

Nota Técnica 73110

Data de conclusão: 20/04/2022 15:07:55

Paciente

Idade: 54 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 73110

CID: G35 - Esclerose múltipla

Diagnóstico: Esclerose múltipla

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: OFATUMUMABE

Via de administração: SC

Posologia: ofatumumabe 20mg, aplicar 1 ampola, subcutâneo, 1 vez por mês, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: OFATUMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: betainterferona, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OFATUMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 7.693,14

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: OFATUMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: OFATUMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ofatumumabe é um produto imunobiológico, trata-se de anticorpo monoclonal que age sobre a proteína CD20, presente na membrana de linfócitos B normais, causando sua depleção, resultando em efeito imunomodulador (4).

A principal evidência clínica para o uso do ofatumumabe no tratamento da EM-RR provém de dois ensaios clínicos randomizados de fase III, ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II (5). Os participantes eram adultos e tinham histórico de: 1 recaída no último ano, 2 recaídas nos últimos 2 anos ou resultado positivo para atividade em ressonância magnética com realce de gadolínio no último ano. Além disso, os pacientes apresentavam falha terapêutica com tratamento prévio que envolvia: interferon ($\approx 40\%$), acetato de glatiramer ($\approx 25\%$), fumarato de dimetila ($\approx 8\%$), fingolimode ($\approx 2-3\%$), natalizumab ($\approx 4-7\%$) entre outras terapias. Do total de pacientes, 946 pacientes foram designados para receber ofatumumabe e 936 para receber teriflunomida; o seguimento médio foi de 1,6 anos. O principal objetivo foi investigar se pacientes que usaram ofatumumab têm menos recaídas e doença que progride mais lentamente em comparação com pacientes que usaram teriflunomida. O ofatumumabe reduziu a taxa anual de recaída em comparação com teriflunomida pela metade, conforme mostra a razão de taxa de recaída anual de 0,50 (IC95% 0,37 a 0,65) no ASCLEPIOS I, e de 0,42 (IC95% 0,31 a 0,56) no ASCLEPIOS II. Menos pacientes em uso de ofatumumabe tiveram piora confirmada da incapacidade em 3 meses e 6 meses, em comparação com teriflunomida. Nos ensaios agrupados, a porcentagem de pacientes com piora da incapacidade confirmada em 3 meses foi de 10,9% com ofatumumabe e 15,0% com teriflunomida (razão de riscos/RR 0,66 IC95% 0,50-0,86; $P=0,002$); a porcentagem com piora da incapacidade confirmada em 6 meses foi de 8,1% e 12,0%, respectivamente (RR 0,68 IC95% 0,50-0,92; $P=0,01$). Contudo, quando considerada a melhora da incapacidade em 6 meses, não foi observada diferença entre os tratamentos (11,0% e 8,1%; RR 1,35 IC95% 0,95-1,92; $P=0,09$).

Quanto à segurança, 791 dos 946 pacientes (83,6%) do grupo ofatumumabe relataram, pelo menos, um evento adverso, em comparação com 788 de 936 pacientes (84,2%) do grupo teriflunomida. Os eventos adversos que ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes tratados com ofatumumabe foram: nasofaringite, cefaleia, reação no local da injeção, infecção do trato respiratório superior e infecção do trato urinário. Eventos que ocorreram em pelo menos 10% dos tratados com teriflunomida foram: nasofaringite, reações relacionadas à injeção, alopecia, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça e diarreia. Eventos adversos graves, como infecções severas e neoplasias, foram relatados em 9,1% dos pacientes tratados com ofatumumabe e 7,9% daqueles tratados com teriflunomida. Um óbito ocorreu no grupo teriflunomida (dissecção de aorta) durante o período de acompanhamento pós-tratamento (5). Não foram encontrados estudos clínicos que tenham comparado o tratamento pleiteado com outros agentes modificadores de doença para o tratamento da EM-RR, contudo, restam disponíveis revisões sistemáticas com metanálise que propuseram comparação indireta entre ofatumumabe e natalizumabe, em especial. Uma destas revisões incluiu 16 estudos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia e segurança de diferentes tratamentos modificadores da doença na EM-RR, e revelou que: o fumarato de dimetila e o ocrelizumabe tiveram superioridade na melhoria dos resultados de ressonância magnética; ocrelizumabe e ofatumumabe tiveram a maior redução do risco de progressão da incapacidade aos 3 meses. Ainda, que o ofatumumabe, o alemtuzumab e o natalizumab apresentaram superioridade em termos de eficácia e adesão (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da taxa anual de recaídas quando comparado com outros tratamentos modificadores do curso da doença.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: OFATUMUMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A EM-RR é uma condição que implica em importante limitação ao desenvolvimento de atividades cotidianas, sendo considerada uma doença incapacitante. Atualmente, existem diversos agentes modificadores do curso da doença disponíveis na rede pública, sendo que a maior parte deles já foi utilizada pela parte autora, sem alcançar controle satisfatório das recaídas anuais. Considerando as diferentes linhas de tratamento disponíveis, restaria ao caso em tela o uso do natalizumabe; contudo, o mesmo apresenta condição que caracteriza critério de risco para o uso da referida tecnologia, motivo pelo qual pleiteia acesso ao ofatumumabe. Considerando as evidências disponíveis, há substrato para que a tecnologia pleiteada seja considerada uma alternativa segura e eficaz para a parte autora, reduzindo em aproximadamente 50% a taxa de recaídas anual.

Sendo assim, a despeito do preço do tratamento, que representa aproximadamente a medida de 3 PIB per capita, temos: (i) condição altamente incapacitante, (ii) resposta insatisfatória com tratamentos de 1ª e 2ª linha disponíveis na rede pública, (iii) contra-indicação ao uso do tratamento de terceira linha, natalizumabe, e (iv) evidência demonstrando redução na taxa de recaídas anuais com importante magnitude, conclui-se por favorável ao pleito de ofatumumabe, condicionando a continuidade do provimento à observância de redução na taxa anual de recaídas.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla [Internet]. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_EM_FINAL.pdf
2. Michael J Olek. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. Uptodate. 2019.
3. Michael J Olek. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. Uptodate. 2019.
4. Kang C, Blair HA. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis.

Drugs. 2022 Jan;82(1):55-62. doi: 10.1007/s40265-021-01650-7. Erratum in: Drugs. 2021 Dec 29;: PMID: 34897575; PMCID: PMC8748350.

5. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakarieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246. PMID: 32757523.
6. Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021 Jun;20(6):102826. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102826. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878488.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis NICE. [Internet]; 19 de maio de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699>
8. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Ofatumumab (SR0657-000) [Internet]; 20 de abril de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/ofatumumab>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de esclerose múltipla do tipo remitente recorrente (EM-RR) em 2019, tendo experimentado tratamento com acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila e fingolimode, sem alcançar resposta terapêutica satisfatória. O laudo também cita surtos prévios de mielite, ataxia de marcha e perda de controle esfinteriano, com estágio moderado atual de sua doença (EDSS = 5, significando que pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m e apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias). Ademais, apresenta teste positivo para o vírus JC (vírus John Cunningham ou poliomavírus humano) em titulação elevada (3,8), o que detona risco significativo na tentativa de uso de natalizumabe. A parte autora também apresenta fatores de risco para pior prognóstico, tais como sexo masculino, surtos desmielinizantes nos últimos 2 anos, progressão de incapacidade, alteração de marcha, lesões medulares e carga lesional elevada. Diante de quadro, foi prescrito uso de ofatumumabe, tecnologia pleiteada em processo.

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória imunomediada, heterogênea tanto do ponto de vista clínico quanto patológico, que provoca inflamação, desmielinização e degeneração axonal do sistema nervoso central, mais especificamente a substância branca (1–3). Na EM o sistema imunológico (sistema de defesa do organismo) funciona de maneira incorreta: a inflamação destrói a bainha protetora (chamada mielina) ao redor dos neurônios no

SNC e impede o funcionamento adequado destas células. Esse processo é denominado desmielinização.

Acomete usualmente adultos do sexo feminino entre 18 e 55 anos. No Brasil, estima-se a prevalência de 15 casos a cada 100.000 habitantes. A forma de apresentação clínica mais comum é a EM-RR, em que o paciente apresenta ataques agudos de déficits neurológicos que podem entrar em remissão espontânea completa ou parcial. Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou paralisia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. O diagnóstico é feito baseado nos critérios de McDonald revisados, após considerar o quadro clínico, exame de imagem e diagnóstico diferencial.

A doença é uma importante causa de incapacidade em adultos jovens e de meia idade, além de contribuir para diminuição da expectativa de vida em alguns casos. Existem tratamentos que podem retardar a progressão da doença e diminuir a chance de novos surtos de sintomas (2). No âmbito do SUS, o tratamento da EM-RR de atividade baixa a moderada é regulado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, revisado em fevereiro de 2021 (1). Esse documento institui uma estratégia terapêutica baseada em três linhas de tratamento sequenciais, que progridem se há falta de resposta terapêutica ou intolerância. Tratam-se de medicamentos denominados como modificadores da evolução da doença, visto que seu objetivo é diminuir o número de surtos totais da doença ao longo do tempo de tratamento:

- Primeira linha: betainterferona, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila;
- Segunda linha: outro agente de primeira linha, ou fingolimode;
- Terceira linha: natalizumabe. Em caso de falha, substituir por outro agente de primeira ou segunda linha.