

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Marcus Caminhas Fasciani

PROCESSO N.º: 50165560420228130480

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Patos de Minas

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: SRS

IDADE: 45 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G 35

PEDIDO DA AÇÃO: Kesimpta® (Ofatumumabe 20 mg / 0,4 mL)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica específica, substituta à alternativa terapêutica regularmente disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 53789

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003351

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Nota técnica sobre o medicamento Kesimpta® (ofatumumabe 20 mg) no tratamento da Esclerose Múltipla

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente atendida pelo SUS no Hospital das Clínicas da UFTM com diagnóstico de esclerose múltipla estabelecido há 20 anos, e portadora do vírus JCV. Foi atualmente prescrito o uso contínuo de ofatumumabe em substituição ao uso de fingolimode, na dose de ataque com 02 ampolas, seguida por doses de manutenção de 01 ampola/mês.

Consta que apesar do uso prévio das alternativas terapêuticas sequenciais de 1ª e 2ª linhas, regularmente disponíveis na rede pública: Interferon Beta 1A, Glatirâmer e fingolimode, a paciente vem evoluindo com resposta sub-ótima e piora funcional, com progressão da incapacidade.

Conforme descrito, atualmente a paciente apresenta queixa de fraqueza nos membros inferiores e superiores, deambula com apoio de duas

bengalas, rigidez muscular generalizada, perda involuntária de urina e fezes, e baixa acuidade visual. Consta histórico de mais de 20 internações por surtos da doença.

A **Esclerose Múltipla (EM)** é uma doença neurológica crônica de causa desconhecida, comum em adultos jovens. Sua incidência é mais comum no sexo feminino, numa razão de aproximadamente 2 para 1, em indivíduos de cor branca e em áreas de clima temperado.

É uma doença autoimune neurodegenerativa desmielinizante inflamatória, que causa grande impacto funcional nos pacientes acometidos. É característica da doença, a destruição autoimune progressiva da bainha de mielina, com consequente déficit de condução nervosa, além da degeneração axonal devido à progressão da lesão. A destruição da bainha de mielina e a degeneração axonal resultam em lesões dispersas no sistema nervoso central, com predileção para os nervos ópticos, tronco cerebral, medula espinhal e substância branca periventricular.

A evolução, a gravidade e os sintomas da doença não são uniformes.

As opções terapêuticas para a esclerose múltipla modificaram-se ao longo dos últimos anos, com novas categorias de fármacos com melhor perfil de eficácia e segurança. A introdução dos imunossuppressores e imunomoduladores para o tratamento farmacológico, modificou a história natural da doença. No tratamento farmacológico da EM indica-se a substituição de um medicamento por outro, quando este apresentar perda da eficácia ou efeitos colaterais não toleráveis pelo paciente.

O Natalizumabe (anticorpo monoclonal) regularmente disponível na rede pública sob protocolo, é um medicamento utilizado em várias doenças autoimunes, mas em particular para o tratamento da EM. Quando indicado para o tratamento da EM, preconiza-se o uso sem qualquer associação com outro imunomodulador ou imunossupressor, sendo esta uma condição indispensável para sua administração

Há no entanto, relativa contraindicação para o uso do natalizumabe em pacientes portadores de EM que são positivos para o vírus JCV, devido ao

risco de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), causada pela reativação do vírus em pacientes imunocomprometidos, complicação essa que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave.

O vírus JCV “John Cunningham” é da espécie de Polyomavirus, originalmente isolada do cérebro de paciente com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). As iniciais do nome do paciente, J.C., nomearam este vírus. A história natural é que a infecção não seja acompanhada por nenhuma doença aparente, mas doença desmielinizante importante, pode aparecer posteriormente, provavelmente pela reativação de vírus latente. O vírus é amplamente difundido na população, de modo que somente o teste positivo para o vírus JCV, não determina necessariamente o desenvolvimento de LEMP.

Na literatura, a associação entre a administração de natalizumabe e LEMP tem sido amplamente estudada. Quando o resultado do teste do vírus é positivo, o risco de desenvolver a doença pode variar de um caso de LEMP em 10 mil pacientes tratados, até riscos altos, de 1 caso a cada 100 tratados.

Outro ponto importante é que, além de definir se o paciente é positivo ou negativo, também é analisado, nos positivos, o valor do index de sua positividade, ou seja, um paciente pode ser positivo baixo, médio ou alto.

Quando os pacientes são negativos, eles podem, ao longo do tempo, tornar-se positivos. E os pacientes sabidamente positivos podem mudar de index. Por isso, quando do uso do natalizumabe é indicado, monitoramento rigoroso com repetição do exame a cada 12 meses é necessário.

O uso do natalizumabe no tratamento da EM exige que o médico prescritor seja conhecedor do risco de LEMP, e que o reconheça bem e rapidamente, através da monitorização clínica acompanhada de (exames laboratoriais e de imagem). Os benefícios e riscos do tratamento devem ser considerados individualmente pelo médico especialista e pelo paciente.

“Pacientes que tenham todos os três fatores de risco para desenvolver LEMP (resultado positivo para anticorpo anti-VJC, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor)

apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LEMP. Para pacientes que tenham todos os três fatores de risco, o tratamento com natalizumabe deve ser continuado somente se os benefícios superarem os riscos”.¹

Ofatumumabe (não disponível na rede pública), é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 (IgG1) totalmente humano recombinante, que age sobre a proteína CD20 presente na membrana de linfócitos, causando sua depleção, e resultando em efeito imunomodulador. Os linfócitos 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.

Ofatumumabe é produzido em uma linhagem celular murina (NS0) por tecnologia de DNA recombinante. Tem indicação de bula para o tratamento em primeira linha para pacientes com esclerose múltipla recorrente, e tem contraindicação de bula para paciente com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer componente da fórmula e para paciente com infecção por hepatite B ativa.

O ofatumumabe foi avaliado pela CONITEC para o uso em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença para o tratamento da esclerose múltipla recorrente, e teve recomendação inicial desfavorável à incorporação no SUS. *“As terapias modificadoras do curso da doença visam reduzir as células que estimulam reações do sistema imune, a fim de diminuir sua chegada às células nervosas e a sua conseqüente inflamação”.*²

Entre as considerações finais do relatório da CONITEC nº 747 de junho/2022, tem-se: *“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”.*²

Na conclusão da avaliação, a CONITEC considerou o alto impacto orçamentário do medicamento, frente a um aumento modesto da eficácia, principalmente em relação à progressão da doença. Vide relatório nº 329 de junho de 2022.

A decisão de não incorporar o ofatumumabe no âmbito do SUS, para o tratamento de esclerose múltipla recorrente em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença, foi publicada através da Portaria SCTIE/MS nº 58, de 07 de julho de 2022. Porém, a Portaria diz que o ofatumumabe pode ser submetido a novo processo de avaliação pela CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Os estudos que avaliaram a eficácia do ofatumumabe, dois ensaios clínicos randomizados de fase III, Asclepios I e Asclepios II, compararam os resultados de pacientes que usaram ofatumumabe com pacientes que usaram teriflunomida, para o tratamento da esclerose múltipla recorrente.

Foram avaliados pacientes adultos que 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, e que tiveram falha terapêutica com o uso prévio de interferon ($\approx 40\%$), acetato de glatirâmero ($\approx 25\%$), fumarato de dimetila ($\approx 8\%$), fingolimode ($\approx 2-3\%$), natalizumabe ($\approx 4-7\%$) entre outras terapias.

“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”.⁶

A EM é uma doença heterogênea e é caracterizada por graus altamente variáveis de atividade da doença na fase recidivante, e por taxas variáveis de piora durante as fases progressivas. O tratamento reduz, mas não elimina as recaídas da doença e a atividade revelada na ressonância magnética.

É importante ter expectativas realistas em relação à eficácia do tratamento, independente do fármaco específico escolhido. Os riscos e os benefícios de cada estratégia de tratamento precisam ser considerados paciente a paciente. O objetivo central do tratamento da EM é retardar ao máximo a progressão da doença e a instalação de incapacidade funcional.

O Consenso de 2017 do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia, traz alguns princípios / orientações para o tratamento da esclerose múltipla; “*primum non nocere, ou seja, acima de tudo, não fazer mal. Na prática clínica, tratar a EM sem causar danos pode ter vários significados*”:

1. Para começar, modifique e suspenda o tratamento no momento certo, evitando assim o agravamento da doença e efeitos negativos na qualidade de vida do paciente;

- 2. Escolher o melhor tratamento possível, fazendo a escolha individualmente para diferentes pacientes e para diferentes tempos de evolução da doença em cada paciente;*
- 3. Ponderar os riscos e benefícios de cada tratamento e não tratar além ou aquém do necessário;*
- 4. Seguir rigorosamente as recomendações de cada medicamento, minimizando assim os eventos adversos;*
- 5. Respeitar a tolerância do paciente aos eventos adversos e ao esquema terapêutico proposto.⁷*

O adequado manejo da EM exige intervenção de equipe multidisciplinar. Não existe terapêutica com finalidade curativa para a EM. O tratamento farmacológico engloba basicamente o uso dos imunomoduladores e imunossuppressores, que são utilizados para diminuir o risco de ocorrência dos surtos e a progressão da doença. O uso de corticosteroides, utilizados quando ocorre um surto, tem como finalidade controlar a inflamação aguda, além da terapêutica sintomática utilizada com o objetivo de aliviar as manifestações da doença, principalmente a rigidez muscular, a fadiga crônica, e o controle da dor.

Considerando as diferentes linhas de tratamento existentes, a seleção de entre os fármacos disponíveis deve levar em consideração diversos fatores, tais como: forma clínica da doença, presença de comorbidades e/ou outros tratamentos, avaliação do perfil de eficácia e segurança de cada fármaco, razão de custo efetividade do fármaco, atividade diária e preferência de cada paciente, monitorização da adesão, tolerabilidade e resposta terapêutica obtida.

O SUS através de protocolo, disponibiliza como medicamentos modificadores do curso da doença, as Betainterferonas, o Acetato de glatirâmer, a Teriflunomida, o Fumarato de dimetila, o Fingolimode, o Natalizumabe, e o Alentuzumabe, organizados em três linhas de tratamento que seguem diferentes ordens de prescrição para doença de baixa a moderada ou de alta intensidade. O protocolo da rede pública cita a

metilprednisolona como o principal fármaco para tratamento de surtos, e não descreve especificamente fármacos para tratamento nos casos de fadiga, rigidez muscular/espasticidade, disfunção intestinal, disfunção erétil e disfunção vesical ou para sintomas de outros sistemas.¹

O uso do natalizumabe também está indicado no tratamento da EM, de paciente portador do vírus JCV, quando os benefícios superam os riscos. A indicação e o monitoramento para esses casos, requerem maior cautela.

Dentre os critérios para avaliação do risco para o uso do natalizumabe, a paciente não apresenta histórico de uso do fármaco por 2 anos ou mais, e evidencia de alta atividade da doença. Os resultados dos exames de ressonância nuclear magnética não evidenciaram lesões em fase inflamatória ativa ou variações significativas em relação aos exames anteriores.

Considerações finais:

- O ofatumumabe é um medicamento de alta eficácia e seguro para o tratamento farmacológico da EM;
- Consta que previamente foram utilizadas terapias de 1ª e 2ª linhas disponíveis na rede pública;
- Existem parâmetros que se somam para o cálculo do risco de LEMP nos pacientes JCV positivos: o tempo de uso do Natalizumabe, o histórico de uso de imunossupressores e sinais de atividade da doença. Esses parâmetros são utilizados para os pacientes com indicação de iniciar o tratamento e/ou para aqueles que já estejam em uso do fármaco.
- Entre as duas opções de terapêutica farmacológica, há similaridade de eficácia, porém, o ofatumumabe é mais seguro para uso nos pacientes positivo para o vírus JCV.
- Os elementos técnicos apresentados não permitem afirmar imprescindibilidade de uso específico do ofatumumabe, ou contraindicação absoluta ao uso do natalizumabe, alternativa terapêutica regularmente disponível na rede pública, e ainda não utilizada.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Portaria Conjunta nº 7 de 03 de julho de 2019, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Atualizado em 25/07/2022.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/esclerose-multipla-pcdt.pdf/view>

2) Ofatumumabe em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença para o tratamento da esclerose múltipla recorrente. Relatório da CONITEC, nº 747 junho/2022; Relatório para Sociedade nº 329 de junho/2022. Ofatumumabe em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença para o tratamento da esclerose múltipla recorrente; Portaria SCTIE/MS nº 58, de 07 de julho de 2022.

3) Perfil sorológico do vírus John Cunningham (JCV) em pacientes com esclerose múltipla. Article:Arq.Neuro-Psiquiatr.76(9). Setembro/2018.

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20180083>

4) Perfil clínico epidemiológico de pacientes com esclerose múltipla em tratamento com natalizumabe: experiência do Hospital de Base do Distrito Federal, DF, Brasil. Brunno de Farias Brito; Inaiana Ferreira de Melo; Carlos Bernardo Tauil; Franciluz Morais Bispo; Elza Dias Tosta.

DOI: 10.14242/2236-5117.2016v51n34a284p214

5) Biblioteca Virtual em Saúde. Vírus JC. <https://id.nlm.nih.gov/mesh/D007577>
<https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=31867>

6) Nota Técnica nº 74992 CNJ. Ofatumumabe para tratamento da esclerose múltipla.

7) Diretriz para o tratamento da esclerose múltipla no Brasil: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. Orientações. Arq.Neuro-Psiquiatr. 75(1). Janeiro de 2017.

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20160185>

8) Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla: Academia Brasileira de Neurologia e Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla. 2018.

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20180078>

9) Resumo das recomendações das diretrizes práticas: Terapias modificadoras da doença para adultos com esclerose múltipla. Relatório do subcomitê de Desenvolvimento, Disseminação e Implementação de Diretrizes da Academia Americana de Neurologia. Janeiro/2019.

DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006722>

10)ECTRIMS-guideline 2018.

chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/http://ineuro.com.br/wp-content/uploads/ECTRIMS-guideline-2018.pdf

V – DATA:

23/12/2022

NATJUS – TJMG