

Nota Técnica 66542

Data de conclusão: 03/03/2022 15:01:01

Paciente

Idade: 36 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: Justiça Federal

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

Tecnologia 66542

CID: G35 - Esclerose múltipla

Diagnóstico: Esclerose múltipla

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e ressonância magnética de crânio.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ALENTUZUMABE

Via de administração: IV

Posologia: alentuzumabe 12mg 8 frascos/ano.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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: Para o tratamento de terceira linha, como é o caso da paciente em tela, está disponível o medicamento natalizumabe.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ALENTUZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 30.757,27

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ALENTUZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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. Os tratamentos subsequentes (12 mg por dia durante três dias consecutivos, dose total de 36 mg) são administrados conforme necessário, pelo menos 12 meses após a última dose de um ciclo de tratamento anterior.

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. 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). Ademais, os pacientes incluídos neste estudo apresentavam incapacidade moderada, com pontuação no EDSS de até 5,0, inferior a do caso em tela [\(4,7\)](#).

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 e 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 a 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). No entanto, em relação à melhoria da incapacidade, há resultados controversos indicando probabilidade de natalizumabe ser superior.

Em relação ao perfil de segurança do medicamento, cabe destacar que, em 2019, a European Medicines Agency (EMA) restringiu o uso do alentuzumabe, pois os pacientes apresentaram eventos adversos raros, mas graves, incluindo mortes, tais como distúrbios cardiovasculares e distúrbios relacionados ao sistema imunológico (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle dos sintomas e melhora da capacidade funcional.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ALENTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidências que comprovem a superioridade do alentuzumabe frente à alternativa de terceira linha disponível no SUS (natalizumabe), especificamente em pacientes refratários a duas ou mais terapias prévias, como o caso em tela, decorrentes principalmente da ausência de estudos de mundo real. Há 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. Ademais, em recente parecer da CONITEC, a utilização do alentuzumabe foi recomendada somente nos casos de falha terapêutica ao natalizumabe.

Em relação ao risco de LEMP, não foram apresentadas evidências (como exame de pesquisa de anticorpos anti-vírus John Cunningham) que contraindicam ou que sustentam a presença de risco aumentado para o desenvolvimento de LEMP com o uso de natalizumabe para a paciente em tela.

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 \[Internet\]. 2021. Disponível em:](#)

http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210416_Portaria_Conjunta_PCDT_Esclerose_Multipla.pdf

[2. Michael J Olek. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. Uptodate. 2019.](#)

[3. Michael J Olek. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. Uptodate. 2019.](#)

[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
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.
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.
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).
8. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). Alemtuzumab for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Internet]. 2015. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete-SR0405-Lemtrada-June-22-2015.pdf>
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Alemtuzumabe para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente com características comparáveis aos critérios de tratamento com natalizumabe conforme o estabelecido no PCDT [Internet]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210429_Relatorio_609_Alentuzumabe_EMRR.pdf
10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Alemtuzumabe 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.
11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Alemtuzumab [Internet] 2015. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0405_Lemtrada_RRMS_PE_Report.pdf
12. European Medicines Agency (EMA). Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada. [Internet] 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta diagnóstico de Esclerose Múltipla (EM) desde 2009, em acompanhamento no ambulatório de Neurologia do Hospital Pompéia. Iniciou com sintomas de dificuldade de deglutição, visão dupla e fala enrolada, com melhora do quadro após tratamento com altas doses de corticosteróides (pulsoterapia), que se manteve efetivo por dois anos. A partir de 2011, iniciou tratamento com betainterferona, apresentando mais de três surtos, com necessidade de internação hospitalar. Desde 2017, apresenta administração irregular do medicamento. Conforme relato do médico assistente, utilizou também fingolimode por um ano, apresentando falha terapêutica, com dois surtos motores de ataxia e hemiparesia direita, com necessidade de pulsoterapia, sem remissão completa e com piora da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS). Atualmente, apresenta EDSS 6,0 (necessita auxílio para caminhar e trabalhar) e alta atividade da doença evidenciado pelos surtos anuais e

presença de novas lesões na ressonância magnética de crânio. Não deseja fazer uso de natalizumabe devido aos riscos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) com o uso do medicamento. Diante disso, pleiteia tratamento com alentuzumabe.

A EM é uma doença imunogênica, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa que acomete a substância branca e a cinzenta do Sistema Nervoso Central (1,3). Sua etiologia não é bem compreendida e envolve fatores genéticos e ambientais que ainda não estão bem definidos. Acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30 anos, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Em média, é duas vezes mais frequente em mulheres. O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes. A evolução, gravidade e sintomas da doença não são uniformes. O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteróide. Neurite óptica, diplopia, parestesia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, espasticidade, fadiga e disfunções esfíncterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas e sinais. Em geral, o diagnóstico da esclerose múltipla é baseado na documentação de dois ou mais episódios sintomáticos, que devem durar mais de 24 horas e ocorrer de forma distinta, separados por período no mínimo de um mês. Exames radiológicos e laboratoriais, em especial a ressonância magnética, podem, em conjunto às manifestações clínicas, serem essenciais para compor o diagnóstico e excluir outras doenças de apresentação semelhante (1).

Caracteriza-se como esclerose múltipla altamente ativa, como o caso da paciente em tela, quando o paciente apresenta: 1) dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento de pelo menos duas lesões em T2 no ano anterior em pacientes não tratados e 2) atividade da doença no ano anterior durante a utilização adequada de pelo menos um medicamento modificador do curso da doença, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento, e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio (1).

Os medicamentos para EC podem ser divididos em dois grupos: medicamentos modificadores do curso da doença e os medicamentos para o tratamento dos surtos (1, 9). Os medicamentos modificadores do curso da doença, como é o caso da tecnologia pleiteada, fornecem uma redução das células imunes circulantes, suprimindo a adesão destas ao epitélio, e consequentemente reduzem a resposta inflamatória (9). Além disso, os medicamentos para EC estão divididos em linhas de tratamento:

- Primeira linha: betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila e azatioprina
- Segunda linha: fingolimode;
- Terceira linha: natalizumabe.
- Tratamento dos surtos: metilprednisolona

Cabe destacar que alguns pacientes apresentam um risco significativamente maior de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em virtude do uso do natalizumabe: presença de anticorpos anti-vírus John Cunningham, mais de 2 anos de

tratamento com natalizumabe ou fingolimode e terapia anterior com imunossupressor (1), condições estas que não foram apresentadas pela parte autora.