

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	204	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Natalizumabe	
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente grave com rápida evolução	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Medicamento	
<b>Tipo de PAR*</b>	Alteração de DUT de tecnologia em saúde já existente no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
43637.17JlcWQ23KO92	9704586	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 esfínterianas 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.

### TECNOLOGIA EM SAÚDE

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-integrina  $\alpha 4$  (IgG4 $\kappa$ ), produzido em uma linhagem de células de camundongos através de tecnologia de DNA recombinante. É indicado como terapia única no tratamento da Esclerose Múltipla recorrente-remitente, para prevenir e retardar a progressão da incapacidade nos seguintes grupos:

- pacientes adultos que não responderam a um ciclo completo e adequado com outros medicamentos;
- pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente.

Natalizumabe foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária no dia 11/08/2008 e possui o seguinte registro vigente:

- Princípio ativo: natalizumabe
- Marca disponível no mercado: Tysabri - 20 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 15 ML

### SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A revisão da literatura permitiu identificar dois estudos (Hutchinson et al.2009 e Prosperini et al. 2016) que avaliaram o uso de natalizumabe em pacientes com EMRRAA: uma análise *post hoc* do ensaio clínico randomizado AFFIRM e um estudo de mundo real.

A análise *post hoc* (Hutchinson et al.2009 ) avaliou a eficácia do natalizumabe em comparação com o placebo e o estudo de mundo real (Prosperini et al. 2016) avaliou natalizumabe com fingolimode e interferon B (1a ou 1b) em pacientes portadores de esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.

No conjunto dos dois estudos foram avaliados seis desfechos: não evidência de atividade de doença, risco de recidiva, piora da incapacidade, atividade radiológica, redução da taxa anual de surto durante 2 anos e porcentagem de pacientes com redução na progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas. Para todos os desfechos, os pacientes tratados com natalizumabe apresentaram melhores resultados. No entanto, nas comparações natalizumabe *versus* fingolimode não houve significância estatística.

Hutchinson et al.2009 avaliou os seguintes desfechos:

- ✓ Redução da taxa anual de surto durante 2 anos: 81% de redução em comparação com placebo (0,28 vs. 1,46)
- ✓ Porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas: 53%\* (HR=0,47 (0,24-0,93); em 24 semanas: 64%\* (HR=0,36 (0,17-0,76) (\*redução em relação ao placebo)

As principais limitações dos estudos estão relacionadas ao tamanho pequeno da amostra e à curta duração do acompanhamento (cerca de 24 meses), o que compromete a consistência dos resultados e impede a avaliação da eficácia a longo prazo.

No caso do estudo Hutchinson (2009), trata-se de análise *post hoc*, ou seja, a análise do subgrupo EMRRAA não foi pré-definida quando do delineamento do AFFIRM e, por conseguinte, sofre de viés de aferição.

Embora Prosperini e colaboradores (2016) tenham apresentado resultados de estudo de mundo real, comparando natalizumabe com outros dois comparadores ativos, os resultados não possuem validade externa, uma vez que sofre de sérias limitações. Para além da pequena amostra, foram avaliados apenas pacientes tratados em centros especializados da Itália; não foi informada qual a dose utilizada do natalizumabe e fingolimode; os grupos não foram randomizados; não foi mencionado mascaramento de pacientes, equipe ou mesmo na avaliação dos desfechos.

### SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente desenvolveu um modelo de microssimulação, sob a perspectiva da saúde suplementar, contemplando um período de 20 anos, com idade inicial de 36 anos. No braço comparador foi considerado o início do tratamento no SUS, com betainterferonas ou acetato de glatirâmer, seguido do tratamento com Natalizumabe, no segmento de Saúde Suplementar.

Foi calculada a RCEI de R\$ R\$ 79.716 por Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ).

A ANS fez o impacto orçamentário considerando os seguintes parâmetros: o cenário referência do AIO não considerou o Natalizumabe como comparador, visto que este medicamento somente está incorporado

na saúde suplementar nas últimas linhas de tratamento. Aliado a isso, foram desconsiderados outros custos diretos em ambos os braços desta avaliação.

A população-alvo foi estimada com base na prevalência de EM-RR e na proporção de pacientes com Esclerose Múltipla RR (85%) e com doença altamente ativa (22%) e em primeira linha de tratamento (68%). Desta forma, a população-alvo seria de 940 indivíduos no 1º ano e 950 indivíduos no 5º ano, ou seja, em média 945 indivíduos.

Foi elaborado um cenário de difusão lenta (MS até 30%, em cinco anos) e outro de difusão rápida (MS até 60%, idem), gerando um impacto orçamentário incremental, em cinco anos, de R\$ 66 milhões e R\$ 132 milhões, respectivamente. O impacto médio anual seria de R\$ 13,2 milhões e R\$ 26,4 milhões, respectivamente. Os valores apurados para o 1º ano seriam de R\$ 6,5 milhões e R\$ 12,9 milhões, respectivamente nos cenários.

As premissas de prevalência da Esclerose Múltipla estudada foram obtidas no PCDT nº 455 e de dados apresentados pelo proponente. O custo do Natalizumabe foi extraído da tabela CMED, Preço Fábrica com ICMS de 18%.

Observou-se que alguns parâmetros possuem uma certa amplitude que podem influenciar as faixas de valores calculadas.

#### **CAPACIDADE INSTALADA**

Existente.

#### **ANÁLISE TÉCNICA**

Os dois estudos avaliados, uma análise post hoc do estudo pivotal AFFIRM e um estudo de mundo real, apontam melhores resultados para natalizumabe em comparação com placebo ou comparador ativo no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa nos seguintes desfechos: não evidência de atividade de doença, risco de recidiva, piora da incapacidade, atividade radiológica, redução da taxa anual de surto durante 2 anos e porcentagem de pacientes com redução na progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas. No entanto, os estudos apresentam limitações que comprometem os resultados apresentados, conforme descrito no item “Síntese das Evidências Científicas”.

#### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Não obstante os estudos tenham apontado melhores resultados para o natalizumabe, em função das limitações, são necessários estudos com amostras adequadas e de melhor qualidade metodológica para que se defina o papel do natalizumabe no tratamento de pacientes portadores de esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.

#### **PARTICIPAÇÃO SOCIAL**

##### **REUNIÕES TÉCNICAS**

Nº: 19ª

Data: 04/05/2020

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

O proponente esclareceu sobre a situação atual de acesso a medicamentos modificadores da doença, por linha de tratamento ou escalonamento, tanto no SUS como na saúde suplementar. Contudo, afirmou que a recomendação de sociedades médicas seria o tratamento por nível de atividade da doença. Doença com alta atividade deveria ser tratada com opções de medicamentos de alta eficácia,

dentre eles, o natalizumabe. Pacientes diagnosticados com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) altamente ativa seriam aqueles que apresentem: dois ou mais surtos no período de um ano; e uma ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por ressonância magnética nuclear ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma ressonância magnética nuclear anterior recente. Se a doença está em atividade, isso gera altos custos para o sistema. Na saúde suplementar, hoje seriam 1438 pacientes com EM altamente ativa. Se for iniciado o tratamento com Natalizumabe mais precocemente, ocorre a redução das taxas anualizadas de surto. O estudo Prosperini, 2016 mostrou a eficácia da tecnologia, quando usada precocemente. Sendo assim, a proposta seria usar o Natalizumabe em primeira linha nos pacientes com EMRR altamente ativa.

A representante do proponente informa que, no cenário atual, não há nenhum medicamento em 1ª linha no Rol para o tratamento desses pacientes. Assim, no modelo atual, em primeira linha, incluíram as betainterferonas e o acetato de glatirâmer pelo SUS, podendo se tratar hoje em segunda linha com o Natalizumabe. Como cenário proposto, na 1ª linha do paciente com atividade da doença poderia ter o Natalizumabe como opção terapêutica. Modelo de Markov, usados níveis de EDSS, horizonte temporal de 20 anos. Cenário atual: eficácia de 1ª linha das betainterferonas e acetato de glatirâmer, assumindo que o paciente esteja recebendo esse tratamento no SUS, e por necessidade de mudança de tratamento ou descontinuidade do tratamento do SUS, começaria a usar o Natalizumabe. Cenário proposto: Natalizumabe já em 1ª linha e nas linhas subsequentes. Custos de 1ª linha no cenário atual não considerados, pois o paciente está recebendo o tratamento pelo SUS e que há uma demora de cerca de 3 meses para o início desse tratamento, que seria o tempo médio de acesso na saúde pública. Resultados: há incremento de custo de 115 mil reais, pela incorporação do Natalizumabe na 1ª linha de tratamento desses pacientes, em contrapartida há um ganho de cerca de 1,5 ano de vida ajustado pela qualidade, com ICER de 80 mil reais. Ressalta que, no cenário proposto, haveria uma redução de 37% do custo de manejo dos pacientes. Na análise de sensibilidade, há um custo incremental, mas um ganho de vida para o paciente e a grande maioria dos resultados está abaixo do limiar da disposição a pagar, de 94 mil reais (3x PIB hoje no Brasil). No que se refere a análise de impacto orçamentário, comparando-se o impacto do custo do Natalizumabe e do custo de surto, no cenário base e proposto, há um incremento do custo total no cenário base de 23 a 118 milhões de reais, respectivamente em 1 e 5 anos, e de 50 e 255 milhões de reais para o cenário proposto em respectivamente 1 e 5 anos. Desta forma, haveria um impacto orçamentário incremental de 27 milhões no 1º ano e de 137 milhões no 5º ano, com a incorporação do Natalizumabe.

O representante do Sistema Unimed dissertou brevemente sobre a patologia e a descrição da tecnologia. Apresentou a estratégia PICO e a diretriz de utilização da ANS. Citou O PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) ESCLEROSE MÚLTIPLA do Ministério da Saúde de fevereiro de 2019, e sua estratégia terapêutica. Acrescentou que o Natalizumabe tem cobertura prevista no Rol vigente e no PCDT do MS para as formas remitente recorrente e secundariamente progressiva. Para o NICE, Natalizumabe é recomendado como uma opção para o tratamento somente se envolver EMRR grave definida como 2 ou mais recidivas incapacitantes no período de 1 ano, e uma ou mais lesões realçadas pelo gadolínio na RMN de crânio ou um aumento significativo de lesões T2 comparadas com um RMN prévia. Afirmou que o estudo pivotal AFFIRM não foi desenhado para avaliar a recaída de paciente com EM altamente ativa, mas inclui esses pacientes (41% da amostra). A recomendação seria favorável para a ampliação de cobertura do Natalizumabe no Rol desde que seguindo a mesma lógica do PCDT do Ministério da Saúde. O representante da Unimed questiona ainda o uso de 3 PIBs como limiar de custo-efetividade no país.

**RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR – RP**

Não recomendar a incorporação do medicamento NATALIZUMABE para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente grave com rápida evolução.

**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: Natalizumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Fevereiro, 2020.