

ROL 2018



Incorporação de Anticorpos Monoclonais

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



REALIZAÇÃO



APOIO



UMA INSTITUIÇÃO DA
FUNDAÇÃO UNIMED

Alvaro Koenig

- Mestre em pediatria
- Pós-graduando em Epidemiologia - LSHTM
- Assessor de MBE para auditoria na FedSC
- Coordenador do Núcleo de Ensino e Pesquisa do Centro Hosp Unimed Ille
- Membro da Câmara Técnica Nacional de MBE

Ausência de conflitos de interesse com estes medicamentos

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

Natalizumab na esclerose múltipla

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Migração de células inflamatórias ativadas, incluindo os linfócitos T, pela barreira hematoencefálica.



interação entre moléculas de adesão nas células inflamatórias e seus contrareceptores presentes nas células endoteliais da parede do vaso.

O natalizumabe é um inibidor seletivo da molécula de adesão



Inibição da migração

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

Indicações de bula

- Monoterapia no tratamento da EMRR para **prevenir surtos e retardar a progressão da incapacidade** nos seguintes grupos de pacientes:
 - **□ Pacientes refratários à primeira linha e**
 - ≥ 1 recidiva no ano anterior durante o tratamento e
 - ≥ 9 lesões T2 hiperintensas na RM craniana ou
 - ≥ 1 lesão realçada por gadolínio
 - **□ Pacientes com EMRR grave em rápida evolução**
 - ≥ 2 recidivas incapacitantes no espaço de um ano e
 - ≥ 1 lesões realçadas por gadolínio na RM ou
 - aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma RM anterior recente.

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Posologia e custos

- Dose recomendada: 300 mg a cada 28 dias
- Preço : R\$4.983,08 (preço fábrica + custos)
- Tempo tratamento: no máximo 2 anos

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado





**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review)

Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G

- Revisão sistemática com 39 estudos e 25113 pacientes incluídos
- A maioria dos estudos de curta duração - até 24 meses
- Compararam a efetividade, aceitabilidade e toxicidade dos medicamentos

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Natalizumab em pacientes com a forma recidivante-remittente comparado com placebo

• Risco com placebo	risco com natalizumab (IC95%)	RR (IC95%)	Confiança na evidência
• Chance recidiva em 12 m 41 a 89%	23 a 50%(18 a 65%)	0.56(0.43-0.73)	Alta
• Chance recidiva em 24 m 57 a 85%	32 a 48%(27 a 56%)	0,56(0,47-0,66)	Alta
• Chance de piora da disfunção(disability) 25 a 52%	16 a 33%(12 a 44%)	0,64(0,49-0,85)	Moderada

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Achados principais e qualidade da evidência

- Há evidência moderada a alta de que natalizumab reduza o risco de recidivas
- A taxa de abandono de tratamento é maior que com placebo
- O benefício desta droga é incerto após 2 anos - *lifelong disease*
- Dados de toxicidade são subreportados e impedem traçar perfil de risco da mesma
- A maioria dos estudos foi financiada pelo fabricante - potencial fonte de viés

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis

Review

Intervention

Graziella Filippini , Cinzia Del Giovane, Laura Vacchi, Roberto D'Amico, Carlo Di Pietrantonj,
Deirdre Beecher, Georgia Salanti

First published: 6 June 2013

- 44 estudos incluídos com 17401 participantes
- 23 estudos sobre EM recidivante-remitente - 9096
- Duração média dos estudos - 24 meses

50

Sistema Unimed

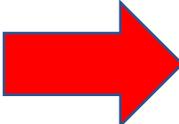
Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Resultados

Recidivas durante 24 meses comparado com placebo

- **natalizumab** OR 0.29 (IC95% 0.17 - 0.51)
- IFN β -1a (Rebif) OR 0.44 (IC95% 0.24 - 0.70)
- mitoxantrone OR 0.43 (IC95% 0.20 - 0.87)
- glatiramer OR 0.48 (IC95% 0.38 - 0.75)
- IFN β -1b (Betaseron) OR 0.48 (IC95% 0.29 - 0.78)

 Progressão da disfunção foi avaliada indiretamente e somente até 2 anos

- Provável redução com natalizumab de 14%

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Conclusões dos autores

- Em comparação com placebo no curto prazo - até 24 meses
 - natalizumab e IFN β -1a (Rebif) são superiores na prevenção de recidivas - **alta evidência**.
 - natalizumab e IFN β -1a (Rebif) reduzem a progressão da disfunção - **moderada evidência**
- Estes tratamentos estão associados com efeitos graves em longo prazo
- Nenhum deles é efetivo na redução da disfunção na esclerose progressiva
- Seus efeitos clínicos são incertos após 24 meses - relevante para doença com duração de 30-40 anos
- Estudos com comparação direta entre natalizumab e IFN β -1a deveriam ser prioridade

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

SEGURANÇA

FDA Drug Safety Communication: New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab)

- Avaliar os riscos e benefícios do natalizumab em px anti-JCV positivos
- **Risco de LMP em px com os 3 fatores de risco abaixo= 11/1000**
 - Presença de anticorpos anti-JCV
 - Duração de tratamento > 2 anos
 - Tratamento prévio com imunossupressores

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



2014: NOT ACCEPTABLE



In late 2014, there was still no evidence that *natalizumab* mono-

therapy is effective in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. In contrast, *natalizumab* has many serious and sometimes fatal adverse effects. In practice, *natalizumab* should be avoided, even when multiple sclerosis is severe and *interferon beta* is ineffective or poorly tolerated.

Rev Prescrire 2014; 34 (374): 896.

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado





Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

COMMON DRUG REVIEW

CEDAC FINAL RECOMMENDATION ON RECONSIDERATION and REASONS for RECOMMENDATION

NATALIZUMAB RESUBMISSION
(TysabriTM – Biogen Idec Canada Inc.)

Natalizumab deve ser dispensado como monoterapia para pacientes que preenchem todos os critérios a seguir:

- **Falha terapêutica com ao menos duas drogas modificadoras** ou ter contraindicação ou ser intolerante às mesmas
- **Aumento significativo da carga de lesões T2** comparado com RM anterior ou, ao menos, uma lesão realçada por gadolínio
- **Duas ou mais recidivas no ano anterior**

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

NICE

Natalizumab está recomendada como opção no tratamento **somente** da EMRR na sua forma severa e de evolução rápida (RES).

RES é definida por:

- ≥ 2 recidivas em 1 ano e
- uma ou mais lesões realçadas por gadolínio na RM ou
- aumento significativo na carga de lesões T2 comparado com RM anterior

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



CONITEC - agosto 2013

- Acetato de glatirâmer e betainterferonas, igualmente eficazes, são os fármacos de primeira escolha
- Recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em casos refratários tanto a betainterferonas quanto a glatirâmer, em 3ª linha de tratamento

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado





50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado

☆☆☆☆☆



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

Profilaxia da infecção pelo Virus Sincicial Respiratório



PALIVIZUMAB

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

- **Virus Sincicial Respiratório**
 - Responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade.
 - 40 a 60% das crianças são infectadas no primeiro ano de vida, e mais de 95% já foram infectados aos 2 anos de idade.
 - Na grande maioria das crianças, a infecção evolui como um resfriado comum,
 - cerca de 25% dessas crianças podem apresentar, em seu primeiro episódio, um quadro de bronquiolite ou pneumonia
 - 0,5 a 2% dos casos necessitam internação hospitalar por dificuldade respiratória aguda

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Posologia

- Dose 15 mg/kg IM
- Intervalo: mensal de abril a agosto
- Custo: R\$5.217,65 (preço fábrica + custos) -100 mg

Criança de 6-7 kg

1 ampola por 5 meses

R\$ 5217,00 x 5 = R\$ 26085,00

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

Proposta Solicitação: Sociedade Basileira de Pediatria

INDICAÇÃO

- Palivizumabe está indicado especificamente para:
 - crianças prematuras (IG < 35 semanas),
 - crianças portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e
 - portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa menores de 2 anos de idade.

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

Quadro: Candidatos a considerar imunoprofilaxia por VSR*

Grupo selecionado de paciente	Idade ao início da sazonalidade
Prematuro, sem Displasia Broncopulmonar, sem cardiopatia congênita : <28 semanas de IG	≤ 12 meses
29-32 semanas de IG	≤ 6 meses
32-35 semanas de IG	≤ 6 meses com + de 2 fatores de risco adicionais
Doença Crônica Pulmonar/Displasia broncopulmonar, com necessidade de oxigenoterapia, diuréticos, broncodilatadores ou corticóides nos seis meses antes da sazonalidade:	≤ 2 anos
Cardiopatia Congênita instável hemodinamicamente	≤ 2 anos
Condições graves que comprometem pulmão ou função imune (além da prematuridade)	≤ 2 anos

IG: idade gestacional

Indicações SOCIEDADE BRASILEIRA PEDIATRIA

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



American Academy
of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

POLICY STATEMENT

Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection [Pediatrics 2014;134\(2\):415-20](#)

- Palivizumab
 - Recomendado para nascidos antes de **29 semanas e 0 dias e com menos de 12 meses**
 - **Não é recomendado** no segundo ano de vida com base somente na história de prematuridade

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



AAP 2014

- Palivizumab pode ser considerado no primeiro ano para prematuros < 32 semanas e com necessidade de O₂ >21% nos primeiros 28 dias de vida (broncodisplásicos)
- **Durante o segundo ano somente** para os lactentes com broncodisplasia que continuam necessitando de suporte médico (corticóide, diuréticos e O₂ suplementar) **nos 6 meses anteriores à estação do VSR**

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

AAP 2014

- Recomendado para crianças até 12 meses com cardiopatia crônica **hemodinamicamente significativa** (cardiopatia acianótica com ICC, hipertensão pulmonar ou candidatos à cirurgia)
- Palivizumab para cardiopatas cianóticos durante o primeiro ano deve ser em consenso com o cardiologista pediátrico

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Não devem receber palivizumab - AAP2014

- Cardiopatia sem repercussão hemodinâmica (defeito septo atrial, pequeno defeito septo ventricular, estenose pulmonar, estenose aórtica não-complicada, coarctação leve de aorta e patência de ducto)
- Crianças com lesões adequadamente corrigidas por cirurgia, exceto se persistirem com necessidade de tratamento de ICC
- Crianças com miocardiopatia leve e que não necessitam de tratamento para tal
- Crianças no seu segundo ano de vida

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Sem dados que suportem indicação de palivizumab

- Síndrome de Down
- Doenças neurológicas
- Fibrose cística
- Imunossuprimidos

AAP 2014

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado





Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Review

Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children (Review)

Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B

- Palivizumab x placebo na profilaxia de complicações do VSR em crianças com alto risco de complicações por bronquiolite

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado

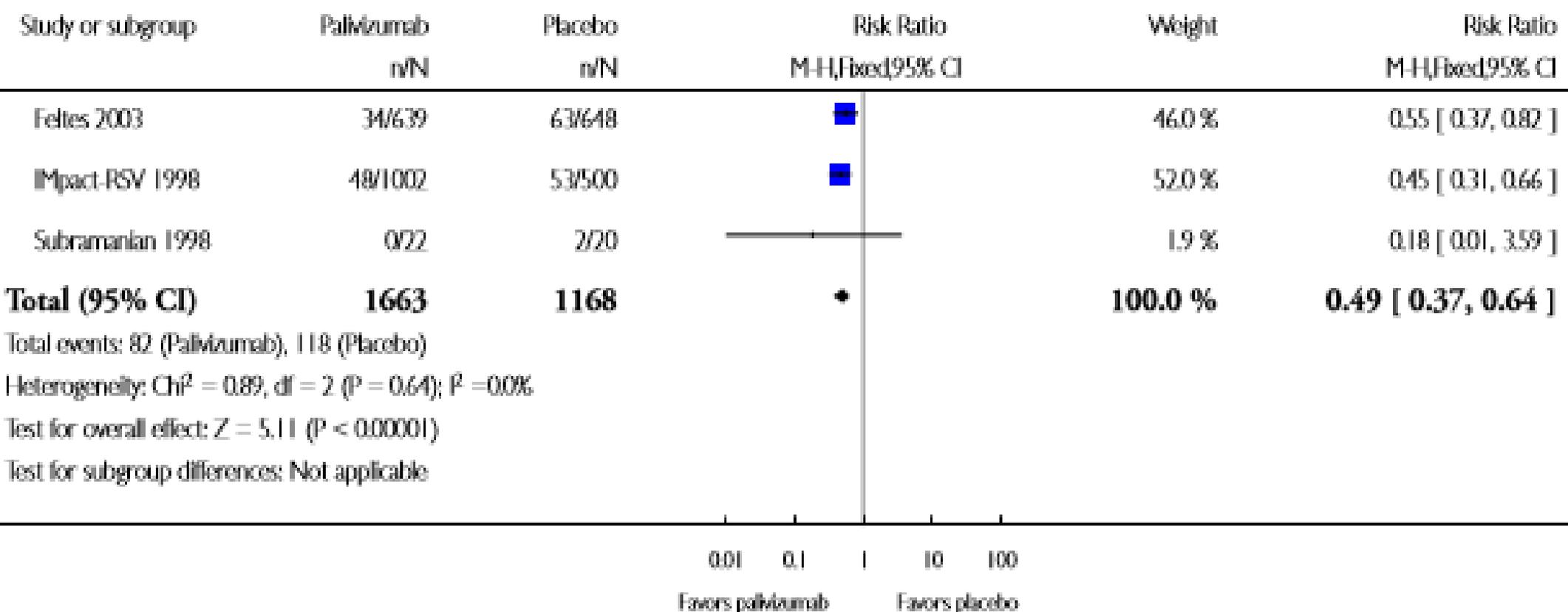


Analysis 1.1. Comparison 1 Palivizumab versus placebo, Outcome 1 Hospitalisation for RSV infection.

Review: Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children

Comparison: 1 Palivizumab versus placebo

Outcome: 1 Hospitalisation for RSV infection



50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado

☆☆☆☆

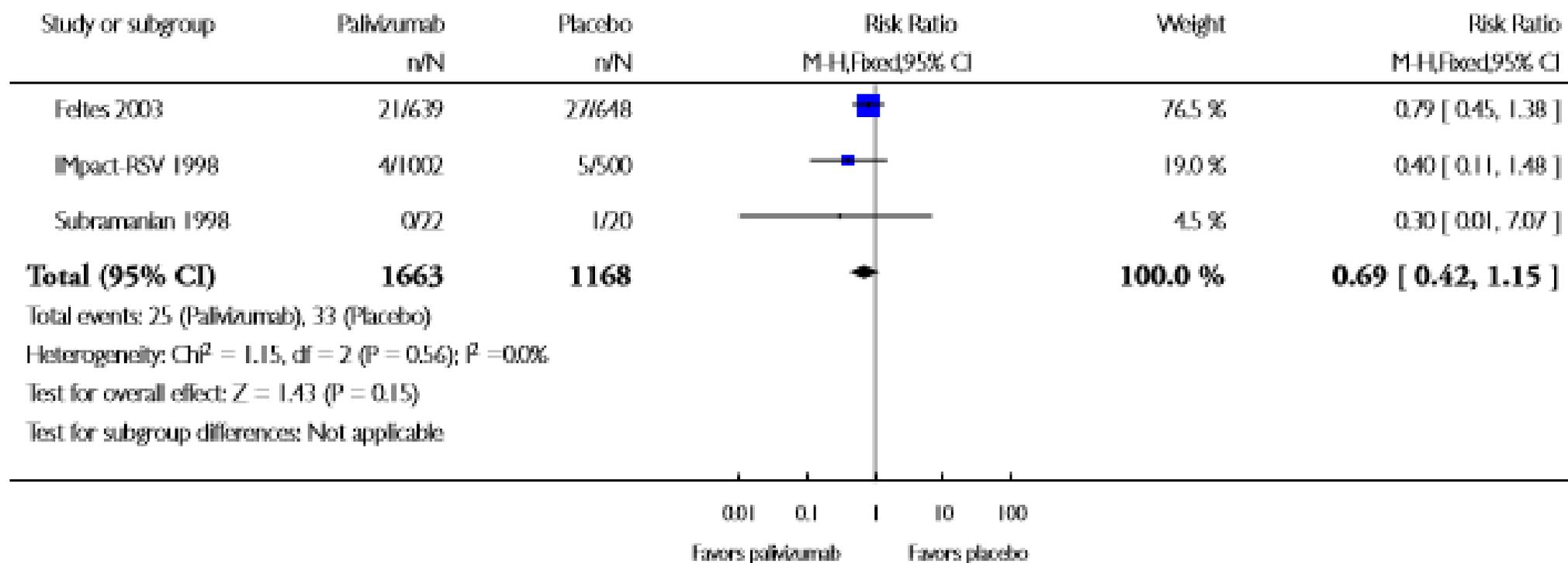


Analysis 1.2. Comparison 1 Palivizumab versus placebo, Outcome 2 All-cause mortality.

Review: Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children

Comparison: 1 Palivizumab versus placebo

Outcome: 2 All-cause mortality



50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado

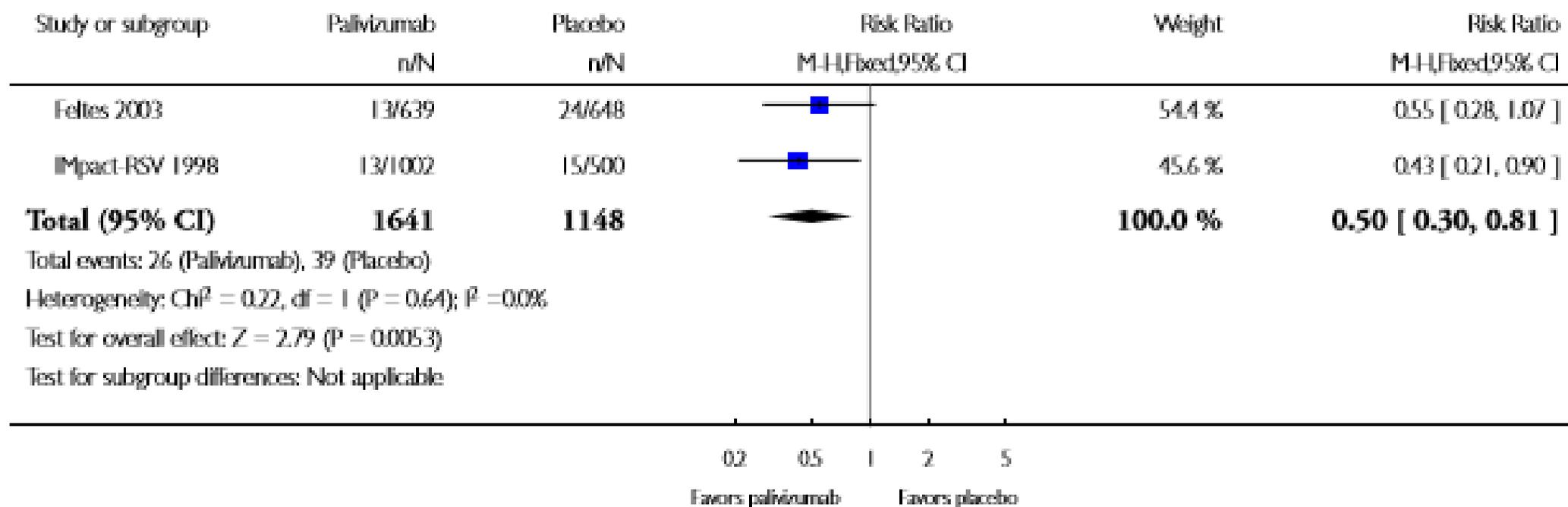


Analysis 1.4. Comparison 1 Palivizumab versus placebo, Outcome 4 Admission to ICU.

Review: Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children

Comparison: 1 Palivizumab versus placebo

Outcome: 4 Admission to ICU



50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado

☆☆☆☆

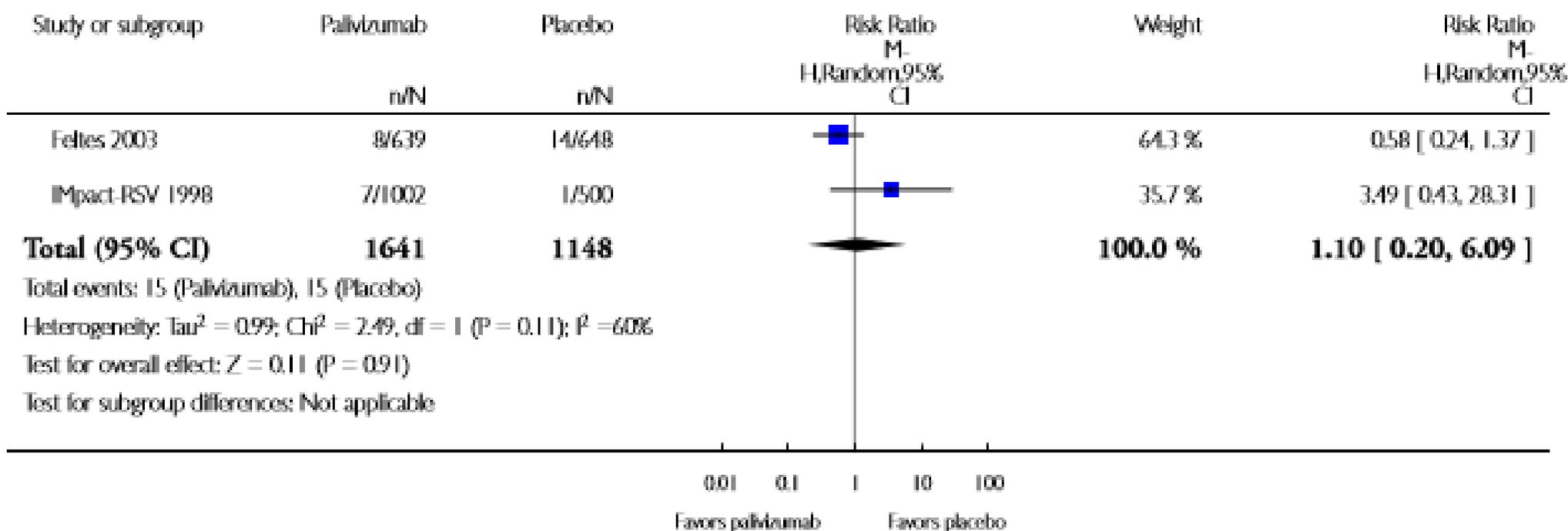


Analysis 1.6. Comparison 1 Palivizumab versus placebo, Outcome 6 Mechanical ventilation for RSV infection.

Review: Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children

Comparison: 1 Palivizumab versus placebo

Outcome: 6 Mechanical ventilation for RSV infection



50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Conitec

- Recomenda palivizumab para:
 - prematuros com IG \leq 28 semanas e
 - crianças até 2 anos portadoras de doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



Resumindo...

Medida de desfecho

RR Palivizumabe

Hospitalização por VSR	0,50 (0,38-0,66); 3 ^{11,12,14} estudos, 1663 tratados, $p < 0,00001$
Internação em UTI	0,29 (0,14-0,59); 2 ^{11,12} estudos, 1641 tratados, $p = 0,0007$
Ventilação Mecânica	1,10 (0,20-6,09); 2 ^{11,12} estudos, 1641 tratados, $p = 0,91$
Infecção por VSR	0,45 (0,09-2,22); 1 ¹⁴ estudo, 22 tratados, $p = 0,33$
Mortalidade	0,71 (0,42-1,19); 2 ^{1,12} estudos, 1641 tratados, $p = 0,19$

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

Hospitalização por VSR – EFEITO DO PALIVIZUMAB

Grupo de risco	Controles	RAR(%)	NNT
<i>Impact-RSV17</i>			
Prematuros	10,6%	5,8	17
Broncodisplásicos	8,1%	6,3	16
<i>Cardiac Synagis Study</i>			
Cardiopatas	9,7%	4,4	23

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado



12º CONGRESSO UNIMED DE
**AUDITORIA
EM SAÚDE**

Em suma

- Palivizumab reduz o risco de internação hospitalar e na UTIP por bronquiolite
- Não reduz a necessidade de VM na UTIP
- Não se consegue demonstrar redução de mortalidade - Evento raro?
- As recomendações devem levar em conta a relação de custo-efetividade

50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado





50

Sistema Unimed

Há 50 anos cooperativo e presente,
construindo o futuro
com a tradição do passado

