

# TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO CEARÁ

## NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Nota Técnica 004/2017

Título: Alentuzumabe para tratamento de Esclerose Múltipla

SOLICITANTE	Dra. Nádia Maria Frota Pereira JUÍZA DE DIREITO
NO DO PROCESSO	Ignorado
VARA DE ORIGEM	Ignorada
DATA DA SOLICITAÇÃO	23/03/2017
SOLICITAÇÃO	<p>"Prezado,</p> <p><i>Solicito parecer técnico sobre o caso abaixo descrito:</i></p> <p><i>Trata-se de ação de Obrigação de Fazer, tombada sob o nº 0119435-30.2017.8.06.0001, interposta pelo [REDACTED] em face do Estado, requerendo a condenação deste ao fornecimento de tratamento médico, em razão de seu diagnóstico de Esclerose Múltipla (CID10: G35), e da necessidade de tratamento, por meio da medicação ALENTUZUMABE, intravenosa, durante 5 (cinco) dias, seguida por infusão de 3 (três) doses no ano seguinte, totalizando a necessidade de 8 (oito) ampolas do respectivo medicamento.</i></p> <p><i>Consta nos autos que a dose do medicamento ALENTUZUMABE custa em média R\$ 43.781,00 (quarenta e três mil, setecentos e oitenta e um reais) e como o autor precisará de 8 (oito) doses, conforme prescrição médica, o tratamento apresenta um custo total de R\$ 350.248,00 (trezentos e cinquenta mil, duzentos e quarenta e oito reais).</i></p> <p><i>Solicito esclarecimentos sobre o medicamento prescrito, seus benefícios e indicação para a doença que acomete o autor, evidência científica de sua eficácia, bem como a possibilidade de substituição por outro medicamento com mesmo efeito, além de outras informações que considerar relevante para o caso em comento.</i></p> <p><i>Segue em anexo para consulta a cópia da exordial e dos documentos pertinentes.</i></p> <p><i>Atenciosamente"</i></p>
CONSIDERAÇÕES GERAIS	<p><b>SOBRE A ESCLEROSE MÚLTIPLA</b></p> <p><b>Descrição da doença</b> No CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde), estabelecido pela OMS (Organização Mundial da Saúde), a Esclerose Múltipla se enquadra em Doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, como G35.</p> <p>A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune desmielinizante do</p>

sistema nervoso central (SNC) de natureza inflamatória crônica e progressiva, que afeta principalmente adultos. A destruição da bainha de mielina e a degeneração axonal resultam em lesões dispersas no SNC, com predileção para os nervos ópticos, tronco cerebral, medula espinhal e substância branca periventricular.

### **Etiologia**

A causa da EM não é completamente conhecida. A EM está associada aos haplótipos HLA-DR15 e HLA-DR2, embora outros genes não associados ao HLA tenham sido descrito, como os que codificam o receptor para interleucina-1 (IL-1R), interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ ), fator de crescimento transformador beta-1 (TFG- $\beta$ 1), CD58, ALOX5 e DBC1. Outras causas descritas na literatura incluem a deficiência de vitamina D, infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), herpesvírus humano tipo 6 (HV-6), vírus da varicela zoster (VZV), clima e atividade ocupacional.

### **Fisiopatogenia**

A EM é uma doença autoimune que acarreta processo inflamatório com áreas confluentes de desmielinização, destruição axonal e astrocitose causadas pela infiltração do SNC por linfócitos T e B, síntese de autoanticorpos e ativação da microglia. Esta desmielinização leva a diminuição da velocidade de transmissão do impulso nervoso e desenvolvimento das manifestações clínicas características da EM.

### **Prevalência/incidência**

A população mundial vivendo com EM foi estimada em 2,8 milhões de pessoas em 2015. A EM apresenta uma prevalência variável de acordo com a população. Regiões onde se verificam taxas de prevalência mais elevadas (>30/100.000) incluem o norte da Europa, EUA, sul do Canadá e Austrália, e Nova Zelândia. Regiões de média prevalência, com taxas de 5 a 25/100.000, incluem o sul da Europa e dos EUA, e a maior parte da Austrália. Regiões de baixa prevalência, com taxas inferiores a 5/100.000 habitantes incluem Ásia e África.

No Brasil, a prevalência de EM é de cerca de 30 mil pacientes. A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (Abem) estima em 35 mil o número de brasileiros com EM atualmente.

A incidência da EM é duas vezes superior no sexo feminino e surge, habitualmente, entre os 15 e os 45 anos de idade. Indivíduos de raça branca apresentam maior suscetibilidade comparativamente a asiáticos e afrodescendentes.

### **Formas clínicas e classificação**

O quadro clínico de EM depende da região do SNC afetado. As manifestações clínicas mais comuns incluem fadiga (40%); neurite ótica (22%); parestesia (21%); diplopia (12%); disfunção vesical (5%) e vertigem (5%) (Coles & Compston, 2004). Outras manifestações incluem déficit cognitivo, marcha atáxica, oftalmoplegia internuclear, espasticidade e depressão.

Há quatro formas de evolução clínica da EM: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação.

A EM se apresenta, geralmente, com um padrão surto-remissão (85% dos casos), ou seja, períodos de surtos de sintomas seguidos de remissão total ou parcial dos mesmos. Um surto é definido como o aparecimento agudo ou subagudo de sinais e sintomas neurológicos, não associados à febre ou infecção, com duração mínima de 24 horas. Estas manifestações clínicas estão presentes ao longo de dias a semanas, seguidas por um período de remissão, na qual os doentes se recuperam parcialmente ou totalmente. A frequência dos surtos é irregular, mas raramente ultrapassa a taxa de 1,5 por ano. Um padrão crônico e progressivo dos sintomas também pode ocorrer, podendo ser subdividido em progressivo primário (desde o início dos sintomas) ou progressivo secundário (surgindo anos após a forma remitente-recorrente). Nas formas crônicas há contínuo e progressivo agravamento dos sintomas neurológicos.

Existem duas escalas clínicas mais utilizadas em estudos de EM: *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) e *Neurologic Rating Scale* (NRS). A EDSS é a escala mais difundida para avaliação da EM. Possui vinte itens com escores variando de 0 a 10, com pontuação aumentando em meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente, dando maior enfoque à capacidade de deambulação do paciente (principalmente nas pontuações acima de 4,0), apoiada por escala de avaliação funcional de sistemas (FS). A escala EDSS geralmente é utilizada em grandes estudos multicêntricos para estadiar o grau de incapacidade do paciente. Já a escala NRS é utilizada mais para quantificar a intensidade de um surto.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da EM é estabelecido com base na história clínica e no exame físico do paciente. Vários exames complementares podem ser utilizados, como exames de potenciais evocados, análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e neurorradiológicos (Fuhr & Kappos, 2001; Link & Huang, 2006). Atualmente, o diagnóstico é realizado com base na revisão de 2010 dos critérios de McDonald, que utiliza exames clínicos, testes laboratoriais e demonstração de disseminação espacial e temporal das lesões, visualizados através da ressonância nuclear magnética (RNM). O diagnóstico diferencial da EM inclui doenças desmielinizantes inflamatórias como neuromielite ótica, encefalomielite disseminada aguda, neoplasias e lesões estruturais.

### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**

O Ministério da Saúde do Brasil publicou, em 06 de maio de 2015, no Diário Oficial da União, a versão mais atualizada do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla.

### **Tratamento**

O objetivo principal do tratamento da EM é a diminuição do risco de

	<p>ocorrência de novos surtos e da progressão de incapacidade neurológica. Além disso, o tratamento sintomático é igualmente importante, uma vez que permite melhora da função e a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento sintomático deve ser individualizado e inclui medidas não farmacológicas, como reabilitação, modificações no estilo de vida, suporte psicossocial, farmacológicas ou procedimentos cirúrgicos.</p> <p><b>Tratamento medicamentoso</b>  O tratamento farmacológico de novos surtos é realizado com corticoides (metilprednisolona). Nos surtos mais graves e com recuperação mínima, além do corticoide está indicado também plasmaferese.</p> <p>Logo após o diagnóstico de EM e, de preferência, antes da ocorrência de surtos, recomenda-se o tratamento chamado “modificador da doença”.</p> <p>Desde 1993, tem-se demonstrado benefício no uso do interferon beta e do acetato de glatiramer na esclerose múltipla, resultado demonstrado em várias publicações de estudos multicêntricos, em que se observou redução das lesões ativas na ressonância nuclear magnética do crânio e redução do número de surtos.</p> <p><b>Tratamento medicamentoso de 1a linha</b>  Atualmente, as terapêuticas de primeira linha para o tratamento de EM incluem apresentações farmacológicas do interferon beta-1b (IFN-β-1b) (Betaferon®/Extavia®), interferon beta-1a (IFN-β-1a) (Avonex® e Rebif®) e acetato de glatiramer (Copaxone®).</p> <p>O tratamento de segunda linha utiliza o Natalizumab (Tysabri®) e Fingolimod (Gilenya®), e o tratamento de terceira linha utiliza a Mitoxantrona (Novantrone®).</p> <p><b>Prognóstico</b>  A EM é uma doença crônica incapacitante progressiva, com grande impacto nas atividades de vida diária dos pacientes. As terapêuticas de primeira linha atualmente disponíveis, ainda que possuam bons perfis de segurança e de tolerabilidade, apresentam eficácia parcial, uma vez que não evitam a progressão da doença.</p> <p>Em outras palavras, as terapêuticas modificadoras da doença atualmente aprovadas para tratamento da EM são parcialmente eficazes na prevenção da destruição axonal dependente do processo inflamatório autoimune, mas são destituídas de eficácia na prevenção e tratamento da degeneração na fase progressiva da EM.</p>
<p>ESCLARECIMENTOS  SOBRE A TECNOLOGIA</p>	<p><b>SOBRE O ALENTUZUMABE</b></p> <p>Tipo de tecnologia:  Medicamento</p>

Princípio ativo:

Alentuzumabe

O mecanismo pelo qual alentuzumabe exerce seu efeito terapêutico na EM é desconhecido, mas pode envolver a imunomodulação através da depleção e repopulação de linfócitos.

Registro na ANVISA:

Sim

Registro para qual indicação?

A ANVISA aprovou alentuzumabe para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM) para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência de manifestações clínicas.

Marcas disponíveis no Brasil:

LEMTRADA®, Genzyme/Sanofi

Registro em outros países (FDA, EMA)

Sim. Alentuzumabe está aprovado pelo FDA americano e pela agência europeia (EMA) para uso em pacientes com EM na forma recorrente-recidivante refratária ao tratamento com outras drogas.

Alternativas no SUS:

Interferon beta-1b (IFN- $\beta$ -1b) (Betaferon®/Extavia®)

Interferon beta-1a (IFN- $\beta$ -1a) (Avonex® e Rebif®)

Natalizumab (Tysabri®)

Fingolimod (Gilenya®)

Existência de genérico ou similar:

Não

Custo

Atualmente, a terapia de menor custo para primeira linha de tratamento da EM é a betainterferona 1b (300 mcg), com custo anual de R\$ 15.236,58 por paciente.

O custo de uma unidade de alentuzumabe, considerando a tabela de preço máximo de venda ao governo (PMVG) da ANVISA, é da ordem de R\$ 21.300,00. Considerando a necessidade de 08 (oito) unidades do medicamento para tratamento de EM, o custo deste tratamento completo para os cofres públicos será da ordem de R\$ 170.400,00.

Evidência de eficácia e segurança

O Alemtuzumab (Lemtrada®/Campath®) é um anticorpo monoclonal (IgG1) anti-CD52 aprovado inicialmente para o tratamento de leucemia linfóide crônica.

O número de ensaios clínicos randomizados comparando alentuzumabe com drogas consideradas de primeira linha (interferon beta-1b e interferon beta-1a) para tratamento de EM é bastante pequeno (apenas

3) e todos patrocinados pela indústria farmacêutica. Apenas um ensaio clínico incluiu pacientes com EM previamente tratados com interferon beta-1. Os outros dois ensaios clínicos incluíram apenas pacientes com EM virgens de tratamento. Além disso, as evidências geradas por estes poucos ensaios clínicos foram consideradas como de qualidade baixa a moderada em função principalmente do pequeno número de doentes incluídos com a forma remitente-recorrente da doença.

Não há ensaios clínicos com comparação direta entre alentuzumabe e drogas consideradas de segunda linha para tratamento de EM (Natalizumab e Fingolimod).

Estudos de custo-efetividade

Resultados de custo-efetividade apresentados pelo laboratório fabricante do alentuzumabe apontaram para uma relação favorável em comparação com tratamento de primeira linha (interferon beta 1-alfa).

Estudos de custo-efetividade no Brasil:

Não há.

Recomendações de agências internacionais:

Agência de saúde Britânica (NICE): Recomenda alentuzumabe como opção de tratamento para adultos com EM remitente-recorrente. O FDA americano recomenda alentuzumabe para uso em pacientes com EM na forma recorrente-reativante refratária ao tratamento com outras drogas. A agência europeia (EMA) recomenda alentuzumabe para uso em pacientes com EM na forma recorrente-reativante refratária ao tratamento com outras drogas.

Recomendações da CONITEC:

Não há recomendações da CONITEC para uso de alentuzumabe no tratamento da EM.

Indicação de uso em bula:

De acordo com a bula do medicamento aprovada pela ANVISA, alentuzumabe é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM) para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência de manifestações clínicas.

Disponível no SUS para tratamento de EM?

Não.

Disponível no SUS para tratamento de outras patologias?

Sim. Alentuzumabe está recomendado no SUS como opção de tratamento para outra patologia, especificamente a leucemia linfóide crônica de células B (LLC-B).

<p>CONCLUSÃO</p>	<p>À luz do conhecimento científico atual, considerando os estudos científicos disponíveis até o momento, as evidências encontradas relacionadas ao uso de alentuzumabe para tratamento de EM são escassas e de qualidade moderada.</p> <p>Em termos de eficácia, considerando os poucos ensaios clínicos realizados com comparação direta, todos patrocinados pela indústria farmacêutica, uma maior eficácia de alentuzumabe foi observada em comparação com tratamento de primeira linha (interferon beta 1-alfa), especificamente no que diz respeito a redução de recorrências e incapacidades em pacientes com EM na forma remitente-recorrente.</p> <p>Em termos de segurança, os dados também são escassos, mas há registros de efeitos colaterais significativos e frequentes relacionados ao uso de alentuzumabe no tratamento de EM, embora efeitos colaterais importantes e frequentes também tenham sido relatados com o uso de drogas consideradas de primeira linha (interferon beta 1-alfa).</p> <p>Não há ensaios clínicos com comparação direta entre alentuzumabe e drogas consideradas de segunda linha para tratamento de EM (Natalizumab e Fingolimod).</p> <p>Em outros países (EUA, Reino Unido e Europa), o alentuzumabe está aprovado como opção de tratamento para EM, de forma mais consensual para casos refratários a tratamentos de primeira linha. Nestes países desenvolvidos, a despeito do alto custo do tratamento, avaliações econômicas escassas apontaram para uma relação custo-efetividade favorável. Não há estudos de custo-efetividade com esta droga no Brasil.</p> <p>No âmbito do SUS, a versão mais recente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para esclerose múltipla do Ministério da Saúde preconiza como primeira linha de tratamento as betainterferonas subcutâneas 1a (22 mcg e 44 mcg, com administração 3 vezes por semana) e 1b (300 mcg, com administração de 48 em 48 horas) e acetato de glatirâmer (20 mg, subcutâneo, 1 vez ao dia) para os novos tratamentos. O próximo medicamento na linha terapêutica é o natalizumabe (300 mg, por via intravenosa, 1 vez ao mês). Sua indicação ocorre apenas após falha terapêutica tanto às betainterferonas quanto ao glatirâmer.</p> <p>Considerando todo o exposto e à luz do conhecimento científico atual, sugiro que pacientes com EM do tipo remitente-recorrente sejam submetidos a tratamento conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para esclerose múltipla do Ministério da Saúde de 2015. Tratamento de EM com alentuzumabe poderão ser realizados somente no contexto de pesquisa em ensaios clínicos randomizados devidamente aprovados por Comitê de Ética em Pesquisa.</p>
<p>REFERÊNCIAS</p>	<p>Riera R, Porfírio GJM, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. Cochrane Library. Online Publication Date: April 2016.</p> <p>Kalincik T, Brown JW, Robertson N e cols. Treatment effectiveness of</p>

alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* Apr;16(4):271-281, 2017.

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL e cols. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* Nov 24;380(9856):1829-39, 2012.

Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* Nov 24;380(9856):1819-28, 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Esclerose Múltipla. 2015.