

Nota Técnica 93347

Data de conclusão: 01/09/2022 16:07:43

Paciente

Idade: 29 anos

Sexo: Feminino

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: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 93347

CID: G35 - Esclerose múltipla

Diagnóstico: Esclerose múltipla

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: Ofatumumabe

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Ofatumumabe

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Ofatumumabe

Custo da tecnologia: -

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 (5,6).

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 (7). 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 glatirâmero ($\approx 25\%$), fumarato de dimetila ($\approx 8\%$), fingolimode ($\approx 2-3\%$), natalizumabe ($\approx 4-7\%$) 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 ofatumumabe 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, cefaléia, 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 (7). 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 alemtuzumabe e o natalizumabe apresentaram superioridade em termos de eficácia e adesão (8).

O ofatumumabe é produzido pela empresa Novartis sob o nome comercial Kesimpta® na forma farmacêutica de solução injetável para uso subcutâneo em seringas preenchidas 0,4mL com 50mg/mL. Com base na prescrição médica e após consulta ao índice PMVG da tabela CMED elaborou-se a tabela acima, que estima o custo total do tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, recomenda o uso de ofatumumabe como opção de tratamento para a EM-RR em adultos com doença ativa definida por exames clínicos e de imagem. Contudo, o acesso a este tratamento acontece nos limites de um acordo comercial sigiloso com a empresa que detém registro para sua comercialização. Os dados de custo-efetividade também restam sigilosos, tendo o NICE considerado este um tratamento custo-efetivo (9).

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, recomendou o uso do ofatumumabe para o tratamento da EM-RR, desde que satisfeitos os seguintes critérios: EDSS até 6 e ter apresentado ao menos uma recaída no último ano, ou duas nos últimos 2 anos, ou resultado positivo para atividade em ressonância magnética com realce de gadolínio no último ano. Quanto à custo efetividade do tratamento, a agência destaca que, para que a recomendação de reembolso seja efetivada, é necessária uma redução de 45% no preço do produto, satisfazendo o limiar de 50 mil dólares canadenses por ano de vida ajustado por qualidade (10).

Por fim, análise de custo efetividade apresentada à CONITEC, quando comparado com outras terapias para EMRR em primeira linha, demonstrou que o Ofatumumabe apresenta o maior benefício e os maiores custos em relação às alternativas pertinentes (4). As razões de custo efetividade incremental variaram de R\$ 61.450,77/QALY (comparação com betainferferona) a R\$ 194.938,29/QALY (comparação com fumarato de dimetila). O impacto orçamentário elaborado a partir desta análise foi de R\$ 231.478.994,00 em 5 anos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: eficácia e tolerabilidade comparáveis à alternativa disponível no SUS, natalizumabe.

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

Conclusão

Tecnologia: Ofatumumabe

Conclusão Justificada: Não 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. Considerando as diferentes linhas de tratamento disponíveis, resta ao caso em tela o uso do natalizumabe e alemtuzumabe. Não foi apresentada em processo evidências de condição que caracterize impedimentos para o uso das tecnologias. Por fim, o órgão técnico com competência e capacidade técnica de avaliar a incorporação de tecnologias, a CONITEC, foi desfavorável à sua incorporação ao SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. [portal portaria-conjunta-no-1-pcdt esclerose-multipla.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portalia-portaria-conjunta-no-1-pcdt-esclerose-multipla.pdf) [Internet]. [citado 31 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portalia-portaria-conjunta-no-1-pcdt-esclerose-multipla.pdf>
2. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis - UpToDate [Internet]. [citado 15 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?search=.%20Pathogenesis%20and%20epidemiology%20of%20multiple%20sclerosis.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults - UpToDate [Internet]. [citado 15 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=Clinical%20presentation,%20course,%20and%20prognosis%20of%20multiple%20sclerosis%20in%20adults.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Ofatumumabe em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença para o tratamento da esclerose múltipla recorrente. :99.
5. Ofatumumab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 15 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ofatumumab-drug-information?search=ofatumumabe&source=panel_search_result&selectedTitle=1~35&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
6. Kang C, Blair HA. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs*. janeiro de 2022;82(1):55–62.
7. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 6 de agosto de 2020;383(6):546–57.
8. 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*. junho de 2021;20(6):102826.
9. Overview | Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 15 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699>
10. ofatumumab | CADTH [Internet]. [citado 15 de agosto de 2022]. 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: O caso em tela é paciente portadora de Esclerose Múltipla com diagnóstico estabelecido em 2020. Fez uso do medicamento Glatiramer, apesar do seu uso apresentou surtos da doença, com sequelas cognitivas (caracterizada como 'lentificação do raciocínio') além de alterações sensoriais que determinam limitações às atividades de vida diária da paciente. Depreendemos portanto que se trata de doença de alta atividade, definida no PCDT para tratamento de patologia como 'atividade da doença no ano anterior, durante a utilização de pelo menos um MMCD, na ausência de toxicidade e má adesão ao tratamento' (1).

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 da 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 esfíncterianas 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 (1-3).

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 (3). 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 janeiro de 2022 (1). Esse documento, de publicação recente, institui uma estratégia terapêutica baseada em duas linhas de tratamento sequenciais, para pacientes com esclerose múltipla caracterizada como de 'alta atividade'. 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, entre pacientes com doença denominada de 'alta atividade':

- Primeira linha: natalizumabe, entre pacientes com EMRR comprovado por laudo médico e exame de imagem;
- Segunda linha: alemtuzumabe em caso de falha terapêutica ou contraindicação presente em bula ao uso de natalizumabe.