



RELATÓRIO PARA 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

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

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Layout e diagramação

Danthon do Amaral Corrêa

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este relatório 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 que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

Todas as recomendações da Conitec 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/alteração da tecnologia analisada.

A recomendação da Conitec é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE, que decide sobre quais medicamentos, produtos e procedimentos serão disponibilizados no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

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 conseqüente 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+. 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 observaram diferenças significativas entre o ofatumumabe e 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 betainterferona 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 vídeo da reunião pode ser acessado pelo link:

<https://youtu.be/EZE4eDVUFRc?t=7>

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

RESULTADO DA CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 262 contribuições técnico-científicas. Destas, duas concordaram com a recomendação inicial da Conitec, uma não concordou e não discordou e 259 (99%) discordaram. Dentre as 611 contribuições sobre experiência ou opinião, 403 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). Ou seja, a maioria se mostrou contrária à recomendação preliminar da Conitec.

O principal argumento técnico-científico diz respeito à estratégia de tratamento precoce com medicamentos de alta eficácia, como o ofatumumabe, em detrimento de outras TMCDs, alegadamente menos eficazes. A esse respeito, observou-se que não havia evidência de um maior benefício relacionado à utilização precoce e preferencial de ofatumumabe em comparação com outros medicamentos, principalmente no que diz respeito à progressão da doença.

As contribuições de experiência e opinião recebidas apresentavam manifestações semelhantes às aquelas de cunho técnico-científico. Foram descritas experiências com todos os medicamentos avaliados neste relatório, observando-se que, de maneira geral, todos eles possuem aspectos positivos e negativos. O Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca da recomendação preliminar.

RECOMENDAÇÃO FINAL

O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação de ofatumumabe para tratamento da esclerose múltipla recorrente em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença no SUS. Os membros da Conitec consideraram que se manteve o alto impacto orçamentário associado a um aumento modesto em eficácia, principalmente em relação à progressão da doença.

DECISÃO

Com base na recomendação da Conitec, a secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde decidiu pela não incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do ofatumumabe para o tratamento de esclerose múltipla recorrente em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença.

O relatório completo de recomendação da Conitec está disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220711_Relatorio_747_Ofatumumabe_esclerose_multipla_recorrente.pdf