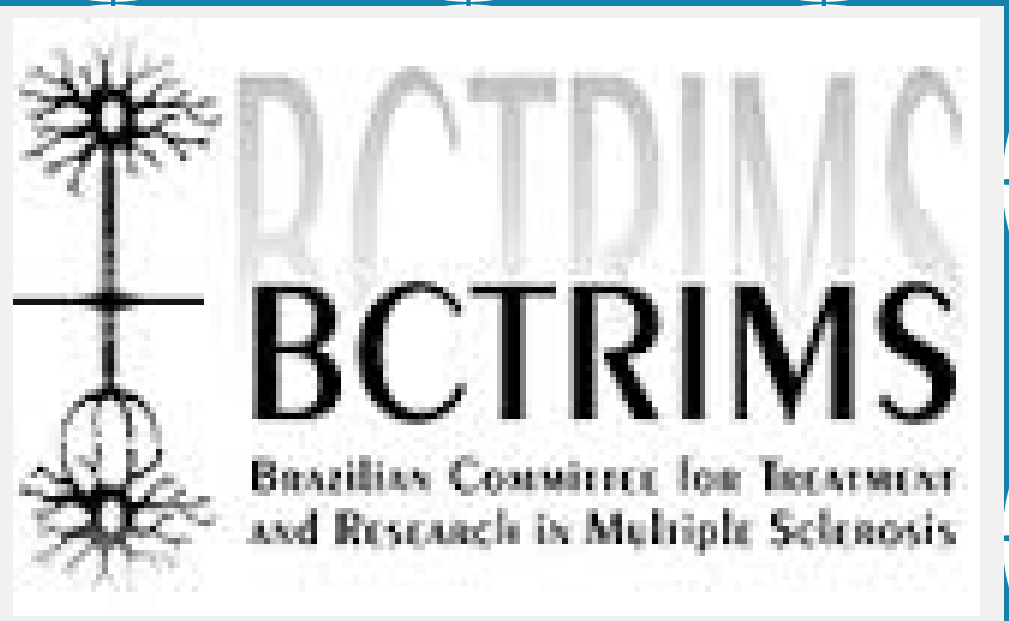


TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E POLÍTICAS PÚBLICAS EM SAÚDE

Dr. Carlos Tauil
BCTRIMS – Brasília, DF

TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E POLÍTICAS PÚBLICAS EM SAÚDE

De acordo com a RDC 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Declaro que atualmente recebo apoio para atividades educacionais e científicas das seguintes empresas e fundações :

Biogen

FAP - DF

FAPESP

Genzyme – Sanofi

Libbs

Merck Serono

Novartis

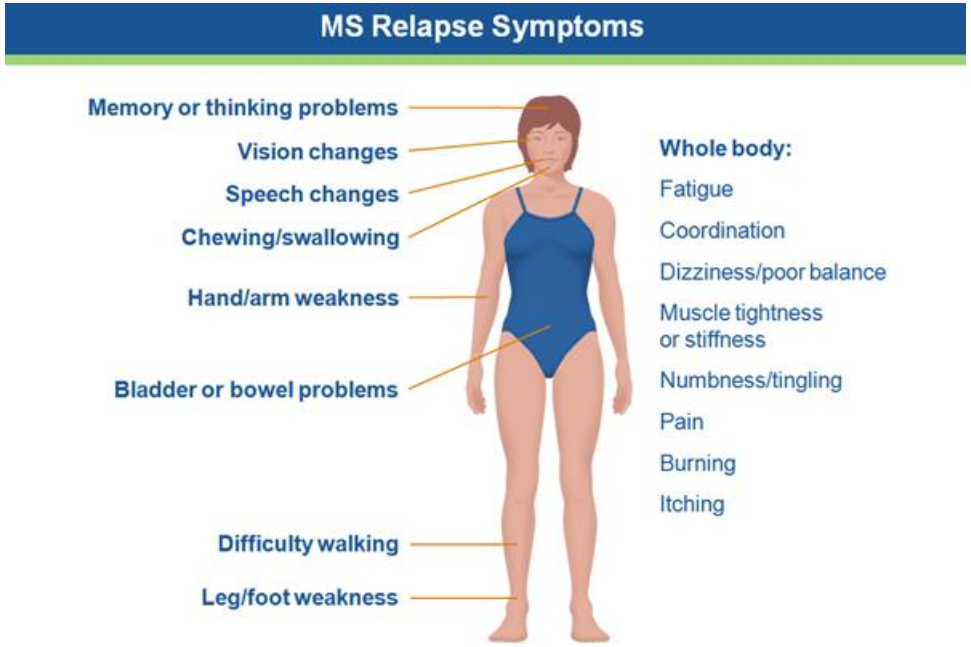
Roche

Shire

A DOENÇA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Diversidade

A DOENÇA PODE SER MARCADA POR SURTOS E PROGRESSÃO



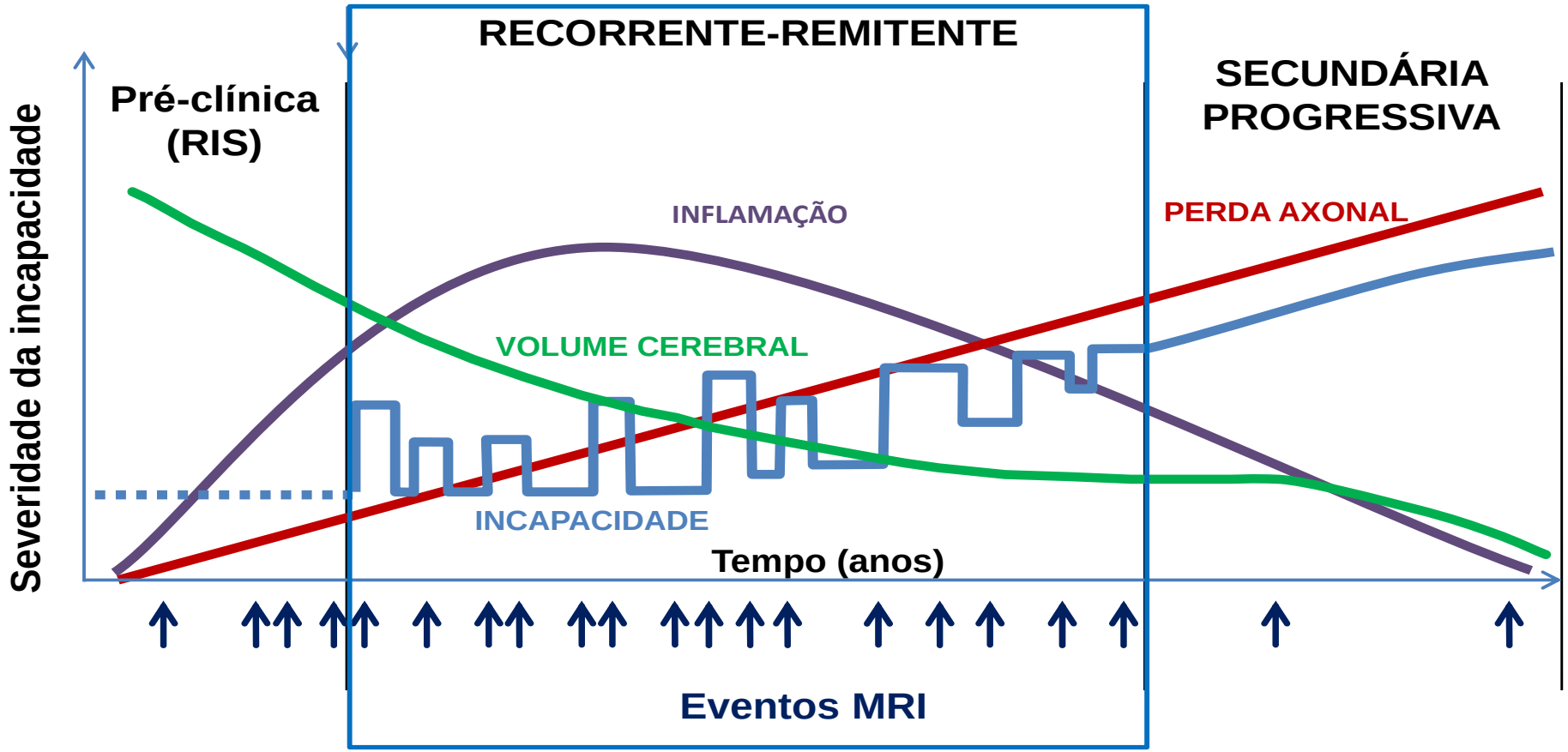
Um episódio neurológico típico de sintomas novo ou piorado que acontece pelo menos 30 dias após qualquer episódio anterior, dura pelo menos 24 horas, não é atribuído a outra causa e ocorre na ausência de infecção ou febre.

Escala EDSS

Gradativa piora das funções

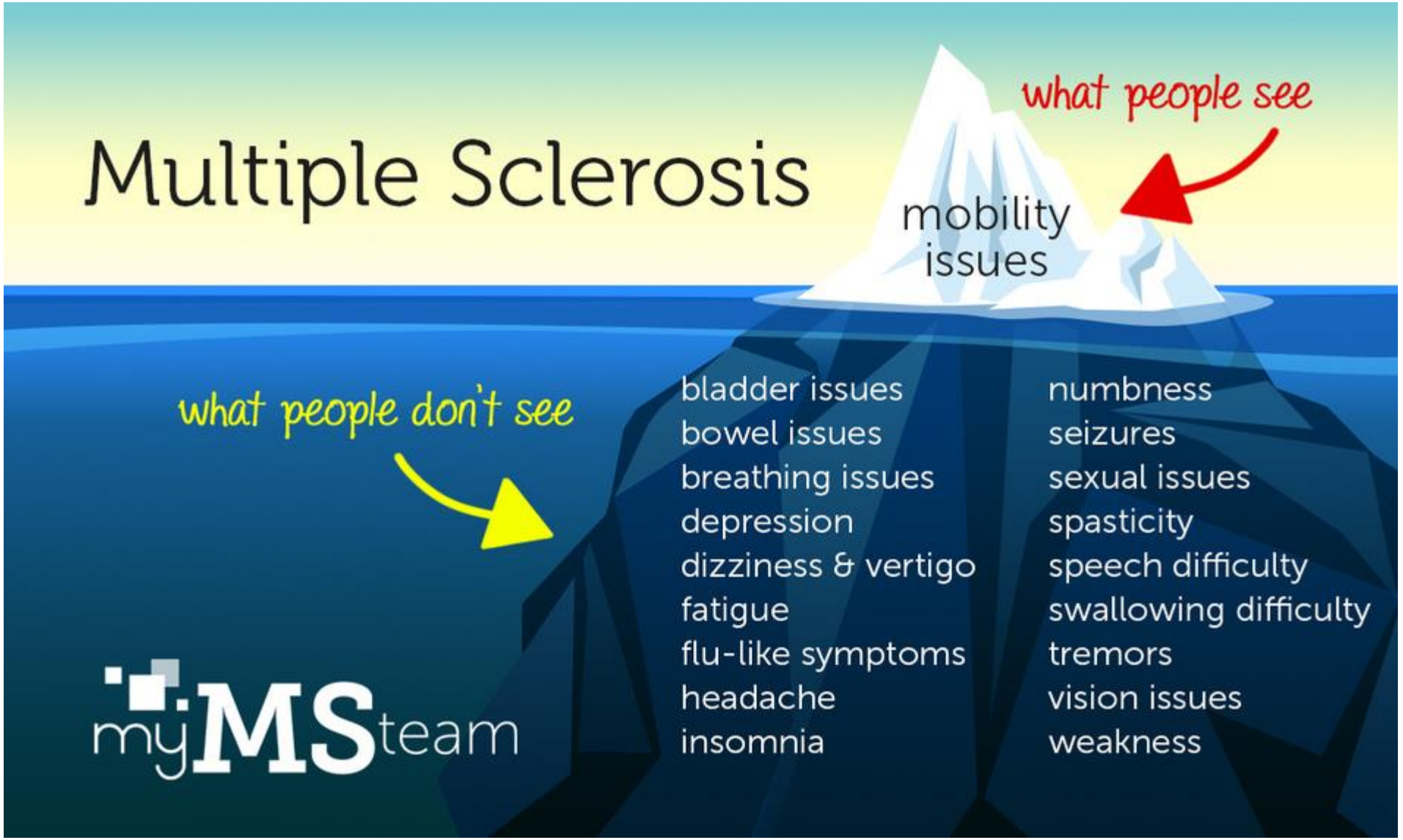
Figura 1 – Disponível em https://irelandms.com/what-is-a-ms-relapse/. Acessado em 26 de junho de 2018
Figura EDSS – Disponível em . https://www.roche.com/research_and_development/what_we_are_working_on/neuroscience/ms/measuring-multiple-sclerosis-glossary.htm. Acessado em 26 de junho de 2018

Evolução da Esclerose Múltipla



CIS=Síndrome clínica isaolada; MRI=Imagem de ressonância magnética;
RIS=Síndrome radiológica isolada

Stüve O et al. *Drugs* 2008;68:73-83. Imagem adaptada de Compston A, Coles AJ. *Lancet* 2008;372:1502-17.

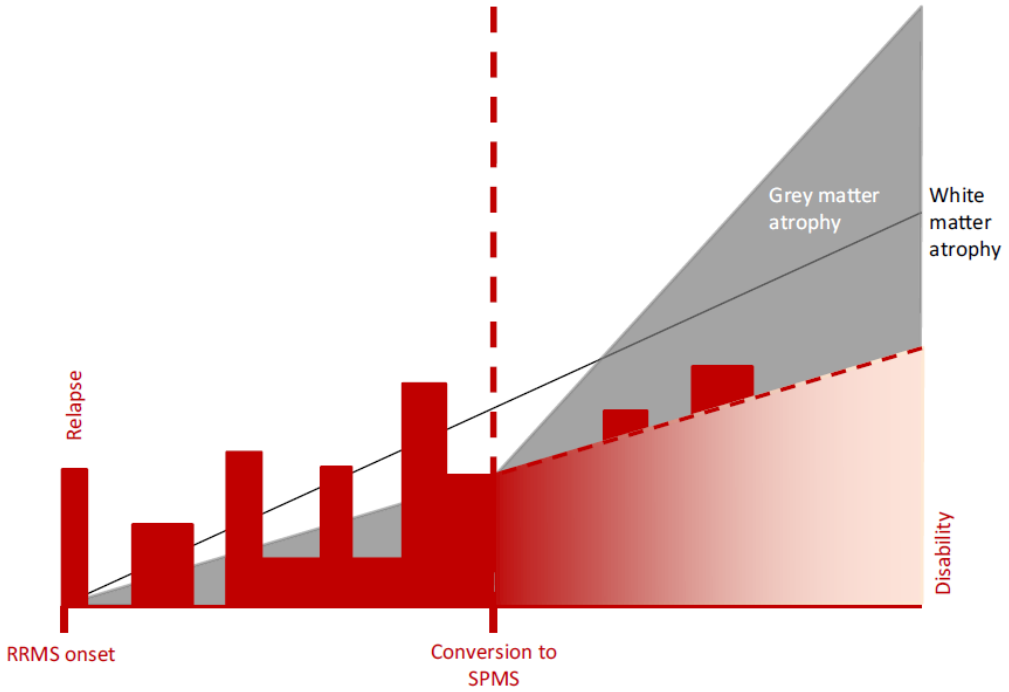


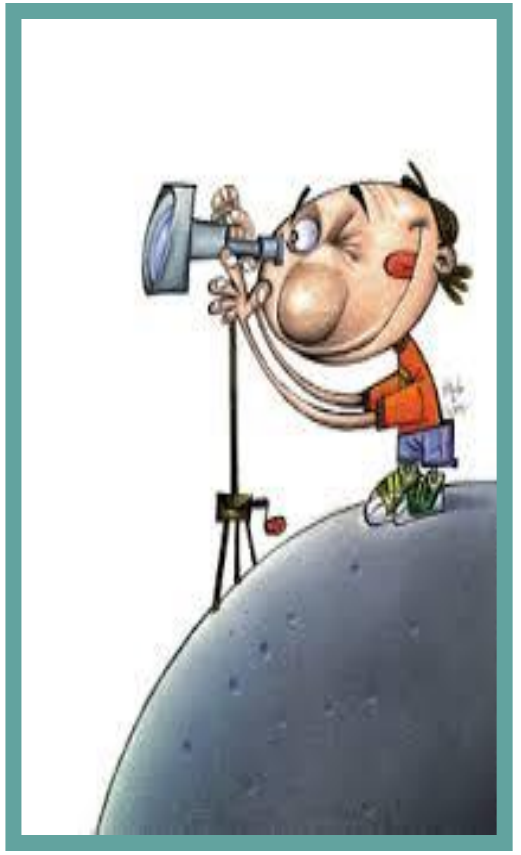
Doença progressiva: o que os olhos não veem o paciente sente

Disponível em https://www.mymsteam.com/resources/ms-what-people-dont-see-infographic. Acessado em 27 de junho de 2016

O QUE REALMENTE VEMOS?

"A doença SP pode ser considerada como a forma evolutiva na qual o tempo não foi ainda suficiente para se iniciar a progressão"





Trends in Neurosciences

NÃO EXISTE UM TRATAMENTO PARA A ESCLEROSE MÚLTIPLA QUE PROMOVA A CURA OU INTERROMPA COMPLETAMENTE O CURSO DA DOENÇA

A esclerose múltipla é uma doença crônica do sistema nervoso central, altamente debilitante e que atinge predominantemente mulheres (3:1) entre 20 e 40 anos.

Há uma alta carga e impacto da doença uma vez que os estágios mais iniciais da doença já estão associados à diminuição da produtividade e significante geração de custos para o sistema de saúde.

Não existe cura para a Esclerose Múltipla, entretanto, as drogas modificadoras da doença (DMDs) podem retardar a progressão da doença e algumas vezes, melhorar a incapacidade.

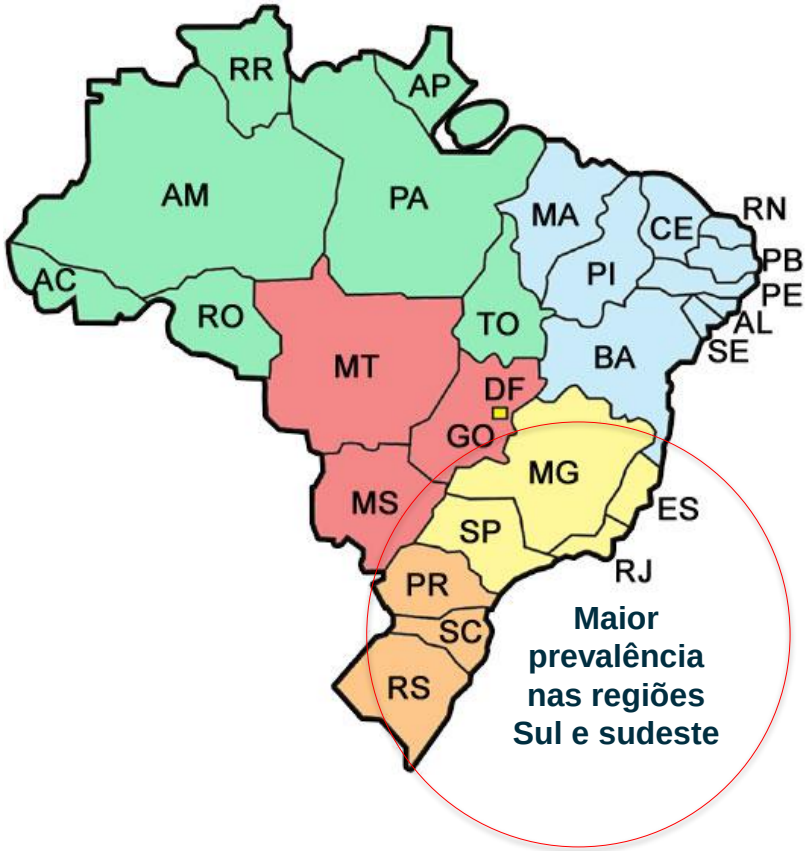
O IMPACTO SOCIAL

Quais os custos ?

PREVALÊNCIA DA EM

- 3,0 milhões de pessoas com EM
- A prevalência varia ao redor do mundo
- **20 a 30/100.000 no Brasil**
- **40.000 pessoas no Brasil**
- Frequência duas vezes mais alta em mulheres do que em homens
- Causada por uma interação complexa de fatores ambientais e genéticos
- Média de idade de início precoce: 20 a 40 anos de idade
- **EUA: principal causa de incapacidade e aposentadoria em pessoas < 50 anos**
- **Escandinava: 50% pessoas com EM desempregados < 40 anos**

CENÁRIO DA EM NO BRASIL: PREVALÊNCIA EM 19 ESTUDOS



Nordeste

53 MM – 62.7% descentes de africanos
2002: **1.36/100.000** – Recife/PE

Centro oeste

14 MM – 50.6% população mestiça
Clima: tropical
2004: 5.85/100.000 (Portela)
2008: **4.41/100.000** (Grezsiuk)

Sudeste (RJ, MG, SP)

SP

- Maioria branca 56.7%
- Latitude entre 15º e 25º
- Clima predominantemente tropical
- 1992: **4.27/100.000** / 2001: **15/100.000**

RJ

- 1999**: 5/100.000 /**2011: **20/100.000**

MG:

- 2001: **18.1/100.000** / 2008: **12.5/100.000**

Sul

- 27 MM – 78.5% brancos
- Região mais fria do país
- 2004: 12.2/100.000 – Florianópolis /SC
- 2005: 14.8/100.000 – Londrina/PR
- 2014: **27.2/100.000** – Santa Maria/RS

O IMPACTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM é uma doença inflamatória crônica desmielinizante do SNC caracterizada por atividade contínua da doença, com profundos efeitos sobre a independência e a qualidade de vida (QoL)[1,2] do paciente

- A média da **expectativa de vida** em pacientes com EM é **reduzida em 5 a 7 anos**[9]
- Afeta principalmente adultos jovens, com 30 anos de idade, **economicamente ativos**[10]

- Disfunção cognitiva aparente em 43% a 65% dos pacientes[5]
- Em muitos países, é a **causa mais comum de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens**[1]

- A progressão da doença leva a um acúmulo de incapacidade ao longo do tempo[6]
- A alta frequência de surtos no início da doença tem correlação com a progressão da incapacidade[7]
- **Diminuição da QoL** dos pacientes e cuidadores[1,2,8]

- Os **custos diretos são altos** e aumentam com a gravidade da doença[8]
- **Altos custos indiretos**
- Queda da frequência do paciente e do cuidador ao trabalho[8]

1. Frisullo G, *et al. J Neuroimmunol* 2012;249:112–116; 2. Zwibel HL. *Adv Ther* 2009;26:1043–1057; 3. Browne P, *et al*. *Neurology* 2014;83:1022–1024.; 4. Markowitz CE, *et al. Am J Manag Care* 2010; 16:S211–S218; 5. Rao SM, *et al. Neurology* 1991;41:685–691; 6. Howard J, *et al*. *Neurol Clin* 2016;34:919–939. 7. Scalfari A, *et al. Brain* 2010;133:1914–1929; 8. Campbell JD, *et al. Mult Scler Relat Disord* 2014;3:227–236 .9. Marie RA et al. Neurology. 2015; 85(3):240-247.10. 14. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM). Primeiro Consenso dos Direitos dos Pacientes de Esclerose Múltipla. Outubro de 2016..

IMPACTO NA CARREIRA

No Brasil.....

A média de idade para **aposentadoria** entre pacientes brasileiros com EM é de **39 anos**[1]

Estudo brasileiro verificou que 34% dos pacientes avaliados estavam empregados[1]

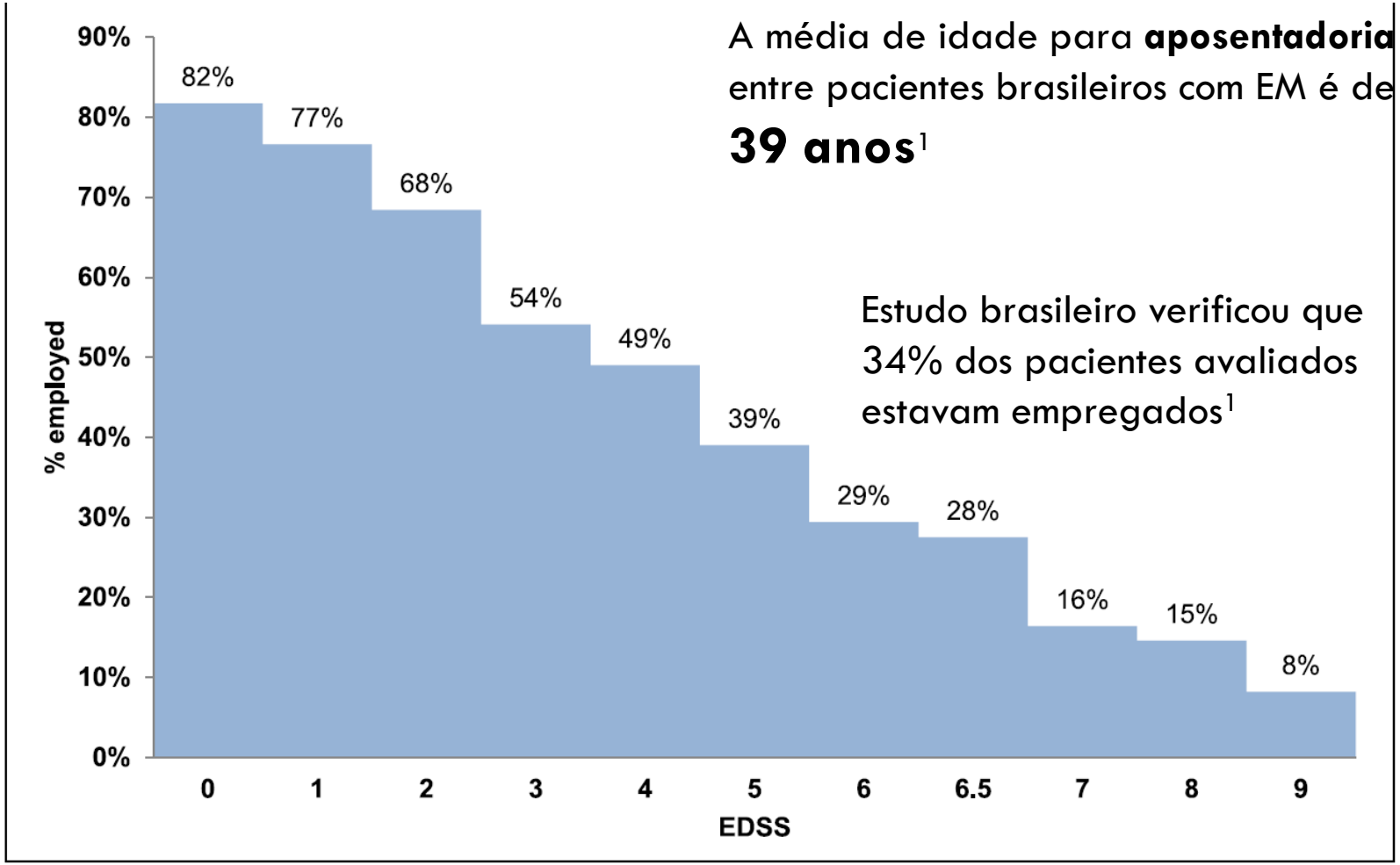


Figure 5. Workforce participation: proportion of patients below retirement age ($N = 13,391$) employed or self-employed ($N = 6769$). Workforce participation decreases rapidly with advancing EDSS, from normal population levels at EDSS 0 to only a few patients being able to work at EDSS 9. EDSS: Expanded Disability Status Scale.

1. Silva, 2016. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. BMC Health Services Research (2016) 16:102. DOI 10.1186/s12913-016-1352-3.
2. Kobelt, G. et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Multiple Sclerosis Journal. 2017, Vol. 23(8) 1123– 1136

IMPACTO ECONÔMICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Os custos com EM são principalmente devido à **progressão dos pacientes** a estágios graves de incapacidade[1]

Para o Brasil, a média total de custos diretos por ano foi de USD 19.012,32 por paciente[1]

Aproximadamente 90% dos custos totais de pacientes cc doença leve a moderada foram com medicamentos[1]

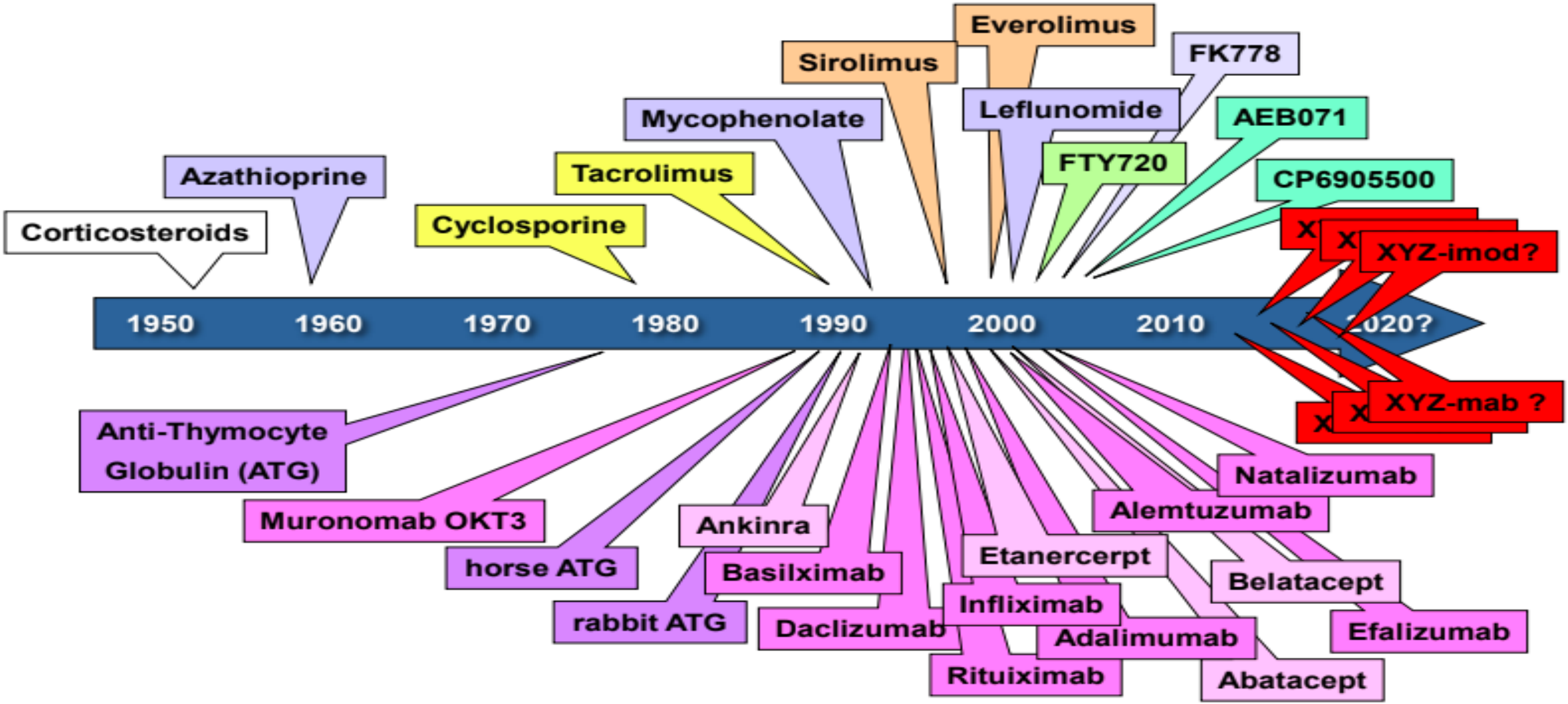
Aproximadamente 64% dos pacientes com doença grave tiveram aposentadoria precoce devido à doença[1]

1. Da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, FinkelsztejnA, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. BMC Health ServRes. BMC Health Services Research; 2016;16(1):102.

MEDICAMENTOS ORAIS E INJETÁVEIS

Quando iniciar ?

Mais drogas imunossupressoras mais potentes...



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 10, de 02 de abril de 2018.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.

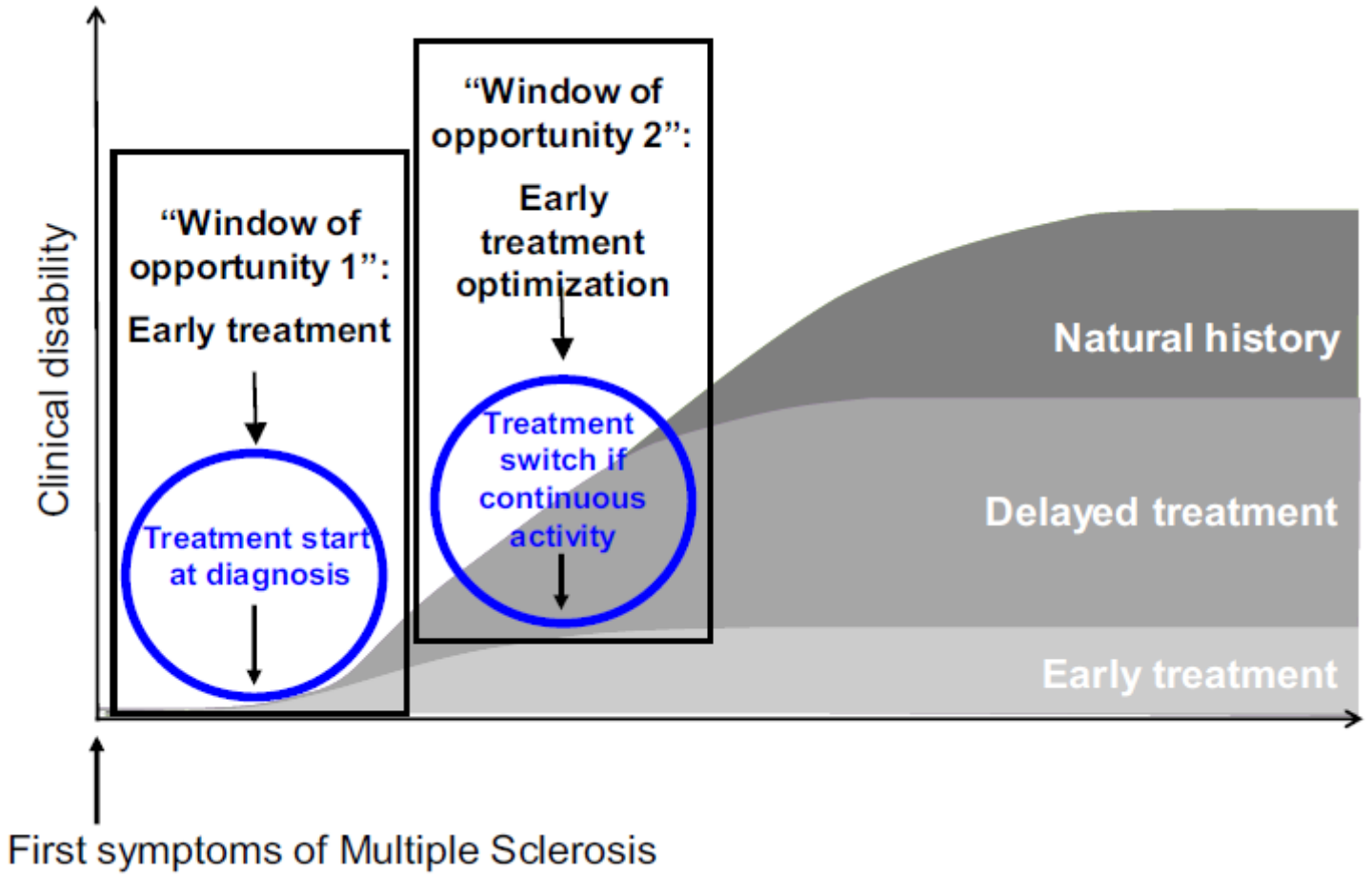
Disponível

- Betainterferona
- Glatiramer
- Natalizumabe
- Fingolimode
- Teriflunomia
- Fumarato de Dimetila

Não disponível

- Ocrelizumabe
- Alentuzumabe

Janelas de Oportunidade



J Neurol (2016) 263:1053–1065

Os impactos do tratamento tardio sobre o paciente

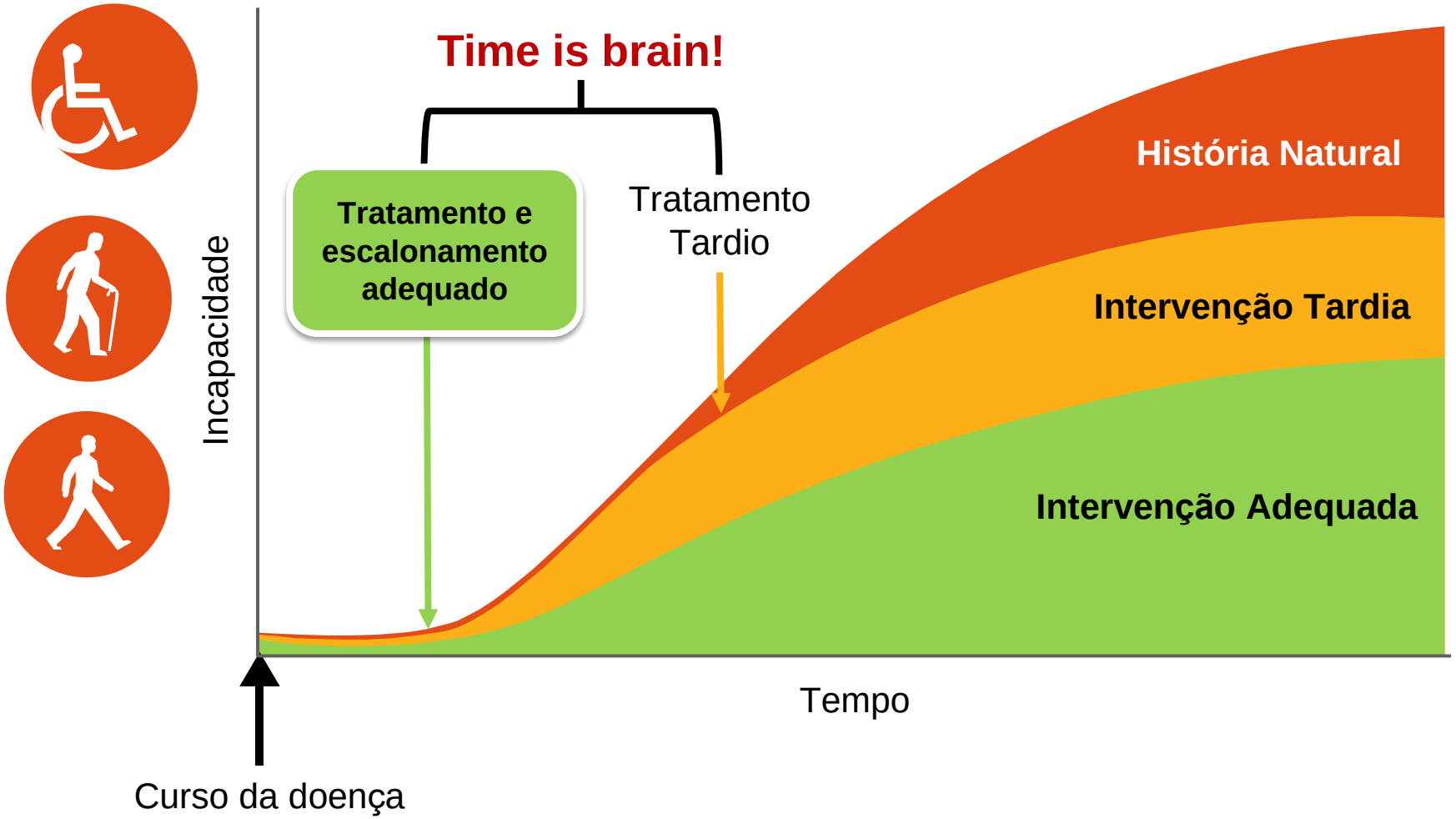


Figure: http://multiple-sclerosis-research.blogspot.co.uk/2012/06/research-dmt-slow-onset-of-progression.html
Accessed 4 June 2013. Based on a review of Bergamaschi R *et al*. *Mult Scler* 2012

FALHA TERAPÊUTICA

Considerar 3 “Low”, 2 “medium”, ou 1 ”high” como indicador de um tratamento subótimo assim justificando uma mudança de tratamento.

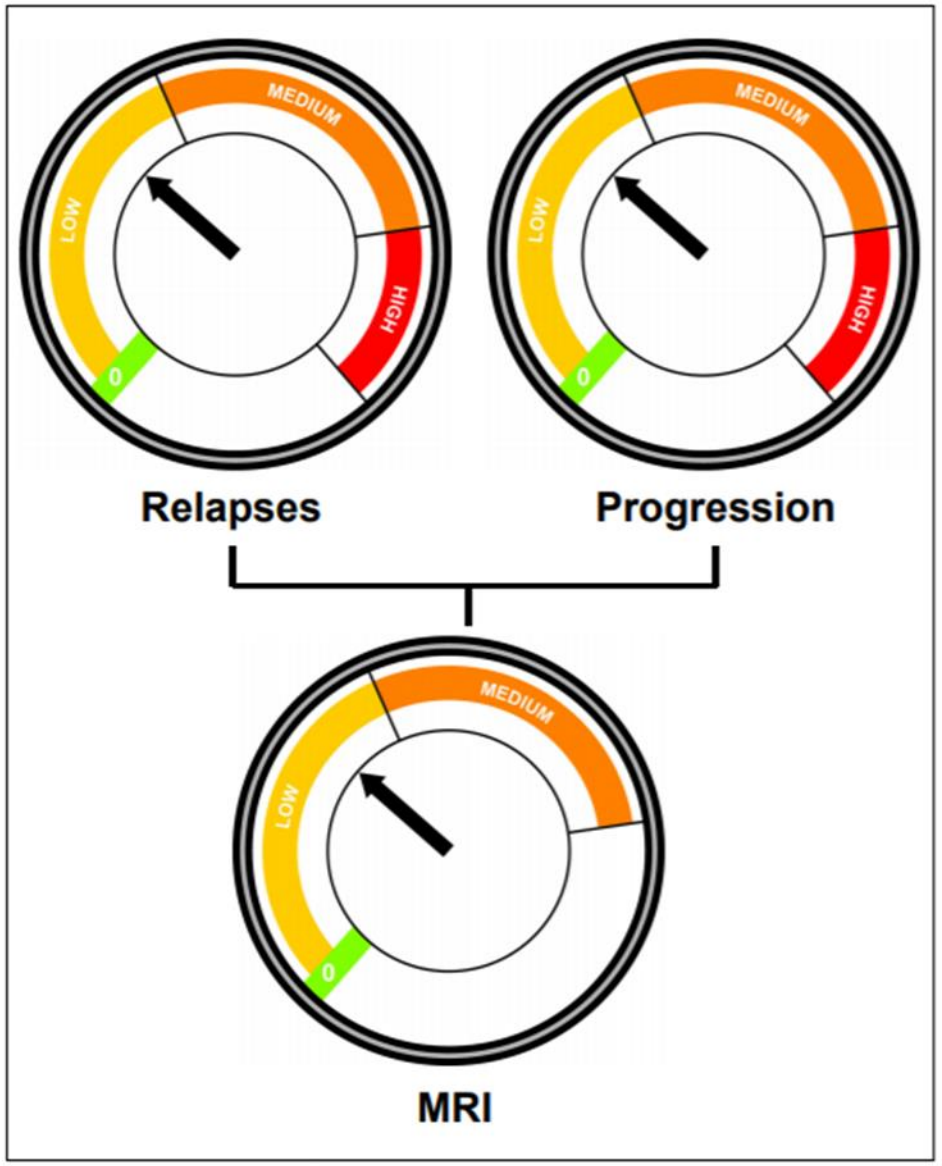
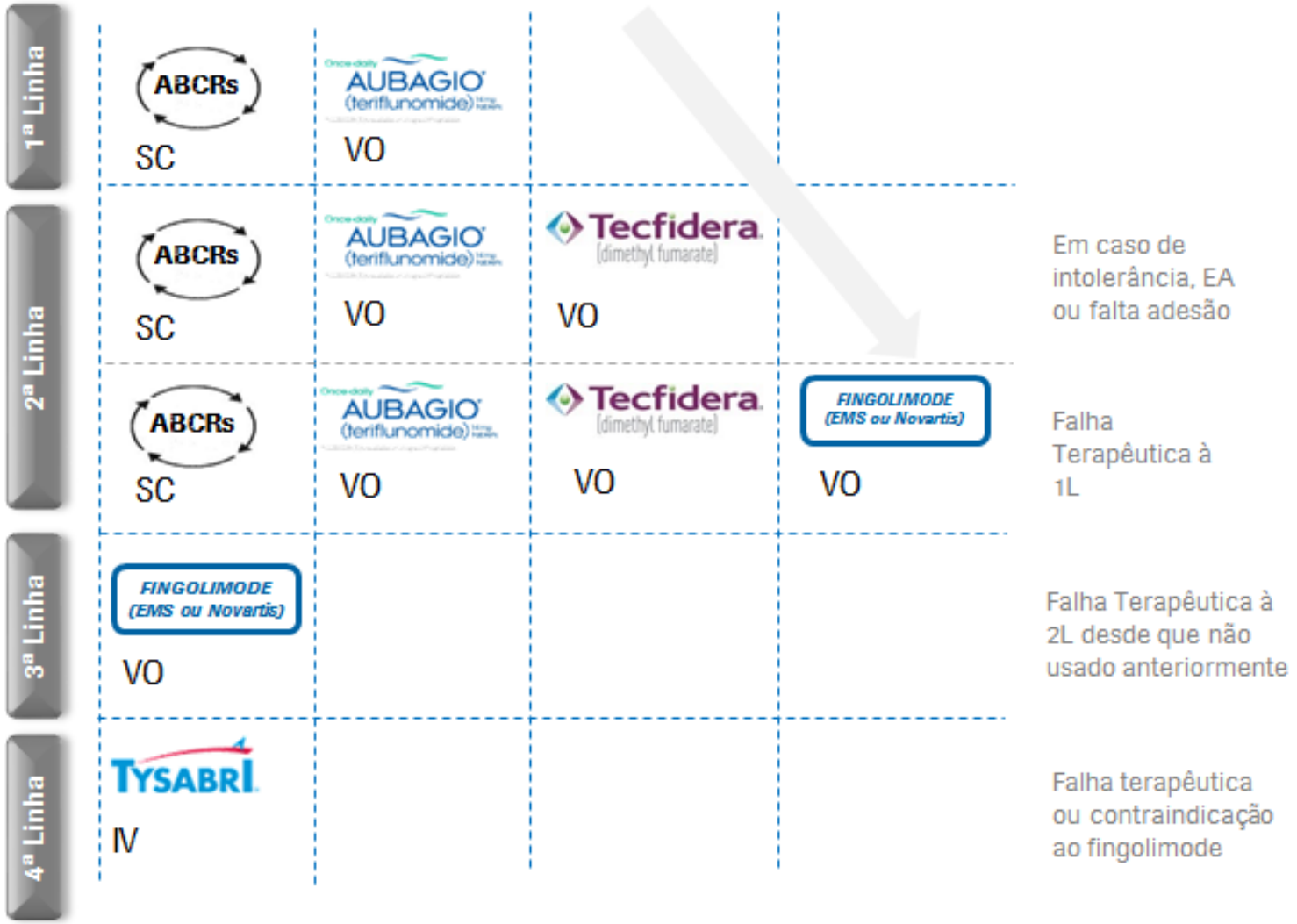


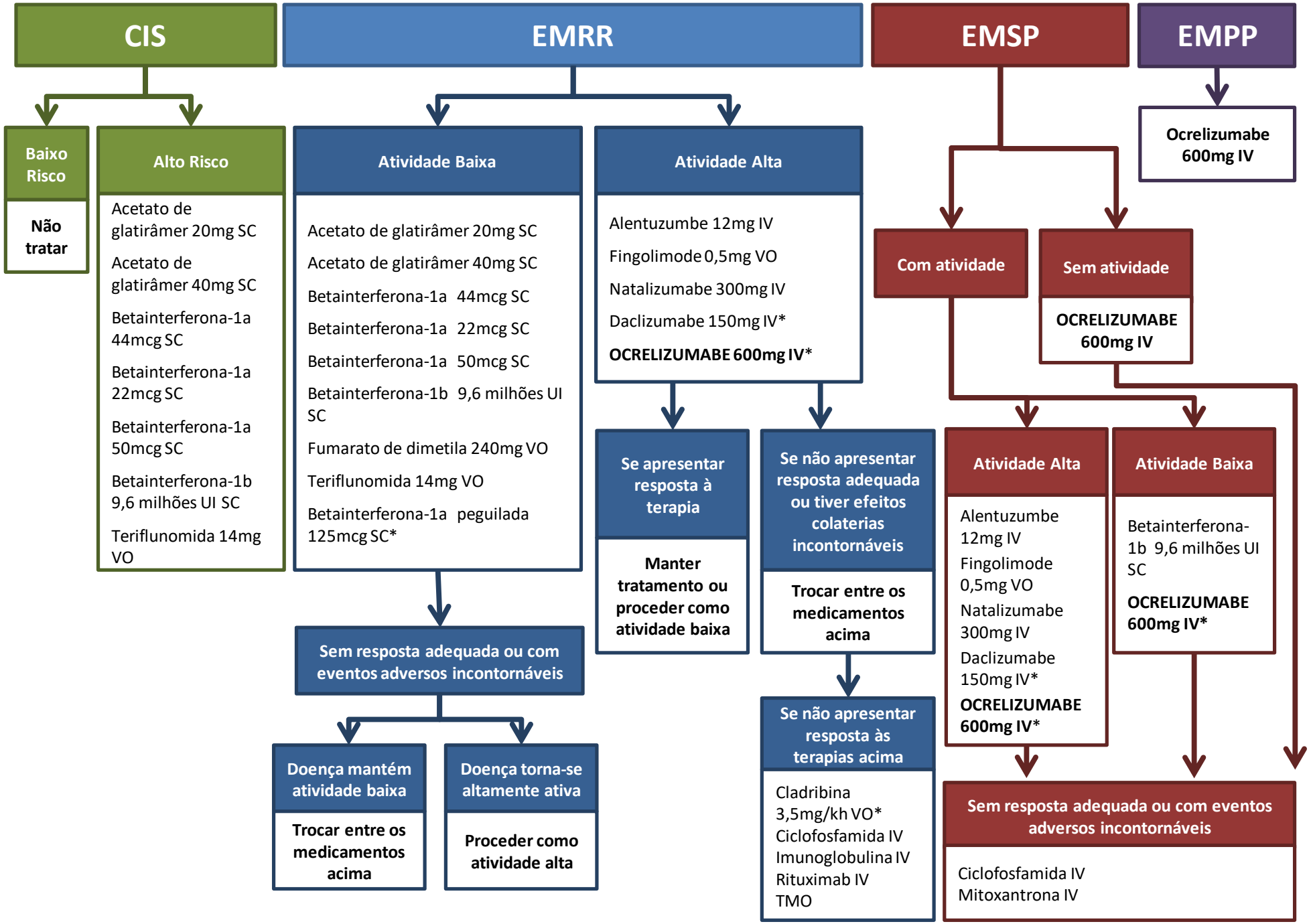
Figure 2: *Revised analog model for assessing the level of concern with regards to considering treatment modification.*

Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. Can J Neurol Sci 2013;40(3):307–323.

PROTOCOLOS

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA




CIS
EMRR
EMSP
EMPP
Baixo Risco
Não tratar
Alto Risco
Acetato de glatirâmer 20mg SC
Acetato de glatirâmer 40mg SC
Betainterferona-1a 44mcg SC
Betainterferona-1a 22mcg SC
Betainterferona-1a 50mcg SC
Betainterferona-1b 9,6 milhões UI SC
Teriflunomida 14mg VO
Atividade Baixa
Acetato de glatirâmer 20mg SC
Acetato de glatirâmer 40mg SC
Betainterferona-1a 44mcg SC
Betainterferona-1a 22mcg SC
Betainterferona-1a 50mcg SC
Betainterferona-1b 9,6 milhões UI SC
Fumarato de dimetila 240mg VO
Teriflunomida 14mg VO
Betainterferona-1a peguilada 125mcg SC*
Atividade Alta
Alentuzumbe 12mg IV
Fingolimode 0,5mg VO
Natalizumabe 300mg IV
Daclizumabe 150mg IV*
OCRELIZUMABE 600mg IV*
Ocrelizumabe 600mg IV
Com atividade
Sem atividade
OCRELIZUMABE 600mg IV
Se apresentar resposta à terapia
Manter tratamento ou proceder como atividade baixa
Se não apresentar resposta adequada ou tiver efeitos colaterais incontornáveis
Trocar entre os medicamentos acima
Sem resposta adequada ou com eventos adversos incontornáveis
Doença mantém atividade baixa
Trocar entre os medicamentos acima
Doença torna-se altamente ativa
Proceder como atividade alta
Se não apresentar resposta às terapias acima
Cladribina 3,5mg/kh VO*
Ciclofosfamida IV
Imunoglobulina IV
Rituximab IV
TMO
Atividade Alta
Alentuzumbe 12mg IV
Fingolimode 0,5mg VO
Natalizumabe 300mg IV
Daclizumabe 150mg IV*
OCRELIZUMABE 600mg IV*
Atividade Baixa
Betainterferona-1b 9,6 milhões UI SC
OCRELIZUMABE 600mg IV*
Sem resposta adequada ou com eventos adversos incontornáveis
Ciclofosfamida IV
Mitoxantrona IV

Direção Geral de Saúde – NORMA I Portugal

- O medicamento prescrito é da exclusiva responsabilidade do neurologista do centro de tratamento de esclerose múltipla ou da consulta de neurologia de esclerose múltipla
- Os doentes e/ou os representantes legais devem ser informados e esclarecidos da necessidade do plano terapêutico da esclerose múltipla, com a terapêutica modificador da doença, dos efeitos adversos/secundários, benefícios e riscos da terapêutica
- A monitorização da eficácia terapêutica devem ser avaliadas periodicamente através da marcação de consulta com:
  - Avaliação clinica: alteração no exame neurológico e/ou na EDSS; n.º de surtos/ano; gravidade de surtos; nº de ciclos de corticoterapia prescrita via endovenosa (EV)
  - Avaliação imagiológica: alteração no numero de lesões em T2 /DP na RM cerebral (e medular se clinicamente indicado); existência de lesões ativas

ADULTO

Síndrome clínica isolada → Formulações de IFN-β, Acetato de glatirâmero, Teriflunomida

Surto-remissão (SR) → Formulações de IFN-β, Acetato de glatirâmero, Teriflunomida, Fumarato de Dimetilo, Alemtuzumab

SR grave em rápida evolução → Natalizumab, Fingolimod

A terapêutica modificadora de 2ª linha ou para escalonamento terapêutico deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente, avaliação beneficio/risco

SR com resposta insuficiente à terapêutica de 1ª linha

- Natalizumab
- Fingolimod
- Alemtuzumab

Secundária progressiva com surtos → Formulações de IFN-β, Mitoxantrona → Mitoxantrona

Progressiva recidivante → Mitoxantrona

MITOXANTRONA

- No inicio do tratamento: avaliação cardíaca com eletrocardiograma e ecocardiograma (fração de ejeção ventricular esquerda deverá ser >55%)
- Durante o tratamento: monitorização clinica, cardíaca e analítica

IDADE PEDIÁTRICA

Síndrome clínica isolada / **Surto-remissão (SR)** → Formulações de IFN-β, Acetato de glatirâmero

A terapêutica modificadora de 2ª linha ou para escalonamento terapêutico deve ser baseada na situação clínica, contexto individual de cada doente, avaliação beneficio/risco

SR com resposta insuficiente à terapêutica de 1ª linha ou surto-remissão grave

- Natalizumab
- Ciclofosfamida

TERIFLUNOMIDA

- Mulheres que pretendem engravidar:
  - O medicamento deve ser interrompido e deve ser prescrito eliminação acelerada com carvão ativado ou colestiramina (atingir mais rapidamente uma concentração inferior a 0,02 mg/l)

NATALIZUMAB

Devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos:

a) Estratificação do utente tendo em conta 3 variáveis:
- Serologia para vírus JC e se positiva a titulação
- História passada do uso de imunossupressores
- Duração do tratamento com natalizumab

b) Avaliação previa de imunocompetência do doente

c) Durante o tratamento:
- Vigilância clínica
- RM-ce para despiste de LMP

d) Doentes com serologia para vírus JC negativa: repete 6/6M

e) Doentes com serologia para vírus JC positiva, a continuação de tratamento ≥18 M deve ser discutida com o doente ou seu representante legal considerando a relação beneficio/risco.

Durante o tratamento com **Interferão β, teriflunomida, fumarato de dimetilo, fingolimod e natalizumab** deve ser prescrito controlo analítico para despiste de efeitos secundários incluindo citopenias e alterações das transaminases.

FINGOLIMOD

Devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente:

a) Prescrição de análise serológica para o vírus da Varicela-Zoster e no caso desta ser negativa deve ser prescrita vacinação antes do início do tratamento;

b) Avaliação prévia da imunocompetência do doente;

c) Avaliação previa por:
- Oftalmologia: doentes diabéticos (risco acrescido de edema da mácula)
- Cardiologia: doentes com doença cardiovascular (risco acrescido dos efeitos cardiovasculares)

d) Na 1ª administração do fármaco - todos os doentes:
- Observação e monitorização com ECG contínuo durante 6 horas para deteção de sinais e sintomas de bradicardia
- Se ocorrerem efeitos cardíacos clinicamente relevantes a monitorização deve ser prolongada até à sua resolução:
  - Bradicardia <40 bpm
  - Diminuição da frequência cardíaca >20 bpm em comparação com os valores iniciais
  - Aparecimento de bloqueio auriculoventricular persistente de 2º grau Mobitz tipo I (Wenckebach)

ALEMTUZUMAB

Devem ser cumpridos um conjunto de procedimentos, nomeadamente:

a) A administração de alemtuzumab deve ser efetuada em centro de tratamento de EM em regime de internamento ou em hospital de dia sob supervisão de um neurologista com experiência em EM;

b) Deve ser indicada a vacinação contra o vírus Varicela-Zoster em doentes com anticorpos negativos para a varicela e efetuada avaliação de imunocompetência do doente;

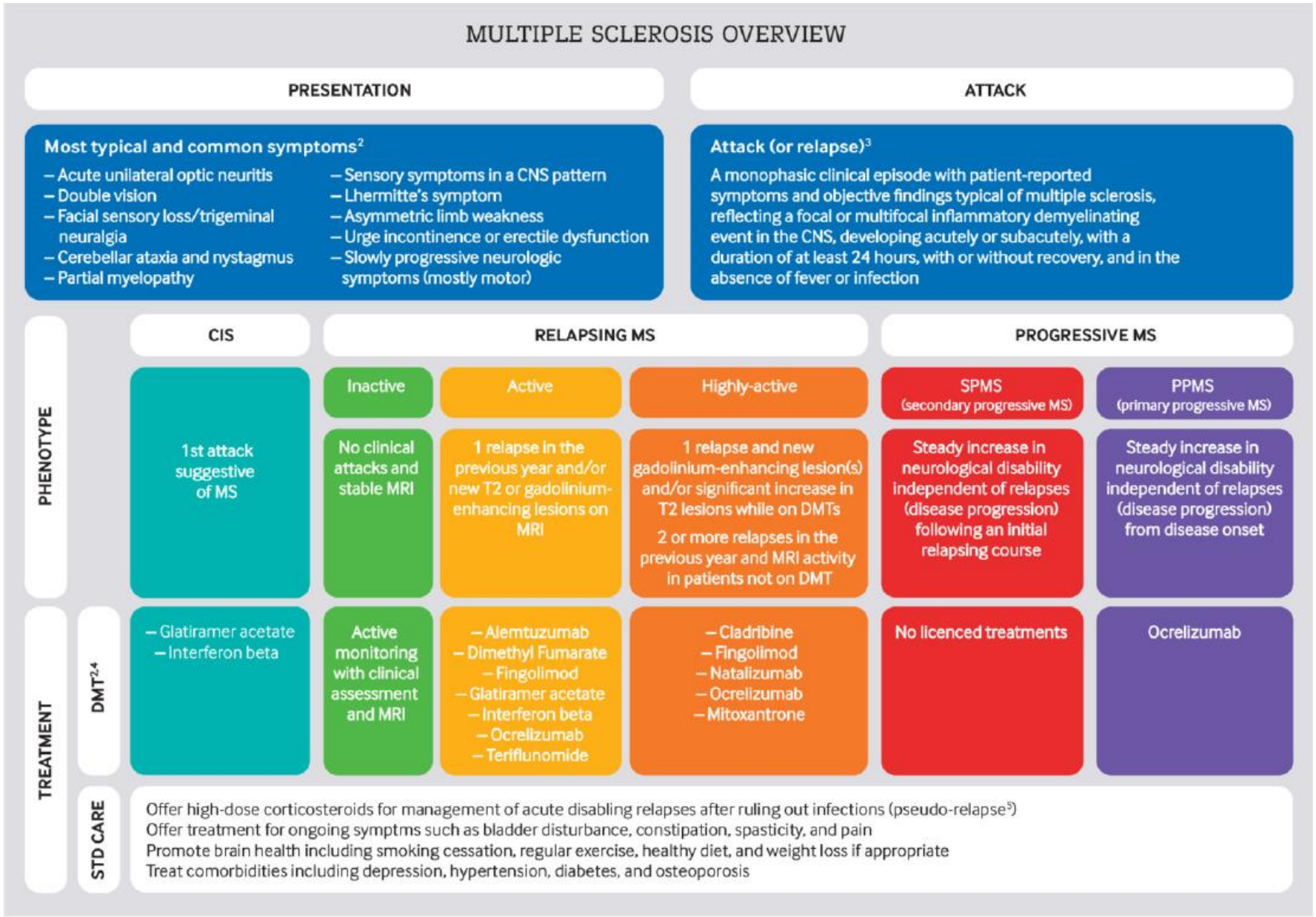
c) Para prevenir as reações à infusão deve ser prescrita antes de cada administração de alemtuzumab: anti-histamínico, corticoide e antipirético;

d) Deve ser prescrita terapêutica profilática para infeções herpéticas após o ciclo de tratamento com alemtuzumab durante um período mínimo de 1 mês;

e) Monitorização laboratorial: hemograma com plaquetas, creatinina sérica e sedimento urinário (mensal) e provas de função tiroideia (trimestral), pelo menos até 48 meses após a última administração do alemtuzumab;

f) Mulheres em idade fértil: métodos contracetivos durante pelo menos 4 meses após cada ciclo de tratamento (risco para a grávida - categoria C na classificação da FDA).

ALGORITMO DE TRATAMENTO EMA



CNS=central nervous system; CIS= clinically isolated syndrome; MS= multiple sclerosis; SPMS= secondary progressive multiple sclerosis; PPMS=primary progressive multiple sclerosis; DMT= disease-modifying therapy; MRI=magnetic resonance imaging; Std=Standard

BMJ 2018;363:k4674 doi: 10.1136/bmj.k4674 (Published 27 November 2018)

NHS/NICE ALGORITMO DE TRATAMENTO - REINO UNIDO

Treatment algorithm for single clinical episode with radiological activity

Single clinical episode without MRI abnormalities allowing the diagnosis of MS	• No treatment [note 1]
Single clinical episode with MRI abnormalities fulfilling the McDonald criteria for relapsing remitting MS	• No treatment [note 1] • Interferon beta 1a or glatiramer acetate[note 2] • Alemtuzumab or ocrelizumab [note 3]

Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-modifying Therapies 4 September 2018 NHS

NHS/NICE ALGORITMO DE TRATAMENTO - REINO UNIDO

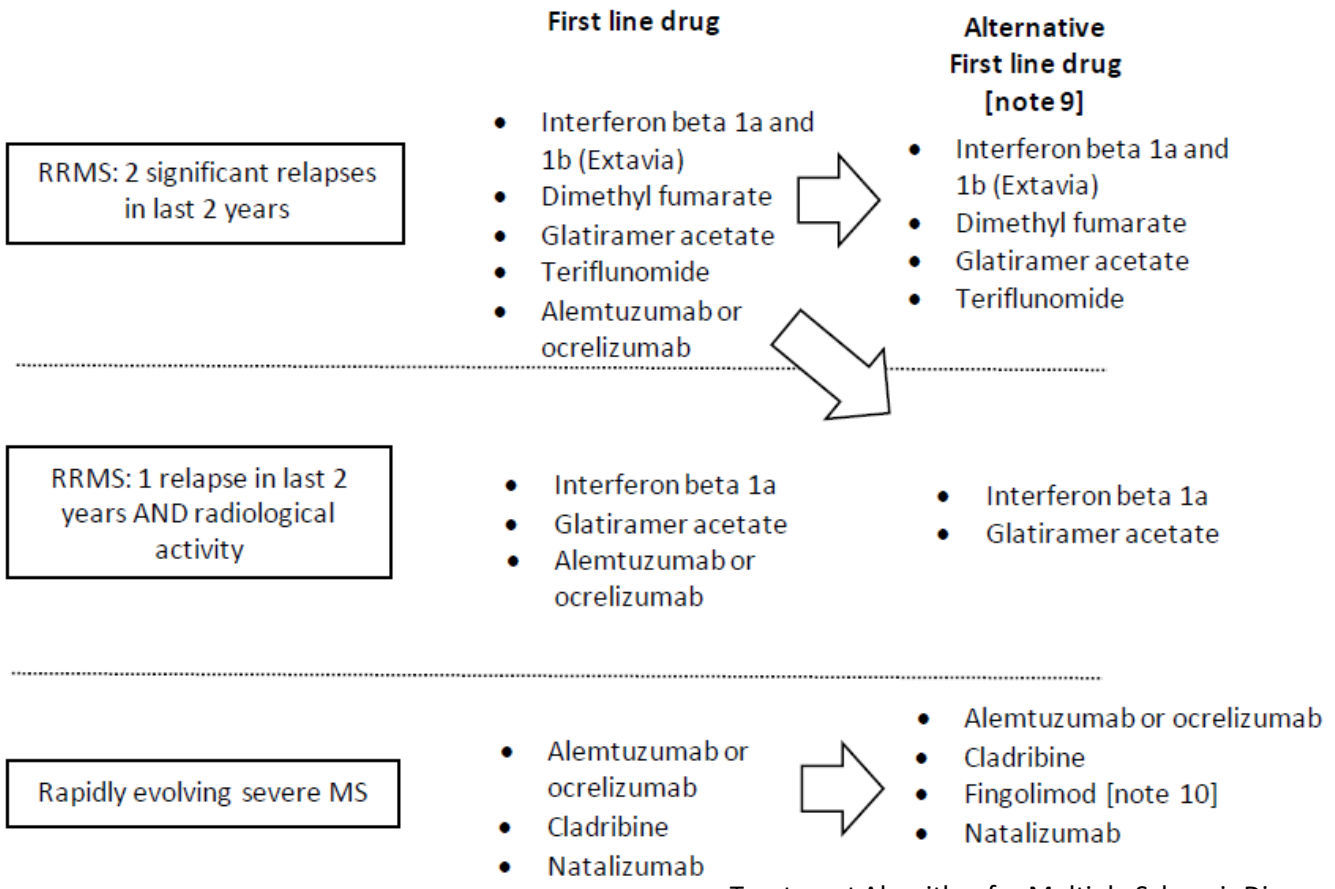
Treatment algorithm for first-line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)

RRMS: 2 significant relapses in last 2 years	• Interferon beta 1a and 1b (Extavia) • Dimethyl fumarate [note 5] • Glatiramer acetate • Teriflunomide • Alemtuzumab or ocrelizumab [note 7]
RRMS: 1 relapse in last 2 years AND radiological activity	• Interferon beta 1a and glatiramer acetate [note 6] • Alemtuzumab or ocrelizumab [note 7]
Rapidly evolving severe MS	• Alemtuzumab or ocrelizumab [note 8] • Cladribine [note 8] • Natalizumab

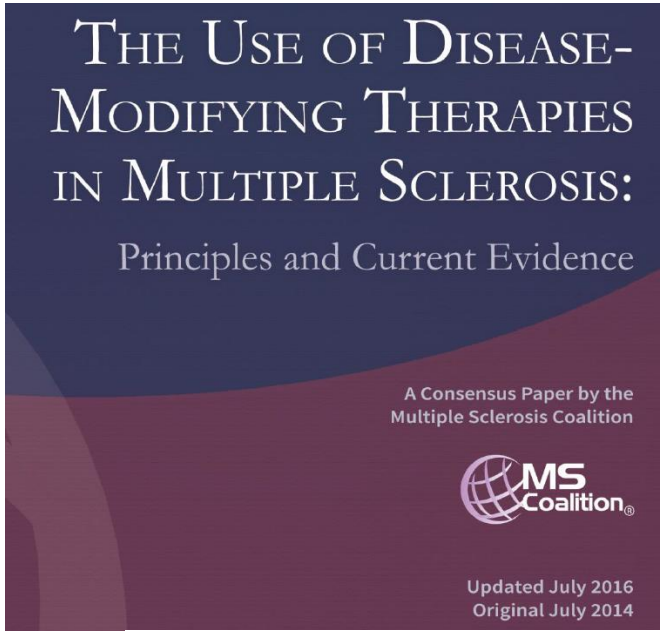
Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-modifying Therapies 4 September 2018 NHS

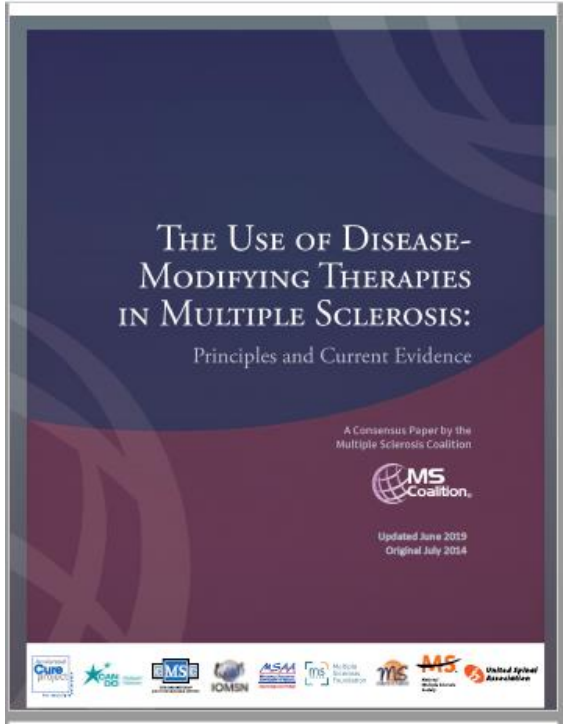
NHS/NICE ALGORITMO DE TRATAMENTO - REINO UNIDO

10. Treatment algorithm for intolerance to first line therapy



Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-modifying Therapies 4 September 2018 NHS





Atualizado em Junho 2019

Accelerated Cure project for multiple sclerosis
actrims
MS Australia
MS Research Australia
BCTRIMS
CMSC The Consortium of Multiple Sclerosis Centers
EBC European Brain Council
ECTRIMS
emsp European Multiple Sclerosis Platform
ISNI International Society of Neuroimmunology
IOMSN International Organisation of Multiple Sclerosis Nurses
MS Ireland
LACTRIMS
MENACTRIMS Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
mectrims
ms international federation
MS Multiple Sclerosis Society
Multiple Sclerosis Trust MS
MS National Multiple Sclerosis Society
pactrims Pan Asian Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis
RUCTRIMS
SF SEP
Shift.ms
UNIE ROSKA

Agent - Self-Injected	Proposed MoA	Side Effects	Warnings/Precautions
glatiramer acetate[54,55] (Copaxone®; Glatopa®- therapeutic equivalent; Glatiramer acetate injection) 20mg SC daily or 40mg SC three times weekly Indication: relapsing forms of MS **Pregnancy Cat: B**	Mechanism of action in MS is not fully understood. Subsequent research suggests: -Promotes differentiation in Th2 and T-reg cells leading to bystander suppression in CNS.[56] -Increases release of neurotrophic factors from immune cells.[56] -Deletion of myelin-reactive T cells.[56]	-Injection-site reactions -Lipoatrophy -Vasodilation, rash, dyspnea -Chest pain -Lymphadenopathy[54]	-Immediate transient post-injection reaction (flushing, chest pain, palpitations, anxiety, dyspnea, throat constriction, and/or urticaria) -Lipoatrophy and skin necrosis -Potential effects on immune response
interferon beta-1a[57] (Avonex®) 30mcg IM weekly Indication: relapsing forms of MS **Pregnancy Cat: C**	Mechanism of action in MS is unknown. Subsequent research suggests: -Promotes shift from Th1-Th2. -Reduces trafficking across BBB.[58,59] -Restores T-reg cells.[56] -Inhibits antigen presentation.[56] -Enhances apoptosis of autoreactive T-cells.[56]	-Flu-like symptoms -Depression -Elevated hepatic transaminases	-Depression, suicide and/or psychosis -Hepatic injury -Anaphylaxis and other allergic reactions -CHF -Lower peripheral blood counts -Seizures -Other autoimmune disorders -Thrombotic microangiopathy

interferon beta-1a[57] (Avonex®) 30mcg IM weekly Indication: relapsing forms of MS **Pregnancy Cat: C**	Mechanism of action in MS is unknown. Subsequent research suggests: -Promotes shift from Th1-Th2. -Reduces trafficking across BBB.[58,59] -Restores T-reg cells.[56] -Inhibits antigen presentation.[56] -Enhances apoptosis of autoreactive T-cells.[56]	-Flu-like symptoms -Depression -Elevated hepatic transaminases	-Depression, suicide and/or psychosis -Hepatic injury -Anaphylaxis and other allergic reactions -CHF -Lower peripheral blood counts -Seizures -Other autoimmune disorders -Thrombotic microangiopathy
interferon beta-1a[60] (Rebif®) 22mcg or 44mcg SC three times weekly Indication: relapsing forms of MS **Pregnancy Cat: C**	Same as above	-Injection-site reactions -Flu-like symptoms -Abdominal pain -Depression -Elevated hepatic transaminases -hematologic abnormalities	-Depression and/or suicide -Hepatic injury -Anaphylaxis and other allergic reactions -Injection-site reactions including necrosis -Lower peripheral blood counts -Seizures -Thrombotic microangiopathy
interferon beta-1b[61,62] (Betaseron®) (Extavia®) 0.25mg SC every other day Indication: relapsing forms of MS **Pregnancy Cat: C**	Same as above	-Flu-like symptoms -Injection-site reactions -Elevated hepatic transaminases -Low WBC -See warnings[61,62]	-Hepatic injury -Anaphylaxis and other allergic reactions -Depression and/or suicide -CHF -Injection-site necrosis -Low WBC -Flu-like symptoms -Seizures -Thrombotic microangiopathy

Agent – Oral	Proposed MoA	Side Effects	Warnings/Precautions
teriflunomide[68] (Aubagio®) 7mg or 14mg PO daily Indication: relapsing forms of MS **Pregnancy Cat: X**	Mechanism of action in MS is unknown.[68,69] It has been shown to: -Have a cytostatic effect on rapidly dividing T- and B-lymphocytes in the periphery. -Inhibit de novo pyrimidine synthesis. It is a metabolite of leflunomide (used in rheumatoid arthritis (RA)).	-ALT elevation -Alopecia -Diarrhea -Influenza -Nausea -Paresthesia[68]	-Hepatotoxicity -Risk of teratogenicity -Elimination of teriflunomide can be accelerated by administration of cholestyramine or activated charcoal for 11 days (confirm undetectable drug level before conception) -Decreased neutrophils, lymphocytes and platelets -Risk of infection, including tuberculosis (TB screen prior to treatment) -No live virus vaccines -Potential increased risk of malignancy -Peripheral neuropathy (consider discontinuation of treatment) -Acute renal failure -Treatment-emergent hyperkalemia -Increased renal uric acid clearance -Interstitial lung disease -Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (stop treatment) -Increased BP -May decrease WBC: recent CBC prior to initiation; monitor for infections; consider suspension for serious infections; do not start in presence of infection -Concomitant use with immunosuppressants has not been evaluated Note: Some of these were carried over from leflunomide use in RA **Boxed Warning** Hepatotoxicity and risk of teratogenicity

Agent – Oral	Proposed MoA	Side Effects	Warnings/Precautions
dimethyl fumarate[66] (Tecfidera®) 240mg PO twice daily Indication: relapsing forms of MS **Pregnancy Cat: C**	Mechanism of action in MS is unknown. It has been shown to promote anti-inflammatory and cytoprotective activities mediated by Nrf2 pathway.[59]	-Anaphylaxis and angioedema - Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) -Lymphopenia -Elevated AST -Liver injury -Flushing -GI symptoms -Pruritis -Rash[65]	-Anaphylaxis and angioedema -PML -Lymphopenia (consider discontinuing treatment in patients with persistent lymphopenia (<500) lasting over 6 months) -Flushing -Liver injury
fingolimod[67] (Gilenya®) 0.5mg PO daily for patients weighing >40kg 0.25mg PO daily for patients weighing <40kg Indication: relapsing forms of MS in patients 10 years of age and older **Pregnancy Cat: C**	Mechanism of action in MS most likely involves blocking of S1P receptor on lymphocytes thus preventing their egress from secondary lymph organs.[67]	-Headache -Influenza -Diarrhea -Back pain -Elevated hepatic enzymes -Cough -Bradycardia following first dose -Macular edema -Lymphopenia -Bronchitis/pneumonia	-Bradyarrhythmia and/or atrioventricular block following first dose -Risk of infections including serious infections – monitor for infection during treatment and for 2 months after d/c -Avoid live attenuated vaccines during treatment and for 2 months after d/c -PML -Cryptococcal infections -Macular edema -Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) -Low pulmonary function tests (*FEV*1) -Hepatic injury -Increased BP -Basal cell carcinoma -Fetal risk: women should avoid conception for two months after treatment d/c -Decreased lymphocyte counts for 2 months after drug d/c

Agent - Intravenous	Proposed MoA	Side Effects	Warnings/Precautions
alemtuzumab[74–76] (Lemtrada®) 12mg/day IV on five consecutive days followed 12 months later by 12mg/day on three consecutive days Indication: relapsing forms of MS – Generally for patients who have had an inadequate response to two or more MS therapies	Mechanism of action in MS is presumed to involve binding to CD52, a cell surface molecule present on T and B lymphocytes, and on natural killer cells, monocytes and macrophages. This results in antibody-dependent cellular cytolysis and complement-mediated lysis.[74,77]	- More than 90% of patients in clinical trials experienced infusion reactions: skin rash, fever, headache, muscle aches and/or temporary reoccurrence of previous neurologic symptoms. More serious but uncommon infusion reactions include anaphylaxis and/or heart rhythm abnormalities. - Serious adverse reactions include autoimmunity, infusion reactions, malignancies, immune thrombocytopenia (ITP), glomerular nephropathies, thyroid disorder, other autoimmune cytopenias, infections, pneumonitis	- Infusion reactions - Autoimmunity (thyroid disorders, immune thrombocytopenia (ITP), glomerular nephropathies and/or other cytopenias) - Infections - Malignancies (thyroid, melanoma or lymphoproliferative) - Pneumonitis - Stroke, cervicocephalic arterial dissection - No live virus vaccinations following infusion **Boxed Warning** Because of the risk of autoimmunity, life threatening infusion reactions and malignancies, alemtuzumab is available only through restricted distribution under a Risk Evaluation Mitigation Strategy (REMS) program.

Agent - Intravenous	Proposed MoA	Side Effects	Warnings/Precautions
alemtuzumab (continued)		- Immediate and significant depletion of lymphocytes; herpes simplex and zoster infections more common in patients who received alemtuzumab in the clinical trials, especially soon after the infusions. Prophylaxis with anti-viral agent is recommended for at least two months or until CD4 count is >200.	
natalizumab[79] (Tysabri®) 300mg IV every 28 days Indication: relapsing forms of MS	The mechanism of action in MS has not been fully defined. It has been shown to: - Block α4integrin on lymphocytes, thus reducing trafficking of lymphocytes into the CNS.[59]	- Headache - Fatigue - Urinary tract infection - Lower respiratory tract infection - Arthralgia - Urticaria - Gastroenteritis - Vaginitis - Depression - Diarrhea[79]	- PML - Hepatotoxicity - Herpes encephalitis and meningitis caused by herpes simplex and varicella zoster viruses - Acute retinal necrosis - Hypersensitivities - Immunosuppression/infections **Boxed Warning** Because of the risk of PML, natalizumab is available only through

Agent - Intravenous	Proposed MoA	Side Effects	Warnings/Precautions
natalizumab (continued)			a restricted distribution program called the TOUCH® Prescribing Program.
ocrelizumab[80] (Ocrevus®) 600mg IV every 6 months Indication: relapsing or primary progressive forms of MS	The precise mechanism of action is not known but is presumed to involve binding to CD20, a cell surface antigen on pre-B and mature B lymphocytes, causing antibody-dependent and complement-mediated cytolysis.	- Infusion reactions (potentially life-threatening) - Infections - Possible increased risk of malignancies (including breast cancer, which occurred in 6 of 781 treated patients and no placebo patients)	- Infusion reactions that can include: pruritis, rash, urticaria, erythema, bronchospasm, throat irritation, oropharyngeal pain, dyspnea, pharyngeal or laryngeal edema, flushing, hypotension, pyrexia, fatigue, headache, dizziness, nausea, tachycardia. Premedication and observation period recommended. - Infections, including respiratory tract infections, herpes and potentially PML - Hepatitis B reactivation - Possible increased immunosuppressive effect if immunosuppressant used prior to or after ocrelizumab - Malignancies - Administer all vaccinations at least 6 weeks prior to administration of ocrelizumab; no live-attenuated or live vaccines during treatment and until B-cell repletion

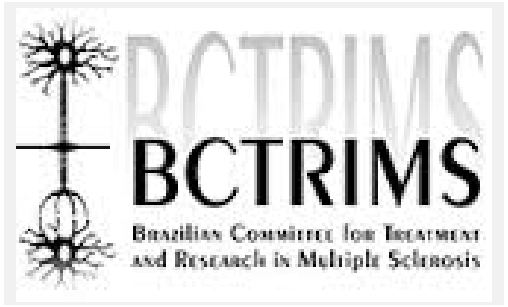
JUDICIALIZAÇÃO

- ✓ Balanço de decisões Judiciais

  De 2008 a 2017 => R$ 5,7 bilhões => acréscimo de 1.321%

- ✓ CNJ => entre 2016 e 2017 => incremento de 400 mil processos judiciais

- ✓ CNJ => Pedidos urgentes de remédios passarão por análise de medicos do Hospital Israelita Albert Einstein



Obrigado pela atenção !

cbatuil@gmail.com