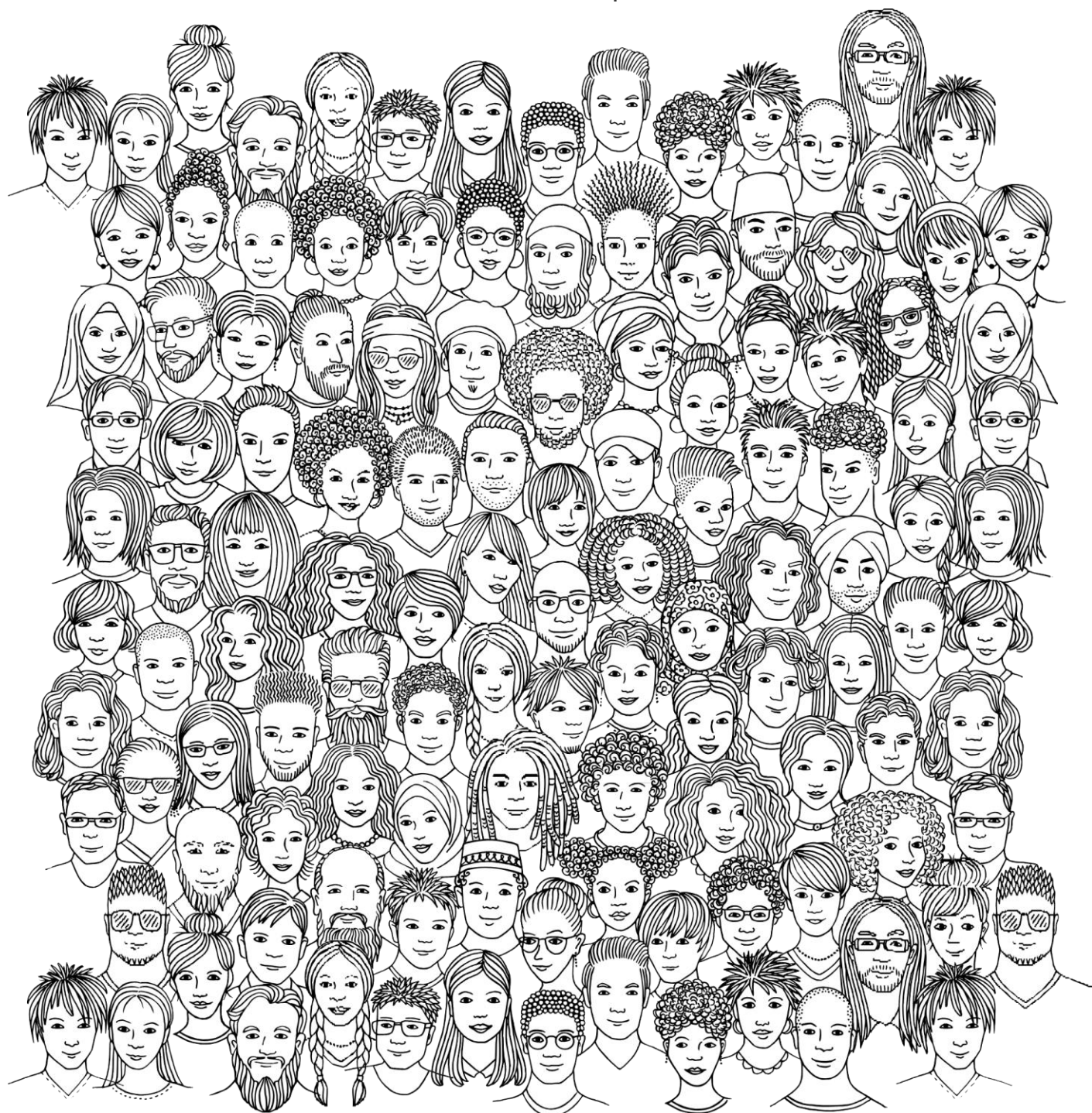


nº 329 • abril | 2022



# RELATÓRIO PARA A **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

## OFATUMUMABE

em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença  
para o tratamento da esclerose múltipla recorrente

2022 Ministério da Saúde.

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 do Ministério da Saúde.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

### **Elaboração do texto**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Clarice Moreira Portugal

Getulio Casemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

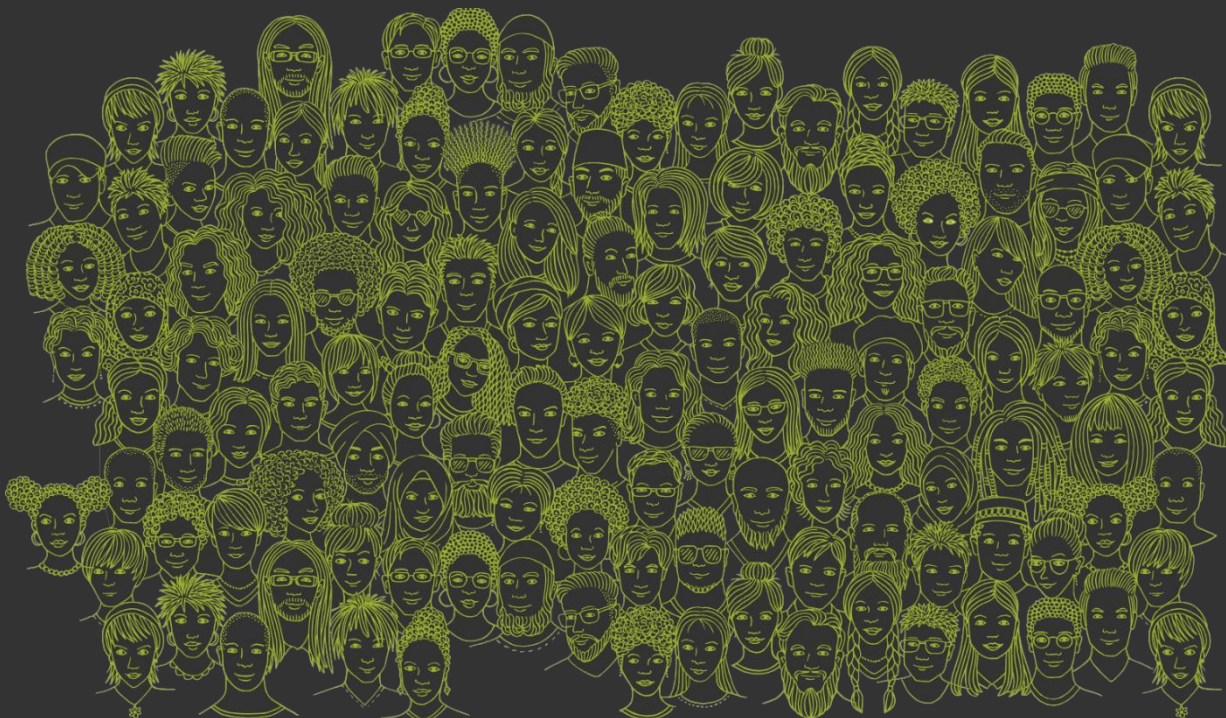
Patrícia Mandetta Gandara

### **Layout e diagramação**

Patrícia Mandetta Gandara

### **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos - Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse: [conitec.gov.br](http://conitec.gov.br)

# OFATUMUMABE

EM PRIMEIRA LINHA DE TERAPIA MODIFICADORA DO CURSO DA DOENÇA PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECORRENTE

## O que é esclerose múltipla recorrente?

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença que estimula respostas inflamatórias do sistema imune e afeta a bainha de mielina, que nada mais é do que uma camada de tecido gorduroso que envolve os prolongamentos dos neurônios (células do sistema nervoso), ajudando-os na transmissão de impulsos nervosos. Por isso, a EM progressivamente compromete o funcionamento desse sistema, afetando a substância branca (composta pelos prolongamentos dos neurônios envolvidos pela bainha de mielina) e a cinzenta (onde se encontram os corpos celulares dos neurônios) do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua causa não é bem compreendida e envolve fatores genéticos e ambientais, que em interação podem levar a diferentes formas de manifestação da EM e também a diferentes respostas a medicamentos.

Em geral, a EM atinge mais frequentemente adultos jovens, a partir dos 20 anos e com pico na faixa dos 30 anos, sendo mais raro o seu início fora dessa faixa de idade. Estima-se que haja entre 2 e 2,5 milhões de pessoas vivendo com EM no mundo. Além disso, a EM é duas vezes mais frequente em mulheres e menos frequente entre africanos, orientais e indígenas. Sendo assim, ela apresenta taxas mais altas na Europa e América do Norte e em menor proporção na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental. No Brasil, observa-se uma média de 8,69 casos para cada 100 mil habitantes, sendo a EM menos presente na região Nordeste (1,36 casos

por 100 mil habitantes) e mais presente na região Sul (27,2 casos por 100 mil habitantes).

A EM se caracteriza, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, que podem cessar espontaneamente ou com o uso de medicamentos. Muitas vezes, os sintomas tanto podem ser graves quanto podem não gerar maiores preocupações, de tal forma que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Alguns deles são: inflamação do nervo ótico, visão dupla, diminuição/perda de movimentos ou alterações sensitivas e motoras de membros, dificuldades de coordenação e equilíbrio, dor ligada a danos nos nervos sensitivos, contrações musculares involuntárias, fadiga e prejuízos de raciocínio e comportamento, como também no funcionamento dos esfíncteres. Dessa forma, é importante a identificação de fatores de risco e de manifestações da doença em seu estágio inicial para que seja feito o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, o que dá à atenção primária em saúde um papel fundamental para detectar e encaminhar os casos.

A Esclerose Múltipla Recorrente (EMR) envolve os tipos de EM em que ocorrem surtos inflamatórios. Nesse sentido, estão contidas na EMR a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), a Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) e a Síndrome Clinicamente Isolada (do inglês, *Clinically Isolated Syndrome* - CIS). A EMRR se caracteriza por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença, podendo haver novos sintomas ou piora dos sintomas existentes. Já a EMSP diz respeito a uma fase que vem após um momento inicial da doença remitente-recorrente, em que se observa que a

doença se torna mais progressiva, com ou sem recaídas. Por fim, a CIS é uma forma da EM na qual há a deterioração da bainha de mielina sugestiva de esclerose múltipla, mas não se observa a expansão desses danos ao longo do tempo por meio de exames de neuroimagem ou do líquido, que é um líquido incolor que protege fisicamente o sistema nervoso e permite o transporte de nutrientes, células de defesa etc.

## **Como os pacientes com esclerose múltipla recorrente são tratados no SUS?**

O diagnóstico de esclerose múltipla é complexo, pois não possui um teste específico para a sua realização. Nesse sentido, os critérios de McDonald - de acordo com sua revisão mais atual, feita em 2017 - são os mais frequentemente utilizados. Segundo tais critérios, o diagnóstico da EM geralmente se baseia na observação de dois ou mais episódios sintomáticos, que devem durar mais de 24 horas e com um intervalo mínimo de um mês entre eles. Além disso, exames radiológicos e laboratoriais, em especial a Ressonância Magnética (RM), podem ser essenciais para se chegar ao diagnóstico. Para avaliar o estado de incapacidade, deve ser utilizada a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale*).

O tratamento da EM pode envolver o uso de medicamentos, mas também de técnicas não-medicamentosas, com o objetivo de melhorar a capacidade funcional, diminuir os sintomas e possíveis comorbidades (outras doenças que o paciente possua e que podem vir a influenciar no curso da EM). No caso dos medicamentos, as Terapias Modificadoras do Curso da Doença (TMCD) visam a reduzir as células que estimulam reações do sistema imune, a fim de diminuir sua

chegada às células nervosas e a sua consequente inflamação. Esses medicamentos são divididos em linhas terapêuticas, ou seja, diante da falha de todos medicamentos da linha inicial, passa-se aos da linha seguinte, e assim por diante. Fazem parte da 1ª linha as betainterferonas, o glatirâmer, a teriflunomida e o fumarato de dimetila. Na 2ª linha, encontra-se o fingolimode e na 3ª linha, o natalizumabe.

## **Medicamento analisado: ofatumumabe**

O ofatumumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1) anti-CD20, tratando-se de uma proteína de origem totalmente humana, mas produzida em laboratório com a finalidade de induzir a destruição das células B CD20<sup>+</sup>. Estas células têm um papel importante no desenvolvimento da EM, pois atacam a bainha de mielina dos neurônios, podendo contribuir para gerar as respostas inflamatórias que caracterizam essa enfermidade.

Com relação ao seu desempenho clínico, verificou-se que o ofatumumabe diminuiu as taxas anuais de surtos em 51 a 58% quando comparado à teriflunomida. Além disso, ainda em comparação à teriflunomida, o ofatumumabe reduziu o risco de piora da desabilidade em 34% e 32% no período de três e seis meses, respectivamente. Vale dizer também que o ofatumumabe proporcionou uma diminuição do surgimento de novas lesões ou do aumento das já existentes em uma proporção de 82 a 84% em um período de um ano em relação a teriflunomida. Quanto à melhora da desabilidade no período de seis meses, não se observou diferenças significativas entre o ofatumumabe a teriflunomida. Com respeito aos eventos adversos sérios, estes se fizeram notar entre 7,9% e 10,3% nos pacientes

tratados com ofatumumabe e entre 7,6% e 8,2% naqueles tratados com teriflunomida. Verificou-se ainda que o ofatumumabe provavelmente também apresenta melhor desempenho do que os outros medicamentos da 1ª linha terapêutica, de forma que pode ser considerado um medicamento altamente eficaz para o tratamento de EMR.

O ofatumumabe se mostrou como o medicamento mais caro e mais efetivo, quando comparado aos demais medicamentos da 1ª linha terapêutica para o tratamento de EMR no SUS em relação à qualidade de vida ajustada pela qualidade. Verificou-se um custo adicional de R\$ 61.450,37 em relação à betainterferona 1a (44mcg), de R\$ 79.916,55 para a betainterferona 1b (300 mcg), de R\$ 84.330,10 para a betainterferona 1a (22 mcg) e de R\$ 114.140,15 para a betainterferona 1a (30 mcg). Em comparação com o acetato de glatirâmer, o fumarato de dimetila e a teriflunomida, o ofatumumabe mostrou um aumento de custos na casa de R\$ 82.277,26, R\$ 194.938,29 e R\$ 165.768,25, respectivamente. Quanto ao impacto orçamentário para o SUS em cinco anos, o valor variou entre R\$ 12.860.484,00 e R\$ 78.535.833,00 por ano, chegando à cifra de R\$ 231.478.994,00 acumulados ao longo dos cinco anos.

## **Perspectiva do paciente**

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente durante o período de 16/12/2021 a 02/01/2022. Trinta e nove pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.



O participante inicia seu relato dizendo não ter qualquer vínculo com a indústria. O participante tem 43 anos, atualmente está aposentado por invalidez e há 19 anos tem manifestações de EMRR, porém, só foi diagnosticado com essa doença há treze anos. Desde então, vem seguindo o seu tratamento conforme as orientações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Nesse meio tempo, utilizou cinco medicamentos diferentes e todos apresentaram falha terapêutica. Em 2017, verificou-se um aumento importante no número de lesões cerebrais, de forma que não mais foi capaz de exercer sua atividade de trabalho.

Em seguida, afirma que a EM deve ser tratada com a maior rapidez possível, pois quando surge uma nova lesão, quanto mais rapidamente for feito o uso da “bomba de corticoide” (a única coisa capaz de deter o processo inflamatório, segundo ele) e do medicamento para deter a progressão da doença, melhor será o benefício para o paciente. A medida, de acordo com ele, é capaz de impedir que a lesão se torne uma cicatriz, evitando a perda da função do nervo afetado. Ele ilustra isso com um exemplo pessoal.

O participante conta que o diagnóstico foi feito depois de identificada uma neurite óptica, que o deixou sem a visão do olho direito. Contudo, após seis meses de uso regular do medicamento, recuperou a visão do olho em 75% ou 80% em relação ao que era antes. Atualmente (após doze anos), ele pode dizer que a visão desse olho estaria em torno de 95%. Isso demonstraria que mesmo quando ocorre uma lesão em um nervo, ainda é possível estabelecer novas ramificações, o que diminuiria o seu impacto. Contudo, esse processo leva tempo e ele adverte que também a detecção da falha terapêutica do medicamento é demorada. Ele percebeu isso com todos os medicamentos de que fez uso e que esse

intervalo até a detecção pode levar de seis meses até dois anos. Durante esse período, ele afirma que é importante que o paciente esteja com acompanhamento profissional para impedir que a lesão se estabeleça de forma mais definitiva.

Entre os medicamentos que já utilizou, ele destaca a betainterferona, Copaxone® (glatirâmer) e o natalizumabe, reforçando que todos apresentaram falha terapêutica.

O participante coloca também a importância de usar o medicamento correta e regularmente, conforme a bula. Além disso, afirma que faltam medicamentos nas farmácias de alto custo do SUS. Por causa disso, está há 30 dias sem acesso ao Tecfidera® (fumarato de dimetila), que é a medicação que utiliza atualmente. Segundo ele, isso colabora para que a doença continue em progressão, pois mesmo com o curso estável, as interrupções no uso do medicamento “abrem brechas” para que ela comece novamente a se manifestar. Ainda assim, ressalta que, além desse, vários outros fatores podem contribuir para que ocorram novos surtos.

A seguir, o Plenário questiona se, tal como os outros medicamentos usados pelo paciente, o fumarato de dimetila também falhou. Perguntam ainda há quanto tempo ele está tomando essa medicação e qual o tempo médio de uso de cada um dos medicamentos de que já fez uso. A respeito disso, ele fala que começou o tratamento com betainterforona assim que foi diagnosticado. Ele diz ter tomado esse medicamento de 2008 até 2011, quando seus rins começaram a ser afetados. Com isso, começou a usar o Copaxone® e passou a se tratar com outra profissional, que o acompanha até hoje. De acordo com ela, esse medicamento seria mais adequado para crianças, o que

teria levado ao aumento da atividade da doença. A partir daí, passou a usar o Gilenya® (fingolimode), que usou por aproximadamente um ano, quando novamente houve falha terapêutica. Passou, então, a usar o natalizumabe, com o qual se manteve por dois anos, até que mudou para o fumarato de dimetila, em 2017. Desse período até meados de 2020, esse medicamento deteve a progressão da doença, mas depois disso novamente reapareceram os sintomas. De todo modo, ele destaca que o retorno das manifestações da doença coincidiu com a falta do medicamento nas farmácias de alto custo, quando deixou de fazer o uso com a regularidade adequada.

É perguntado também onde o paciente mora e a localização da farmácia de alto custo que lhe atende. Ele conta que mora em Piracicaba (SP), que sua médica é de Campinas (SP), de forma que ele tem um percurso de cerca de 175 km para se consultar, mas pega o medicamento em Piracicaba.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para consulta pública.

O vídeo da reunião pode ser acessado [aqui](#).

## Recomendação inicial

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação do ofatumumabe para o tratamento de Esclerose Múltipla Recorrente (EMR) em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença. Este tema foi discutido durante a 106ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 9 e 10 de fevereiro de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou que a possível incorporação teria alto impacto em termos de custos para os cofres públicos e que há um

grande número de tecnologias que estão ou estarão disponíveis em breve para o tratamento de EMR.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 12, durante 20 dias, no período de 4/4/2022 a 25/04/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões, clique [aqui](#) ou com contribuições técnico-científicas, clique [aqui](#).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220401\\_Relatorio\\_CP\\_12\\_Ofatumumabe\\_esclerose\\_multipla\\_recorrente.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220401_Relatorio_CP_12_Ofatumumabe_esclerose_multipla_recorrente.pdf).