

The logo for CATES, featuring the word "CATES" in white capital letters on a dark blue rounded rectangular background. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 13/2016**

**Alentuzumabe para o tratamento de  
esclerose múltipla remitente-recorrente  
(surto-remissão)**

**Belo Horizonte  
Agosto - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Lemtrada<sup>®</sup> (Alemtuzumabe)

**Indicação na bula:** tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência de exacerbações clínicas.

**Pergunta:** alemtuzumabe é eficaz e seguro para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente?

**Evidências:** alemtuzumabe 12 mg demonstrou melhores resultados em comparação a  $\beta$ -interferona 1a para os seguintes desfechos avaliados em 24 meses: sobrevida livre de recidiva, sobrevida livre de progressão sustentada e lesões novas ou aumentadas de T2 hipertensas na ressonância magnética. Alemtuzumabe 24 mg demonstrou ser melhor do que  $\beta$ -interferona 1a para a sobrevida livre de recidiva e sobrevida livre de progressão sustentada, em 36 meses. No entanto, alemtuzumabe 12 mg apresentou maiores eventos adversos do que  $\beta$ -interferona em 24 meses.

**Conclusões:** mais ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliar os efeitos de alemtuzumabe em comparação com outras opções terapêuticas. Estes novos estudos devem avaliar resultados relevantes adicionais, tais como a taxa de participantes livres de atividade clínica da doença, qualidade de vida, fadiga e eventos adversos (taxas individuais, eventos adversos graves e de longo prazo). Devido ao alto custo do medicamento, faz-se necessário o estabelecimento de critérios para a utilização do mesmo, tendo em vista as opções já disponibilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS).

## CONTEXTO

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, caracterizada por uma reação inflamatória na qual são danificadas as bainhas de mielina que envolvem os axônios dos neurônios cerebrais e medulares, levando à sua desmielinização<sup>(1)</sup>.

**1-População acometida:** Pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EM-RR).

**2-Prevalência/Incidência:** A prevalência da EM varia de acordo com a região geográfica, de 2 a 150 casos em cada 100.000 indivíduos, nos países tropicais e nos países nórdicos, respectivamente<sup>(2)</sup>. No Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes<sup>(3,4)</sup>. A doença manifesta-se geralmente em jovens adultos e é mais frequente em mulheres em uma razão de cerca de 3:1<sup>(1)</sup>.

**3-Curso da doença:** Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). EM-RR caracteriza-se por exacerbações seguidas por um grau variável de melhora do déficit neurológico, podendo ser completa ou evoluir com uma disfunção sintomática residual. Não há progressão dos déficits entre os surtos e ocorre em 85% dos pacientes com EM. EM-PP há a progressão desde o início da doença, com velocidade variável, ocorrendo períodos de estabilização e discretas melhoras, embora nunca ocorram surtos bem definidos. A EM-PP afeta 10% dos pacientes. EM-SP segue um curso de EM-RR. Ao longo do tempo, as recaídas e remissões tornam-se menos evidentes e a doença começa a piorar de forma constante. Cerca de 50% das pessoas com EM-RR irá desenvolver EM-SP dentro de 10 anos de diagnóstico. EM-PP com surto é o curso mais raro de EM, afeta cerca de 5% dos pacientes. As pessoas com esta forma de EM experimentam de forma constante o agravamento da doença desde o início, mas também experimentam ataques claros de sintomas, com ou sem recuperação<sup>(5)</sup>.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos. Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação<sup>(6)</sup>.

O prognóstico de uma pessoa com EM depende do subtipo da doença, de características individuais como o sexo, idade e sintomas iniciais, e do grau de incapacidade que afeta essa pessoa<sup>(7)</sup>. A doença progride e regride ao longo de várias décadas, correspondendo a uma expectativa média de vida de 30 anos a partir do seu aparecimento<sup>(1)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Lemtrada<sup>®</sup>

**2-Princípio ativo:** Alentuzumabe

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 125430025. Validade: 03/2019.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim       Não

Indicação: é utilizado para o tratamento de pacientes com formas reincidentes de esclerose múltipla (EM). Devido ao seu perfil de segurança, a utilização de Lemtrada<sup>®</sup> geralmente deve ser reservada para os pacientes que tenham tido

uma resposta inadequada a dois ou mais fármacos indicados para o tratamento da EM.

b) EMA

Sim       Não

Indicação: é utilizado no tratamento de adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

De acordo com a Associação Britânica de Neurologistas, os pacientes elegíveis para começar o tratamento com medicamentos modificadores da doença serão normalmente aqueles que têm no máximo EDSS<sup>1</sup> 6,5. Não há nenhum tratamento licenciado para uso durante a gravidez<sup>(8)</sup>.

Como mencionado acima, atualmente são licenciados os tratamentos modificadores do curso da doença que se dividem geralmente em duas classes<sup>(8)</sup>:

- drogas de eficácia moderada ('categoria 1')
  - $\beta$ -interferona (incluindo  $\beta$ -interferona "peguilado")
  - Acetato de glatiramer
  - Teriflunomida
  - Dimetil fumarato
  - Fingolimode
- drogas de alta eficácia ("categoria 2")

<sup>1</sup> A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método de qualificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo.

- Alentuzumabe

- Natalizumabe

## **2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

## **3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

A dose diária definida (DDD) para o alentuzumabe pela Organização Mundial de Saúde (OMS) foi de 0,13 miligramas/dia<sup>(9)</sup>. Entretanto, de acordo com a bula do fabricante do produto, a dose diária de alentuzumabe é de 12 mg/dia, administrada por infusão intravenosa por dois ciclos de tratamento<sup>(10)</sup>.

- Ciclo inicial de tratamento: 12 mg/dia, durante cinco dias consecutivos (dose total de 60 mg).
- Segundo ciclo de tratamento: 12 mg/dia, durante três dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados doze meses depois do ciclo inicial de tratamento.

O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 21 de julho de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e 18%.

**Tabela 1. Preço estimado do tratamento com alentuzumabe (Lemtrada®).**

Ciclo	ICMS	Posologia	Apresentação	Valor do tratamento por ciclo
Ciclo inicial	0%	12 mg/dia, durante cinco dias consecutivos	12 mg de alentuzumabe em frasco-ampola de 1,2 mL	R\$ 106.474,45
	18%		12 mg de alentuzumabe em frasco-ampola de 1,2 mL	R\$ 129.846,90
Segundo ciclo	0%	12 mg/dia, durante três dias consecutivos	12 mg de alentuzumabe em frasco-ampola de 1,2 mL	R\$ 63.884,67
	18%		12 mg de alentuzumabe em frasco-ampola de 1,2 mL	R\$ 77.908,14

O valor para outros ICMS não estão disponíveis.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica



**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

**BUSCA DE EVIDÊNCIAS**

**Data da busca (1): 08/08/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Alentuzumabe é eficaz e seguro para o tratamento da EM-RR?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 08/08/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Alentuzumabe é eficaz e seguro para o tratamento da EM-RR?

Base pesquisada: Cochrane

**RESULTADOS COMPILADOS**

Riera *et al* (2016)<sup>(11)</sup> realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança de alentuzumabe usado em monoterapia ou associado a outros

tratamentos para a diminuição da atividade da doença em pacientes com EM. Não houve restrição de estudos por idioma e por data de publicação. As bases de dados pesquisadas foram Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, CINAHL, LILACS e as bases de registros de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov and WHO International Clinical Trials Registry Platform. Foram selecionados três ensaios clínicos randomizados, em acordo com os critérios de inclusão definidos, com um total de 1713 pacientes. Todos os estudos compararam alentuzumabe contra  $\beta$ -interferona 1a 44 mg em pacientes com EM-RR.

Em 24 meses, alentuzumabe 12 mg foi associado com: (a) maior sobrevida livre de recidiva, com taxa de risco (HR) de 0,50, IC95% de 0,41-0,60; em 1248 participantes, dois estudos, evidência de qualidade moderada; (B) maior sobrevida livre de progressão sustentada da doença, com HR 0,62, IC 95% de 0,44-0,87; em 1191 participantes; dois estudos; evidência de qualidade moderada; (C) um número ligeiramente maior de participantes com pelo menos um evento adverso, com risco relativo (RR) de 1,04, IC95% de 1,01 a 1,06; 1248 participantes; dois estudos; evidência de qualidade moderada; (D) um menor número de participantes com lesões novas ou aumentadas de T2 hiperintensas na ressonância magnética, com RR de 0,74, 0,59-0,91; 1238 participantes; dois estudos; e um menor número de desistências, com RR de 0,31, IC 95% de 0,23-0,41; 1248 participantes; dois estudos; evidência de baixa qualidade.

Em 36 meses, alentuzumabe 24 mg foi associado com: (a) maior sobrevida livre de recidiva, com HR de 0,21, IC 95% de 0,11-0,40; um estudo; 221 participantes; (B) uma maior sobrevida livre de progressão sustentada, com HR de 0,33, IC 95% de 0,16-0,69; um estudo; 221 participantes; e (c) não houve diferença estatística na taxa de participantes com pelo menos um evento adverso. Não foi encontrado nenhum estudo que relatasse os seguintes resultados: taxa de participantes livres de atividade clínica da doença, qualidade de vida, fadiga ou alteração do número de ressonância magnética hiperintensa em T2 e lesões ponderadas em T1 após o tratamento. Não foi possível realizar análises de subgrupos de acordo com o tipo de doença e incapacidade no início do estudo devido à falta de dados.

O estudo concluiu que em pacientes com EM-RR, alentuzumabe 12 mg foi melhor do que  $\beta$ -interferona 1a para os seguintes desfechos avaliados em 24 meses: sobrevida livre de recidiva, sobrevida livre de progressão sustentada e lesões novas ou aumentadas de T2 hipertensas na ressonância magnética. A qualidade da evidência para estes resultados foi de baixa a moderada. Alentuzumabe 24 mg demonstrou ser melhor do que  $\beta$ -interferona 1a para a sobrevida livre de recidiva e sobrevida livre de progressão sustentada, em 36 meses. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliar os efeitos de alentuzumabe em outras formas de EM e comparação com outras opções terapêuticas. Estes novos estudos devem avaliar os resultados relevantes adicionais, tais como a taxa de participantes livres de atividade clínica da doença, qualidade de vida, fadiga e eventos adversos (taxas individuais, eventos adversos graves e de longo prazo). Além disso, estes novos estudos devem avaliar outras doses e durações de curso de alentuzumabe.

### **ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS**

- Glatirâmer: frasco-ampola ou seringa preenchida de 20 mg.
- $\beta$ -interferonas (1a ou 1b): seringa preenchida de  $\beta$ -interferona 1a - 6.000.000 UI (22 mcg), frasco-ampola ou seringa preenchida de  $\beta$ -interferona 1a - 6.000.000 UI (30 mcg), seringa preenchida de  $\beta$ -interferona 1a - 12.000.000 UI (44 mcg), frasco-ampola de  $\beta$ -interferona 1b - 9.600.000 UI (300 mcg).
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampola de 500 mg.
- Natalizumabe: frasco-ampola de 300 mg.
- Fingolimode: cápsulas de 0,5 mg.

De acordo com o PCDT de EM, glatirâmer e  $\beta$ -interferonas são igualmente eficazes e são considerados os medicamentos de primeira escolha. A escolha

muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz e utilizada em monoterapia. Recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em casos de falha terapêutica tanto a  $\beta$ -interferonas quanto ao glatirâmer. O fingolimode poderá ser utilizado em pacientes com EM-RR que tenham apresentado surtos incapacitantes na vigência de uso de  $\beta$ -interferonas ou glatirâmer e que tenham contra-indicação ao uso de natalizumabe. A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3 a 5 dias, devendo-se suspender nesse período, o uso de outros medicamentos<sup>(6)</sup>.

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### □ CADTH

O comitê de especialistas em medicamentos do CADTH elaborou em maio de 2015 uma recomendação sobre o uso de alentuzumabe no sistema de saúde canadense para o tratamento da EM-RR. Alentuzumabe foi recomendado para uso em pacientes que realizaram uso prévio de  $\beta$ -interferona ou outras terapias modificadoras da doença, desde que as seguintes condições e critérios clínicos sejam cumpridos<sup>(12)</sup>:

#### *Critérios clínicos*

- Pelo menos dois ataques (primeiro episódio ou recaída) nos dois anos anteriores, com pelo menos um ataque no ano anterior.
- Pelo menos uma recaída, enquanto em uso de, pelo menos, seis meses de  $\beta$ -interferona ou acetato de glatiramer nos últimos 10 anos.
- Pontuação de cinco ou menos na escala EDSS.

#### *Condições*

- Redução no preço do alentuzumabe.
- Financiamento limitado a dois anos de terapia (isto é, oito doses, dois cursos de tratamento).
- Deve ser prescrito por um especialista com experiência no tratamento da EM.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Alentuzumabe é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla. Alentuzumabe demonstrou melhores resultados de eficácia em comparação com  $\beta$ -interferona à custa de maior risco de eventos adversos. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliar os efeitos de alentuzumabe em comparação com outras opções terapêuticas. Estes novos estudos devem avaliar resultados relevantes adicionais, tais como a taxa de participantes livres de atividade clínica da doença, qualidade de vida, fadiga e eventos adversos (taxas individuais, eventos adversos graves e de longo prazo). Devido ao alto custo do medicamento, faz-se necessário o estabelecimento de critérios para a utilização do mesmo, tendo em vista as opções já disponibilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS).

## REFERÊNCIAS

1. Compston A, Coles A. (outubro 2008). Multiple sclerosis. *Lancet* 372 (9648): 1502-17. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
2. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* (2001) 22:117-139
3. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand.* 2001;104(4):208-13.
4. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos. *Rev Bras Epidemiol.* 2007:479-82.
5. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2015.
7. Weinshenker BG. (1994). Natural history of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 36 (Suppl): S6-11. DOI:10.1002/ana.410360704.
8. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, Giovannoni G, Miller D, Rashid W, Schmierer K, Shehu A, Silber E, Young C, Zajicek J. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol.* 2015 Aug;15(4):273-9. doi: 10.1136/practneurol-2015-001139. Epub 2015 Jun 22. PubMed PMID: 26101071.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Alemtuzumab. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>. Acesso em: 08 ago 2016.
10. Genzyme do Brasil Ltda. Lemtrada®. Bula do Profissional. 21 out. 2015. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9227092015&pldAnexo=2901577](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9227092015&pldAnexo=2901577)>. Acesso em: 08 ago. 2016.

11. Riera R, Porfírio GJ, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 15;4:CD011203. doi: 10.1002/14651858.CD011203.pub2.
12. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation. Alemtuzumabe. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete-SR0405-Lemtrada-June-22-2015.pdf>>. Acesso em: 08 ago 2016.