

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	203	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Alentuzumabe	
Indicação de uso	Esclerose múltipla remitente recorrente	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.19d*Gse0G7IM2	9704615	ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do Sistema Nervoso Central e autoimune, caracterizada por perda de função motora e sensorial, com episódios 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 e 55 anos e o pico do primeiro ataque aos 30 anos, sendo duas a três vezes mais frequente em mulheres. Os sintomas mais observados são neurite ótica, parestesia ou paralisia de membros, descoordenação motora, falta de equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais. A EM pode ser classificada como: Remitente Recorrente (EMRR), representando cerca de 85% dos pacientes inicialmente diagnosticados com EM; Secundariamente Progressiva (EMSP), que é uma evolução natural da forma EMRR e; Primariamente Progressiva (EMPP), que representa 10% a 15% de todos os casos de EM. A etiologia da EM ainda não é bem compreendida, mas sugere-se que esteja relacionada a fatores genéticos e ambientais, que incluem fatores sociais, nutrição, exposição à luz solar, exposição a agentes infecciosos, estresse e tabagismo. A prevalência média global é de 33 casos por 100.000 habitantes, enquanto na América Latina é menor que cinco casos por 100.000 habitantes. Quanto ao Brasil, estima-se uma taxa média de 8,69 casos por 100.000 habitantes.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

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.

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. (Relatório 417/18-CONITEC).

Indicação solicitada pelo proponente: tratamento de pacientes adultos portadores de esclerose múltipla remitente recorrente após resposta inadequada a duas ou mais terapias, em comparação com o 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.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Lucchetta e colaboradores (2018), uma das três publicações selecionadas na revisão rápida e principal referência analisada no Relatório de Recomendação nº 417/2019 da Conitec, conduziu uma meta-análise em rede que demonstrou que alentuzumabe não apresentou superioridade a natalizumabe e ocrelizumabe, por não apresentar diferença estatisticamente significativa, em eficácia, quando comparado a estes medicamentos. Além disso, na ocasião a Conitec considerou que havia incerteza quanto à sua segurança em longo prazo.

Desse modo, no presente relatório, restringiu-se à análise da Revisão Sistemática de Li e colaboradores (2019) publicado em data posterior àquela considerada na busca do Relatório da Conitec. Este também realizou uma meta-análise em rede, comparando as intervenções disponíveis para o tratamento das EMRR e objetivou analisar a eficácia e segurança de medicamentos aprovados no Food and Drug Administration (FDA).

O tempo de seguimento considerado pelos autores para avaliar os desfechos estudados foi de 24 meses de seguimento. Dessa forma, os autores obtiveram resultados de maior tempo de acompanhamento, quando comparado ao estudo anterior, de Lucchetta e colaboradores (2018), que determinou a taxa anualizada de surtos como desfecho primário.

Os desfechos primários considerados por Li e colaboradores (2019) foram de **eficácia** (mensurando a taxa de surtos pelo total de pacientes que tiveram ao menos um surto ao longo de 24 meses) e **aceitabilidade** (medida da descontinuação do tratamento pelo total de pacientes que descontinuaram devido a eventos adversos ao longo de 24 meses). Como desfecho secundário, foi mensurada a **progressão sustentada da incapacidade em 3 ou 6 meses**, pelo número de pacientes que tiveram piora da incapacidade ao longo de 24 meses. Quanto à **segurança**, avaliou-se o número de pacientes com eventos adversos graves ao longo de 24 meses.

- ✓ **Eficácia:** alentuzumabe, ocrelizumabe e natalizumabe se mostraram mais eficazes que os demais medicamentos, com Risco Relativo (RR) variando entre 0,56 e 0,79. Teriflunomida, acetato de glatirâmer e betainterferonas (Rebif, Betaseron e Avonex) foram os medicamentos menos eficazes, com RR entre 1,23 e 1,79.
- ✓ **Aceitabilidade:** acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila, betapeginterferona e betainterferona (Rebif) foram consideradas piores que o placebo, com RR variando entre 2,44 e 3,49.
- ✓ **Segurança:** não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos e placebo.
- ✓ **Progressão sustentada da incapacidade em 3 ou 6 meses:** não houve diferença significativa entre na comparação entre Alentuzumabe e Natalizumabe, Ocrelizumabe e Fumarato de Dimetila.

As comparações de alentuzumabe com os demais medicamentos avaliados, demonstraram que apenas ocrelizumabe e natalizumabe não tiveram diferença estatisticamente significativa com alentuzumabe em todos os desfechos avaliados. Assim, o restante das intervenções avaliadas teve resultados desfavoráveis quando comparadas ao alentuzumabe, em algum dos desfechos de eficácia. Se levados em conta os resultados dos desfechos primários, de forma conjunta, e classificados pela medida SUCRA, observa-se que os medicamentos tais como fingolimode, alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe, se mostraram com a melhor combinação de aceitabilidade e eficácia.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade de alentuzumabe em comparação com natalizumabe. Foi adotado modelo Markov, com horizonte temporal de 30 anos, sob a perspectiva da saúde suplementar. Foi considerada uma coorte de pacientes com EMMR que permanecem com a doença ativa, apesar do tratamento prévio, apresentando pelo menos 2 surtos (CARE MS II). O desfecho principal consistiu no custo-utilidade; utilidade por estágio de EDSS para o tipo de EMRR e secundariamente progressiva, e também por surto. O proponente obteve como resultado a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de -R\$ 50 mil reais por QALY na comparação com natalizumabe, ou seja, um cenário dominante para alentuzumabe. Dentre as limitações do estudo, foram apontadas falta de dados de longo prazo, possível inadequação da duração do ciclo à progressão natural da doença, falta de dados robustos de qualidade de vida obtidos por meio de estudos em pacientes brasileiros e análise baseada em metanálise de comparação indireta feita a partir de revisão de estudos clínicos randomizados.

Considerando que já existe uma opção de tratamento para Esclerose Múltipla na Diretriz de Utilização nº 65, a área técnica da ANS elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com a comparação direta do ocrelizumabe e do alentuzumabe com o placebo, para os pacientes nas últimas linhas de tratamento da Esclerose Múltipla-RR, após descontinuação ou falha do uso do natalizumabe. Foi utilizado o horizonte temporal de 5 anos, sob a perspectiva da saúde suplementar. A população elegível foi calculada pelo método epidemiológico, considerando-se a taxa de prevalência geral de 15/100.000, na população de beneficiários ligados a planos médico-hospitalares, em junho de 2018 (SIB, 2018), e o percentual de 85% de pacientes diagnosticados com EM-RR (PCDT/MS nº 455). Adotou-se, ainda, o pressuposto, de que 11% dos indivíduos com EMRR de alta atividade se beneficiariam com o uso de natalizumabe após a primeira falha terapêutica e que destes, a descontinuação do tratamento seria de 57% após 2 anos de uso de medicamento (premissa de 28,5% de taxa de descontinuação anual). A estimativa resultou na população elegível média de 196 indivíduos por ano. Foram avaliados dois cenários: (a) cenário de referência sem o uso dos medicamentos, mas somente placebo, pós falha do natalizumabe; e (b) cenário com a incorporação do ocrelizumabe e do alentuzumabe. O *market share* para o cenário de referência foi de 100% para o placebo, em 5 anos, e para o cenário de incorporação de imunobiológicos variou de 20% a 34% divididos igualmente para os 2 medicamentos em avaliação. Foram aplicados apenas os custos diretos dos medicamentos (Tabela CMED PF 18%, outubro de 2019). O impacto orçamentário incremental foi, em cinco anos, de R\$ 16,5 milhões para ocrelizumabe e de R\$ 15,9 milhões para alentuzumabe, correspondendo a um impacto total de R\$ 32,3 milhões, ou seja, uma média anual de R\$ 6,5 milhões. Por fim, cabe considerar que o impacto calculado apresenta um grau de incerteza relacionado à população-alvo que descontinuou o uso de natalizumabe.

CAPACIDADE INSTALADA

Existente.

ANÁLISE TÉCNICA

No Relatório de Recomendação nº 417/2019 da Conitec verificou-se a falta de estudos de comparação direta entre os medicamentos para a EMRR e, conseqüentemente, a necessidade de se utilizar as RS com meta-análise em rede, para comparar indiretamente as alternativas disponíveis. Na ocasião, concluiu-se que, em questão de eficácia, alentuzumabe não apresentou superioridade estatisticamente significativa frente ao natalizumabe, comparador selecionado na análise encaminhada à Conitec e à ANS.

No Relatório de revisão rápida do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/MS, recuperou-se a RS de Li e colaboradores (2019), a qual não esteve presente no Relatório nº 417 da Conitec. Concluiu-se que este estudo reforça o entendimento da Conitec, visto que alentuzumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa, quanto a eficácia e segurança, com natalizumabe. Adicionalmente, o estudo demonstrou que esta conclusão é estendida a ocrelizumabe. Por outro lado, todos os outros medicamentos para EMRR incluídos se mostraram inferiores ao alentuzumabe em algum dos desfechos avaliados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 longo prazo; as fragilidades do cálculo de impacto orçamentário e; a necessidade de garantir a sustentabilidade do SUS. Desse modo, os membros do plenário entenderam que não justificaria o custo de tratamento do alentuzumabe ser superior ao natalizumabe.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 19ª

Data: 04/05/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=Ohm1U8iumzl>

O proponente afirmou que a Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central altamente debilitante, desmielinizante, que acarreta a destruição da mielina e pode levar à morte neuronal. O paciente acumula incapacidade ao longo do tempo, como redução da deambulação, danos cognitivos, depressão, entre outros. A EM tem prevalência estimada de 15/100.000 no Brasil, sendo cerca de 5000 pacientes no país, com a forma remitente recorrente. EM apresenta diferentes fisiopatogênias que implicam diferentes respostas terapêuticas. A DUT atual para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) inclui apenas o natalizumabe. Desta forma, sugere a incorporação do alentuzumabe no tratamento de pacientes adultos portadores de esclerose múltipla remitente recorrente após resposta inadequada a duas ou mais terapias prévias. Na situação atual, os medicamentos são prescritos de acordo com linhas de tratamento. Contudo, a recomendação de sociedades médicas seria o tratamento por nível de atividade da doença. Doença com alta atividade deve ser tratada com opções de medicamentos de alta eficácia. O mecanismo de ação da tecnologia seria a destruição dos linfócitos sensibilizados que agrediriam a mielina. Apresentou os estudos pivotais de fase II (CAMMS223) e fase III (CARE-MS I e CARE-MS II). O estudo CARE-MS II mostrou redução da Taxa Anualizada de Surtos (TAS) e Melhora da Incapacidade. Os eventos adversos foram, principalmente, reações associadas à infusão, infecção e autoimunidade. Em comparação indireta, o Alentuzumabe foi superior a todos os comparadores em termos de piora da incapacidade, no período de 24 meses de tratamento. Foi superior a todos os comparadores com relação à prevenção de surtos, com exceção do natalizumabe, ao qual tem eficácia equivalente. Com relação à interrupção do

tratamento devido a eventos adversos, o alentuzumabe é superior ao fingolimode e à beta-interferona 1a e tão seguro quanto todos os outros comparadores.

Foi apresentado estudo de custo-utilidade, sob a forma de modelo de Markov, com o objetivo de calcular a razão de custo-efetividade incremental do alentuzumabe em comparação com natalizumabe em pacientes previamente tratados com betainterferona ou acetato de glatirâmer ou teriflunomida e fingolimode ou fumarato de dimetila. População: pacientes com esclerose múltipla do estudo clínico CARE MS II4 (idade média: 41 anos). Foi usado um horizonte temporal de 30 anos e taxa de desconto de 5%. Comparador: Natalizumabe, desfecho de saúde: custo por anos de vida ajustados a qualidade (QALYs) ganhos. Taxas de retratamento foram excluídas. O modelo demonstrou que a razão de custo-utilidade incremental da intervenção seria de R\$ -50,04 mil reais por QALY ganho. Ou seja, alentuzumabe se apresenta como a tecnologia dominante em comparação ao natalizumabe, proporcionando economia e ganho de qualidade de vida. Na análise de sensibilidade probabilística, o alentuzumabe continua sendo custo-efetivo e dominante. A análise de impacto orçamentário para a incorporação do tratamento com alentuzumabe de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente que tiveram falha terapêutica prévia com betainterferonas, acetato de glatirâmer ou teriflunomida e fingolimode ou fumarato de dimetila indicou um impacto previsto de 1,2 e 11,2 milhões de reais, respectivamente, em 1 ano e 5 anos. A média do impacto foi de 2,3 milhões de reais por ano. População: pacientes com esclerose múltipla presentes nas bases de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do Departamento de Informática do SUS (SIA-DATASUS). Foi comparado o custo acumulado do tratamento ao longo de 10 anos, observando-se que, após cerca de 4,5 anos de tratamento, o custo de um paciente em tratamento com alentuzumabe torna-se menor que o custo de um paciente em tratamento com natalizumabe, devido à manutenção da eficácia do medicamento aliado à não-necessidade de retratamento na maioria dos pacientes.

A representante da Fenasaúde/Abramge argumentou que os pacientes não estão desassistidos, pois há a possibilidade de prescrever o Natalizumabe. Não há estudos que comparem diretamente Alentuzumabe e Natalizumabe. No estudo CARE-MS II, o único ensaio clínico randomizado, o comparador é a Betainterferona. Os estudos de comparação indireta demonstram ausência de superioridade entre Alentuzumabe versus Natalizumabe, não havendo diferença estatística entre os resultados dos desfechos avaliados. A qualidade da evidência deve ser avaliada com cautela. Os estudos utilizados foram avaliados como baixo-moderado nível de evidência pelo GRADE, com risco de viés e inconsistência. Informa ainda que as agências SMC e NICE recomendam alentuzumabe apenas em adultos com EMRR altamente ativa com falha a pelo menos duas TMD prévias ou quando outras terapias modificadoras da doença não podem ser usadas. A agência canadense CADTH recomenda o início de alentuzumabe a pacientes com doença ativa que tiveram resposta inadequada ao interferon beta ou a outras TMD, se cumprir com critérios clínicos específicos. A incorporação estava condicionada a redução de preço (não divulgado) e a CONITEC não recomendou a incorporação (Portaria N. 87, 2018) por incertezas quanto à superioridade frente ao natalizumabe, principalmente estudos de mundo real, incertezas quanto à eficácia sustentada do alentuzumabe em longo prazo (>5 anos) e limitações da análise de impacto orçamentário. No que se refere a análise econômica apresentada pelo proponente, argumentam que os parâmetros de eficácia foram baseados em estimativas indiretas de somente uma revisão sistemática com metanálise e não de dados mais completos e atualizados. Lembra que devem ser confirmadas algumas incertezas em relação às taxas de descontinuação também para alentuzumabe (cenários alternativos). Questionam o uso de um modelo diferente para AIO daquele da análise de custo-efetividade apresentado e que se deve confirmar os comparadores e análises de sensibilidade. A população deve ser avaliada com cautela.

Outros comentários: o alentuzumabe não deveria substituir o natalizumabe por apresentarem posologias e tempos de tratamento diferentes. Há outro estudo em 1ª linha e dados de continuidade desses estudos, não apresentados, que demonstram a eficácia sustentada do alentuzumabe para esses pacientes. Desta forma, ressaltam que as evidências estariam desatualizadas. Não se pretende excluir o

natalizumabe, mas sim incorporar uma possibilidade terapêutica nos casos em que o natalizumabe seja contra-indicado. Representante da ABN, informa que há estudos do alentuzumabe comparado ao interferon (antigo padrão-ouro de tratamento), e estudos em longo prazo, contudo há ausência de estudos head-to-head. Informa que a metanálise de 2019 referida durante a reunião foi identificada e publicada após a proposição, mas que os resultados da mesma são consistentes com aqueles apresentados. Quanto ao AIO, informa que os cenários usados foram com ou sem a incorporação do alentuzumabe, o comparador foi o natalizumabe, considerados os 3º e 4º ciclo de tratamento (dados da literatura), análise de sensibilidade com custos de medicamentos, dados de população e taxas de entrada no modelo. Modelo de CE foi usado na maioria das agências internacionais. Em resposta ao limiar de CE usado para AIO, responderam que foi usado o valor do limiar recomendado pela OMS de até 3 PIBs per capita como sendo custo-efetivo.

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR – RP

Recomendar a incorporação do Alentuzumabe na Diretriz de Utilização - DUT do procedimento "65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO" alínea "e". A cobertura obrigatória do procedimento para esta condição de saúde se dará de acordo com os seguintes critérios:

e. Esclerose Múltipla: Cobertura obrigatória dos biológicos Ocrelizumabe ou Alentuzumabe quando preenchidos todos os critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do grupo II. Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória caso o paciente apresente um dos critérios do Grupo III:

Grupo I

- a. Diagnóstico de Esclerose Múltipla (EM) pelos Critérios de McDonald revisados e adaptados;
- b. Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EM-RR) ou Esclerose Múltipla Secundariamente progressiva (EM-SP);
- c. Lesões desmielinizantes à Ressonância Magnética;
- d. Diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas;
- e. Falha terapêutica ao Natalizumabe, ou contra indicação ao seu uso continuado devido a risco aumentado de desenvolver LEMP definido pela presença de todos os fatores de risco descritos a seguir: resultado positivo para anticorpo anti-VJC, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor.
- f. Estar sem receber imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses;
- g. Ser encaminhados a infectologista ou pneumologista para afastar tuberculose se apresentarem lesões suspeitas à radiografia de tórax;
- h. Valores de neutrófilos acima de 1.500/mm³ e linfócitos acima de 1.000/mm³ ao hemograma.

Grupo II

- a. Diagnóstico de Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EM-PP) ou de EM-PP com surto.
- b. Intolerância ou hipersensibilidade ao medicamento;

- c. Diagnóstico de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP);
- d. Pacientes que apresentem qualquer uma das seguintes condições: micose sistêmica nos últimos 6 meses, herpes grave ou outras infecções oportunistas nos últimos 3 meses, infecção por HIV, imunossupressão, infecção atual ativa;
- e. Pacientes com câncer, exceto se carcinoma basocelular de pele.

Grupo III

- a. Surgimento de efeitos adversos intoleráveis após considerar todas as medidas atenuantes;
- b. Falha terapêutica definida como dois ou mais surtos no período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significativas, pouco responsivas à pulsoterapia) ou evolução em 1 ponto na escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) ou progressão significativa de lesões em atividade da doença

OBSERVAÇÕES

DOCUMENTOS VINCULADOS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Revisão Rápida: Alentuzumabe para Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação nº 417/2018 – CONITEC: Alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Alentuzumabe_EMRR.pdf >. Acesso em 14/02/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação – CONITEC: Alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. 2017. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_Alentuzumabe_EMRR.pdf >. Acesso em 14/02/2020.