

**NOTA TÉCNICA 8298****IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA** 7ª Câmara Cível**COMARCA:** 2ª INSTÂNCIA**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 54 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** Esclerose Múltipla - Ocrelizumabe**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** G35**FINALIDADE / INDICAÇÃO:****REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 75878**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0008298**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

No caso concreto, o autor comprovou que se enquadra na excepcionalidade descrita no Tema nº 6 do STF para a concessão do medicamento Ocrelizumabe para tratamento de quadro de Esclerose Múltipla, CID G35?

**R; Academia Americana de Neurologia (American Academy of Neurology n.d.), inseriram o primeiro tratamento com medicamento modificador de doença para a EM-PP: o ocrelizumabe (Marques et al. 2018). Embora tenha atribuído um benefício modesto, o painel de especialistas compreende que este deve ser o tratamento de escolha para EM-PP, analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos (Marques et al. 2018). Para avaliar a indicação no caso em tela seria necessário perícia médica com neurologista com expertise em esclerose múltipla**

### III - CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e debilitante que acomete a substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC), causando desmielinização, inflamação e gliose. Afeta principalmente pessoas jovens, resultando em grandes consequências para seus domínios físicos e cognitivos. A evolução da EM a gravidade e os seus sintomas são diversos, manifestando-se em diferentes formas, incluindo a remitente recorrente (EM-RR), a primariamente progressiva (EM-PP) e a secundariamente progressiva (EM-SP). A EM-PP é responsável por 10 a 15% de todos os casos da doença, e caracteriza-se por piora progressiva a partir do diagnóstico, com pouca ou nenhuma incidência de surtos. Não há medicamentos padronizados para o tratamento da EM-PP no SUS.

PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 7 DE JANEIRO DE 2022 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.). As limitações no tratamento desse subtipo de EM não são identificadas apenas no Brasil, mas em todo o mundo. O National Health System (NHS) do Reino Unido por exemplo, estabelece **que há necessidade de terapia para manejo dos sintomas, reabilitação, além da modificação de fatores de riscos (como atividade física, vacinação e tabagismo) (NICE, 2014).** Entretanto, os denominados medicamentos modificadores de doença não são indicados para o tratamento da EM-PP, por não serem eficazes em retardar o progresso de tal condição clínica (Giovannoni et al. 2016; Lorscheider et al. 2018). Em 2009, o ensaio clínico OLYMPUS avaliou a eficácia e segurança do Rituximabe (anticorpo monoclonal quimérico que se liga aos receptores celulares CD20, tipicamente em linfócitos B) em pacientes com EM-PP com 51 anos de mediana de idade. **Os resultados demonstraram que em 24 meses não houve efeito significativo do Rituximabe (comparado ao tratamento placebo)** sobre a progressão da incapacidade confirmada da doença, embora os pacientes tratados tenham tido menor aumento do volume da lesão cerebral em T2. Além disso,

houve a indicação de que pacientes mais jovens tiveram melhores respostas, e assim o medicamento acabou não sendo aplicado amplamente para tal indicação (Ochi 2016; Hawker et al. 2009). Além do PCDT, há um Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, criado por especialistas do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em EM e do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. Esse consenso foi atualizado em 2018 e, baseado em evidências e práticas atualizadas, e em consonância com a recomendação do mesmo ano da Academia Americana de Neurologia (**American Academy of Neurology n.d.**), **inseriram o primeiro tratamento com medicamento modificador de doença para a EM-PP: o ocrelizumabe (Marques et al. 2018). Embora tenha atribuído um benefício modesto, o painel de especialistas compreende que este deve ser o tratamento de escolha para EM-PP, analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos (Marques et al. 2018).**

Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS do ocrelizumabe para EM-PP, podendo a empresa apresentar novas evidências estratificando os resultados por subgrupos, em uma nova solicitação de incorporação.

**Tecnologia: Ofatumumabe (Kesimpta®)** Indicação: Tratamento da esclerose múltipla recorrente em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença. Demandante: Novartis Biociências S.A.® Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunogênica, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa que acomete a substância branca e a cinzenta do sistema nervoso central (SNC). O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de medicamentos. Denomina-se esclerose múltipla recorrente (EMR) o agrupamento das formas clínicas ativas esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR); esclerose múltipla

secundária progressiva (EMSP) e síndrome clinicamente isolada (Clinically Isolated Syndrome - CIS), com presença de recorrências ou sinais radiológicos de atividade de doença, ou seja, as formas que são caracterizadas pela ocorrência de surtos inflamatórios. O tratamento da EM pode ser complexo, com o uso de condutas medicamentosas e não medicamentosas. O objetivo do tratamento medicamentoso é a melhora clínica, o aumento da capacidade funcional, a redução de comorbidades e a atenuação de sintomas. As terapias modificadoras do curso da doença (TMCD) visam a reduzir as células imunogênicas circulantes, suprimir a adesão destas ao epitélio e, conseqüentemente, reduzir a sua migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente. As seguintes linhas terapêuticas são preconizadas para o tratamento medicamentoso da EMR: 1ª linha: betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila; 2ª linha: fingolimode e 3ª linha natalizumabe, em pacientes elegíveis. Ofatumumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1) anti-CD20 totalmente humano. A ligação de ofatumumabe a CD20 induz a lise de células B CD20+ principalmente por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) e, em menor grau, por citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). Ofatumumabe demonstrou ainda induzir a lise celular em células com alta e baixa expressão de CD20. Esse medicamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, mas não está incorporado ao Sistema Único de Saúde. Pergunta: “Ofatumumabe é eficaz e seguro para o tratamento da esclerose múltipla recorrente, quando comparado às demais terapias modificadoras do curso da doença (TMDs) disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento?” Evidências clínicas: Foram avaliados dois estudos clínicos controlados randomizados duplos-cegos, com baixo risco de viés em que se compararam ofatumumabe 20 mg SC e teriflunomida 14 mg VO durante o período de 30 meses. As taxas de surto anualizadas após 30 meses para os tratados com ofatumumabe são em média 51 a 58% menores que as taxas para os indivíduos tratados com teriflunomida com diferença estatística significativa (RR 0,49 (0,37-

0,65);  $p < 0,001$  e RR 0,42 (0,31-0,56)  $p < 0,001$ ), respectivamente. Tratamentos com ofatumumabe foram associados a reduções médias de risco de 34% e 32% em relação à piora da incapacidade no período de três HR 0,66 (0,50-0,86);  $p = 0,002$  e seis meses HR 0,68 (0,50-0,92);  $p = 0,01$ , respectivamente, em relação a teriflunomida, com diferença estatística significativa. Tratamentos com ofatumumabe não foram diferentes de tratamentos com teriflunomida em relação à melhora da incapacidade no período de 6 meses (HR 1,35 (0,95-1,92);  $p = 0,09$ ). Foram detectadas em média 94% a 97% menos lesões captantes de gadolínio por ressonância magnética realizada em pacientes que fizeram o tratamento com ofatumumabe em relação aos que se trataram com teriflunomida (razão de taxas (RR) 0,03 (0,01-0,05);  $p < 0,001$  e razão de taxas (RR) 0,06 (0,04-0,10);  $p < 0,001$ ). Foram detectadas em média 82% a 85% menos lesões novas ou aumentadas em T2 por ano em pacientes que fizeram o tratamento com ofatumumabe em relação aos que se trataram com teriflunomida (razão de taxas (RR) 0,18 (0,15-0,22);  $p < 0,001$  e razão de taxas (RR) 0,15 (0,13-0,19);  $p < 0,001$ ). O número de eventos adversos sérios variou entre 7,9% e 10,3% nos grupos tratados com ofatumumabe e entre 7,6% e 8,2% nos grupos tratados com teriflunomida. Análise de duas revisões sistemáticas com metanálise em rede confirmam os resultados em relação a teriflunomida, com possibilidade de que essa maior eficácia se estenda aos outros TMDs de primeira linha para o tratamento de esclerose múltipla recorrente. Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-efetividade utilizando-se modelo de Markov com simulação de coortes por 65 anos, em adultos com EMR ativa. Compararam-se todos os tratamentos de primeira linha para EMR com ofatumumabe em relação à qualidade de vida ajustada pela qualidade (AVAQ). Ofatumumabe foi o tratamento mais caro e mais efetivo para todas as comparações. As razões de custo efetividade incrementais (RCEI) foram as seguintes (custo/AVAQ): betainterferona 1a (44 mcg) R\$ 61.450,37; betainterferona 1b (300 mcg) R\$ 79.916,55; betainterferona 1a (22 mcg) R\$ 84.330,10; acetato de glatirâmer R\$

82.277,26; betainterferona 1a (30 mcg) R\$ 114.140,15; fumarato de 11 dimetila R\$ 194.938,29; teriflunomida R\$ 165.768,25. O estudo foi realizado utilizando-se os efeitos relativos provenientes de comparações com placebo para simular a eficácia dos tratamentos em relação à progressão dos pacientes e para simular as taxas de surto, quando há evidência disponível de comparação indireta entre ofatumumabe e as outras terapias modificadoras do curso da doença. Isso pode ter subestimado os valores das razões de custo efetividade incrementais, uma vez que os efeitos relativos entre os TMDs e placebo são maiores que os efeitos relativos entre TMDs.

**Análise de impacto orçamentário:** Foi realizada uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) para um período de 5 anos. Para simulação dos quantitativos de pacientes elegíveis foram utilizadas informações do DATASUS (SIA/SUS) referentes ao período de 2017 a 2020. Os custos incluídos no modelo foram os diretos com a aquisição de medicamentos, administração de medicamentos e acompanhamento dos pacientes e custo médicos com surtos. Estimou-se que 13.650 pacientes seriam elegíveis para receber TMDs de primeira linha no primeiro ano da análise e 21.163 no 5º ano. O impacto orçamentário incremental estimado para o período variou entre R\$ 12.860.484,00 e R\$ 78.535.833,00 e o acumulado em cinco anos foi de R\$ 231.478.994,00.

**Experiências internacionais:** Ofatumumabe foi recomendado para tratamento de adultos com esclerose múltipla remitente recorrente pelas agências: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Scottish Medicines Consortium (SMC); Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da esclerose múltipla recorrente (EMR). Detectaram-se 14 tecnologias para compor o esquema terapêutico da EMR em primeira linha. Diroximel fumarate é um imunomo-

dulador sem alvo específico que pertence ao grupo de pró-drogas do monometil fumarato; siponimode, ozanimod e ponesimod são agonistas do receptor esfingosina-1-fostato (S1P); ublituximabe e rituximabe são anticorpos monoclonais (mAbs) com alvo para o antígeno CD20 expresso na superfície dos linfócitos B; vidofludimus é um inibidor de enzima di-hidrorotato desidrogenase (DHODH); evobrutinib, fenebrutinib, remibrutinib e tolebrutinib são inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK); laquinimod é um agonista do receptor de arilhidrocarboneto; EK-12 é uma associação em dose fixa dos neuropeptídeos metenkefalin (análogo da metaencefalina, fator de crescimento opioide) e tridecactide (análogo de adrenocorticotropina 1-13), que inibem de forma seletiva a produção de citocinas inflamatórias; masitinib é um inibidor seletivo de tirosina quinase, com potencial efeito neuroprotetor exercido por sua atividade em mastócitos e outras células não neuronais do sistema nervoso central, com subsequente modulação de processos inflamatórios e neurodegenerativos. Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 63/2021 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 16/12/2021 a 2/1/2022 e 39 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. No relato, o participante abordou que fez uso de uma série de medicamentos com falha terapêutica em todos, ressaltando a importância da manutenção do uso regular e do acompanhamento profissional. Considerações finais: Ofatumumabe é um medicamento de alta eficácia para o tratamento de esclerose múltipla recorrente. Demonstrou-se por meio de comparação direta em estudos com baixo risco de viés que tratamentos com esse medicamento são mais eficazes que com teriflunomida, sem aumento de eventos adversos. É provável que tratamentos com ofatumumabe sejam mais eficazes que outras terapias modificadoras do curso da doença utilizados em primeira linha no SUS, que em sua maioria são de eficácia moderada. Esses resultados não são provenientes de comparações diretas, mas de comparações indiretas em metanálises em rede.

Em simulações em modelo de Markov, ofatumumabe apresentou-se como alternativa associada ao maior custo e maior efetividade em relação às outras terapias modificadoras do curso da doença (TMDs) utilizados em primeira linha no SUS. Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ofatumumabe para o tratamento de esclerose múltipla recorrente (EMR) em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença no SUS. Os membros da Conitec consideraram dois aspectos principais, o primeiro é o alto impacto orçamentário incremental projetado para a incorporação de ofatumumabe, e o segundo diz respeito à análise do horizonte tecnológico para esta doença, que aponta para grande número de tecnologias que estão ou estarão disponíveis para o tratamento de EMR em um curto horizonte de tempo. Consulta pública: A Consulta Pública nº 12 foi realizada entre os dias 04/04/2022 e 24/04/2022. Foram recebidas 873 contribuições, sendo 262 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 611 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Em todas as contribuições recebidas por ambos os formulários havia manifestação contrária à recomendação preliminar da Conitec. Pelo formulário técnico-científico foram recebidos 43 documentos únicos, dos quais nenhum foi selecionado para inclusão no relatório por não atenderem ao PICO e aos critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. O principal argumento técnico-científico diz respeito à estratégia de tratamento precoce com medicamentos de alta eficácia como ofatumumabe em detrimento aos outros medicamentos modificadores doença (MMD), alegadamente menos eficazes. A esse respeito observou-se que não havia evidência em que se demonstrasse maior benefício pela utilização precoce e preferencial de ofatumumabe em detrimento a outras drogas, principalmente em relação à progressão da doença. Pelo formulário de experiência e opinião foram recebidas manifestações semelhantes às observadas pelo formulário técnico-científico. Foram descritas experiências com todos os

medicamentos avaliados neste relatório, observando-se que, de maneira geral, todos eles detêm aspectos positivos e negativos. O Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, 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 projetado associado a um incremento modesto em eficácia, principalmente em relação à progressão da doença. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 744/2022. Decisão: Não incorporar o ofatumumabe para o tratamento de esclerose múltipla recorrente em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS conforme a Portaria nº 58, publicada no Diário Oficial da União nº 129, seção 1, página 76, em 11 de julho de 2022.

Foi realizada uma análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde com o objetivo de comparar a efetividade e os custos de tratamentos com ofatumumabe em relação aos seguintes comparadores: betainterferona 1a e 1b, fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer ou teriflunomida, preconizados no PCDT de esclerose múltipla para tratamento de primeira linha em pacientes diagnosticados com esclerose múltipla remitente-recorrente e secundariamente progressiva. A população alvo foi constituída por pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) ou secundariamente progressiva (EMSP); com pelo menos um surto durante o último ano ou dois surtos durante os dois últimos anos ou exame de ressonância magnética com contraste (gadolínio) positivo no ano anterior e pontuação de EDSS entre 0 e 5,5. Outras características da população foram extraídas dos estudos ASCLEPIOS I e II23: porcentagem de pacientes do sexo masculino 32,38% ( $\pm 0,011$ ); idade da

coorte 38,2 ( $\pm 0,005$ ) e anos desde diagnóstico 5,6 ( $\pm 0,003$ ). Segundo os autores esses parâmetros seriam semelhantes aos da população brasileira. O desfecho de efetividade utilizado foi anos ajustados pela qualidade (QALY). Foi utilizado um modelo de Markov com simulação de coortes. O modelo compreende 12 estados de saúde, dos quais 11 representam os níveis de incapacidade da escala EDSS (0 a 10) e um último a morte (Figura 10). O horizonte temporal foi de 65 anos e os ciclos com duração de 1 ano.

Foi realizada busca por avaliações do ofatumumabe por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>2</sup>, Scottish Medicines Consortium (SMC)<sup>3</sup>, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)<sup>4</sup>, The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)<sup>5</sup> e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)<sup>6</sup>. Foram encontradas as seguintes análises: □ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Ofatumumabe foi recomendado pelo NICE para tratamento de adultos com esclerose múltipla remitente recorrente em 2021. □ Scottish Medicines Consortium (SMC) - Ofatumumabe foi recomendado para tratamento de adultos com esclerose múltipla remitente recorrente. □ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Ofatumumabe foi recomendado para tratamento de adultos com esclerose múltipla remitente recorrente. □ The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) - Ofatumumabe foi rec

Ofatumumabe é um medicamento de alta eficácia para o tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente. Demonstrou-se por meio de comparação direta em estudos com baixo risco de viés que tratamentos com esse medicamento são mais eficazes que com teriflunomida para desfechos clínicos relevantes no contexto da doença sem aumento de eventos adversos. É provável que tratamentos com ofatumumabe sejam também mais eficazes que com outras terapias modificadoras do curso da doença utilizados em primeira linha no SUS, que em sua maioria são de eficácia

moderada. Esses resultados não são provenientes de comparações diretas, mas de comparações indiretas em metanálises em rede. Em simulações em modelo de Markov, ofatumumabe apresentou-se como alternativa associada ao maior custo e maior efetividade em relação às outras terapias modificadoras do curso da doença (TMDs) utilizados em primeira linha no SUS. O estudo foi realizado utilizando-se os efeitos relativos provenientes de comparações indiretas com placebo para simular a eficácia dos tratamentos em relação à progressão dos pacientes e para simular as taxas de surto, quando há evidência disponível de comparação indireta entre ofatumumabe e as outras terapias modificadoras do curso da doença. Isso pode ter subestimado os valores das razões de custo efetividade incrementais, uma vez que os efeitos relativos entre os TMDs e placebo são maiores que os efeitos relativos entre TMDs. O impacto orçamentário incremental estimado para a incorporação de ofatumumabe no período de cinco anos variou entre R\$ 12.860.484,00 e R\$ 78.535.833,00 e o acumulado em cinco anos foi de R\$ 231.478.994,00.

#### **IV – CONCLUSÃO**

- ✓ O efeito do ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) é considerado modesto pelos especialistas
- ✓ O tratamento esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) está contemplada nos protocolos do SUS
- ✓ Academia Americana de Neurologia (American Academy of Neurology n.d.), inseriram o primeiro tratamento com medicamento modificador de doença para a EM-PP: o ocrelizumabe (Marques et al. 2018). Embora tenha atribuído um benefício modesto, o painel de especialistas compreende que este deve ser o tratamento de escolha para EM-PP, analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos (Marques et al. 2018).

- ✓ Para avaliar a indicação no caso em tela seria necessário perícia médica com neurologista com expertise em esclerose múltipla

#### **V – REFERÊNCIAS:**

- ✓ Portal CNJ
- ✓ Portal da Anvisa
- ✓ PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 7 DE JANEIRO DE 2022 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.
- ✓ SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). SMC2121 - ocrelizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Ocrevus®). 9 November 2018 .
- ✓ Marques, Vanessa Daccach, Giordani Rodrigues Dos Passos, Maria Fernanda Mendes, Dagoberto Callegaro, Marco Aurélio Lana-Peixoto, Elizabeth Regina Comini-Frota, Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos, et al. 2018. “Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis.” Arquivos de Neuro-Psiquiatria 76 (8): 539–54.
- ✓ NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline. Published: 8 October 2014. Acesso em 19 de dezembro de 2018.

#### **VI – DATA:**27/02/2026

NATJUS TJMG