meta-análise de rede de **Tramacere et al, 2015**, observa-se que alentuzumabe e natalizumabe apresentam melhor desempenho em evitar recidivas em doze meses e 24 meses comparado à placebo conforme demonstrado na figura 3 e resultados descritos no quadro 4. Entre todas as terapias avaliadas, alentuzumabe e natalizumabe apresentaram probabilidade de 97% e 85% respectivamente de ser a terapia mais eficaz para recidiva em doze meses e 96% e 88% respectivamente para recidiva em 24 meses. Comparado ao natalizumabe, alentuzumabe não apresentou diferença (RR=0,71 (ICr95% 0,50-1,02) para doze meses e RR=0,83 (ICr95% 0,64-1,07) para 24 meses). Em análise de subgrupo para pacientes que tiveram tratamento prévio com DMDs, os resultados foram semelhantes.

FIGURA 3: META-ANÁLISE DAS COMPARAÇÕES DE DMDs COMPARADAS AO PLACEBO NA RECIDIVA EM 12 E 24 MESES



Fonte: Tramacere *et al*, 2015 (19)

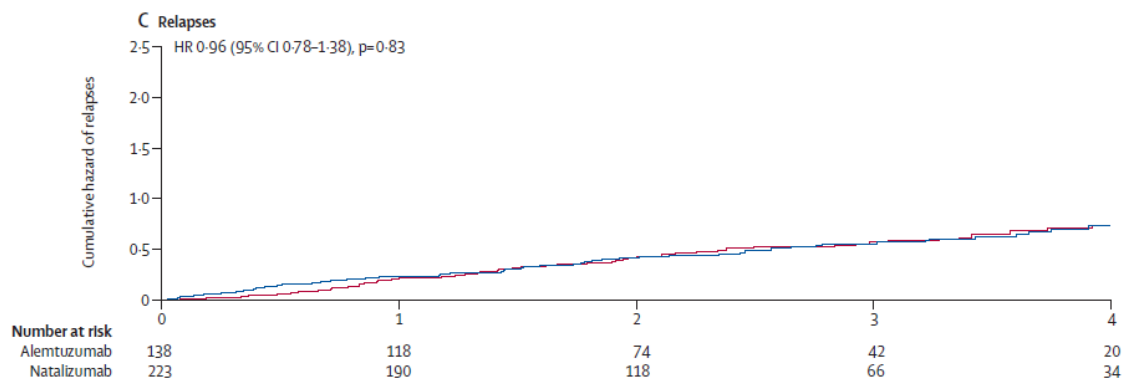
O **ECR CARE-MS II** demonstrou que após 24 meses, os pacientes do grupo alentuzumabe apresentaram risco 50% menor de apresentar surto comparado com IFNB 1-a (RR=0,51 IC95% 0,39-0,65). Em termos numéricos, 35% (147, total= 426) dos pacientes do grupo alentuzumabe apresentaram surto em dois anos.

No estudo de coorte de **Kalincik, T. et al, 2017** (34), não foi observada diferença entre alentuzumabe e natalizumabe no risco de recidivas (HR= 0,96 IC95% 0,88-1,36) (Figura 4). Em dois anos, a probabilidade de permanecer livre de recidiva foi de 81% e 72% para alentuzumabe



e natalizumabe, respectivamente. Em quatro anos, a probabilidade cai para 78% e 70%, respectivamente.

FIGURA 4: CURVA DE KAPLAN-MEYER DO RISCO DE RECIDIVA DE ALENTUZUMABE VERSUS NATALIZUMABE



Fonte: Kalincik, T. et al, 2017 (34)

6.3.4.2 Taxa anualizada de surto (ARR)

A medida ARR representa a razão entre a contagem de surtos observados e o número de pessoas-ano acompanhadas no estudo.

Com exceção da meta-análise de Tramacere et al, 2015, todas as demais meta-análises de rede trouxeram a medida de ARR como desfecho de eficácia e os principais resultados estão apresentados no quadro 5 abaixo:

QUADRO 5: RESULTADOS DE ARR DAS META-ANÁLISES DE REDE INCLUÍDAS NO RELATÓRIO

Estudo	Alentuzumabe	Natalizumabe	Alentuzumabe x Natalizumabe
Fogarty et al, 2016 (21)	RR=0,31 (ICr95% 0,26-0,36); SUCRA=97%	RR=0,31 (ICr95% 0,27-0,36); SUCRA=97%	NI
ICER, 2017 (22)	RR=0,28 (ICr95% 0,22-0,35)	RR=0,31 (ICr95% 0,25-0,40)	HR=0,92 (ICr95% 0,63-1,23)
Lucchetta et al, 2018 (35) * O comparador usado na meta-análise pareada foi INFB e não placebo como nos demais estudos	RR=0,45 (ICr95% 0,40-0,52); SUCRA=96%	HR=0,46 (ICr95% 0,38-0,60) SUCRA=96%	HR=0,99 (ICr95% 0,78-1,30)

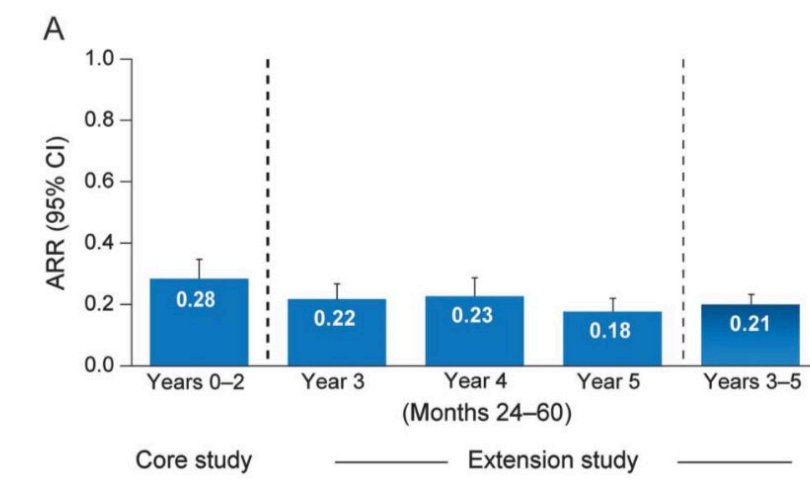
Conforme pode ser observado, ambos os tratamentos apresentaram magnitude de redução da ARR que variou de 54% a 72% em comparação ao placebo ou INFB 1-a. Não foi observada diferença entre alentuzumabe e natalizumabe. No ranking de probabilidade de



efetividade (SUCRA) ambos foram os mais efetivos dentro do rol das terapias avaliadas nos estudos.

No estudo CARE-MS, a ARR em dois anos no grupo alentuzumabe foi de 0,26 (IC95% 0,21 – 0,33) e no estudo de extensão CARE-MS II, a ARR permaneceu baixa ao longo dos 3 a 5 anos de acompanhamento. Os resultados demonstraram que há uma diferença estatisticamente significativa entre 5º ano e os anos 0-2 (Figura 5).

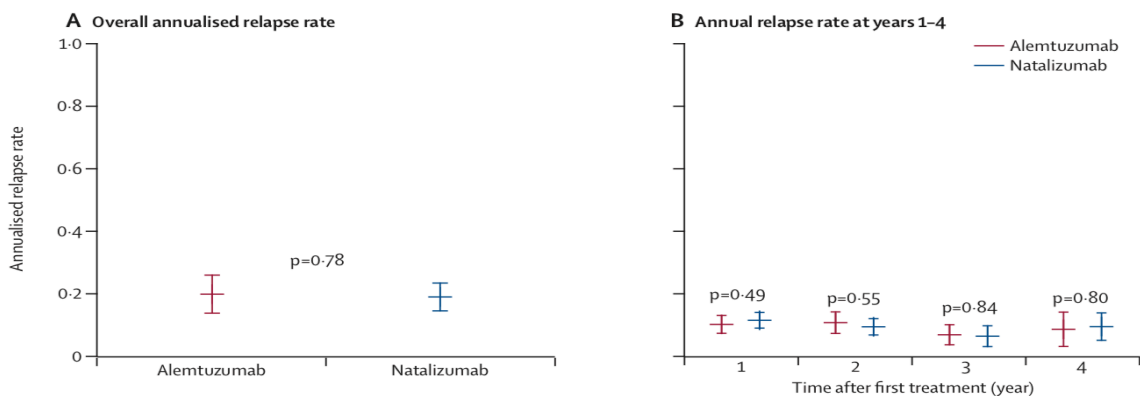
FIGURA 5: TAXA ANUALIZADA DE SURTO EM 5 ANOS - EXTENSÃO CARE-MS II



Fonte: Coles, A.J et al, 2017 (33)

Já no estudo de coorte de Kalincik, T. et al, 2017 (34), não foram observadas diferenças nas taxas anualizadas de surto entre alentuzumabe e natalizumabe (Figura 6).

FIGURA 6: TAXA ANUALIZADA DE SURTO EM 5 ANOS - COORTE



Fonte: Kalincik, T. et al, 2017 (34)



Limitações

Os resultados evidenciaram efeito importante do alentuzumabe e natalizumabe na prevenção de surtos e alentuzumabe apresentou melhor resultado no ranking de probabilidade de escolha como melhor tratamento, sem diferença estatística comparado ao natalizumabe. A qualidade da evidência, de acordo com os critérios do sistema GRADE, variou de moderada a alta de acordo com a opção terapêutica em comparação e com o julgamento dos autores dos estudos incluídos no relatório. Ressalta-se ainda que, não há ECR de comparação direta (*head-to-head*) entre os tratamentos, sendo o braço de placebo a principal união das redes de comparação.

No estudo de extensão CARE-MS II, é importante destacar que dos 30% dos pacientes que necessitaram de ciclos adicionais de retratamento, 61% dos casos foi devido ao aparecimento de surto.

Por fim, é importante destacar a dificuldade de tradução do desfecho de ARR para a prática clínica, dada sua construção a partir de contagens agregadas (médias) de eventos dos pacientes avaliados.

6.3.5 Progressão da incapacidade

A progressão da incapacidade é definida pelo aumento de pelo menos um ponto na Escala Expandida de Incapacidade (EDSS) ou um aumento de 0,5 ponto se a EDSS basal for maior ou igual a 5,5.

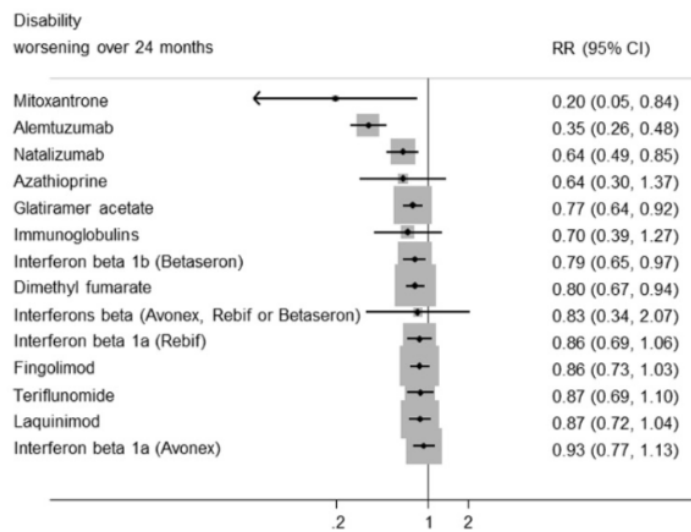
Os resultados das meta-análise de rede podem ser observados no quadro 4, na seção 6.3.2 - Características dos estudos. Conforme demonstrado, não foi observada diferença entre os grupos alentuzumabe e natalizumabe para progressão em três e seis meses. Entretanto, a probabilidade de ter maior eficácia (SUCRA) para esse desfecho, foi observada para alentuzumabe. No estudo Tramacere et al, 2015, a meta-análise de rede demonstrou que alentuzumabe e significativamente superior ao natalizumabe para progressão da incapacidade em dois anos (RR=0,55 (ICr95% 0,36-0,84)) (Figura 7). Ressalta-se que os pacientes, na maioria dos estudos, eram avaliados a cada 3 meses, incluindo também, a escala EDSS.

Na análise post-hoc de CARE-MS II, **Giovannoni, G. et al, 2016** (27) demonstrou que alentuzumabe, comparado a IFNB 1-a, diminuiu significativamente a média de pontos da escala EDSS em 24 meses de acompanhamento, indicando melhoria da incapacidade (Figura 8). Em outras palavras, 28,8% dos pacientes que utilizaram alentuzumabe apresentaram melhoria da



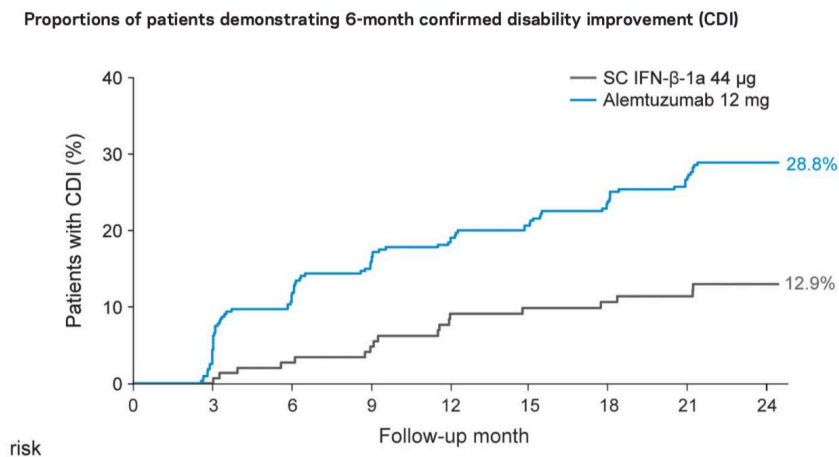
incapacidade. Em cinco anos de extensão de CARE-MS II, dos pacientes que utilizaram alemtuzumabe, 24,9% apresentaram melhoria da incapacidade, 51,7% permaneceram estáveis e 23,4% pioraram.

FIGURA 7: META-ANÁLISE DAS DMDS COMPARADAS AO PLACEBO NA PROGRESSÃO DA INCAPACIDADE EM 12 E 24 MESES



Fonte: Tramacere *et al*, 2015 (19)

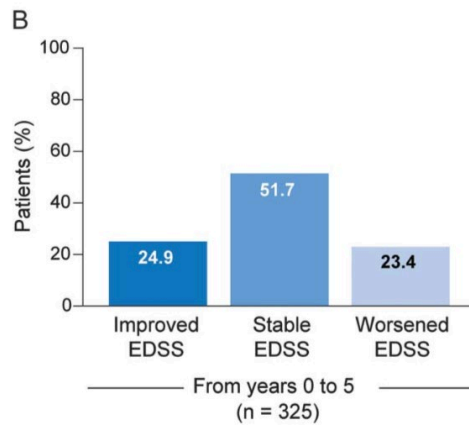
FIGURA 8: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM MELHORIA DA INCAPACIDADE-CARE-MS II



Fonte: Giovannoni, G. *et al*, 2016 (27)



FIGURA 9: PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM MELHORA, ESTABILIDADE OU PIORA DA ESCALA DE INCAPACIDADE – CARE-MS II-5 ANOS

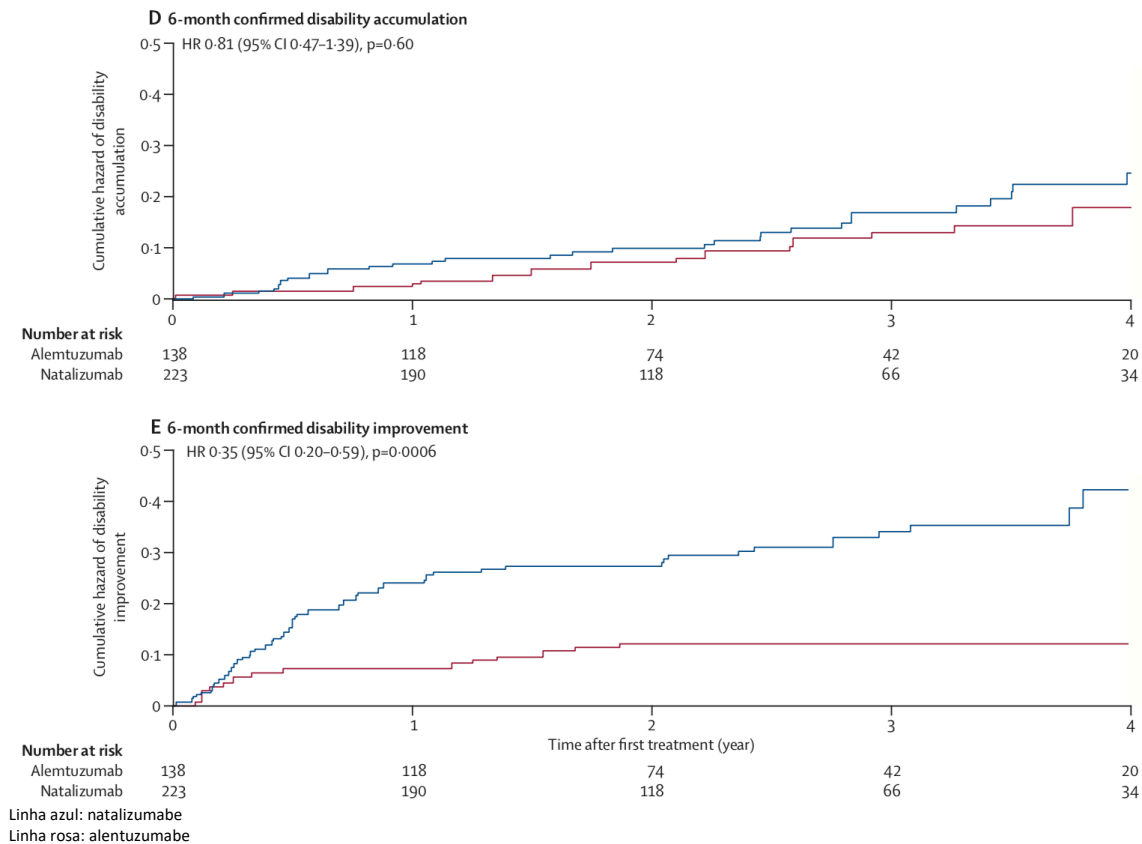


Fonte: Coles, A.J et al, 2017 (33)

No estudo de coorte de **Kalincik, T. et al, 2017** (34), os autores demonstraram que o risco cumulativo de progressão da incapacidade não foi significativamente diferente entre os pacientes que receberam alentuzumabe e os que receberam natalizumabe (figura 10D). No entanto, o tratamento com natalizumabe tem maior risco de melhoria da incapacidade do que o tratamento com alentuzumabe (figura 10E). A probabilidade de permanecer livre de progressão de incapacidade foi de 80% e 79% para alentuzumabe e natalizumabe, respectivamente, em quatro anos. Já a probabilidade de melhoria da incapacidade em quatro anos foi 13% para alentuzumabe e 27% para natalizumabe ($p = 0,57$).



FIGURA 10: RISCO DE PROGRESSÃO DA INCAPACIDADE (D) E MELHORIA DA INCAPACIDADE (E) ENTRE NATALIZUMABE E ALENTUZUMABE



Fonte: Kalincik, T. et al, 2017 (34)

Os resultados do estudo de **Wang et al, 2018 (36)**, corroboram com os achados reportados acima. Os autores demonstraram que em um ano de tratamento, a média do escore de EDSS reduziu em ambos os grupos, entretanto a diferença da média de EDSS de antes e depois do tratamento para o grupo alemtuzumabe foi de $-1,23 \pm 1,05$ e para o grupo natalizumabe foi de $-2,56 \pm 1,07$ e a diferença das médias entre os dois tratamentos é estatisticamente significativa.

Limitações:

Foi observado no estudo de Tramacere et al, 2015, que alemtuzumabe apresentou superioridade com significância estatística em relação ao natalizumabe para desfecho de progressão da incapacidade em dois anos. A qualidade da evidência, de acordo com os critérios do sistema GRADE foi classificada como de baixa qualidade para alemtuzumabe e moderada qualidade para natalizumabe, pois, além das limitações já mencionadas, a avaliação da progressão na maioria dos estudos foi conduzida por desfecho substituto (escala de



incapacidade). No entanto, nos demais estudos reportados, não houve diferenças entre os dois tratamentos para progressão em três e seis meses.

Em relação ao desfecho de melhoria da incapacidade, os estudos observacionais evidenciaram que o tratamento com natalizumabe aumentou a probabilidade de melhoria da incapacidade comparado ao alentuzumabe, ou seja, natalizumabe provavelmente aumenta a probabilidade de recuperação parcial da incapacidade neurológica acumulada. Essas evidências exigem cautela em sua interpretação, sendo provenientes de estudos observacionais, com potencial impacto de confundimento e importantes perdas. Entretanto, cabe destacar que são evidências com boa validade externa em relação aos pacientes atendidos no mundo real.

6.3.6 Outros desfechos

Outros desfechos reportados nos estudos foi a presença de novas lesões (T2)ⁱⁱ ou lesões ativas (G1-gadólíio)ⁱⁱⁱ identificadas por ressonância magnética e volume cerebral.

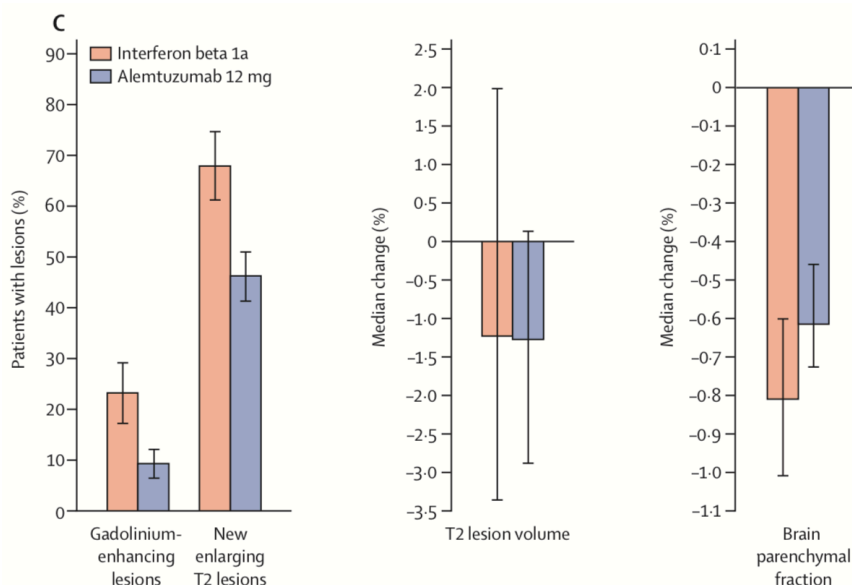
No estudo CARE-MS II, menos pacientes do grupo alentuzumabe apresentaram novas lesões ou lesões ativas comparado ao grupo INFB 1-a ($p < 0,0001$). Em termos numéricos, 46% dos pacientes do grupo alentuzumabe apresentaram nova lesão ou hiperintensa em T2 e 9% apresentaram lesões ativas (G1-gadólíio) (Figura 11).

ⁱⁱ T2: técnica de ressonância magnética que destaca regiões com maior conteúdo aquoso, permitindo a observação do número total de lesões

ⁱⁱⁱ G1-gadólíio: técnica de ressonância magnética com contraste que identifica lesões inflamatórias ativas (dentro dos últimos 3 meses)

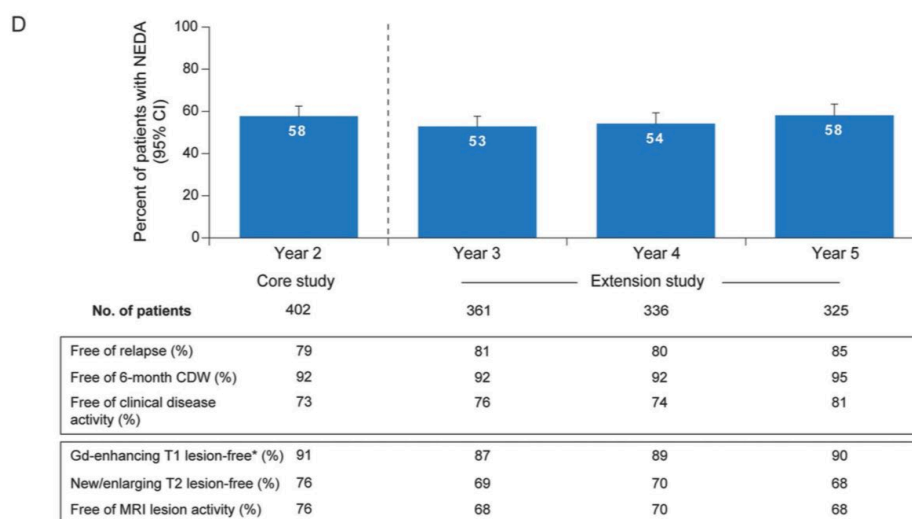


FIGURA 11: LESÕES EM T2 E G1-GADOLÍNIO E VOLUME CERBRAL IDENTIFICADOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA – CARE-MS II



No estudo de extensão de CARE-MS II, os resultados foram sustentados ao longo de cinco anos de estudo, com 58% dos pacientes sem evidência de atividade da doença (ausência de atividade clínica ou lesões em ressonância) (Figura 12).

FIGURA 12: PROPORÇÃO DE PACIENTES SEM EVIDÊNCIA DE ATIVIDADE DA DOENÇA DURANTE 5 ANOS - EXTENSÃO DE CARE-MS II.



No estudo de **Wang et al, 2018**, houve significativa redução do número de lesões de RM ($P < 0,05$) no grupo natalizumabe, comparado ao grupo alemtuzumabe em um ano de tratamento.



Limitações

As meta-análises aqui discutidas não adotaram esses potenciais desfechos na análise de rede. Em relação ao estudo de Wang et al, 2018, exige-se cautela em sua interpretação, sendo provenientes de estudo observacional.

6.3.7 Tolerabilidade (descontinuação por evento adverso)

As meta-análises de Tramacere et al, 2015 e Lucchetta et al, 2018 avaliaram o desfecho de descontinuação por EA e ambos os estudos não apresentaram resultado estatisticamente diferente entre natalizumabe e alentuzumabe. No entanto, em dois anos de acompanhamento, na meta-análise de Lucchetta et al, 2018, alentuzumabe é estatisticamente mais seguro quando comparado à INFB 1-a (Quadro 4).

Limitações

Apesar dos amplos intervalos de credibilidade, a análise do SUCRA sugere que alentuzumabe é a terapia mais segura. Ressalta-se que a descontinuação por evento adverso é geralmente associada a EA sérios, e a classificação obtida pode não corresponder à frequência de outros EA.

6.3.8 Segurança e eventos adversos

No ECR CARE MS II, 92% dos pacientes que receberam alentuzumabe apresentaram reações associadas à infusão, sendo as mais comuns: dor de cabeça, *rash*, náusea e febre. Dezessete (0,3%) pacientes apresentaram reações graves à infusão. Foram mais frequentes no grupo alentuzumabe: Infecções (78% vs. 66%), sendo as mais comuns: nasofaringite, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, herpes, sinusite e influenza. Além destes, infecções sérias incluindo pneumonia, gastroenterite e apendicite; alterações tireoidianas e alterações no sistema circulatório e linfático, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática. Foram relatadas duas mortes no grupo alentuzumabe, não associadas ao medicamento (acidente automotivo e pneumonia aspirativa) (Quadro 6).



QUADRO 6: RESULTADOS DE SEGURANÇA DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E ALENTUZUMABE OBSERVADOS NO ESTUDO CARE-MS II. REPRODUZIDO A PARTIR DE COLES ET AL, 2012.

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

*Inclui púrpura trombocitopênica idiopática.

De acordo com os autores, a presença e concentração de anticorpos anti-alentuzumabe não influenciaram os desfechos de eficácia e segurança, assim como a depleção e repopulação de linfócitos. Os autores relataram que as reações associadas à infusão foram revertidas com a administração de metilprednisolona, antipiréticos e anti-histamínicos. O uso profilático de aciclovir reduziu a proporção de pacientes com infecções herpéticas.

No estudo de extensão CARE-MS II, a taxa de incidência ajustada à exposição (EAIR^{iv}) de EA foram menores, comparado aos dois anos iniciais do ECR, sendo que 96,2% dos EA foram considerados leves a moderados. Os EA avaliados para os cursos 3 a 5 (retratamento) foram estáveis em comparação com os cursos 1 a 2 e as reações associadas à infusão também foram menos nos ciclos de retratamento. Nenhum paciente interrompeu o estudo de extensão devido a EA e nenhuma morte ocorreu durante a extensão.

Observou-se que nos anos três a cinco, houve declínio da incidência de infecções e assim como no estudo principal, as infecções mais comuns foram nasofaringite, infecção do trato urinário e infecção do trato respiratório superior e herpes. A incidência de alterações tireoidianas aumentou, com pico no ano três e declínio nos demais anos. Dez novos casos púrpura trombocitopênica idiopática e duas neoplasias malignas foram relatados.

No estudo de Wang et al, 2018 (36), a incidência de EA leves e moderados como infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça e náusea foi maior no grupo alentuzumabe

^{iv} Número de pacientes com evento específico dividido pelo tempo total anual de exposição entre pacientes com risco de ocorrência inicial de evento. A EAIR é interpretada como o número de eventos que ocorrem na população por unidade de tempo.



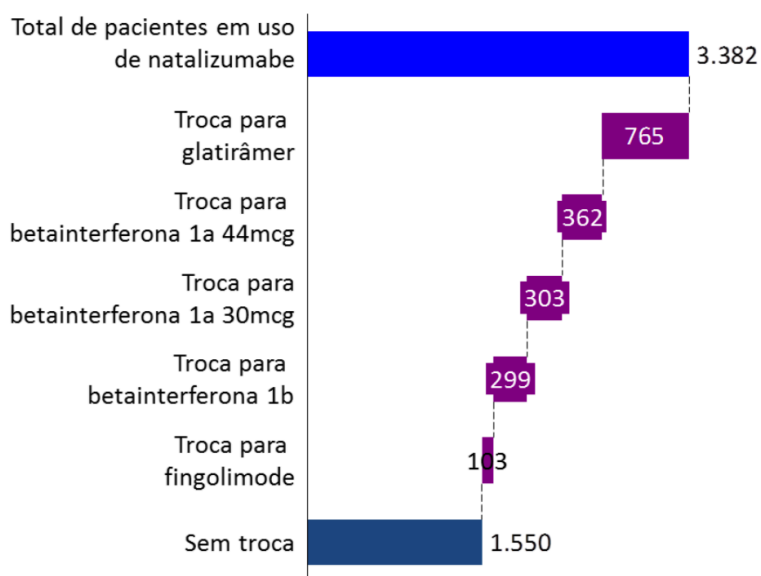
($p < 0,05$). Em termos de reação adversa grave, em comparação com o grupo natalizumabe, a incidência de alterações tireoidianas, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) e lesão da função hepática foi maior no grupo alentuzumabe ($p < 0,05$).

As reações adversas graves do natalizumabe incluem leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), meningite, encefalite, toxicidade hepática, reações de hipersensibilidade e risco aumentado de infecção. Para alentuzumabe, as reações graves incluem reação autoimune (como PTI) reações associadas à infusão e infecção (22).

6.4 Informações adicionais

O demandante conduziu análise nas bases de dados do DATASUS a partir do pareamento das bases do sistema de informação ambulatorial (SIA-SUS) e do sistema de informação hospitalar (SIH-SUS) com o objetivo de elucidar as necessidades não atendidas no tratamento da esclerose múltipla e avaliar as trocas entre os medicamentos após última opção terapêutica disponível, no período de 2012 a 2016. Observou-se que 54% dos pacientes que fizeram uso de natalizumabe trocaram de tratamento (Figura 13). O demandante justifica que os pacientes nesta linha de tratamento podem necessitar de uma alternativa de alta eficácia, seja por falha terapêutica, intolerância ou desenvolvimento de restrição ao uso (JC vírus), evidenciando uma necessidade não atendida.

FIGURA 13: NÚMERO DE PACIENTES QUE REALIZARAM TRATAMENTO COM NATALIZUMABE NO PERÍODO ANALISADO E TROCAS SUBSEQUENTES (2012-2016)



Fonte: Dossiê do demandante, Genzyme do Brasil Ltda, 2018.



6.5 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade utilizando-se o modelo de Markov, na perspectiva do SUS. O objetivo foi avaliar os possíveis custos e benefícios em saúde do posicionamento do alentuzumabe em comparação com natalizumabe no algoritmo de tratamento de pacientes com EMRR previamente tratados com betainterferona ou acetato de glatirâmer ou teriflunomida ou fingolimode ou fumarato de dimetila. Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no quadro 7 abaixo.

QUADRO 7: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Alentuzumabe 12 mg X natalizumabe 300mg	Adequado. Consistente com atual PCDT e proposta submetida
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com EMRR previamente tratados com betainterferona ou glatirâmer ou teriflunomida ou fingolimode ou fumarato de dimetila	Adequado. Consistente com a proposta apresentada e atualizada.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida ganhos (QALY)	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
5. Horizonte temporal	30 anos	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
6. Taxa de desconto	5% para custos e efetividade	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	Surto, progressão da incapacidade (EDSS), mortalidade e eventos adversos.	Adequado. Dados obtidos dos estudos CARE-MS II e revisões sistemáticas incluídas no relatório.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades provenientes do estudo Orme et al, 2007 (39)	Adequado. O demandante justifica a não utilização do estudo brasileiro de Da Silva et al, 2016 (40) devido a fragilidade dos dados.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos – aquisição, aplicação, monitoramento – Dados	Adequado. De acordo com a perspectiva proposta.



	obtidos Transparência pública, SIGTAP. Além destes, custos associados a EDSS e eventos adversos.	
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Modelo de Markov (coorte de 1000 pacientes)	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
13. Pressupostos do modelo	O modelo consiste em 21 estados de saúde que representam os níveis de incapacidade na escala EDSS pelos quais o paciente pode transitar (20 estados, sendo dez em EMRR e dez em EMSP) e o estado absorptivo de morte. Assumiu-se que um paciente, ao atingir EDSS ≥ 7 ou migre para a forma EMSP, há interrupção do tratamento e segue a história natural da doença.	Adequado.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi conduzida análise de sensibilidade probabilística.	Adequado. A maioria dos parâmetros alvo de incertezas foram incluídas.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou, no cenário base, uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de **R\$ 35,57 mil por QALY** (Quadro 8).

QUADRO 8: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO ALENTUZUMABE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

Tecnologia	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCUI (R\$/QALY)
Alentuzumabe	6.752	1.099,93	239.450.345,19	39.124.560,81	35.570,18
Natalizumabe	5.652		200.325.784,38		

Fonte: Dossiê do demandante, Genzyme do Brasil Ltda, 2018.

*As eventuais diferenças de cálculo são provenientes de arredondamento.

No resultado da RCUI apresentado acima, foi considerado que a taxa de descontinuação do alentuzumabe é nula, considerando a sua posologia. No entanto, para natalizumabe, foi considerada a taxa de descontinuação obtida do estudo pivotal do produto.

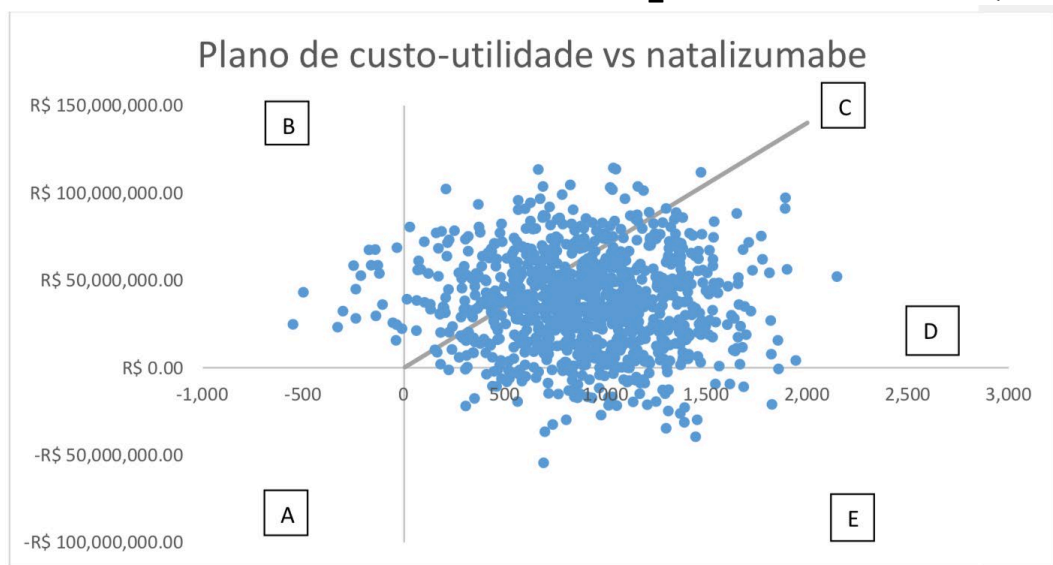
No cenário alternativo, o demandante considerou taxa de descontinuação nula para ambos os tratamentos e o RCUI calculado nesse cenário foi de **R\$ 4,38 mil/QALY**. Considerando ainda, um cenário com taxa de desconto igual a 0%, alentuzumabe passa a ser dominante,



considerando que a maioria dos pacientes podem não precisar receber o medicamento a partir do terceiro ano.

O demandante também realizou análise de sensibilidade probabilística e os resultados mostram que, assumindo limiar de R\$ 70 mil por QALY ganho, o alentuzumabe tem 74,6% de probabilidade de ser custo-efetivo em relação ao natalizumabe. Ao assumir limiar de 3 PIBs per capita, a probabilidade aproxima-se de 81%.

FIGURA 14: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY



Fonte: Dossiê do demandante, Genzyme do Brasil Ltda, 2018

Limitações:

A despeito das fragilidades inerentes de estudos de custo-efetividade, ainda há incertezas quanto a superioridade clínica do alentuzumabe frente ao natalizumabe, forme apontado na seção das evidências.

6.6 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário, para a inclusão do alentuzumabe no SUS para pacientes com EMRR previamente expostos aos seguintes medicamentos: betainterferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fingolimode ou fumarato de dimetila.

Somente os custos com aquisição, administração, monitorização e tratamentos adjuvantes foram considerados na estimativa do demandante e estão reproduzidos na Tabela 3.



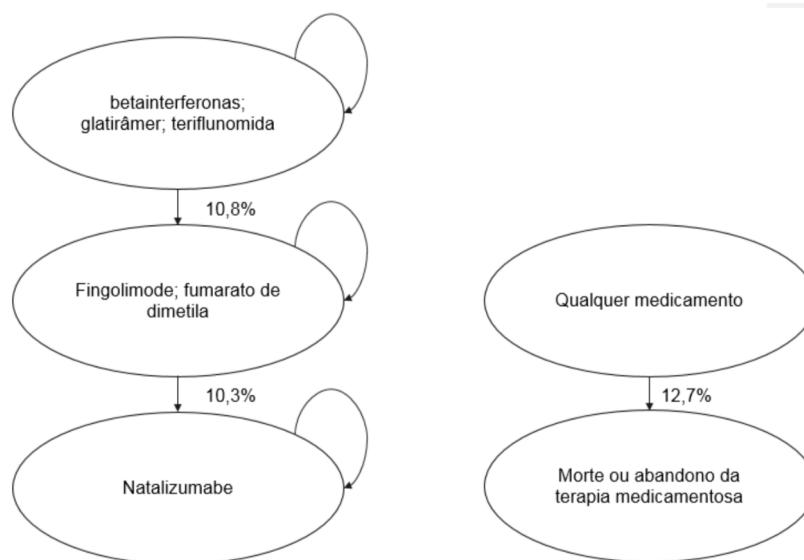
TABELA 3: CUSTOS DO TRATAMENTO ANUAL

	Custo médio por paciente – ano 1	Custo médio por paciente – ano 2	Custo médio por paciente – ano 5
Alentuzumabe*	R\$ 106.077,06	R\$ 63.896,97	R\$ 1.628,21
Natalizumabe	R\$ 25.221,82	R\$ 25.221,82	R\$ 25.221,82

* O demandante oferece bonificação de 1 ampola a cada 10 adquiridos, que foram considerados no cálculo.

Para a estimativa da população-alvo, consideraram-se os pacientes que com EMRR provenientes das bases de dados do DATASUS que fizeram uso de betainterferonas, glatirâmer, fingolimode ou natalizumabe. A taxa de pacientes que falharam na primeira linha, segunda ou terceira linha de tratamento foi calculada a partir das trocas observadas e foi definida pelo demandante considerando a proporção de pacientes que utilizaram pelo menos duas opções terapêuticas. A figura 15 abaixo apresenta a estrutura do modelo de impacto orçamentário calculado. Foram considerados ainda no cálculo da população, taxa de pacientes retratados, market-share do alentuzumabe de 30% sobre os novos tratamentos. Ainda incidindo no cálculo da população, o demandante considerou a curva de participação de mercado do alentuzumabe no SUS, chegando a um percentual de 4,2% no primeiro ano e 17% no quinto ano. Na figura 15, apresenta-se o resultado da população estimada.

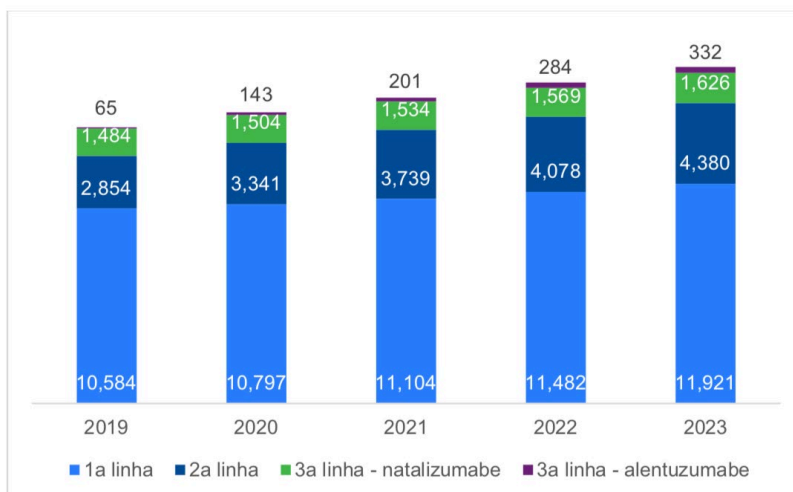
FIGURA 15: MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REALIZADO PELO DEMANDANTE



Fonte: Dossiê do demandante, Genzyme do Brasil Ltda, 2018



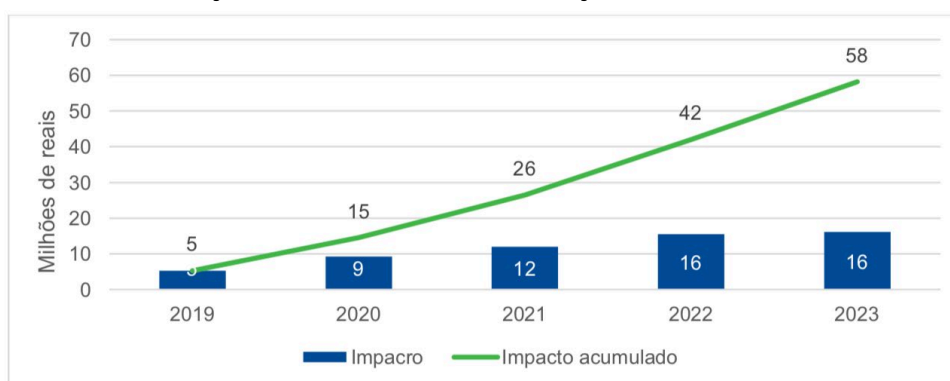
FIGURA 16: NÚMERO DE PACIENTES POR LINHA DE TRATAMENTO



Fonte: Dossiê do demandante, Genzyme do Brasil Ltda, 2018

A partir das premissas adotadas pelo demandante, o impacto orçamentário incremental com a incorporação do alentuzumabe seria de **aproximadamente 58 milhões de reais** em 5 anos (Figura 17).

FIGURA 17: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO ALENTUZUMABE NO SUS



Fonte: Dossiê do demandante, Genzyme do Brasil Ltda, 2018

Considerando a posologia de tratamento do alentuzumabe e o baixo percentual de pacientes que necessitarão de retratamento, o demandante alega que em uma projeção de dez anos, o custo anual de tratamento por paciente se torna menor, comparado ao natalizumabe, após oito anos de tratamento.

Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros que mais impactaram no resultado foram custo do alentuzumabe e quantidade pacientes elegíveis ao alentuzumabe.

Tendo em vista que o demandante argumenta também em sua proposta as necessidades não atendidas de pacientes na terceira linha de tratamento podem necessitar de



uma alternativa de alta eficácia, seja por falha terapêutica, intolerância ou desenvolvimento de restrição ao uso (JC vírus) do natalizumabe, em treze de agosto de 2018 foi enviado ao DGITS, adendo ao processo de solicitação de incorporação contendo novo cálculo de impacto orçamentário considerando uso de alentuzumabe após descontinuação ao natalizumabe. A taxa de migração entre um tratamento e outro adota foi de 2,95% e taxa de descontinuação do natalizumabe de 6%. Com essa perspectiva, o impacto orçamentário com a incorporação do alentuzumabe seria de **aproximadamente 80,2 milhões de reais** em cinco anos.

Limitações

O market-share adotado (máximo de 30%) em cinco anos pode ter subestimado a real demanda, uma vez que alentuzumabe é uma alternativa potencial ao uso do natalizumabe, considerando sua posologia diferenciada e elevado percentual de pacientes em uso de natalizumabe que trocaram para outras terapias. Ainda sobre este cálculo, incidiu-se uma taxa de participação do alentuzumabe no mercado de pacientes do SUS, reduzindo ainda mais a estimativa da população. Ressalta-se a necessidade de abordar perspectivas mais conservadoras e agressivas, uma vez que, conforme demonstrado pelo demandante, ainda há necessidades não atendidas.

A respeito da possibilidade do alentuzumabe absorver a demanda de pacientes que descontinuaram natalizumabe, sugere-se utilizar como taxa, os dados de troca observados no DATASUS. Conforme meta-análises de rede publicadas na literatura, sabe-se que alentuzumabe e natalizumabe são os medicamentos com eficácia superior às demais alternativas disponíveis no SUS. Portanto, é racional considerar que na descontinuação ao natalizumabe, mais pacientes migrem para outro tratamento com alta eficácia comparado às já existentes.

6.7 Avaliação por outras agências de ATS

A agência britânica NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) recomendou a incorporação do alentuzumabe para pacientes com EMRR ativa (41).

A agência canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) também recomendou a incorporação do alentuzumabe para pacientes com doença ativa e previamente falhados a outro medicamento modificador do curso da doença (EDSS até 5), sob as seguintes condições: redução de preço, financiamento restrito a dois ciclos (8 doses) e prescrição por especialista com experiência no tratamento de EM. A recomendação positiva foi



baseada nos resultados positivos obtidos no estudo CARE-MS II e no julgamento de que uma redução de preço superaria as incertezas do modelo econômico (42).

As demais agências PBAC/Austrália (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), SMC/Escócia (*Scottish Medicines Consortium*) e INFARMED/Portugal, também recomendaram a incorporação do alentuzumabe para tratamento da EMRR.

6.8 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento esclerose múltipla remitente recorrente. Utilizaram-se os termos “*Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting*”, “*relapsing-relmitting multiple sclerosis*”, “*Remitting Relapsing Multiple Sclerosis*”, “*Multiple Sclerosis*”, “*Relapsing-Remitting*”, “*Sclerosis*”, “*Sclerotic*”, “*sclerose*”, “*Multiple*” e “*Multi*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada em pacientes que tiveram resposta inadequada após duas ou mais terapias. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com alentuzumabe, tecnologia objeto de análise deste relatório. Também não foram considerados estudos com beta interferona, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fingolimode, fumarato de dimetila e natalizumabe pois estão disponíveis no SUS para tratamento da esclerose múltipla.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada apenas **uma tecnologia** para o tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente para pacientes que tiveram resposta inadequada após duas ou mais terapias. (Quadro 9)

QUADRO 9: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para o tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente
Ocrelizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado do subtipo G1	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none">• Fase 3^{1,2}• Fase 4³	ANVISA e EMA Registrado (2018) FDA Registrado (2017)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.

Atualizado em: 3/8/2018.



6.9 Implementação

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

6.10 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do alentuzumabe em pacientes com EMRR previamente expostos a outras DMD é baseada em um ensaio clínico randomizado de comparação direta com betainterferona, não incluindo comparação direta com outros medicamentos utilizados no SUS, em especial com natalizumabe. Comparado a betainterferona 1-a SC, alentuzumabe demonstrou benefício em relação à frequência de surtos, progressão da incapacidade e sobrevida livre de doença, assim como maior frequência de infecções, alterações tireoidianas e alterações no sistema linfático e circulatório (incluindo púrpura trombocitopênica idiopática).

Nos estudos de comparação indireta com meta-análise em rede, os resultados apontam superioridade do alentuzumabe em relação à progressão da incapacidade em 24 meses e descontinuação por eventos adversos, sem diferença de efeitos nos desfechos de recidivas e taxa anualizada de surtos. No entanto, em relação à melhoria da incapacidade, há resultados controversos indicando probabilidade de natalizumabe ser superior.

Avaliação econômica apresentada pelo demandante, comparando alentuzumabe com natalizumabe indicam RCUI de R\$ 4,38 mil/QALY a R\$ 35,57 mil por QALY ganho. Tais valores refletem a variação da taxa de descontinuação do tratamento com natalizumabe.

O impacto orçamentário incremental calculado foi de aproximadamente 80,2 milhões de reais em cinco anos. Entretanto, as estimativas de população apresentam elevado nível de incertezas.

Por fim, apesar de alentuzumabe apresentar elevada eficácia e segurança aceitável frente aos inúmeros tratamentos disponíveis, há incerteza quanto à sua superioridade em relação ao natalizumabe, considerando a baixa qualidade da evidência para o desfecho de progressão da incapacidade e aparecimento de resultados controversos nos estudos observacionais. Soma-se também, nova opção terapêutica no horizonte tecnológico, com registro recém aprovado na



ANVISA indicado para tratamento da EMRR e EMPP. Portanto, a negociação de preços na tentativa de equiparar aos custos do tratamento com natalizumabe é altamente aconselhável.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC em sua 70ª reunião ordinária, no dia 29 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias. Considerou-se que ainda há incertezas quanto: à superioridade do alentuzumabe frente ao natalizumabe, principalmente devido aos estudos de mundo real; à eficácia sustentada do alentuzumabe em longo prazo, uma vez que não há estudos com período de acompanhamento superior a seis anos, sendo desconhecida a necessidade de retratamento ou real economicidade em logo prazo; as fragilidades do cálculo de impacto orçamentário e; a necessidade de garantir a sustentabilidade do SUS. Desse modo, os membros do plenário entendem que não justifica o custo de tratamento do alentuzumabe ser superior ao natalizumabe.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 49/2018 foi realizada entre os dias 11/10/2018 a 30/10/2018. Foram recebidas 398 contribuições, sendo 39 (10%) pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 359 (90%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com cinco perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a



experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão. As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

8.1 Contribuições técnico-científicas

Das 39 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, cerca de 38 excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco). Uma análise mais aprofundada das contribuições é apresentada a seguir.

Perfil dos participantes

A maioria das contribuições partiu de pessoas físicas, brancas, do sexo feminino, residentes na região sudeste do país e com idade ≥ 40 anos. As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 4 e 5 a seguir.

TABELA 4: CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 49 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	15 (38%)
Familiar, amigo ou cuidador de pacientes	3 (8%)
Profissional de saúde	20 (54%)
Total	38 (100%)
Pessoa jurídica	
Empresa Fabricante da tecnologia avaliada	1 (100%)

TABELA 5: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 49 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	26 (68%)
Masculino	12 (32%)
Total	38 (100%)
Cor ou Etnia	



Amarelo	1 (3%)
Branco	30 (79%)
Pardo	6 (16%)
Preto	1 (3%)
Total	38 (100%)
Faixa etária	
18 a 24 anos	3 (8%)
25 a 39 anos	14 (37%)
40 a 59 anos	15 (39%)
60 anos ou mais	6 (16%)
Total	38 (100%)
Regiões brasileiras	
Nordeste	4 (10%)
Sul	8 (21%)
Sudeste	23 (59%)
Centro-oeste	4 (10%)
Total	39 (100%)

Recomendação preliminar da Conitec

Em relação à recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação da tecnologia, a maioria dos 35 participantes (90%) submeteu contribuição com opinião discordando totalmente com a recomendação preliminar a essa primeira avaliação da comissão, além disso dois participantes (5%) discordaram parcialmente com a recomendação preliminar. Dos dois participantes, cerca de 5%, que concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec.

Dos dois relatos (5%), que concordaram totalmente com a recomendação preliminar, todos estavam em branco. Já para os dois relatos (5%), que discordaram parcialmente com a recomendação preliminar, uma contribuição estava em branco e a segunda apresentou o segundo argumento:

- 1) *“Alentuzumabe é uma excelente opção terapêutica para pacientes com esclerose múltipla grave. Deveria ser incorporada ao SUS com estritas indicações de uso.”*

Entre os 35 relatos dos participantes, que discordaram totalmente com a recomendação preliminar, 56% eram de profissionais de saúde, 34% eram de pacientes, 9% Familiar, amigo ou cuidador de paciente e 1% foi contribuição da empresa. Dentre os argumentos mais relatados por aqueles que discordaram totalmente, os principais se relacionavam a eficácia com o



medicamento, ampliação das opções terapêuticas vigentes no SUS para EM e por fim falavam de melhoria da qualidade de vida/segurança com o medicamento:

- Profissionais de saúde

“ALENTUZUMABE é uma medicação de alta eficácia, indicado para pacientes com doença altamente ativa, que já falharam com outras drogas e que tem se mostrado bastante eficaz em reduzir muito a atividade da doença. Tenho experiência de uso em pacientes e o benefício é muito evidente.”

- Pacientes

“É necessário que haja mais possibilidades de medicamentos para esclerose múltipla na rede pública.”

- Familiar, amigo ou cuidador de paciente

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

Evidência Clínica

Como descrito anteriormente, apenas uma contribuição foi relevante. As outras contribuições, excluídas, se basearam principalmente na ratificação dos estudos incluídos no relatório, principalmente do estudo CARE-MS II ou das revisões sistemáticas com meta-análise em rede, também incluídas. A contribuição da indústria produtora do medicamento, foi anexada na parte sobre “Contribuição além dos aspectos citados”, porém julgou-se necessário a discussão no tópico sobre evidência clínica.

O principal argumento da indústria, enviado em documento anexado na CP, foi para reconsiderar os estudos excluídos CAMMS 223 e CARE-MS I, bem como suas extensões. No



entanto, como descrito no quadro 2 do relatório, estes estudos excluíram pacientes tratados previamente com outros medicamentos para EM. O estudo de fase 2, CAMMS 223, relata em seu protocolo de estudo (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050778>), que foram excluídos: “pacientes tratados com imunoterapia prévia para EM, excetuando-se os esteroides, incluindo tratamento com interferons, imunoglobulina intravenosa, acetato de glatirâmer e mitoxantrona”. Já no estudo de fase 3, CARE-MS I, o protocolo do estudo (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530348>) relata que foram excluídos: “pacientes com terapia prévia recebida para EM, com exceção dos corticosteroides, por exemplo, alentuzumabe, interferons, imunoglobulina intravenosa, acetato de glatirâmer, natalizumabe e mitoxantrona.

Nesse sentido, os estudos não foram considerados novamente. Entendeu-se que a exclusão de pacientes que passaram por outras linhas terapêuticas anteriormente para EM, não condiz com o posicionamento solicitado pelo demandante no dossiê e no atual PCDT de EM (Figura 2), pois a indicação solicitada foi para: “tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente, nos quais apresentaram falha de tratamento a duas ou mais terapias”. Além disso, não foi enviado nenhum outro estudo que atendesse a pergunta PICO proposta pelo demandante para inclusão do medicamento no PCDT.

Avaliação Econômica

Do ponto de vista da avaliação econômica, o demandante enviou uma nova proposta de preço. A proposta inicial foi de R\$ 23.179,57 por cada 12mg de alentuzumabe em frasco-ampola, além do fornecimento, sem custos adicionais, de um frasco extra a cada dez frascos adquiridos, equivalente a 20% de desconto. Na nova proposta, foi enviado um novo desconto de 25% frente ao PMVG, além disso foi mencionado um aporte de dois frascos a cada onze comprados pelo Ministério da Saúde. Nesse sentido, o demandante enviou um novo valor RCUI, comparando alentuzumabe a natalizumabe, de R\$24.253,82/QALY, 31% a menos em relação ao primeiro valor de 35.570,18/QALY. No entanto, o novo modelo não foi enviado.

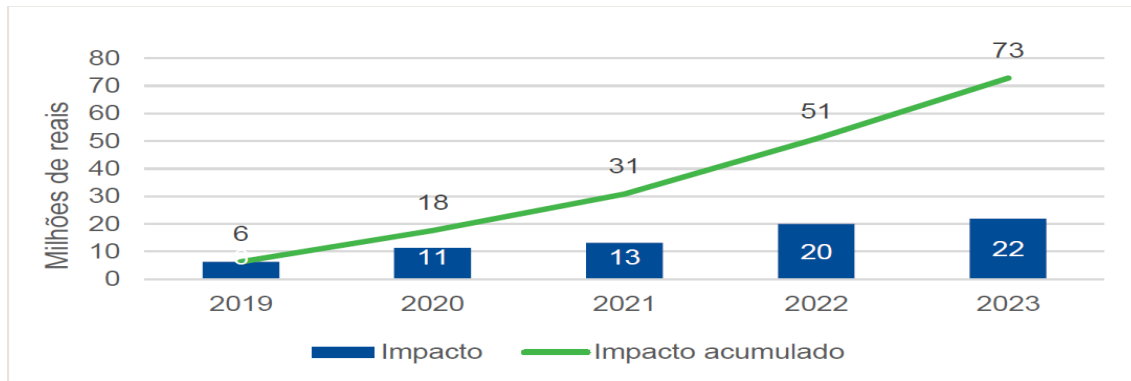
Análise de Impacto Orçamentário

O demandante refez os cálculos de impacto orçamentário, baseado na nova submissão de preço do alentuzumabe. Além disso, a taxa de descontinuação do natalizumabe foi atualizada de acordo com os dados de mundo real, conforme sugerido no relatório preliminar, para 3,4% dos pacientes. Quanto ao *Market Share*, foi feito um incremento para 50% em 5 anos, considerando *uptakes* diferenciados. Assim, o novo impacto orçamentário, com a incorporação



do alentuzumabe no SUS, seria de aproximadamente R\$ 73 milhões de reais em 5 anos (Figura 18), um incremento de R\$15 milhões de reais, em comparação ao primeiro cenário de 58 milhões de reais em 5 anos.

FIGURA 18: NOVO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO ALENTUZUMABE NO SUS, ENVIADO NA PÚBLICA Nº 49 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.



Fonte: Documento do demandante da Consulta Pública, Genzyme do Brasil Ltda, 2018

Contribuição além dos aspectos citados

O demandante nos enviou, os artigos excluídos anteriormente no relatório preliminar, para serem reconsiderados. No entanto, reavaliamos no tópico “evidência clínica”, como distrito anteriormente, os estudos CAMMS 223 e CARE-MS I.

No entanto, foi enviado o posicionamento de outras agências de ATS sobre a incorporação do alentuzumabe.

A agência de ATS da Irlanda, *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), incorporou o alentuzumabe 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, sendo muito custo-efetivo.

Já para a agência da Dinamarca, *Danish Council for the Use of Expensive Hospital Medicine* (RADS), foi recomendado o alentuzumabe 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.



8.2 Contribuições sobre experiências ou opinião

Das 359 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a não incorporação, 85 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco). Uma análise mais aprofundada das contribuições é apresentada a seguir.

Perfil dos participantes

Em sua maioria os participantes se identificaram como pessoa física, com uma maior proporção de contribuições de pacientes (57%), seguido de familiares (22%), profissionais de saúde (18%) e interessados no tema (3%). A maioria eram do sexo feminino (83%), ficou sabendo da consulta pública pelas redes sociais (82%), se autodeclararam como brancos (64%), tinham entre 25 a 39 anos (54%) e eram provenientes da região Sudeste (62%).

TABELA 6: CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº39 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	137 (38%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	147 (41%)
Profissional de saúde	25 (7%)
Interessado no tema	48 (13%)
Grupos/Associação/organização de pacientes	2 (1%)
Total	357 (100%)
Pessoa jurídica	
Grupos/associação/organização de pacientes	2 (100%)

TABELA 7: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº39 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	258 (72%)
Masculino	99 (28%)
Total	357 (100%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	3 (1%)
Branco	239 (67%)
Indígena	2 (1%)



Pardo	2 (1%)
Preto	106 (30%)
Total	357 (100%)
Faixa etária	
< 18	1 (0,5)
18 a 24 anos	25 (7%)
25 a 39 anos	182 (51%)
40 a 59 anos	127 (36%)
60 anos ou mais	22 (6%)
Total	357 (100%)
Regiões brasileiras	
Norte	4 (1%)
Nordeste	122 (34%)
Sul	32(9%)
Sudeste	183 (51%)
Centro-oeste	18 (5%)
Total	359 (100%)

Recomendação preliminar da Conitec

Em relação à recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação da tecnologia, a maioria dos 330 participantes (92%) submeteu contribuição com opinião discordando totalmente com a recomendação preliminar a essa primeira avaliação da comissão, além disso dez participantes (3%) discordaram parcialmente com a recomendação preliminar. Dos participantes que concordaram com a recomendação inicial da Conitec, cerca de doze (3%) concordaram totalmente com a recomendação preliminar, e cerca de sete (2%) concordaram parcialmente com a recomendação preliminar da Conitec.

Dos doze relatos (3%), que concordaram totalmente com a recomendação preliminar, nove estavam em branco. Já para os sete relatos (2%), que discordaram parcialmente com a recomendação preliminar, seis estavam em branco. Os principais argumentos serão apresentados abaixo.

- Pacientes ou profissionais de saúde

“O alentuzumabe é medicamento indicado para formas agressivas na impossibilidade o uso de natalizumabe e deveria estar disponível para prevenção de sequelas. Mais importante que o organograma de tratamento é o credenciamento de centros especializados e com orçamento para cuidado destes pacientes. Na presença de equipe



habilitada e centro de referência preparado, o médico pode ser bem indicado e seguro. ”

“Sou portadora, e tenho plena consciência dos direitos a saúde. ”

Entre os 330 relatos dos participantes, que discordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec, 43% eram de profissionais de saúde, 36% eram de pacientes, 14% Interessados no tema e 7% profissional de saúde. Dentre os argumentos mais relatados, por aqueles que discordaram totalmente, os principais se relacionavam a ampliação das opções terapêuticas vigentes no SUS, qualidade de vida e eficácia. A seguir, as principais argumentações serão destacadas:

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

“A Esclerose Múltipla é uma doença progressiva que ainda não tem cura e pode se manifestar de formas diferentes. Por isso, quanto maior for o número de medicações disponíveis, maior a chance de sucesso no tratamento dos pacientes, de acordo com as especificidades de cada caso. ”

“Como paciente tive experiência com o medicamento ALENTUZUMABE, onde ouvi de profissionais da saúde que não voltaria a andar, mas após a utilização do medicamento tudo se modificou, voltei a andar, a ter equilíbrio novamente, a posicionar minha medula, a dirigir, a levantar, sem depender mais da ajuda de ninguém. Novamente pude ter autoridade sobre mim”.

“O tratamento contribui positivamente para a melhora da qualidade de vida dos portadores da doença. Considerando a saúde em uma esfera bio-psico-social, esse aspecto deve ser levando em consideração”.



8.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário considerou que não houve novas informações consistentes com o potencial para modificar os resultados da análise preliminar do dossiê, que demonstrassem a eficácia do alentuzumabe. Além disso, o elevado impacto orçamentário e um benefício pouco claro, principalmente quando se observa os estudos de coorte incluídos no relatório, não mudaram o direcionamento da deliberação preliminar da plenária. Da mesma forma, os ensaios clínicos que foram solicitados para serem reavaliados novamente pelo demandante, pela consulta pública, não modificou sobremaneira a conclusão da avaliação anterior, pois como justificando anteriormente não condiz com o posicionamento solicitado pelo demandante no atual PCDT de EM. Sendo assim, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar.

9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião ordinária, nos dias 05 e 06 de dezembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação ao SUS do alentuzumabe para esclerose múltipla remitente recorrente, nos quais os pacientes apresentaram falha de tratamento a duas ou mais terapias.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 406/2018.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 87, DE 24 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não incorporar o alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Diário Oficial da União (DOU) nº 247, seção 1, página 54, de 26/12/2018.



11. REFERÊNCIAS

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9648):1502–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
2. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *J Autoimmun* [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.022>
3. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(4):406–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70305-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70305-9)
4. Frank H Netter M. Sistema Nervoso - Volume 7 - Parte I - Cérebro: Coleção Netter de Ilustrações Médicas. 2ª. Burns T, Jones HR, Aminoff MJ, Pomeroy SL, editors. Rio de Janeiro-RJ: Elsevier Editora Ltda; 2014. 400 p.
5. Weiner HL. The Challenge of Multiple Sclerosis: How Do We Cure A Chronic Heterogeneous Disease? 2009;239–48.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. 2014;
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. 2011;
8. Machado S. Recomendações esclerose múltipla. 1ª. São Paulo: Editora OMNIFARMA Ltda.; 2012.
9. Neurology TL. Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(10):835. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70214-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70214-4)
10. Hersh CM, Fox RJ. Multiple Sclerosis [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 1]. Available from: http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/multiple_sclerosis/
11. BRASIL. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 6de maio de 2015. v. I, p. 40.; 2015.
12. MSFI. Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no Mundo. Londres: Summers Editorial & Design; 2013. p. 28.
13. Beatriz A, Nogueira C, Clinete M, Lacativa S, Ferreira F, Pereira C, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015;4(6):572–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.08.004>
14. ABEM. O que é Esclerose Múltipla? [Internet]. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. 2016 [cited 2017 Aug 1]. Available from: <http://abem.org.br/esclerose/o-que-e-esclerose-multipla/>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Esclerose Múltipla. 2015.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (2018). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 1–37.



17. Genzyme do Brasil Ltda (2018). Dossiê de avaliação de tecnologia de saúde. 1–111.
18. Willis MD, Robertson NP. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2016;16(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-016-0685-y>
19. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). 2016;(6).
20. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. *Clin Ther* [Internet]. 2012;34(4):857–869.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.018>
21. 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;9:23–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.001>
22. The Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Disease-Modifying Therapies for Relapsing Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. 2017;1–253. Available from: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf
23. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819–28.
24. 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*. 2012;380(9856):1829–39.
25. Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786–801.
26. Arnold D, Brinar V, Cohen J, Coles A, Confavreux C, Fisher E, et al. Effect of Alemtuzumab vs. Rebif® on Brain MRI Measurements: Results of CARE-MS I, a Phase 3 Study (S11.006). *Neurology*. 2012 Apr;78(1 Supplement):S11.006 LP-S11.006.
27. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology*. 2016;87(19):1985–92.
28. Cuker A, Coles AJ, Sullivan H, Fox E, Goldberg M, Oyuela P, et al. A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple. *Blood J*. 2011;118(24):6299–306.
29. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: Post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):338–48.
30. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology*. 2012;78(14):1069–78.
31. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: Long-term safety and efficacy. *J Neurol*



- Neurosurg Psychiatry. 2015;86(2):208–15.
32. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89(11):1107–16.
 33. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117–26.
 34. 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*. 2017;16(4):271–81.
 35. 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*. 2018;(123456789).
 36. 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 (Baltimore)*. 2018;97(8):e9908.
 37. 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*. 2017;358:1–9.
 38. Salanti G, Giovane C Del, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):1–12.
 39. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Heal*. 2007;10(1):54–60.
 40. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztein A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):102.
 41. NICE. Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis | Guidance and guidelines | NICE. 2014;(May 2014).
 42. Canadian Drug Expert Committee. CDEC FINAL RECOMMENDATION ALEMTUZUMAB (Lemtrada — Genzyme Canada) Indication : Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2015;1–6.



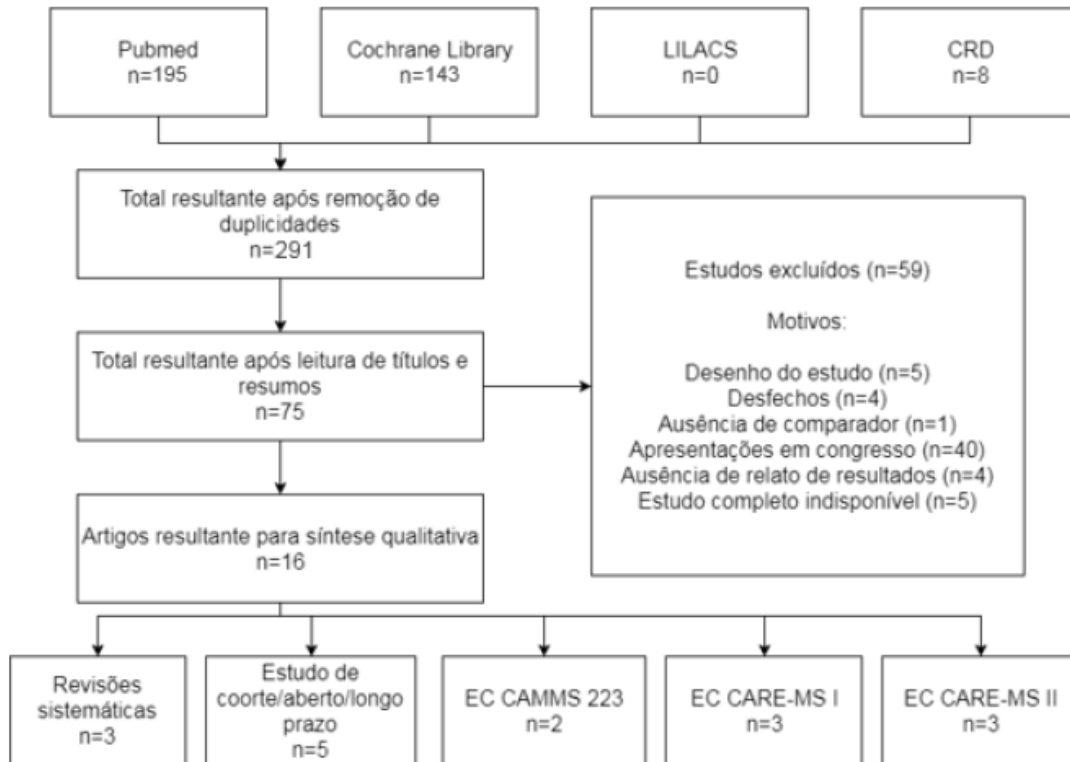
ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE

QUADRO 10: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE

Base de dados	Termos utilizados na busca	Artigos encontrados
Cochrane Library	(Multiple sclerosis) AND (alemtuzumab)	143
Pubmed	("Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND "alemtuzumab" [Supplementary Concept]	195
LILACS	(tw:(Multiple sclerosis)) AND (tw:(alemtuzumab))	0
CRD	alemtuzumab and multiple sclerosis	8



ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADO PELO DEMANDANTE



Fonte: Dossiê da Genzyme do Brasil Ltda., 2018.



ANEXO III – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NO RELATÓRIO

AMSTAR 2*		Tramacere <i>et al</i> , 2015 (19)	Fogarty <i>et al</i> , 2016 (21)	ICER, 2017(22)	Lucchetta <i>et al</i> , 2018 (35)
1.	As questões de pesquisa e os critérios de inclusão contemplam os componentes da pergunta PICO?	1	1	1	1
2.	Foi explicitado no estudo que o protocolo de revisão foi definido a priori? Os autores justificaram qualquer desvio do protocolo original	1	0	0	1
3.	Os autores explicaram a seleção dos tipos de estudos incluídos na revisão?	1	1	1	1
4.	Os autores utilizaram pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	1	1	1	1
5.	Os autores realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	1	1	0	1
6.	Os autores realizaram a extração de dados em duplicata?	1	1	0	1
7.	Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	1	0	0	1
8.	Os autores descreveram adequadamente as características dos estudos incluídos?	1	1	1	1
9.	Os autores utilizaram ferramenta adequada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos?	1	1	0	1
10.	Os autores reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	1	0	0	1
11.	Se foi realizada meta-análise, os autores utilizaram métodos estatísticos adequados para combinar os resultados?	1	1	1	1
12.	Se foi realizada meta-análise, os autores avaliaram o potencial impacto do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou de outra síntese de evidência?	1	0	0	1
13.	Os autores consideraram o risco de viés dos estudos ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	1	1	1	1
14.	Os autores forneceram uma explicação satisfatória e discutiram sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	1	0	1	1
15.	Os autores avaliaram o viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	1	0	0	0
16.	Os autores informaram potencial conflito de interesses, incluindo recebimento de financiamento para a realização da revisão?	1	1	1	1
Total		16	10	8	15
Qualidade		Alta	Moderada	Baixa	Alta

*Tradução livre da ferramenta AMSTAR 2. Acesse o *checklist* completo em: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php