

Nota Técnica 26688

Data de conclusão: 09/02/2021 11:42:50

Paciente

Idade: 46 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 26688

CID: G35 - Esclerose múltipla

Diagnóstico: Esclerose múltipla.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ALENTUZUMABE

Via de administração: ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

Posologia: Alentuzumabe 12mg 8 frascos.

Primeiro ciclo: aplicar um frasco por dia durante cinco dias.

Segundo ciclo no ano seguinte: aplicar um frasco por dia durante três dias.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ALENTUZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não informado.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ALENTUZUMABE

Laboratório: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

Marca Comercial: Lemtrada®

Apresentação: ALENTUZUMABE 10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 29.060,01

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ALENTUZUMABE

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ALENTUZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal direcionado especificamente à proteína de superfície presente em abundância em células de defesa. Após conectar-se à glicoproteína CD52, o anticorpo alentuzumabe induz a morte celular de linfócitos T e B. Estima-se que o alentuzumabe seja capaz de acarretar mudanças duradouras na imunidade, amenizando o curso da doença EM-RR. Por esse motivo, é denominado de droga modificadora do curso da doença.

A posologia indicada é de, inicialmente, dois ciclos de tratamento: o primeiro ciclo durante cinco dias consecutivos (dose total de 60 mg) e o segundo ciclo de três dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados doze meses depois do primeiro ciclo de tratamento. A parte autora, por meio de processo judicial, recebeu os dois ciclos de tratamento. Ciclos adicionais (terceiro ou quarto ciclos) são recomendados conforme a necessidade na dose de 12 mg/dia, durante três dias consecutivos (dose total de 36 mg) cada ciclo.

O principal ensaio clínico randomizado, multicêntrico, de fase 3, foi publicado em 2012 [\(5\)](#). Nele, avaliou-se a eficácia e a segurança do alentuzumabe em comparação com interferon beta-1a como segunda linha de tratamento para pacientes adultos com diagnóstico de EM-RR. Os participantes foram randomizados em três grupos: alentuzumabe 12 mg (n=463), alentuzumabe 24 mg (n=173) e interferon beta-1a (n=231). Após um ano de seguimento, o alentuzumabe reduziu a taxa de recaídas (35% vs. 51%; RR= 0,51, IC95%= 0,39 a 0,65; P< 0,0001) e de incapacidade (13% vs. 20%; RR= 0,58, IC95%= 0,38 a 0,87; P= 0,008). Contudo, o alentuzumabe foi associado a eventos adversos, como reações no local de infusão (90%), infecções (77%), distúrbios da tireoide (16%) e trombocitopenia imune (1%). Ao longo de cinco anos, 435 participantes do estudo anterior foram acompanhados com a finalidade de avaliar eficácia e a segurança do alentuzumabe [\(6\)](#). A maioria dos participantes (59,8%) não recebeu novos ciclos de tratamento com alentuzumabe: 30,1% dos pacientes necessitaram de um ciclo adicional de retratamento com alentuzumabe, 10,4% de dois ciclos e 1,6% três ciclos. É digno de nota que as razões de retratamento foram surtos (61%), lesões ativas na ressonância (16,1%) e 22,9% por surtos e lesões ativas. Constatou-se que o alentuzumabe oferece eficácia duradoura às custas de baixa toxicidade. Tais estudos possuem alto risco de viés de performance (por cegamento incompleto dos participantes e pesquisadores) e de outros vieses (financiado pela empresa fabricante do produto e tamanho da amostra em desacordo com o estimado no protocolo da pesquisa) [\(4,7\)](#).

Meta-análise em rede do grupo Cochrane, considerada de elevada qualidade metodológica pela CONITEC, comparou a eficácia e a segurança das drogas modificadoras do curso da EM-RR [\(7\)](#). Entre elas, destaca-se interferon beta-1b, interferon beta-1a, acetato de glatirâmero, mitoxantrona, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alentuzumabe, interferon peguilado beta-1a, daclizumabe e azatioprina. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de EM-RR, independentemente da gravidade duração da doença e do grau de atividade da doença e dos tratamentos anteriores. Alentuzumabe mostrou-se mais efetivo que os demais medicamentos. Por exemplo, quando comparado ao natalizumabe, alentuzumabe reduziu progressão de incapacidade em 24 meses (RR= 0,55, IC95%= 0,36 a 0,84) sem aumentar taxa de interrupção da doença (RR= 0,47, IC95%= 0,18 a 1,21).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Conclusão

Tecnologia: ALENTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Em Relatório de Recomendação da CONITEC, após consulta pública, decidiu-se por unanimidade não recomendar a incorporação ao SUS do alentuzumabe para tratamento de EM-RR, especificamente em pacientes refratários a duas ou mais terapias prévias, como ocorrido com o caso em tela (4). Justificou-se o parecer por incertezas quanto à superioridade do alentuzumabe frente ao natalizumabe, decorrentes principalmente da ausência de estudos de mundo real. Ademais, frisou-se incertezas quanto à eficácia sustentada do alentuzumabe em longo prazo, desconhecendo-se a necessidade de retratamento e, em função disso, o real impacto orçamentário da incorporação do fármaco. Ressalta-se, portanto, que não há evidência que sustente a superioridade do alentuzumabe em relação às alternativas disponíveis no SUS (natalizumabe e fingolimode), nem de que o tratamento com esse medicamento trará benefício no caso de falha ao natalizumabe já utilizado pela parte autora.

Deve-se ponderar, também, acerca da necessidade de retratamento com o medicamento pleiteado. Conforme laudo pericial, a parte autora apresenta-se sem surtos recentes da doença. Nessa linha, a agência canadense CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomendou a incorporação do alentuzumabe apenas para pacientes com doença ativa e refratária a outro medicamento modificador do curso da doença com financiamento restrito a dois ciclos (8 doses) (8).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla \[Internet\]. 2019. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_EM_FINAL.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_EM_FINAL.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_EM_FINAL.pdf)

2. [Michael J Olek. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. Uptodate. 2019.](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults)

3. [Michael J Olek. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. Uptodate. 2019.](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis)

4. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias \[Internet\]. 2018. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Alentuzumabe_EMRR.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Alentuzumabe_EMRR.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Alentuzumabe_EMRR.pdf)

5. [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. The lancet. 2012;380\(9856\):1829–39.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61829-3)

6. [Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. Neurology. 2017;89\(11\):1117–26.](https://doi.org/10.1016/j.neurology.2017.05.038)

7. [Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;\(9\).](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010488)

8. [Canadian Drug Expert Committee \(CDEC\). Alemtuzumab for Relapsing-Remitting Multiple](https://www.cdec.ca.gov/~/media/Files/2018/04/20180404_Canadian_Drug_Expert_Committee_CDEC_Alemtuzumab_for_Relapsing-Remitting_Multiple_Sclerosis.pdf)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora foi diagnosticada com Esclerose Múltipla (EM) Recorrente Remitente (EM-RR) em 1998. Conforme consta em laudo médico, iniciou os sintomas, em 1997, com episódio de duração de cerca de dois meses de alterações motoras e visuais. Inicialmente, recebeu tratamento com pulsoterapia com corticoide e corticoide via oral ao longo de dois anos. Entre 2000 e 2004, realizou tratamento com interferon beta 1a. Em 2006, passou a demandar de uma muleta para locomoção. Em 2012, fez tentativa com natalizumabe, apresentando boa resposta; contudo, ciente do risco de evento adverso grave - em especial, de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) - optou-se pelo fármaco fingolimode. Em 2016, em decorrência de novos episódios, com piora funcional, solicitou-se judicialmente o medicamento alentuzumabe. Entre 2018 e 2019, a parte autora realizou dois ciclos de tratamento com alentuzumabe. Desde então, conforme consta em laudo pericial, não apresentou novos episódios da doença (fls. 99-105, doc. ANEXOSPET3). Nesse contexto, pleiteia-se alentuzumabe.

A EM é uma doença inflamatória imunomediada, heterogênea tanto do ponto de vista clínico quanto patológico, que provoca inflamação, desmielinização e degeneração axonal do sistema nervoso central, mais especificamente a substância branca (1–3). Acomete usualmente adultos do sexo feminino entre 18 e 55 anos. No Brasil, estima-se a prevalência de 15 casos a cada 100.000 habitantes. A forma de apresentação clínica mais comum é a EM-RR, em que o paciente apresenta ataques agudos de déficits neurológicos que podem entrar em remissão espontânea completa ou parcial. Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou parêstesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. O diagnóstico é feito baseado nos critérios de McDonald revisados, após considerar o quadro clínico, exame de imagem e diagnóstico diferencial.

No âmbito do SUS, o tratamento da EM é regulado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, revisado em fevereiro de 2019 (1). Esse documento institui uma estratégia terapêutica baseada em quatro linhas de tratamento sequenciais, que progridem se há falta de resposta terapêutica ou intolerância:

- Primeira linha: betainterferona, glatirâmer, teriflunomida;
- Segunda linha: betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode;
- Terceira linha: fingolimode;
- Quarta linha: natalizumabe.