

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Março/2022

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

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante...19

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	16
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	18
Quadro 3. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	22
Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	38
Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento da EMR em primeira linha.	44

FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamento da esclerose múltipla no Sistema Único de Saúde. Fonte: Portaria conjunta nº 03, de 05 de fevereiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.	15
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: dossiê do demandante.....	20
Figura 3. Comparação entre tratamento com ofatumumabe 20 mg/dia SC e tratamentos com outras drogas modificadoras do curso da doença para o desfecho taxa de surto anualizada (razão de taxas (RR) – Icr 95%). Fonte: Samjoo et al., 2020 ²⁴	24
Figura 4. Comparação entre tratamento com ofatumumabe 20 mg/dia SC e tratamentos com outras drogas modificadoras do curso da doença para o desfecho piora da incapacidade em 3 meses (hazard ratio (HR) – Icr 95%). Fonte: Samjoo et al., 2020 ²⁴	26
Figura 5 - Comparação entre tratamento com ofatumumabe 20 mg/dia SC e tratamentos com outras drogas modificadoras do curso da doença para o desfecho piora da incapacidade em 6 meses (hazard ratio (HR) – Icr 95%). Fonte: Samjoo et al., 2020 ²⁴	27
Figura 6. Taxas médias ajustadas do número de lesões por ano em relação às concentrações de neurofilamento de cadeia leve no soro na linha de base para grupos tratados com ofatumumabe 20 mg (azul) e teriflunomida 14 mg (laranja). Fonte: Harsen et al., 2020 ²³	28
Figura 7. Evolução da variação média do volume cerebral no período de 2 anos em grupos de indivíduos tratados com ofatumumabe 20 mg (azul) ou teriflunomida 14 mg (laranja) para os estudos ASCLEPIOS I (A- acima) e II (B- embaixo). Fonte: Harsen et al., 2020 ²³	29
Figura 8. Evolução das concentrações médias de anticorpos IgM e IgG ao longo de 120 semanas em pacientes tratados com ofatumumabe 20 mg (azul) ou teriflunomida 14 mg (laranja). As caixas correspondem à amplitude interquartil, os traços às medianas, a parte inferior ao 25º percentil e a parte superior ao 75º percentil. Os traços verticais (whiskers) representam a variabilidade fora dos quartis inferior e superior. As médias são identificadas por círculos azuis e cruces laranjas. Os traços pontilhados horizontais são os limites inferior e superior de normalidade. Fonte: Harsen et al., 2020 ²³	31
Figura 9. Resultado da avaliação do risco de viés pela ferramenta Cochrane para o estudo de Hauser et al., 2020 ²³	32
Figura 10. Estrutura e estados de saúde do modelo submetido pelo demandante. Fonte: dossiê do demandante.....	34
Figura 11. Taxas de descontinuação relacionadas aos diferentes tratamentos para esclerose múltipla. Fonte: dossiê do demandante.....	34
Figura 12. Risco de descontinuação por todas as causas durante o tempo de duração dos estudos. Os valores relativos de hazard ratio são plotados com os intervalos de credibilidade para cada comparação entre ofatumumabe e outros medicamentos modificadoras do curso da doença. Fonte: Samjoo et al., (2020) ²⁴	35
Figura 13. Distribuição das frações da população que iniciam a simulação em cada um dos estados de saúde. Fonte: dossiê do demandante.	35

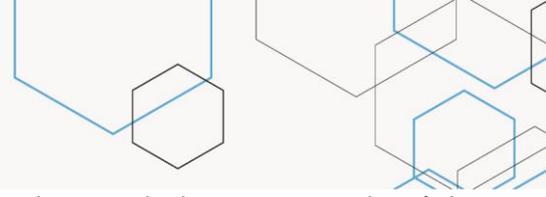
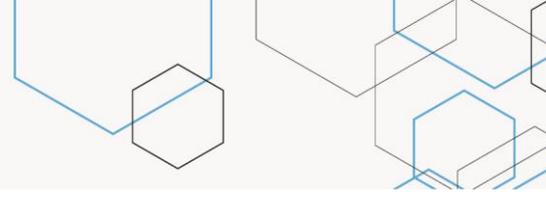


Figura 14. Medidas de efeito relativo entre placebo e medicamentos modificadores do curso da doença. Fonte: dossiê do demandante.....	36
Figura 15. Custos da doença em cada estado de saúde do modelo (esquerda) e dos surtos de acordo com a gravidade (direita). Os valores foram corrigidos para a inflação. Fonte: dossiê do demandante.	37
Figura 16. Custos de aquisição dos medicamentos modificadores do curso da doença. Fonte: dossiê do demandante. ...	38
Figura 17 - Resultados do estudo de custo-efetividade. Fonte: dossiê do demandante.....	40
Figura 18. Modelo proposto pelo demandante. Fonte: dossiê do demandante.	40
Figura 19. Pacientes elegíveis para receber tratamentos de primeira linha no período de cinco anos. Fonte: dossiê do demandante.....	42
Figura 20. Impacto orçamentário incremental estimado para a incorporação de ofatumumabe como medicamento modificador do curso da doença de primeira linha para o tratamento de esclerose múltipla recorrente no SUS. Fonte: dossiê do demandante.	42

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO	13
	4.1 A doença	13
	4.2 Diagnóstico e tratamento recomendado	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
	5.1 Preço proposto para incorporação	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	19
	6.2 Evidência Clínica	22
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	22
	Desfecho 1 – Taxa de surto anualizada (ARR)	23
	Desfecho 2 – Piora da incapacidade confirmada (CPD) nos 3º e 6º meses	25
	Desfecho 3 – Melhora da incapacidade confirmada após 6 meses	27
	Desfecho 4 – Número de lesões captantes de gadolínio	28
	Desfecho 5 – Número de lesões novas ou aumentadas em T2 por ano	28
	Desfecho 6 – Taxa anual de perda de volume cerebral	29
	Desfecho 7 – Dosagem de neurofilamento de cadeia leve por imunoenensaio após o 3º mês e até o fim do estudo	29
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	30
	Desfecho 1 - Segurança	30
	Desfecho 2 – Formação de anticorpos anti-droga	31
	6.3 Risco de viés dos estudos e certeza geral das evidências	32
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	32
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	33
	7.1 Avaliação econômica	33
	7.2 Impacto orçamentário	40
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	43
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	43
10.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	46
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	49
13.	REFERÊNCIAS	49
14.	ANEXOS	52
	ANEXO 1 – Bases de dados consultadas e estratégias de busca	52
	ANEXO 2 – Descrição detalhada dos estudos incluídos no parecer	55
	ANEXO 3 – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas – <i>The Decision Support Unit (DSU) Network Meta-Analysis (NMA) Methodology Checklist (NICE)</i>	66
	ANEXO 4 – Tabela de probabilidades de transição	74



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 29/10/2021 pela empresa Novartis Biociências S.A.® sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de ofatumumabe em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença para o tratamento da esclerose múltipla recorrente, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

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, consequentemente, 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 amentadas 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

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 imunomodulador 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-hidro-orotato desidrogenase (DHODH); evobrutinib, fenebrutinib, remibrutinib e tolebrutinib são inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK); laquinimod é um agonista do receptor de aril-hidrocarboneto; 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.

4. INTRODUÇÃO

4.1 A doença

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). Sua etiologia não é bem compreendida e envolve fatores genéticos e ambientais que ainda não estão bem definidos. Até o momento, as interações entre esses vários fatores parece ser a principal razão para variações fenotípicas na EM, bem como diferentes respostas a medicamentos¹⁻³.

Acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30 anos, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Em média, é duas vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência entre os africanos e seus descendentes, orientais e indígenas⁴⁻⁶. Estima-se que, no mundo, o número de pessoas que vivem com EM esteja entre 2,0 e 2,5 milhões. Esta doença é desigualmente distribuída nas regiões do planeta, haja vista que a prevalência e a incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do equador, sendo mais altas na Europa e América do Norte e em menor proporção na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental. Fatores ambientais podem estar relacionados com essa diferença⁵. O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente, sendo menor no Nordeste – 1,36 por 100 mil habitantes - e maior na região Sul – 27,2 por 100 mil habitantes⁷.

A evolução, gravidade e os sintomas da doença não são uniformes. A observação de que a evolução da doença segue determinados padrões clínicos levou à definição de terminologias para descrever os cursos clínicos da doença, de acordo com a ocorrência de surtos e progressão⁸. Atualmente, a esclerose múltipla pode ser classificada em^{9,10}: • esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR), caracterizada por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes) com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença; • esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP), caracterizada pela fase após um curso inicial de remitência-recorrência, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas; • esclerose múltipla primária progressiva (EMPP), caracterizada por agravamento progressivo da função neurológica (acúmulo de incapacidade) desde o início dos sintomas; • síndrome clinicamente isolada (*Clinically Isolated Syndrome* - CIS), que consiste na primeira manifestação clínica que apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de esclerose múltipla, mas incapaz de cumprir os critérios de disseminação no tempo por neuroimagem ou líquido.

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 corticosteroide^{3,11,12}. Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Neurite óptica, diplopia, parestesia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, espasticidade, fadiga e disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas

e sinais^{3,13}. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à atenção primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

4.2 Diagnóstico e tratamento recomendado

O diagnóstico de esclerose múltipla é complexo, uma vez que não existe marcador ou teste diagnóstico específico¹¹. Ao longo da história, vários modelos foram esquematizados e propostos a fim de orientar e facilitar o diagnóstico da doença. Atualmente, os critérios de McDonald, descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017, são os mais frequentemente utilizados¹⁴⁻¹⁷. Em geral, o diagnóstico da esclerose múltipla é baseado na documentação de dois ou mais episódios sintomáticos, que devem durar mais de 24 horas e ocorrer de forma distinta, separados por período no mínimo de um mês³, ou seja, disseminados no tempo e no espaço¹⁶⁻¹⁷. Exames radiológicos e laboratoriais, em especial a ressonância magnética (RM), podem, em conjunto às manifestações clínicas, serem essenciais para compor o diagnóstico e excluir outras doenças de apresentação semelhante¹⁴⁻¹⁷. O diagnóstico deve ser feito com base nos Critérios de McDonald revisados em 2017¹⁷. De acordo com os critérios revisados, não são necessários exames adicionais quando o paciente apresenta dois ou mais surtos; entretanto, qualquer diagnóstico de EM pode contar com exame de neuroimagem (ressonância magnética) e utilizar a presença de bandas oligoclonais no líquido em substituição à demonstração de disseminação da doença no tempo. O estado de incapacidade deve ser avaliado pela Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, de *Expanded Disability Status Scale*).

De acordo com os critérios de McDonald¹⁷, é considerado surto todo evento reportado pelo paciente ou objetivamente observado que sejam típicos de um evento inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de infecção ou febre. O evento deve ser documentado por exame neurológico realizado na mesma época da sua manifestação clínica. Alguns eventos históricos para os quais não haja achado neurológico documentado, mas que sejam típicos de EM, podem prover evidência suficiente de um evento desmielinizante prévio. Relatos de sintomas paroxísticos (históricos ou correntes) devem, no entanto, consistir em múltiplos episódios com ocorrência em período superior a 24 horas. Segundo os critérios McDonald¹⁷, a disseminação no espaço pode ser demonstrada por ≥ 1 lesões hiperintensas em T2 em RM, sintomáticas ou assintomáticas, que são característicos de EM, em dois ou mais das seguintes quatro áreas do sistema nervoso central: periventricular, cortical/justacortical, infratentorial e medular espinhal. Já a disseminação no tempo pode ser demonstrada pela presença simultânea de lesões captantes de gadolínio e lesões não captantes em qualquer exame de ressonância magnética (RM), ou nova lesão hiperintensa em T2 ou captante de gadolínio quando comparada a um exame de RM prévio, independentemente do momento em que foi realizado¹⁷. Após o estabelecimento do diagnóstico, a EDSS deve ser utilizada para o estadiamento da doença, bem como para o monitoramento do paciente. Essa escala foi proposta por Kurtzke¹⁸ e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, do tronco cerebral, sensitivo,

vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas. O escore final da escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), sendo que a pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente¹⁸. É utilizada para o estadiamento da doença e para monitorar o seguimento do paciente.

O tratamento da EM pode ser complexo, envolvendo ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, 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. Os glicocorticoides são utilizados para tratar os surtos e mostram benefício clínico a curto prazo, ao reduzir a intensidade e duração dos episódios agudos³. As terapias modificadoras do curso da doença 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 decorrente¹⁹. Existem ainda os medicamentos para o tratamento dos sintomas relacionados com a EM. O algoritmo de tratamento da doença no Sistema Único de Saúde está apresentado na **Figura 1**.

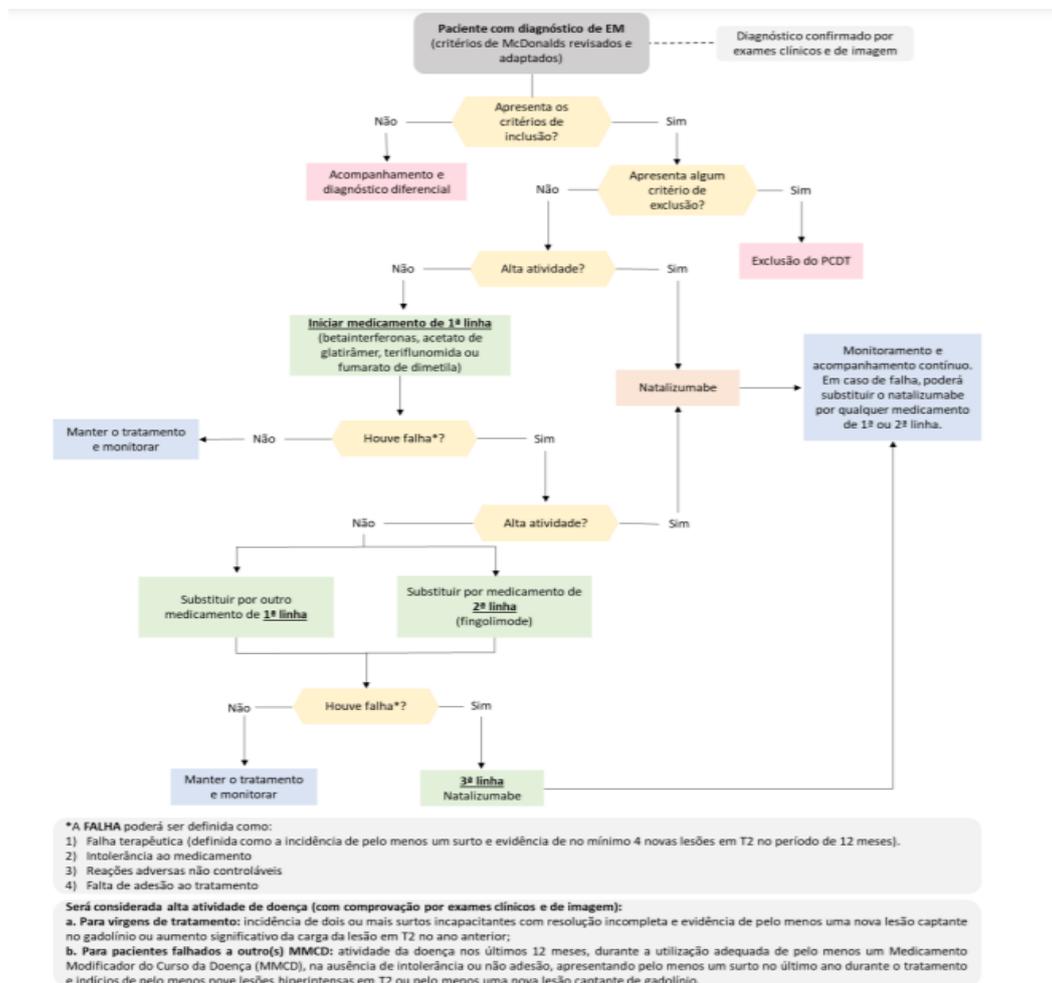


Figura 1. Algoritmo de tratamento da esclerose múltipla no Sistema Único de Saúde. **Fonte:** Portaria conjunta nº 03, de 05 de fevereiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

As células B desempenham um papel importante na patogênese da esclerose múltipla devido à produção de citocinas pró-inflamatórias, liberação de anticorpos autorreativos e ativação de células T patogênicas. Ofatumumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1) anti-CD20 totalmente humano. Liga-se a um epítipo distinto que abrange as alças extracelulares grandes e pequenas da molécula CD20, dando origem a uma lenta dissociação e alta afinidade de ligação. A molécula CD20 é uma fosfoproteína de transmembrana expressa nos linfócitos B do estágio de linfócitos pré-B a B maduros. A molécula CD20 também é expressa em uma pequena fração de células T ativadas. 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. A depleção de células T que expressam CD20 também é promovida pelo ofatumumabe²⁰.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ofatumumabe
Nome comercial	Kesimpta®
Apresentação	Solução injetável 20 mg/0,4 mL para aplicação subcutânea. Embalagens contendo 1 caneta preenchida. Cada caneta preenchida contém solução injetável de 20 mg de ofatumumabe (solução a 0,4 mL de 50 mg/mL).
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.®
Fabricante	Novartis Biociências S.A.®
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para o tratamento de pacientes adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla.
Indicação proposta	Tratamento da esclerose múltipla recorrente em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 20 mg de ofatumumabe administrado por injeção subcutânea com administração inicial nas semanas 0, 1 e 2, seguido de administração mensal subsequente, a partir da semana 4. Ofatumumabe destina-se à autoadministração do paciente por injeção subcutânea. Os locais habituais para injeções subcutâneas são o abdômen, a coxa e a parte superior externa do braço. A primeira injeção deve ser aplicada sob a orientação de um profissional de saúde.
Patente	PI0315295-2 Objeto: anticorpo monoclonal humano isolado, célula hospedeira procariótica, composição farmacêutica, molécula bioespecífica, usos de um anticorpo, métodos <i>in vitro</i> de detectar a presença de antígeno de CD20 ou uma célula que expressa CD20 em uma amostra, kit, e, vetor de expressão. Status: Concedida em 26/12/2018, com vigência até 17/11/2023. PI0814003-0 Objeto: Formulação do anticorpo monoclonal. Status: Pendente, com data de depósito em 03/07/2008.

Fontes: Bula do medicamento e dossiê do demandante.

Contraindicações: Esse medicamento é contraindicado para paciente com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer componente da fórmula e paciente com infecção por hepatite B ativa.

Cuidados e Precauções: Reações relacionadas à injeção: Os sintomas de reações no local da injeção (locais) observadas em estudos clínicos incluíram eritema, inchaço, coceira e dor. As reações sistêmicas relacionadas à injeção observadas em estudos clínicos ocorreram predominantemente com a primeira injeção. Os sintomas observados incluem febre, cefaleia, mialgia, calafrios e fadiga, e foram predominantemente (99,7%) não graves e de intensidade leve a moderada. Não houve reações à injeção com risco à vida nos estudos clínicos em esclerose múltipla recorrente. **Infecções:** com base no seu modo de ação, ofatumumabe tem o potencial de aumentar o risco de infecções. Nos estudos clínicos a proporção de pacientes com infecções foi semelhante nos grupos de tratamento com ofatumumabe e teriflunomida. Nos estudos clínicos pivotais de fase 3; 51,6% dos pacientes tratados com ofatumumabe apresentaram pelo menos uma infecção em comparação com 52,7% dos pacientes tratados com teriflunomida. **Leucoencefalopatia multifocal progressiva:** não foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) com ofatumumabe nos estudos clínicos em esclerose múltipla recorrente. No entanto, infecção pelo vírus John Cunningham (JC) resultando em LEMP foi observada em pacientes tratados com ofatumumabe para indicação de leucemia linfóide crônica (LLC) (em doses substancialmente mais altas que o recomendado para esclerose múltipla, mas com duração menor de tratamento). Além disso, a infecção pelo vírus JC causando LEMP também foi observada em pacientes tratados com outros anticorpos anti-CD20 e outras terapias para esclerose múltipla. Portanto, os médicos devem ficar atentos a quaisquer sintomas clínicos ou achados de ressonância magnética (RM) que possam sugerir LEMP. **Reativação do vírus da hepatite B:** Não foram identificados casos de reativação do vírus da hepatite B (HBV) nos estudos clínicos em esclerose múltipla recorrente. Entretanto, a reativação da hepatite B ocorreu em pacientes tratados com anticorpos anti-CD20 e, em alguns casos, resultou em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte em pacientes tratados com ofatumumabe intravenoso para indicação de leucemia linfática crônica em doses maiores que as recomendadas para indicação de esclerose múltipla, mas com duração menor de tratamento. **Vacinação:** todas as imunizações devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 4 semanas antes do início de ofatumumabe no caso de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas e, sempre que possível, pelo menos 2 semanas antes do início no caso de vacinas inativadas. Ofatumumabe pode interferir na eficácia de vacinas inativadas. A segurança da imunização com vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas após a terapia com ofatumumabe não foi estudada. A vacinação com vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas não é recomendada durante o tratamento e após a descontinuação até a repleção de células B.

Eventos adversos: Aproximadamente 1.500 pacientes com esclerose múltipla recorrente receberam ofatumumabe em estudos clínicos. Nos dois estudos pivotais de Fase 3, 1.882 pacientes com esclerose múltipla recorrente foram randomizados, dos quais 946 foram tratados com ofatumumabe por uma duração mediana de 85 semanas; 33% dos pacientes que receberam ofatumumabe foram tratados por mais de 96 semanas. A proporção de pacientes com eventos adversos (83,6% versus 84,2%) e eventos adversos que levaram à descontinuação do medicamento (5,7% versus 5,2%) foi semelhante nos grupos de ofatumumabe e teriflunomida.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Fábrica (PF) 18% ²	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ³	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ⁴ em 03/01/2022
Seringa preenchida de plástico transparente em concentração de 20 mg/0,4 mL com volume de 0,4 mL (caneta aplicadora com seringa preenchida).	R\$ 2.310,00 por caneta aplicadora com seringa preenchida.	R\$ 9.941,84	R\$ 7.801,84	-

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica (PF) 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista atualizada em 27/12/2021. Medicamento não sujeito a CAP; sem isenção de ICMS e sem direito a crédito presumido (lista negativa PIS/COFINS);

³ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista atualizada em 27/12/2021. Medicamento não sujeito a CAP; sem isenção de ICMS e sem direito a crédito presumido (lista negativa PIS/COFINS);

⁴ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Novartis Biociências S.A.[®] sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de ofatumumabe para tratamento da esclerose múltipla recorrente em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Com o objetivo de elaborar uma pergunta de pesquisa para orientar a busca de evidências na literatura médica, o demandante utilizou a estratégia PICO cuja estruturação apresenta-se na **Tabela 1**.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente
Intervenção (tecnologia)	Ofatumumabe
Comparador	TMDs disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento para as formas recorrentes da esclerose múltipla (betainterferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila)
Desfechos (Outcomes)	Não especificado, todos os desfechos disponíveis de eficácia e/ou segurança
Tipo de estudo	Metanálise, revisão sistemática, ensaio clínico randomizado

Pergunta: “Ofatumumabe é eficaz e seguro para o tratamento da esclerose múltipla recorrente, quando comparado aos demais TMDs disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento?”

O demandante apresentou as evidências científicas em forma de revisão sistemática. A pergunta de pesquisa elaborada e os critérios de elegibilidade incluíram os componentes da estratégia PICO apresentada. Foram realizadas buscas em quatro bases de dados da literatura médica com data de corte em 26/03/2021, sem restrição de ano de publicação ou idioma. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: MEDLINE (*United States National Library of Medicine*), EMBASE[®] (Elsevier[®]), Biblioteca Cochrane e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde). O demandante declarou que foram conduzidas buscas suplementares em outras fontes, aqui citadas: *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde; instituições correlatas e suas bases de dados e no Google[®]. Foram apresentadas as estratégias de busca elaboradas para cada base de dados consultada (**ANEXO 1**). As estratégias foram formuladas pela utilização combinada de descritores recuperados de tesouros específicos para as bases de dados e vocábulos livres, no caso da base MEDLINE, e apenas com vocábulos livres para as outras bases.

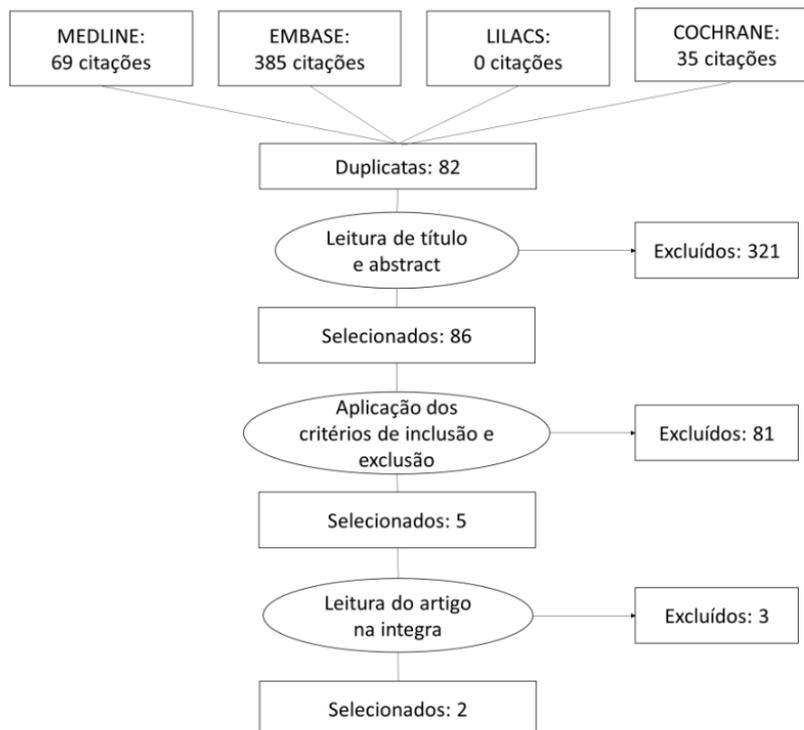


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. **Fonte:** dossiê do demandante.

O demandante apresentou os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção dos estudos. Os critérios de inclusão apresentados foram os seguintes: avaliação de eficácia e/ou segurança do ofatumumabe no tratamento da esclerose múltipla recorrente por meio de metanálise, revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado; pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de esclerose múltipla recorrente; publicações que avaliem a eficácia e segurança do ofatumumabe; publicações que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia. Os critérios de exclusão apresentados foram os seguintes: revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos e estudos observacionais e estudos publicados como resumos nos anais de eventos científicos.

Relata-se, de forma detalhada, o processo de seleção de artigos, realizado em pares, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos. O processo de seleção foi apresentado também na forma de fluxograma (**Figura 3**).

O demandante não relata se a extração de dados dos estudos foi conduzida de forma pareada, apresentando os seguintes dados extraídos dos estudos selecionados: ano de publicação, tipo de publicação, desenho do estudo, principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários. Os dados extraídos foram apresentados na forma de tabelas.

A avaliação do risco de viés dos estudos foi realizada pela utilização das ferramentas Cochrane Rob 2²¹, para os estudos controlados randomizados, e *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2*²² para a revisão sistemática. A qualidade da evidência foi avaliada por meio do sistema GRADE.

Como resultado das buscas foram recuperados 489 documentos dos quais 407 foram selecionados para leitura de título e resumo e aplicação dos critérios de exclusão. Desses 402 foram excluídos e 5 foram selecionados para leitura na íntegra. Após leitura completa foram excluídos 3 estudos, restando 2 para inclusão no relatório.

Foram incluídos dois estudo clínicos controlados randomizados, duplo-cegos, de fase 3²³ (uma publicação) e uma revisão sistemática²⁴ com metanálise em rede.

A Secretaria-Executiva da Conitec conduziu uma busca estruturada complementar utilizando os mesmos critérios empregados pelo demandante, quais sejam, questão de pesquisa, componentes da estratégia PICO e critérios de inclusão e exclusão de estudos, sem limites para período de publicação. Foram selecionados somente estudos publicados em inglês, espanhol e português. As buscas foram realizadas em 04/01/2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane, CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde); ClicalTrials.gov (*U.S. National Library of Medicine*) e *World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Portal*. As estratégias de busca para cada base consultada foram elaboradas pela combinação de descritores provenientes de tesouros específicos para cada base e de termos livres, extraídos da literatura médica e revisões sistemáticas sobre o tema (**ANEXO 1**).

O processo de seleção dos estudos recuperados desenvolveu-se de acordo com as seguintes etapas: identificação e exclusão de duplicatas; primeira seleção dos estudos remanescentes, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, por leitura de título e resumo, e segunda seleção por leitura completa.

Os estudos elegíveis após a segunda seleção de acordo com a estratégia PICO e com os critérios de elegibilidade foram apresentados segundo as suas características em quadro (**ANEXO 2**) contendo a identificação do estudo; identificação das principais características de base da população incluída; identificação detalhada das tecnologias avaliadas no estudo; aspectos metodológicos e apresentação dos desfechos avaliados e da magnitude dos efeitos das intervenções. A avaliação do risco de viés do estudo clínico foi realizada por meio da ferramenta Cochrane para estudos controlados randomizados²⁵. As metanálises em rede foram avaliadas quanto à qualidade metodológica pela ferramenta: *The decision support unit (DSU) network meta-analysis (NMA) methodology checklist (NICE)*²⁶.

Em relação ao resultado das buscas realizadas pela Secretaria Executiva da Conitec, foram recuperados 494 documentos dos quais 175 eram duplicatas. Foram selecionados para triagem pela leitura do título e resumo 319 documentos, dos quais 314 foram eliminados, restando 5 para etapa final de leitura completa. Após leitura completa eliminou-se um estudo porque não incluiu todos as drogas modificadoras do curso da doença relevantes para o tratamento de esclero múltipla na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Dessa forma incluíram-se quatro estudos para análise no parecer.

Os estudos incluídos pela Secretaria Executiva da Conitec foram os seguintes: um estudo controlado randomizado²³ e três revisões sistemáticas com metanálise^{24, 27-28}.

Em continuidade a esta etapa, os estudos selecionados pelo demandante foram avaliados segundo os componentes da pergunta PICO e os critérios de inclusão e exclusão apresentados pelo demandante (**Quadro 3**).

Quadro 3. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Hauser <i>et al.</i> , 2020 (ASCLEPIOS I e II) (NCT02792218 e NCT02792231) ²³	X	
Samjoo <i>et al.</i> , 2020 ²⁴	X	

6.2 Evidência Clínica

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

De acordo com evidências provenientes de estudos controlados randomizados com baixo risco de viés (de acordo com análise conduzida pela Secretaria Executiva da Conitec), em população diagnosticada com esclerose múltipla composta por 94% dos indivíduos com a forma remitente-recorrente e 6,1% com a forma secundária progressiva, tratamento com ofatumumabe na dose de 20 mg/dia por via subcutânea a cada 4 semanas por até 30 meses foi associado a taxas anuais de surtos em média 51 a 58% menores em relação aos tratados com teriflunomida por via oral em dose de 14 mg/dia por até 30 meses. De acordo com os mesmos estudos, tratamento com ofatumumabe, na mesma forma descrita, diminui em média 34% e 32% o risco de piora da incapacidade confirmada após três e seis meses, respectivamente, em relação a tratamento com teriflunomida nas mesmas condições descritas. Em relação aos achados em ressonância magnética, as taxas de detecção de lesões captantes de gadolínio por cada avaliação em ressonância magnética foram em média 94% a 97% menores em indivíduos tratados com ofatumumabe em relação aos tratados com teriflunomida após 30 meses. Da mesma forma, as taxas de detecção de lesões novas ou aumentadas em T2 por ano foram em média 82% a 84% menores em indivíduos tratados com ofatumumabe em relação aos tratados com teriflunomida após 30 meses. Em relação aos biomarcadores para a doença, tratamento com ofatumumabe foi relacionado a menores concentrações de neurofilamento de cadeia leve no soro detectado por imunoenensaio após 3, 12 e 24 meses em relação a tratamento com teriflunomida.

De acordo com evidência proveniente de duas metanálises em rede com moderada qualidade metodológica é provável que, em indivíduos diagnosticados com esclerose múltipla recorrente, tratamentos com ofatumumabe de 20 mg/dia por via subcutânea a cada 4 semanas estejam associados a menores taxas anualizadas de surto e maior tempo até a progressão da incapacidade após 3 e 6 meses em relação às drogas modificadoras do curso da doença, incluindo os

tratamentos de primeira linha preconizados no protocolo clínico e diretriz terapêutica para o tratamento de esclerose múltipla do Ministério da Saúde (betainterferonas, glatirâmer e fumarato de dimetila).

Desfecho 1 – Taxa de surto anualizada (ARR)

A taxa de surto anualizada (ARR – da sigla em inglês) é definida como o número médio de surtos confirmados por paciente, de acordo com critérios pré-especificados, ajustado pela duração do acompanhamento. Foi o desfecho primário nos estudos de Harsen e colaboradores (2020)²³ e em todos os estudos incluídos nas metanálises em rede avaliadas.

Nos estudos ASCLEPIOS I e II de Harsen e colaboradores (2020)²³ incluíram-se adultos de ambos os sexos com histórico de pelo menos um surto no ano anterior ao início do estudo ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio no último ano e doença ativa. Cerca de 50% dos participantes fizeram uso prévio de algum medicamento modificador do curso da doença. A proporção de indivíduos com a forma remitente recorrente variou entre 93,9 e 94,9% e de indivíduos com a forma secundária progressiva entre 5,1 e 6,1%.

As características da população na linha de base foram apresentadas da seguinte forma, o número de surtos no último ano variou entre $1,2 \pm 0,6$ e $1,3 \pm 0,7$; a pontuação na escala de incapacidade (EDSS) variou entre $2,86 \pm 1,37$ e $2,97 \pm 1,36$; o número de lesões captantes de gadolínio variou entre $1,2 \pm 2,6$ e $1,7 \pm 4,9$. O número de indivíduos com ausência de lesões captantes de gadolínio variou entre 270 (56,1%) e 296 (63,4%). Cerca de 40% da população havia se tratado com drogas modificadoras do curso da doença, principalmente betainterferonas, glatirâmer e fumarato de dimetila. As populações que constituíram os grupos tratados com ofatumumabe ou teriflunomida possuíam características homogêneas na linha de base para ambos os estudos.

Nesses estudos (ASCLEPIOS I e II) as taxas anualizadas de surto em indivíduos tratados com ofatumumabe na dose de 20 mg/dia por via subcutânea a cada 4 semanas por até 30 meses foram de 0,11 (0,09-0,14) e 0,10 (0,08-0,13), respectivamente e naqueles tratados com teriflunomida por via oral em dose de 14 mg/dia por até 30 meses foram de 0,22 (0,18-0,26) e 0,25 (0,21-0,30), respectivamente. As diferenças absolutas foram de $-0,11$ ($-0,16$ a $-0,06$); $p < 0,001$ e $-0,15$ ($-0,20$ a $-0,09$); $p < 0,001$, respectivamente. As taxas após 30 meses para os tratados com ofatumumabe são em média 51 a 58% (ASCLEPIOS I e II, respectivamente) 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) $p < 0,001$ (ASCLEPIOS I e II, respectivamente).

Na metanálise em rede de Samjoo e colaboradores (2020)²⁴ tratamentos com ofatumumabe foram associados a menor risco de relapso, com diferença estatística, em relação aos tratamentos de primeira linha preconizados no protocolo clínico e diretriz terapêutica para o tratamento de esclerose múltipla do Ministério da Saúde (betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila) (**Figura 3**).

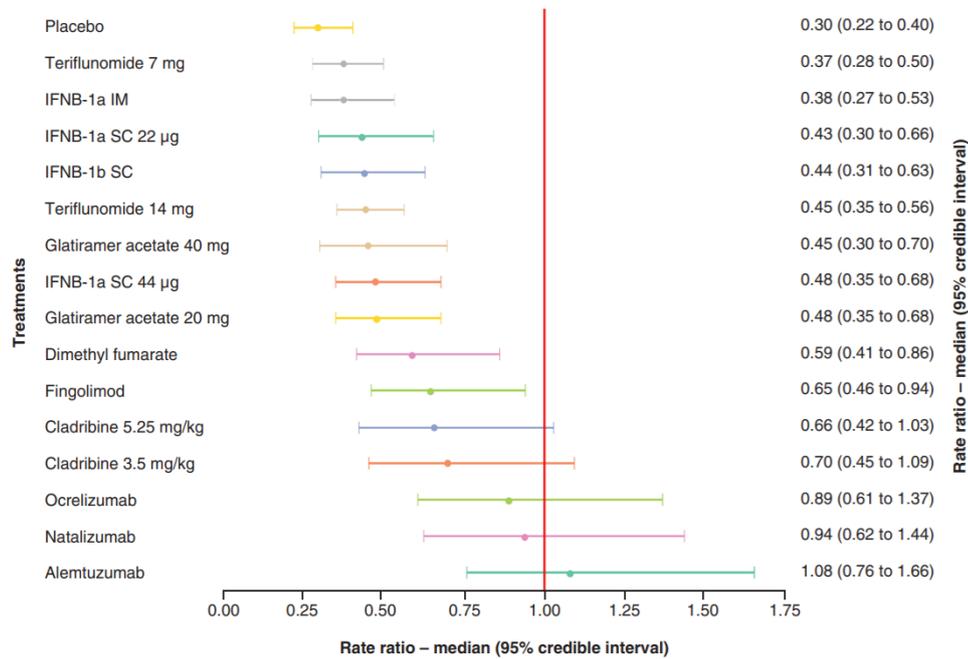


Figura 3. Comparação entre tratamento com ofatumumabe 20 mg/dia SC e tratamentos com outras drogas modificadoras do curso da doença para o desfecho taxa de surto anualizada (razão de taxas (RR) – Icr 95%). **Fonte:** Samjoo et al., 2020²⁴.

Em análises de sensibilidade foram explorados os seguintes aspectos isoladamente: inclusão de tratamento com peginterferon beta-1a; inclusão do estudo INCOMIN (interferon 1-a e 1-b); inclusão de resumos publicados em congressos; inclusão de outras formulações; utilização de modelo de efeitos fixos e avaliação de estudos publicados a partir de 2004. Em nenhuma das análises de sensibilidade houve alteração dos resultados descritos para o caso base.

Após análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA), os tratamentos puderam ser ordenados segundo a probabilidade de ser o melhor tratamento da seguinte maneira: alemtuzumabe 96%; ofatumumabe 91%; ocrelizumabe 85%; natalizumabe 88%; fingolimode 66%; fumarato de dimetil 59%; glatirâmer 20 mg 41%; IFNB-1A SC 44 µg 41%; glatirâmer 40 mg 34%; teriflunomida 14 mg 32%; IFNB-1B SC 29%; IFNB-1A SC 22 µg 28%; IFNB-1A IM 12% e teriflunomida 7 mg 12%. Tratamento com ofatumumabe foi associado a uma maior probabilidade de ser o melhor tratamento em relação a betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila²⁴.

Em outra publicação originária do mesmo estudo Samjoo e colaboradores (2021)²⁷ ordenaram os tratamentos para esclerose múltipla remitente recorrente e secundária progressiva de acordo com a probabilidade de serem de alta eficácia. Assim fazendo, os tratamentos dispuseram-se da seguinte forma: alemtuzumabe 100%; ofatumumabe 99,9%; ocrelizumabe 99,8%; natalizumabe 99,8%; fingolimode 93,4% e fumarato de dimetila 48,7%.

Na metanálise de Liu e colaboradores (2021)²⁸, em pacientes com EM remitente recorrente, tratamentos com ofatumumabe 20 mg/dia por via subcutânea a cada quatro semanas foram associados a menor risco de relapso em relação

a tratamentos com as seguintes drogas modificadoras do curso da doença: glatirâmer 20 mg (HR 2,19 – Icr 95% 1,53 a 3,0); interferon beta-1b 50 µg (HR 3,12 – Icr 95% 2,01 a 4,72); interferon beta-1b 250 µg (HR 2,22 – Icr 95% 1,55 a 3,12); interferon beta-1b 500 µg (HR 2,07 – Icr 95% 1,44 a 2,94); interferon beta-1a 30 µg (HR 2,45 – Icr 95% 1,8 a 3,27); interferon beta-1a 22 µg (HR 2,34 – Icr 95% 1,69 a 3,27); interferon beta-1a 44 µg (HR 2,23 – Icr 95% 1,63 a 3,08); fingolimode 0,5 mg (HR 1,57 – Icr 95% 1,19 a 2,18) ou 1,25 mg (HR 1,45 – Icr 95% 1,05 a 2,01); teriflunomida 7 mg (HR 2,25 – Icr 95% 1,69 a 3,0) ou 14 mg (HR 2,25 – Icr 95% 1,88 a 2,75); dimetil fumarato 240 mg 2X ao dia (HR 1,64 – Icr 95% 1,20 a 2,27) e dimetil fumarato 240 mg 3X ao dia (HR 1,65 – Icr 95% 1,20 a 2,29).

Análise de sensibilidade foi realizada para avaliar o impacto da exclusão de estudos de alto risco de viés. De acordo com a análise, a inclusão de estudos com alto risco de viés não modificou os resultados do caso base.

Após análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA), ofatumumabe aparece como o tratamento associado a maior probabilidade de ser o melhor dentre todos os outros tratamentos avaliados, mas sem diferença estatística em relação ao segundo e terceiro colocados, natalizumabe e alemtuzumabe (HR 1,03 Icr 95% 0,74 a 1,42 e HR 1,09 Icr 95% 0,76 a 1,55, respectivamente).

Desfecho 2 – Piora da incapacidade confirmada (CPD) nos 3º e 6º meses

Nos estudos de Harsen e colaboradores (2020)²³ a piora da incapacidade confirmada nos 3º e 6º meses foi definida como um aumento sustentado por pelo menos 3 ou 6 meses, em relação à linha de base, da pontuação na escala de incapacidade (EDSS) (escala de 0 a 10 em que pontuações mais altas indicam pior desabilidade). Para pacientes com pontuação na linha de base igual a 0, considerou-se significativo um aumento de pelo menos 1,5 pontos. Para pontuações na linha de base entre 1 e 5, um aumento de pelo menos 1 ponto foi considerado significativo e para pontuação de pelo menos 5,5, o critério foi um aumento de pelo menos 0,5 pontos.

Para a avaliação desses desfechos considerou-se o efeito sumário dos resultados para as populações dos dois estudos em conjunto ASCLEPIOS I e II. 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, com diferença estatística significativa.

Na metanálise em rede de Samjoo e colaboradores (2020)²⁴ tratamentos com ofatumumabe foram associados a maior redução de risco de incapacidade no período de 3 meses, com diferença estatística significativa, em relação aos seguintes tratamentos: fingolimode VO 0,5 mg uma vez por dia; glatirâmer SC 20 mg uma vez ao dia; IFN-β-1a IM 30 µg uma vez por semana; IFN-β-1b SC 250 µg uma vez a cada dois dias; teriflunomida VO 7 mg uma vez ao dia e teriflunomida VO 14 mg uma vez ao dia. Em relação a esses tratamentos a diminuição de risco em 3 meses foi em média 35% a 55%. Quando comparado a dimetil fumarato VO 240 mg 2X ao dia; IFN-β-1a SC 22 µg 3X por semana; IFN-β-1a SC 44 µg 3X por

semana; natalizumabe IV 300 mg 1X a cada 4 semanas; alemtuzumabe IV 12 mg e ocrelizumabe IV 600 mg 1X a cada 24 semanas não houve diferença estatística significativa (**Figura 4**). Para esses resultados foram utilizados os critérios pré-definidos para definição de CPD (os mesmos que nos estudos ASCLEPIOS I e II – **ver anexo 3**).

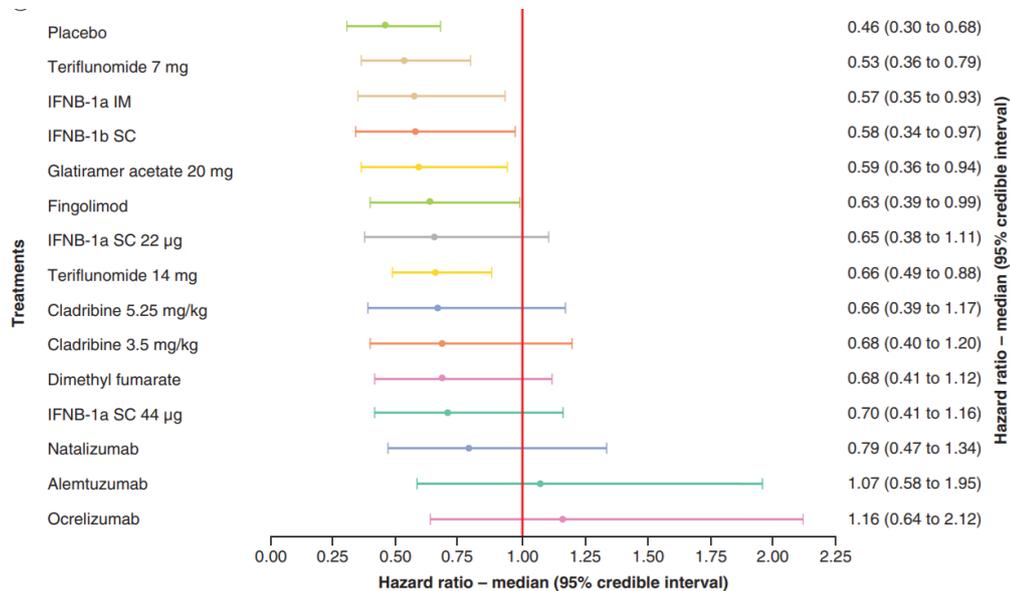


Figura 4. Comparação entre tratamento com ofatumumabe 20 mg/dia SC e tratamentos com outras drogas modificadoras do curso da doença para o desfecho piora da incapacidade em 3 meses (hazard ratio (HR) – Icr 95%). **Fonte:** Samjoo et al., 2020²⁴.

Em análises de sensibilidade foram explorados os seguintes aspectos isoladamente: inclusão de tratamento com peginterferon beta-1a; inclusão de outras formulações e utilização de modelo de efeitos fixos. Em nenhuma das análises de sensibilidade houve alteração dos resultados descritos para o caso base.

Em avaliação da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA), tratamento com ofatumumabe foi associado a uma probabilidade de 87% de ser o melhor tratamento, superado por alemtuzumabe com 90% e ocrelizumabe com 94%. A probabilidade de ser o melhor tratamento entre as drogas de primeira linha preconizadas no PCDT de esclerose múltipla variou entre 20 e 70%.

O grupo de Liu e colaboradores (2021)²⁸ encontrou resultados semelhantes, em comparação de todos os tratamentos contra placebo, ocrelizumabe 600 mg HR 0,46 (Icr 95% 0,29-0,71) e ofatumumabe 20 mg HR 0,5 (Icr 95% 0,32-0,78) foram associados às maiores diminuições de risco de piora da incapacidade em 3 meses.

Tratamentos com ofatumumabe foram associados a maior redução de risco de incapacidade no período de 6 meses, com diferença estatística significativa, em relação a teriflunomida VO 7 mg uma vez ao dia e teriflunomida VO 14 mg uma vez ao dia (reduções de risco em 6 meses foi em média 33% e 39%, respectivamente). Em relação aos seguintes tratamentos não houve diferença estatística significativa: dimetil fumarato VO 240 mg 2X ao dia; fingolimode VO 0,5 mg 1X por dia; glatirâmer SC 20 mg uma vez ao dia; IFN-β-1a SC 30 µg 1X por semana; IFN-β-1a SC 44 µg 3X por semana;

alemtuzumabe IV 12 mg; natalizumabe IV 300 mg 1X a cada 4 semanas e ocrelizumabe IV 600 mg 1X a cada 24 semanas (Figura 5). Para esses resultados foram utilizados os critérios pré-definidos para definição de CPD (os mesmos que nos estudos ASCLEPIOS I e II – ver anexo 3).

Em ordenação segundo a probabilidade de ser o melhor tratamento (SUCRA), tratamento com ofatumumabe foi associado a uma probabilidade de 72% de ser o melhor tratamento, superado por alemtuzumabe com 87%; natalizumabe com 84% e ocrelizumabe com 80%. A probabilidade de ser o melhor tratamento entre as drogas de primeira linha preconizadas no PCDT de esclerose múltipla variou entre 18 e 50%.

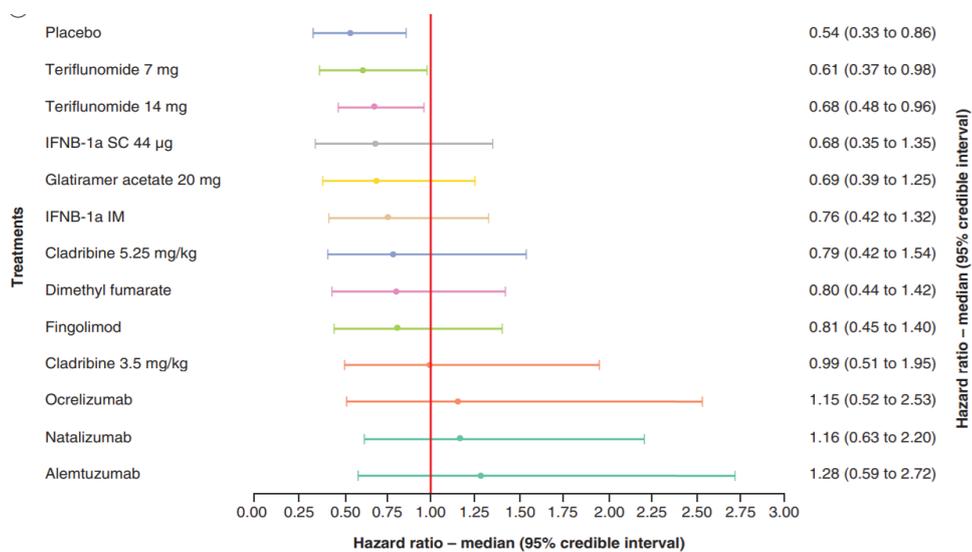


Figura 5 - Comparação entre tratamento com ofatumumabe 20 mg/dia SC e tratamentos com outras drogas modificadoras do curso da doença para o desfecho piora da incapacidade em 6 meses (hazard ratio (HR) – Icr 95%). **Fonte:** Samjoo et al., 2020²⁴.

Em análises de sensibilidade foram explorados os seguintes aspectos isoladamente: inclusão de tratamento com peginterferon beta-1a; inclusão do estudo INCOMIN (interferon 1-a e 1-b); inclusão de outras formulações e utilização de modelo de efeitos fixos. Em nenhuma das análises de sensibilidade houve alteração dos resultados descritos para o caso base.

Desfecho 3 – Melhora da incapacidade confirmada após 6 meses

Esse desfecho foi avaliado nos estudos de Harsen e colaboradores (2020)²³, que o relataram como medida sumária dos resultados provenientes dos estudos ASCLEPIOS I e II. 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).

Desfecho 4 – Número de lesões captantes de gadolínio

Esse desfecho foi avaliado separadamente para os estudos ASCLEPIOS I e II²³. Os resultados para ambos os estudos foram consistentes, demonstrando uma diminuição da taxa de detecção de lesões captantes de gadolínio por ressonância magnética realizada associada a tratamentos com ofatumumabe em relação a teriflunomida, no mesmo período. Foram detectadas em média 94% a 97% menos lesões 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); $p < 0,001$, para ASCLEPIOS I e II, respectivamente).

Desfecho 5 – Número de lesões novas ou aumentadas em T2 por ano

Esse desfecho também foi avaliado separadamente para os estudos ASCLEPIOS I e II²³. Os resultados para ambos os estudos foram consistentes, demonstrando uma diminuição da taxa de detecção de lesões novas ou aumentadas e T2 por ano associada a tratamentos com ofatumumabe em relação a teriflunomida, no mesmo período. Foram detectadas em média 82% a 85% menos lesões 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); $p < 0,001$, para ASCLEPIOS I e II, respectivamente).

Em ambos os estudos as taxas médias ajustadas do número de lesões novas ou aumentadas em T2 por ano foram sistematicamente maiores no grupo tratado com teriflunomida em relação ao tratado com ofatumumabe independentemente da concentração do marcador de dano neuroaxonal (neurofilamento de cadeia leve) na linha de base ($p < 0,001$, para ambos os estudos) (**Figura 6**).

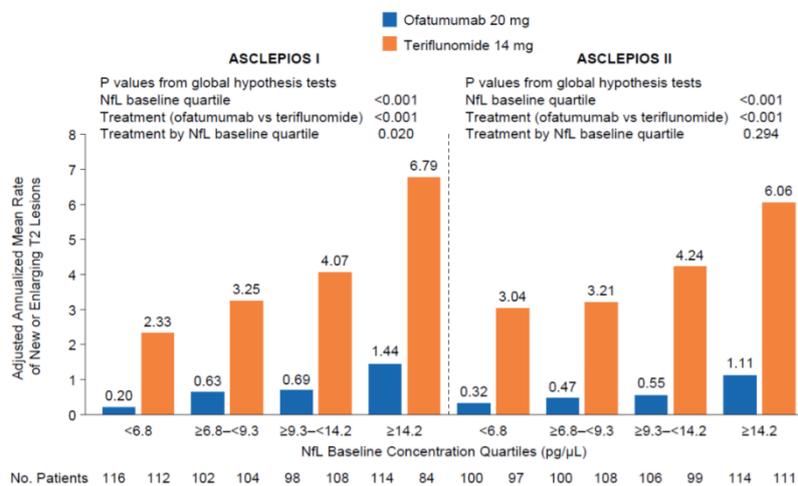


Figura 6. Taxas médias ajustadas do número de lesões por ano em relação às concentrações de neurofilamento de cadeia leve no soro na linha de base para grupos tratados com ofatumumabe 20 mg (azul) e teriflunomida 14 mg (laranja). **Fonte:** Harsen et al., 2020²³.

Desfecho 6 – Taxa anual de perda de volume cerebral

Nos estudos ASCLEPIOS I e II²³ as taxas anuais de perda de volume cerebral não foram diferentes quando comparados os tratamentos com ofatumumabe e teriflunomida (–0,28% para ofatumumabe e –0,35% para teriflunomida em ASCLEPIOS I e –0,29% para ofatumumabe e –0,35% para teriflunomida em ASCLEPIOS II). As diferenças, em ponto percentual, não foram estatisticamente diferentes: diferença (ponto percentual): 0,07 (–0,02 a 0,15); $p=0,12$ e diferença (ponto percentual): 0,07 (–0,02 a 0,15); $p=0,13$; para os estudos ASCLEPIOS I e II, respectivamente (**Figura 7**).

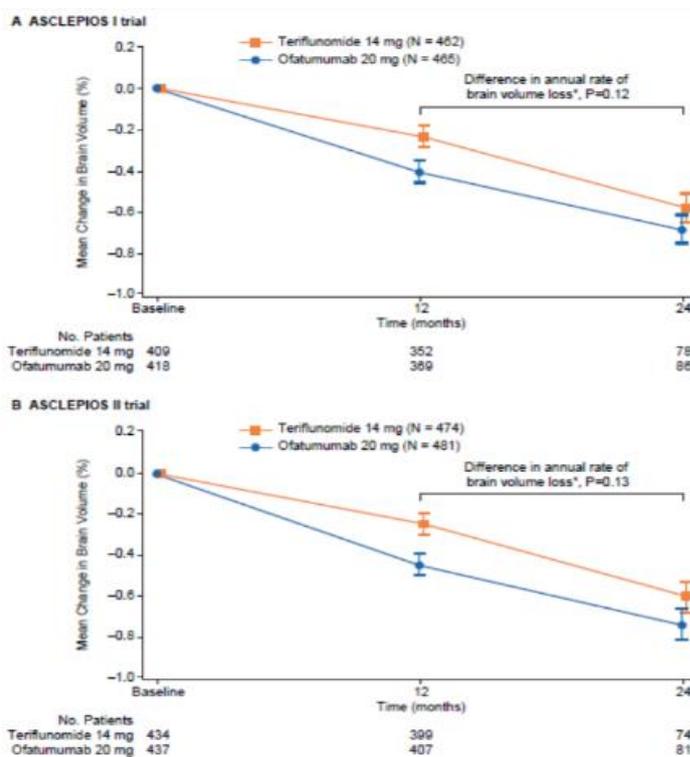


Figura 7. Evolução da variação média do volume cerebral no período de 2 anos em grupos de indivíduos tratados com ofatumumabe 20 mg (azul) ou teriflunomida 14 mg (laranja) para os estudos ASCLEPIOS I (A- acima) e II (B- embaixo). **Fonte:** Harsen et al., 2020²³.

Desfecho 7 – Dosagem de neurofilamento de cadeia leve por imunoenensaio após o 3º mês e até o fim do estudo

As concentrações no soro do biomarcador de dano do eixo neuroaxonal, neurofilamento de cadeia leve, foram menores nos grupos tratados com ofatumumabe nos meses 3, 12 e 24 após o início do estudo. Essas diferenças foram estatisticamente significativas em todas as análises. No estudo ASCLEPIOS I²³ as diferenças nas concentrações no 3º mês

foram de 7% ($P=0,01$), no 12º mês de 27% ($p<0,001$) e de 23% no 24º mês ($p<0,001$). As diferenças correspondentes no estudo ASCLEPIOS II²³ foram de 11%; 26% e 24%, nos meses 3, 12 e 24, respectivamente ($p<0,001$, para todos).

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os grupos tratados com ofatumumabe e teriflunomida não apresentaram perfis muito diferentes em relação aos eventos adversos identificados ao longo dos estudos ASCLEPIOS I e II²³. 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. Os eventos adversos graves identificados puderam ser distribuídos entre infecções sérias, reações sérias no local de injeção e neoplasias. A formação de anticorpos IgG anti-droga não parece ser diferente quando se avaliam os dois tratamentos.

Desfecho 1 - Segurança

Na análise combinada dos estudos ASCLEPIOS I e II²³, 83,6% dos pacientes no grupo tratado com ofatumumabe e 84,2% do grupo tratado com teriflunomida apresentaram pelo menos um evento adverso.

Os eventos adversos que ocorrem em pelo menos 10% do grupo tratado com ofatumumabe foram os seguintes: reações relacionadas à injeção; nasofaringite; cefaleia; reações no local da injeção e infecções do trato urinário. Para o grupo tratado com teriflunomida (e injeção SC com placebo) esses eventos adversos foram reações relacionadas à injeção; nasofaringite; alopecia; infecção do trato respiratório superior; cefaleia e diarreia. Uma morte foi registrada no grupo tratado com teriflunomida, durante o período de seguimento pós-tratamento.

Foram registradas infecções em 51,6% dos participantes do grupo tratado com ofatumumabe e 52,7% dos tratados com teriflunomida. Infecções registradas em pelo menos 10% dos pacientes tratados com ofatumumabe ou teriflunomida foram as seguintes: nasofaringite (18,0% para ofatumumabe e 16,7% para teriflunomida), infecção do trato respiratório superior (10,3% e 12,8%, respectivamente) e infecção do trato urinário (10,3% e 8,3%, respectivamente). A porcentagem de pacientes que reportaram infecções graves foi de 2,5% no grupo tratado com ofatumumabe e 1,8% no grupo tratado com teriflunomida. Infecção por herpes vírus leve ou moderada: 4,9% e 4,2%, bronquite 2,5% e 3,5%, pneumonia 0,3% e 0,7% e apendicite 8 casos e 2 casos, para ofatumumabe e teriflunomida, respectivamente. Não foram registradas infecções oportunistas. A ocorrência de neoplasias foi de 0,5% no grupo tratado com ofatumumabe e de 0,4% no grupo tratado com teriflunomida.

As reações no local da injeção e sistêmicas relacionadas à injeção foram mais frequentes no grupo que recebeu ofatumumabe, principalmente durante a primeira aplicação, momento em que foram relatadas reações sistêmicas severas, mas não anafilatóides.

Para o grupo tratado com ofatumumabe identificou-se menor chance, em relação ao grupo tratado com teriflunomida, de aumento de enzimas hepáticas (OR 0,4 (0,23-0,84)); diminuição na contagem de células brancas (OR 0,23 (0,04-0,83)); hiperlipidemia (OR 0,20 (0,02-0,92)); prurido (OR 0,43 (0,20-0,89)); eczema (OR 0,31 (0,10-0,81)); hipertensão (OR 0,24 (0,04-0,92)); neutropenia (OR 0,24 (0,04-0,91)) e desordens gastrointestinais (OR 0,71 (0,57-0,87)). O grupo tratado com ofatumumabe está sujeito a uma maior chance de reação no local da injeção (OR 2,08 (1,45-3,00)).

Desfecho 2 – Formação de anticorpos anti-droga

A formação de anticorpos IgM e IgG anti-droga foi avaliada durante o período de dois anos e meio dos estudos ASCLEPIOS I e II²³. Os resultados são apresentados em concentração de anticorpos por semana na **Figura 8**. As medianas das concentrações de IgM e IgG e os 25º e 75º percentis aparecem dentro dos limites de normalidade para ambos os grupos tratados com ofatumumabe e teriflunomida.

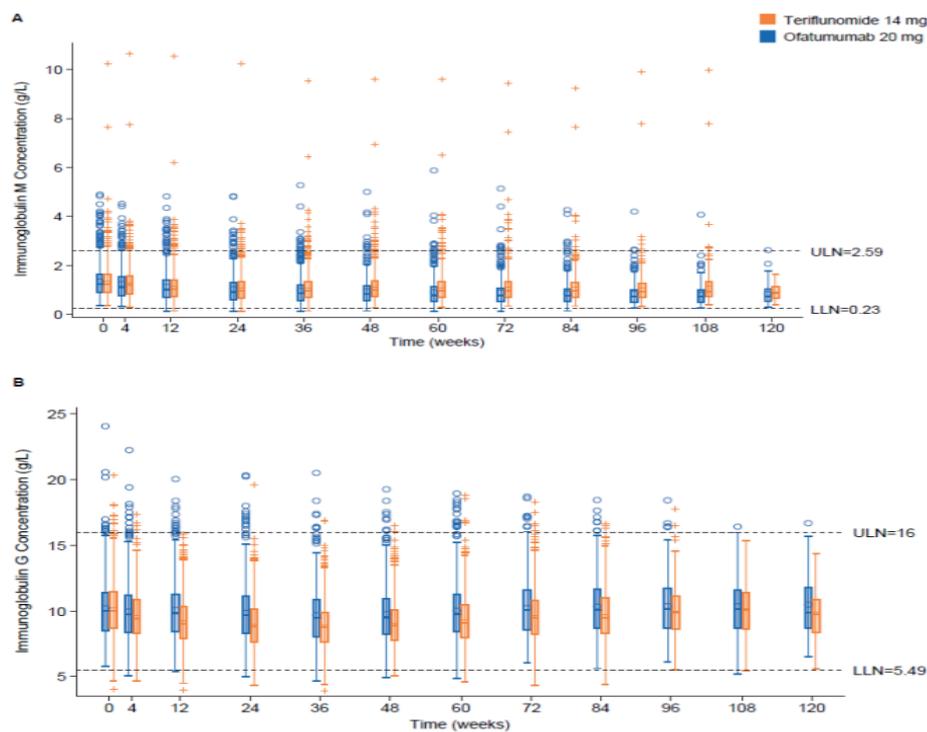


Figura 8. Evolução das concentrações médias de anticorpos IgM e IgG ao longo de 120 semanas em pacientes tratados com ofatumumabe 20 mg (azul) ou teriflunomida 14 mg (laranja). As caixas correspondem à amplitude interquartil, os traços às medianas, a parte inferior ao 25º percentil e a parte superior ao 75º percentil. Os traços verticais (whiskers) representam a variabilidade fora dos quartis inferior e superior. As médias são identificadas por círculos azuis e cruzeiros laranjas. Os traços pontilhados horizontais são os limites inferior e superior de normalidade. **Fonte:** Harsen et al., 2020²³.

6.3 Risco de viés dos estudos e certeza geral das evidências

Os estudos do grupo de Hauser e colaboradores (2020)²³ estão associados a um baixo risco de viés segundo ferramenta Cochrane (**Figura 9**), são estudos com tempos de seguimento adequados para a avaliação dos desfechos aqui descritos e com número grande de participantes. Somente no campo “outros vieses”, considerou-se risco incerto devido ao patrocínio da indústria farmacêutica.

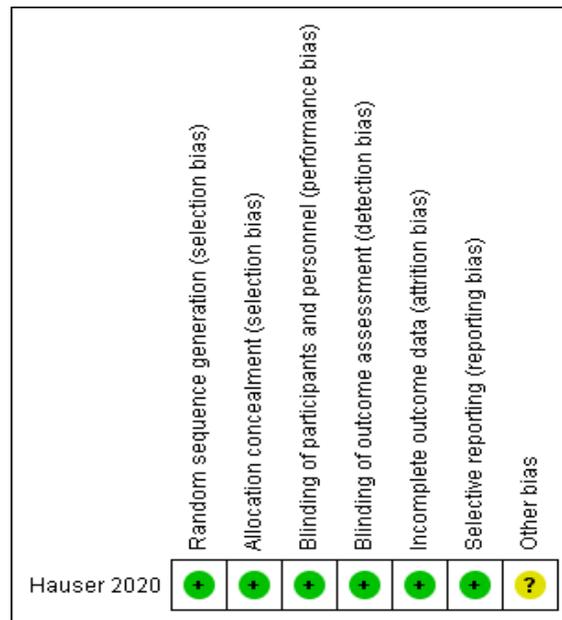


Figura 9. Resultado da avaliação do risco de viés pela ferramenta Cochrane para o estudo de Hauser et al., 2020²³.

Em relação às metanálises em rede, a qualidade metodológica desses estudos foi avaliada segundo ferramenta publicada pelo NICE (**ver anexo 3**). Atribuiu-se qualidade metodológica moderada para a metanálise de Samjoo *et al.*, 2020²⁴ porque alguns aspectos relacionados à heterogeneidade estatística associada às medidas de efeito (não apresenta as medidas de heterogeneidade e não discute esse aspecto) e sobre a consistência da rede (não apresenta método para detecção de inconsistência e não discute esse aspecto) não ficaram claros. Para a metanálise de Liu *et al.*, 2021²⁸ atribuiu-se também qualidade moderada porque os autores não discutem de forma clara os aspectos relacionados à similaridade dos estudos incluídos na metanálise em relação às características dos pacientes na linha de base, delineamento e desfechos.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço é positivo, ofatumumabe é um medicamento de alta eficácia para o tratamento de esclerose múltipla recorrente (EMR), em especial para remitente recorrente (>94% dos pacientes avaliados). Os tratamentos com ofatumumabe são mais eficazes que com teriflunomida quando se avaliam desfechos importantes no contexto da EMR, como a taxa de surto anualizada e do tempo relativo até a desabilidade. Também foi mais eficaz na diminuição da

velocidade de detecção de lesões captantes de gadolínio e de lesões em T2. Em relação aos biomarcadores de dano tecidual diminuiu a concentração de neurofilamento de cadeia leve no soro. Os eventos adversos foram mais frequentes no grupo tratado com teriflunomida que apresentou maior chance de aumento de enzimas hepáticas; diminuição na contagem de células brancas; hiperlipidemia; prurido; eczema; hipertensão; neutropenia e desordens gastrointestinais. É possível que essa eficácia se estenda aos outros medicamentos para esclerose EMR.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

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 incapacidadeda 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.

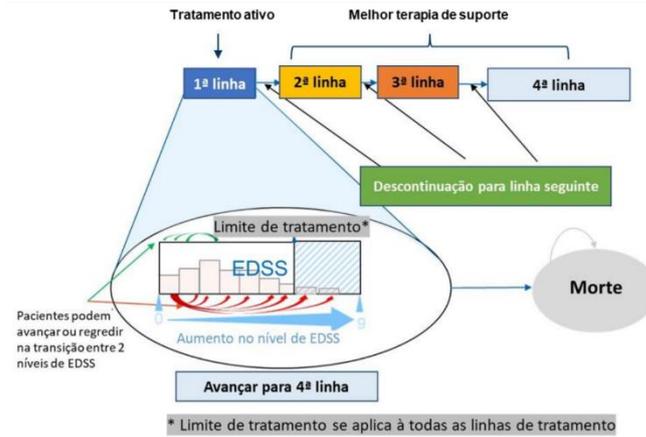


Figura 10. Estrutura e estados de saúde do modelo submetido pelo demandante. **Fonte:** dossiê do demandante.

Durante a simulação os indivíduos puderam estar em tratamento com drogas modificadoras do curso da doença de primeira linha com já citadas, inclusive ofatumumabe, ou em melhor terapia de suporte (sem tratamento com medicamentos). A descontinuação dos tratamentos de primeira linha pode ocorrer em duas situações: por atingir o limite de EDSS ($\geq 7,0$) ou por intolerância, eventos adversos ou falha terapêutica, ou quando caracterizada a progressão/piora clínica.

As probabilidades de descontinuação para cada tratamento foram extraídas da metanálise de Samjoo *et al.*, 2020²⁴. Foram utilizadas as medidas de efeito relativas extraídas desse estudo (**Figura 11**).

Tratamentos	Probabilidade de descontinuação	Desvio padrão
Ofatumumabe	10,64%	0,76%
Teriflunomida	13,93%	1,68%
Acetato de glatirâmer	11,63%	3,07%
Fumarato de dimetila	12,54%	2,45%
Betainterferona 1a (30 mcg)	14,11%	2,54%
Betainterferona 1a (22 mcg)	19,80%	3,62%
Betainterferona 1a (44 mcg)	18,50%	2,41%
Betainterferona 1b (300 mcg)	10,54%	2,79%

Figura 11. Taxas de descontinuação relacionadas aos diferentes tratamentos para esclerose múltipla. **Fonte:** dossiê do demandante.

Entretanto, no estudo do grupo de Samjoo os riscos de descontinuação por todas as causas durante o período de acompanhamento dos estudos não foram diferentes quando se compararam ofatumumabe com os outros medicamentos modificadores do curso da doença, com exceção de glatirâmer 40 mg e betainterferona 1-a SC 44 μ g (**Figura 12**). A utilização dos dados apresentados na **Figura 12** seria uma abordagem mais verossímil para representação desse parâmetro no modelo.

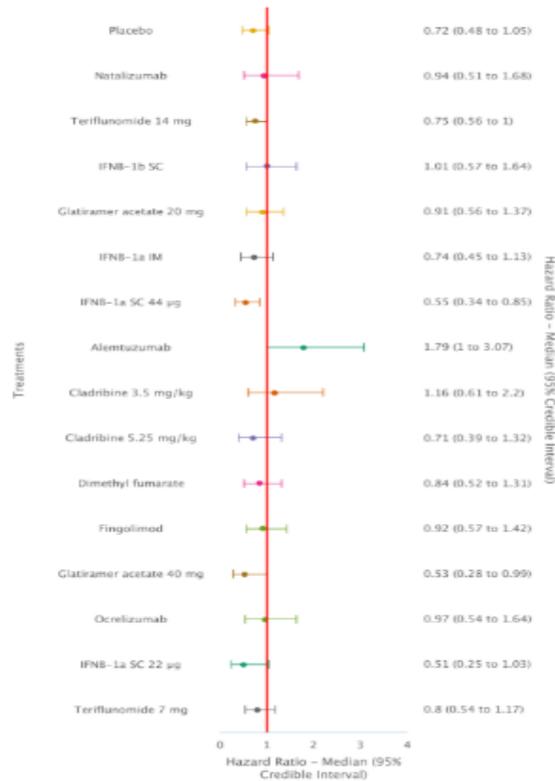


Figura 12. Risco de descontinuação por todas as causas durante o tempo de duração dos estudos. Os valores relativos de hazard ratio são plotados com os intervalos de credibilidade para cada comparação entre ofatumumabe e outros medicamentos modificadoras do curso da doença. **Fonte:** Samjoo et al., (2020)²⁴.

A fração da população que inicia em cada estado, em cada um dos diferentes níveis de EDSS, foi extraída dos estudos ASCLEPIOS I e II e está apresentada na **Figura 13**.

EDSS	Proporção de pacientes
0	2,34%
1	19,14%
2	28,07%
3	22,12%
4	17,60%
5	9,84%
6	0,90%
7	0,00%
8	0,00%
9	0,00%

Figura 13. Distribuição das frações da população que iniciam a simulação em cada um dos estados de saúde. **Fonte:** dossiê do demandante.

As probabilidades de transição entre os estados de saúde (exceto para morte) foram extraídas do estudo de Palace e colaboradores (2014)²⁹, que trabalharam com uma coorte de pacientes ingleses. A tabela de transições entre os

diferentes níveis da escala EDSS escolhida para inclusão no estudo foi aquela em que os pacientes apresentaram o primeiro quadro sintomático após os 28 anos de idade. A tabela completa está no **anexo 4**.

A probabilidade de transição para morte foi calculada partindo-se dos dados da população brasileira disponibilizados pelo IBGE em 2019 e ajustando-se as taxas com os dados extraídos do estudo de Jick e colaboradores (2014)³⁰, um estudo de coorte realizado na Inglaterra. A taxa de ajustada mortalidade foi de 1,7 para todos os estados de saúde.

Os dados de efetividade utilizados no modelo foram a progressão confirmada de incapacidade em 6 meses durante 24 meses, taxa de surto anualizada. Foi utilizada também a taxa de eventos adversos e eventos adversos graves, considerada constante durante todo o período da simulação.

O primeiro desfecho, como parâmetro que define a progressão para incapacidade no modelo, foi extraído do estudo de Samjoo e colaboradores (2020). Para inclusão no modelo foram utilizados os efeitos relativos (hazard ratio) entre placebo e os outros tratamentos inclusive ofatumumabe (**Figura 14**).

Tratamentos	Hazard Ratio vs Placebo	Desvio padrão
Ofatumumabe	0,43	0,27
Teriflunomida	0,80	0,18
Acetato de glatirâmer	0,78	0,18
Fumarato de dimetila	0,68	0,18
Betainterferona 1a (30 mcg)	0,71	0,16
Betainterferona 1a (22 mcg)	0,71	0,20
Betainterferona 1a (44 mcg)	0,77	0,25
Betainterferona 1b (300 mcg)	0,79	0,17

Figura 14. Medidas de efeito relativo entre placebo e medicamentos modificadores do curso da doença. **Fonte:** dossiê do demandante.

Para a taxa anualizada de surto também foram utilizados os dados provenientes do estudo de Samjoo de eficácia relativa em relação a placebo.

A utilização dos efeitos relativos provenientes das comparações entre ofatumumabe e outros medicamentos modificadores do curso da doença seria mais apropriada. Esses dados estão disponíveis no estudo de Samjoo *et al.*, (2020).

Um aspecto que não foi discutido pelos autores do estudo diz respeito à metodologia utilizada para extrapolação de dados de eficácia dos primeiros 24 meses para 65 anos, tempo de duração da simulação.

Foram atribuídos valores de utilidade para cada estado de saúde do modelo de acordo com o estudo de Orme e colaboradores (2007)³¹, que trabalharam, na Inglaterra, com uma amostra de indivíduos diagnosticados com esclerose

múltipla, aos quais foram distribuídos questionários baseados no instrumento EQ-5D. No Brasil já estão definidos os valores de utilidade associados às diferentes pontuações da escala EDSS, como os apresentados no estudo de Kobelt *et al.*, 2019³².

Os valores de utilidade, na esclerose múltipla, sofrem decréscimos em função dos surtos. A magnitude do decréscimo foi considerada em 0,0178 para todos os níveis de gravidade de surtos, de gravidade leve à grave. Esses valores também foram extraídos do estudo de Orme e colaboradores (2007), mas também estão disponíveis para a população brasileira no estudo de Kobelt *et al.*, 2019.

No estudo foram considerados apenas custos diretos na perspectiva do Sistema Único de Saúde-SUS. Os custos da doença por nível de EDSS e por gravidade de surto foram extraídos do estudo de Kobelt *et al.*, 2019., realizado na perspectiva do SUS (**Figura 15**).

EDSS	Custo	Desvio padrão
0	R\$ 2.473,31	R\$ 494,66
1	R\$ 3.215,29	R\$ 643,06
2	R\$ 4.946,61	R\$ 989,32
3	R\$ 5.688,60	R\$ 1.137,72
4	R\$ 5.193,94	R\$ 1.038,79
5	R\$ 4.204,62	R\$ 840,92
6	R\$ 4.946,61	R\$ 989,32
7	R\$ 5.193,94	R\$ 1.038,79
8	R\$ 4.946,61	R\$ 989,32
9	R\$ 1.978,64	R\$ 395,73
10	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Surto	Custos médicos diretos	Desvio padrão
Leve	R\$ 229,35	R\$ 45,87
Moderado	R\$ 2.025,86	R\$ 405,17
Grave	R\$ 2.866,79	R\$ 573,36

Figura 15. Custos da doença em cada estado de saúde do modelo (esquerda) e dos surtos de acordo com a gravidade (direita). Os valores foram corrigidos para a inflação. **Fonte:** dossiê do demandante.

Além disso, foram considerados os custos anuais de tratamento com medicamentos, os de administração e monitoramento para cada medicamentos e os custos de eventos adversos. Os custos de aquisição de cada medicamento são apresentados na **Figura 16**.

Tratamentos	Dose no primeiro ano	Dose nos anos subsequentes	Custo unitário	Fonte
Ofatumumabe	14,00	12,00	R\$ 2.310,00	Preço ofertado ao Ministério da Saúde (item 2.5)
Teriflunomida	365,00	365,00	R\$ 7,49	Processo MS: nº 25000.086549/2020-66 (09/12/2020)
Acetato de glatirâmer	156,00	156,00	R\$ 120,23	Processo MS: nº 25000.127929/2020-68 (17/09/2020)
Fumarato de dimetila (240 mg)*	723,00	730,00	R\$ 9,48	Processo MS: nº 25000.126259/2020-62 (18/08/2021)
Betainterferona 1a (30 mcg)	52,00	52,00	R\$ 329,11	Processo MS: nº 25000.091001/2020-38 (20/07/2020)
Betainterferona 1a (22 mcg)	156,00	156,00	R\$ 164,60	Processo MS: nº 25386001268202145 (20/08/2021)
Betainterferona 1a (44 mcg)	156,00	156,00	R\$ 185,57	Processo MS: nº 25386001268202145 (20/08/2021)
Betainterferona 1b (300 mcg)	182,50	182,50	R\$ 98,93	Processo MS: nº 25000.211288/2019-95 (17/08/2021)

Figura 16. Custos de aquisição dos medicamentos modificadores do curso da doença. **Fonte:** dossiê do demandante.

A seguir avaliam-se as principais características do estudo de custo-efetividade.

Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. Ofatumumabe foi mais eficaz que todos as drogas modificadoras do curso da doença para desfechos importantes.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Ofatumumabe X drogas modificadoras do curso da doença utilizadas em primeira linha para tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente ou secundária progressiva.	Adequado. Todos os tratamentos preconizados no PCDT da doença foram incluídos na análise.
População em estudo e Subgrupos	Adultos diagnosticados com esclerose múltipla remitente recorrente ou secundária progressiva. Histórico de doença ativa, com pelo menos um surto ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio no ano anterior ao início do estudo. Pontuação na escala EDSS entre 0 e 5,5.	Adequado. Pacientes com essas características seriam elegíveis para tratamento com drogas modificadoras do curso da doença de primeira linha.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Piora da incapacidade confirmada em 6 meses, taxa de anualizada de surto, descontinuação do tratamento por qualquer causa.	Adequado para a escolha dos desfechos. Não adequado para as medidas de efeito. As medidas de efeito relativas utilizadas foram provenientes da comparação entre drogas modificadoras do curso da doença e placebo, quando estão disponíveis as medidas relativas entre os tratamentos ativos. Não se

		discute a extrapolação das medidas de efeito para o tempo de duração da simulação.
Horizonte temporal	65 anos	Adequado. É uma doença crônica progressiva.
Taxa de desconto	5% para desfechos em saúde e custos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado. É uma doença incapacitante e progressiva.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	As utilidades foram extraídas de estudo com pacientes ingleses.	Não adequado. As utilidades provenientes da população brasileira deveriam ser utilizadas.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os custos foram extraídos de estudo brasileiro na perspectiva do SUS. Os custos dos tratamentos foram extraídos na perspectiva do SUS.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais corrigidos para inflação.	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Markov com simulação de coortes	Adequado. É uma doença crônica não transmissível, com eventos clínicos periódicos, mas não frequentes.
Pressupostos do modelo	Os participantes se distribuem entre 11 estados de saúde de acordo com a pontuação na escala DSS na linha de base. As transições entre estados de saúde foram definidas por taxas extraídas de estudo de coorte com população diagnosticada com a doença. Pacientes iniciam com medicamentos de primeira linha e após satisfazerem critérios de transição são transferidos para as melhores terapias de suporte.	Parcialmente adequado. O modelo deixa de refletir a realidade do tratamento da doença no SUS, segundo o qual os pacientes são transferidos, após uma primeira falha, para outro tratamento de primeira linha e depois para tratamento de segunda linha.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado

Os resultados da análise de custo-efetividade para o caso base são apresentados na **Figura 17**. Ofatumumabe fica como opção relacionada a um maior custo e maior efetividade em todas as comparações.

Tratamentos	Custo incremental	QALY incremental	Custo/QALY
Betainterferona 1a (44 mcg)	R\$ 56.937,56	0,93	R\$ 61.450,37
Betainterferona 1b (300 mcg)	R\$ 66.426,90	0,83	R\$ 79.916,55
Betainterferona 1a (22 mcg)	R\$ 73.104,56	0,87	R\$ 84.330,10
Acetato de glatirâmer	R\$ 68.342,35	0,83	R\$ 82.277,26
Betainterferona 1a (30 mcg)	R\$ 85.746,50	0,75	R\$ 114.140,15
Fumarato de dimetila	R\$ 129.007,90	0,66	R\$ 194.938,29
Teriflunomida	R\$ 150.534,87	0,91	R\$ 165.768,25

Figura 17. Resultados do estudo de custo-efetividade. **Fonte:** dossiê do demandante.

De acordo com a análise de sensibilidade univariada realizada os parâmetros que mais afetam a relação de custo-efetividade incremental são a eficácia dos medicamentos em relação à progressão da doença e as taxas fixas de descontinuação dos medicamentos.

7.2 Impacto orçamentário

Foi apresentada análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde e com horizonte temporal de cinco anos. Foram considerados dois cenários, o primeiro sem a incorporação de ofatumumabe e o segundo, projetado, com a incorporação de ofatumumabe em primeira linha de tratamento para esclerose múltipla recorrente.

A população elegível foi composta por pacientes diagnosticados com a doença na forma recorrente. No modelo proposto pelo demandante os pacientes foram divididos em dois grupos, aqueles que nunca fizeram uso de medicamentos modificadores do curso da doença e aqueles que utilizaram pelo menos um medicamento anteriormente, mas falharam ao tratamento (**Figura 18**).

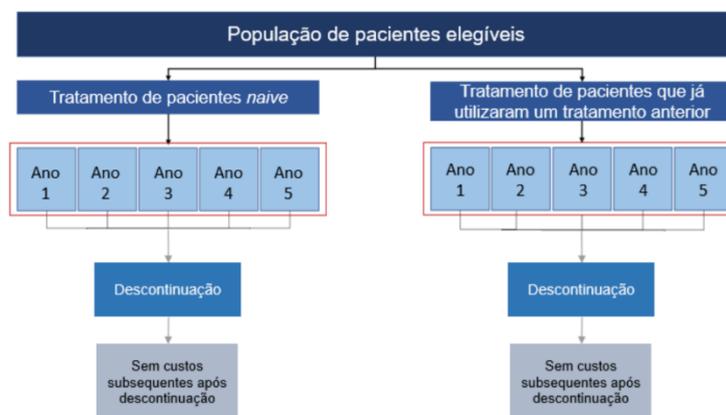


Figura 18. Modelo proposto pelo demandante. **Fonte:** dossiê do demandante.

Pela dinâmica proposta para o modelo, no cenário projetado, parcela dos elegíveis inicia, no primeiro ano, fazendo uso de ofatumumabe quando não têm histórico de tratamento prévio com drogas modificadoras do curso da doença e outra parcela, com histórico de falha a tratamentos prévios, podem entrar no modelo migrando para outro tratamento ou para ofatumumabe. Durante o curso do tempo os elegíveis que precisam descontinuar o uso dos medicamentos **não** migram para outros tratamentos e permanecem sem custos para o modelo.

O número inicial de pacientes elegíveis a receber drogas modificadoras do curso da doença de primeira linha foi estimado a partir de dados extraídos do DATASUS (SAI/SUS) para o período de 2017 a 2020. A partir desses dados calculou-se a taxa de crescimento anual composta (*Compound Annual Growth Rate, CAGR*; fórmula: $\text{valor inicial/valor final}^{1/n}$ períodos – 1) do número médio de pacientes entre 2017 e 2020, obtendo-se assim um crescimento anual de 8,68%. Do total de pacientes estimados para o ano base do modelo foram excluídos aqueles em uso de natalizumabe e fingolimode, para obter o número em uso de medicamentos de primeira linha. Sobre esse número foi aplicada a taxa de crescimento anual a cada ano para obter os quantitativos para os próximos anos do horizonte temporal.

O número de pacientes sem histórico de uso de medicamentos modificadores do curso da doença foi estimado pela subtração entre o número total de pacientes em um ano pelo número de pacientes no ano anterior. Inferiu-se que os novos entrantes seriam todos não tratados.

A distribuição dos pacientes sem histórico de tratamento prévio entre os medicamentos disponíveis para uso no SUS em primeira linha foi realizada de acordo com dados extraídos e sistematizados do DATASUS (SIA/SUS) para o ano de 2020. Adotou-se, no caso-base, uma curva de adoção da tecnologia proposta com o seguinte padrão: 10% (Ano 1), 15% (Ano 2), 20% (Ano 3), 25% (Ano 4) e 30% (Ano 5). Esses dados também foram utilizados para calcular a distribuição de pacientes com histórico de tratamento prévio entre os tratamentos.

As taxas de migração de pacientes falhos de outros medicamentos para ofatumumabe foram de 5% dos pacientes ao final do primeiro ano de tratamento, 10% ao final do segundo ano e 15% ao final do terceiro ano ou mais de tratamento. Os sem tratamento prévio migram de acordo com as seguintes proporções: 10% ao final do segundo ano de tratamento e 15% ao final do terceiro ano ou mais de tratamento.

As probabilidades de descontinuação dos tratamentos foram extraídas dos estudos ASCLEPIOS²³ para ofatumumabe e do estudo do grupo de Samjoo²⁴ para os outros tratamentos.

Os custos foram o da aquisição de ofatumumabe e comparadores (ver estudo de custo-efetividade); de administração e monitoramento dos medicamentos (ver estudo de custo-efetividade) e de eventos adversos graves (R\$174,84) e não graves (R\$10,00).

Os resultados do caso base para o número de pacientes elegíveis e impacto orçamentário incremental são apresentados nas **Figuras 19 e 20**.

População	Ano base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População EMR - SUS	18.555	20.089	21.750	23.548	25.495	27.603
População somente TMDs primeira linha	12.116	13.650	15.311	17.109	19.056	21.163
Total de pacientes com ofatumumabe	0	825	2.320	3.647	4.784	5.816
% de ofatumumabe sob população com EM no SUS	-	4%	11%	15%	19%	21%
% de ofatumumabe sob população em tratamento de primeira linha	-	6%	15%	21%	25%	27%

Figura 19. Pacientes elegíveis para receber tratamentos de primeira linha no período de cinco anos. **Fonte:** dossiê do demandante.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário com ofatumumabe	R\$228.024.402	R\$237.385.977	R\$249.542.538	R\$263.944.757	R\$280.813.448	R\$1.259.711.122
Cenário sem ofatumumabe	R\$215.163.918	R\$207.149.524	R\$202.580.480	R\$201.060.592	R\$202.277.615	R\$1.028.232.128
Incremental	R\$12.860.484	R\$30.236.453	R\$46.962.058	R\$62.884.166	R\$78.535.833	R\$231.478.994

Figura 20. Impacto orçamentário incremental estimado para a incorporação de ofatumumabe como medicamento modificador do curso da doença de primeira linha para o tratamento de esclerose múltipla recorrente no SUS. **Fonte:** dossiê do demandante.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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)*², *Scottish Medicines Consortium (SMC)*³, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*⁴, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*⁵ e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*⁶.

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 recomendado para tratamento de adultos com esclerose múltipla remitente recorrente.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, 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) em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença. A busca foi realizada em janeiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) CliniCalTrials: **Relapsing Multiple Sclerosis** | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Adult, Older Adult | Phase 3, 4
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Multiple sclerosis**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram consideradas estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram consideradas: (i) tecnologias para o tratamento de EMR em

² Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

³ Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

⁴ Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

⁵ Disponível em <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>

⁶ Disponível em <https://pharmac.govt.nz/>

alta atividade; e (ii) medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **14** tecnologias para compor o esquema terapêutico da EMR em primeira linha (**Quadro 5**).

Diroximel fumarate é um imunomodulador sem alvo específico que pertence ao grupo de pró-drogas do monometil fumarato, sendo bioequivalente ao dimetil fumarato (já disponível no SUS) (1,2). Segundo resultados de ensaio clínico fase 3, o medicamento apresentou melhor tolerabilidade gastrointestinal em relação ao dimetil fumarato (2). A tecnologia não possui registro na Anvisa para qualquer indicação (3). Está registrado no FDA para o tratamento de adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM), incluindo síndrome clinicamente isolada (SCI), EM remitente recorrente (EMRR) e EM secundária progressiva (EMSP) (4). Na EMA, a aprovação é para o tratamento de EMRR (5). O medicamento está em avaliação pela NICE para o tratamento de EMRR, sendo a previsão de publicação do parecer para maio de 2022 (6).

Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento da EMR em primeira linha.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para EMR
Diroximel fumarate	Imunomodulador sem alvo específico	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>FDA</u> 2019 <u>EMA</u> 2021
Siponimode	Agonista do receptor S1P, tipos 1 e 5	Oral	Fase 3 ^b	<u>ANVISA</u> 2021 <u>FDA</u> 2019 <u>EMA</u> 2020
Ozanimod	Agonista do receptor S1P, tipos 1 e 5	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>FDA/EMA</u> 2020
Ponesimod	Agonista do receptor S1P, tipo 1	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>FDA/EMA</u> 2021
Ublituximab	Modulador do antígeno CD20 de linfócito B	Intravenosa	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro
Rituximabe	Modulador do antígeno CD20 de linfócito B	Intravenosa	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro
Vidofludimus	Inibidor da enzima DHODH; Antagonista de IL-17	Oral	Fase 3 ^c	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro
Evobrutinib	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 3 ^b	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro

Fenebrutinib	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 3 ^c	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro
Remibrutinib	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 3 ^c	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro
Tolebrutinib	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 3 ^c	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro
Laquinimod	Agonista do receptor de aril-hidrocarboneto	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro
EK-12 (Metenkefalin + tridecactide)	Agonista do receptor ACTH; Agonista do receptor do fator de crescimento opioide	Subcutânea	Fase 3 ^c	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro
Masitinib	Antagonista de CSF-1; Antagonista do receptor FGF3; Inibidor de tirosina quinase (Fyn, Lyn, c-Kit, PDGF-R)	Oral	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/FDA/EMA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em janeiro de 2022.

Legenda: ACTH – hormônio adrenocorticotrófico Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; BTK – tirosina quinase de Bruton; DHODH – di-hidro-orotato desidrogenase; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; IL – interleucina; S1P – Esfingosina-1-fostato

^a Completo

^b Ativo, ainda não recrutando

^c Recrutando

Siponimode, ozanimod e ponesimod são agonistas do receptor esfingosina-1-fostato (S1P), mecanismo de ação similar ao do fingolimode (disponível no SUS, porém, para o tratamento de segunda linha de EMRR) (1). Siponimode é a única tecnologia, dentre as 14 identificadas, que possui registro na Anvisa, sendo a indicação para EMSP com doença ativa (3). A aprovação na EMA é a mesma da Anvisa (5). No FDA, o registro é para tratamento de adultos com formas recorrentes de EM, incluindo SCI, EMRR e EMSP (4). Em 2020, foi recomendado pelas agências NICE e CADTH para o tratamento de adultos com EMSP ativa, mediante cumprimento de acordo comercial e redução de preço, respectivamente (6,7). Ozanimod e ponesimod possuem registro para nenhuma indicação na Anvisa (3). Ozanimod está indicado no FDA para o tratamento de formas recorrentes de EM, enquanto, na EMA, a aprovação é apenas para EMRR. Em 2021, foi avaliado pela NICE e pela CADTH para o tratamento de EMRR e recebeu parecer desfavorável de ambas as agências (6,7). Ponesimod está indicado no FDA e na EMA para as formas recorrentes de EM (4,5). Está em avaliação pelo NICE, sendo a expectativa de publicação do parecer para fevereiro de 2022 (6).

As demais tecnologias identificadas não possuem registro para o tratamento EMR nas três agências avaliadas (3,4,5).

Dentre elas, ublituximabe e rituximabe são anticorpos monoclonais (mAbs) com alvo para o antígeno CD20 expresso na superfície dos linfócitos B, mecanismo de ação semelhante ao do ofatumumabe, tecnologia em avaliação neste relatório de recomendação (1). Ublituximab tem alvo para um epítipo específico do CD20, não utilizado por outros mAbs anti-CD20. Ambos os mAbs estão em fase 3 de avaliação para o tratamento de formas recorrentes da EM, sendo utilizados por via intravenosa (8).

Vidofludimus é um inibidor de enzima di-hidro-orotato desidrogenase (DHODH), mecanismo de ação similar à teriflunomida (já disponível no SUS). Além da ação inibitória sobre a DHODH, o medicamento também é um antagonista de interleucina-17 (IL-17) (1). A tecnologia encontra-se em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento de EMRR e EMSP, utilizado no ensaio clínico por via oral uma vez ao dia (8).

O restante das tecnologias possui mecanismo de ação distinto em relação às outras tecnologias disponíveis no PCDT de EM vigente. Evobrutinib, fenebrutinib, remibrutinib e tolebrutinib são inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK). Estão em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento oral de formas recorrentes de EM, sendo a previsão de término dos estudos entre os anos 2023 e 2019 (1,8). Laquinimod é um agonista do receptor de aril-hidrocarboneto, que está em desenvolvimento de fase 3 para o tratamento de EMRR, sendo utilizado no ensaio clínico por via oral duas vezes ao dia (1,8). Em 2014, o registro do medicamento foi negado pela EMA (4). 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 (1). Está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento subcutâneo (três vezes por semana) de EMRR (8). 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 (1,8). Está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento EMSP, sendo administrado no ensaio clínico por via oral em duas doses diárias (8).

Situação patentária

De acordo com a avaliação de situação patentária relacionada ao medicamento Ofatumumabe, há 2 (duas) patentes vigentes no país, a saber PI0814003-0 e BR122020026978 2 ambas com vigência prevista até 03/07/2028. Além disso, há 1 pedido de patente que se encontra em trâmite no INPI e os demais pedidos de patentes se encontram em domínio público.

10. 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 la 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 Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para consulta pública. O vídeo da reunião pode ser acessado em: [106ª Reunião da Conitec dia 09/03/2022 - Manhã](#).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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.

12. 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.

13. REFERÊNCIAS

1. Comini-Frota, E. R., Vasconcelos, C. C. F. & Mendes, M. F. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* 75, 57–65 (2017).
2. Gajofatto, A. & Benedetti, M. D. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* 3, 545 (2015).
3. Hauser, S. L.; Goodin, D. Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harisson*. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).
4. Annibaldi, V. et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev.* 26, 221–228 (2015).
5. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). *Atlas da Esclerose Múltipla*. (2013).
6. Oliveira, E. & Souza, N. Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências* 6, 114–118 (1998).
7. da Gama Pereira, A. B. C. N., Sampaio Lacativa, M. C., da Costa Pereira, F. F. C. & Papais Alvarenga, R. M. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4, 572–579 (2015).
8. Jacques, F. H. & Lublin, F. D. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 84, 963–963 (2015).
9. Costello et al. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. (2019).
10. Jacques, F. H. & Lublin, F. D. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 84, 963–963 (2015).
11. Machado et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).
12. Netter, F. H; Royden, J. (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. in In: NETTER, H. et al. *Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso -Cérebro -Parte I*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 247–272 (2014).

13. BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).
14. McDonald, W. I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121–127 (2001).
15. Polman, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann. Neurol.* 58, 840–846 (2005).
16. Polman, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 69, 292–302 (2011).
17. Thompson, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17, 162–173 (2018).
18. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1444 (1983).
19. Tabansky, I. et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol. Res.* 63, 58–69 (2015).
20. Bula do medicamento ofatumumabe.
21. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. PMID: 28935701; PMCID: PMC5833365.
23. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakarieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246. PMID: 32757523.
24. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, Stoneman D, Klotz L, Adlard N. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2020 Dec;9(18):1255-1274. doi: 10.2217/cer-2020-0122. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33090003.
25. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>. Acessado em 2012 (3 out)
26. Ma, LL., Wang, YY., Yang, ZH. *et al.* Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?. *Military Med Res* 7, 7 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8>
27. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, Stoneman D, Klotz L, Adlard N. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* 2021 Apr;10(6):495-507. doi: 10.2217/cer-2020-0267. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33620251.
28. 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.* 2021 Jun;20(6):102826. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102826. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878488.
29. PALACE, J., BREGENZER, T., TREMLETT, H., OGER, J., ZHU, F., BOGGILD, M., DUDDY, M., DOBSON, C. (2014). UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*, 4(1):e004073. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004073.

30. JICK, S. S., LI, L., FALCONE, G. J., VASSILEV, Z. P., WALLANDER, M-A. (2014). Mortality of patients with multiple sclerosis : a cohort study in UK primary care. *J Neurol*, 261(8):1508–17. doi: 10.1007/s00415-014-7370-3.
31. ORME, M., KERRIGAN, J., TYAS, D., RUSSELL, N., NIXON, R. (2007). The Effect of Disease , Functional Status , and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value Health*, 10(1):54–60. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x.
32. KOBELT, G., TEICH, V., CAVALCANTI, M., CANZONIERI, A. M. (2019). Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLOS ONE*, 14(1):e0208837. doi: 10.1371/journal.pone.0208837.
33. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-86

REFERÊNCIAS DA SEÇÃO DE MHT

1. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em janeiro de 2022. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
2. Naismith et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs*. 2020;34:185–96.
3. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
4. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em janeiro de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
6. Página Inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em janeiro de 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
7. Página Inicial do CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em janeiro de 2022. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
8. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em janeiro de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

14. ANEXOS

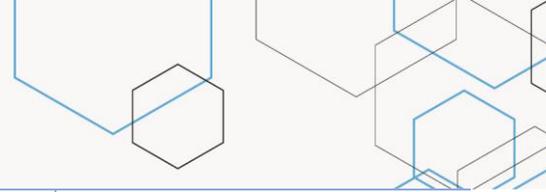
ANEXO 1 – Bases de dados consultadas e estratégias de busca

Tabela 4. Bases de dados consultadas e estratégias de busca apresentadas pelo demandante.

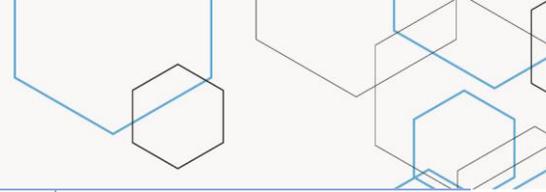
Base de dados	Estratégia de busca	Número de registros recuperados em 26/03/2021
Medline (via Pubmed)	("ofatumumab"[Supplementary Concept] OR "ofatumumab"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])	69 registros
Embase®	ofatumumab AND 'multiple sclerosis'	385 registros
Biblioteca Cochrane	ofatumumab AND multiple sclerosis	35 registros
Lilacs	multiple sclerosis and ofatumumab	0 registros

Tabela 5- Bases de dados consultadas e estratégias de busca utilizadas pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Número de registros recuperados em 23/06/2021
Pubmed (United States National Library of Medicine) (para ECR)	((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) or "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) or "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] or "Demyelinating Diseases"[Mesh] or "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"[Mesh] or Demyelinating Disease* or Demyelinating Disorder* or Multiple Sclerosis or "Sclerosis, Multiple" or "Sclerosis, Disseminated" or "Disseminated Sclerosis" or "MS (Multiple Sclerosis)" or "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" or "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" or "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" or "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" or "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" or "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" or "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" or "Acute Relapsing Multiple Sclerosis" or "Multiple Sclerosis, Remittent Progressive" or "Remittent Progressive Multiple Sclerosis" or "Progressive Relapsing Multiple Sclerosis" or "Multiple Sclerosis, Secondary Progressive" or "Secondary Progressive Multiple Sclerosis") and ("ofatumumab"[Supplementary Concept] or ofatumumab or "Kesimpta" or HuMax-CD20 or "HUMAX-CD20 2F2" or "HUMAX-CD20, 2F2" or "HUMAX-CD20-2F2" or 679818-59-8 or "GSK 1841157" or GSK1841157 or GSK-1841157) and ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	78 em 04/01/2022
Pubmed (United States National Library of Medicine) (para RS)	((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) or "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) or "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] or "Demyelinating Diseases"[Mesh] or "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"[Mesh] or Demyelinating Disease* or Demyelinating Disorder* or Multiple Sclerosis or "Sclerosis, Multiple" or "Sclerosis, Disseminated" or "Disseminated Sclerosis" or "MS (Multiple Sclerosis)" or "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" or "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" or "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" or "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" or "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" or "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" or "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" or "Acute Relapsing Multiple Sclerosis" or "Multiple Sclerosis, Remittent Progressive" or "Remittent Progressive Multiple Sclerosis" or "Progressive Relapsing Multiple Sclerosis" or "Multiple Sclerosis,	69 em 04/01/2022



	<p>Secondary Progressive" or "Secondary Progressive Multiple Sclerosis") and ("ofatumumab"[Supplementary Concept] or ofatumumab or "Kesimpta" or HuMax-CD20 or "HUMAX-CD20 2F2" or "HUMAX-CD20, 2F2" or "HUMAX-CD20-2F2" or 679818-59-8 or "GSK 1841157" or GSK1841157 or GSK-1841157) and ((meta-analysis or "literature review" or "review literature" or meta-analy*[tw] or metaanal*[tw] or (systematic* and (review* or overview*)) or meta-analysis[pt] or review[pt] or review[ti] not ("case report" or letter[pt] or "historical article"[pt]))</p>	
<p>EMBASE® (Elsevier®) (para ECR)</p>	<p>((demyelinating AND disease* OR demyelinating) AND disorder* OR 'multiple sclerosis' OR (multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)) OR 'sclerosis, multiple'/exp OR 'sclerosis, multiple' OR 'sclerosis, disseminated'/exp OR 'sclerosis, disseminated' OR 'disseminated sclerosis'/exp OR 'disseminated sclerosis' OR 'ms (multiple sclerosis)' OR 'multiple sclerosis, relapsing remitting'/exp OR 'multiple sclerosis, relapsing remitting' OR 'remitting-relapsing multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, remitting-relapsing' OR 'remitting relapsing multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, acute relapsing' OR 'acute relapsing multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, remittent progressive' OR 'remittent progressive multiple sclerosis' OR 'progressive relapsing multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, secondary progressive' OR 'secondary progressive multiple sclerosis'/exp OR 'secondary progressive multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis'/exp OR 'demyelinating disease'/exp) AND ('kesimpta'/exp OR 'kesimpta' OR 'humax cd20'/exp OR 'humax cd20' OR 'humax-cd20 2f2' OR 'humax-cd20, 2f2' OR 'humax-cd20-2f2' OR '679818 59 8' OR 'gsk1841157'/exp OR gsk1841157 OR 'gsk 1841157'/exp OR 'gsk 1841157' OR 'ofatumumab'/exp) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)</p>	<p>190 em 04/01/2022</p>
<p>EMBASE® (Elsevier®) (para RS)</p>	<p>((('meta analysis'/exp OR (meta AND (analy* OR metaanalys*)) OR (systematic AND (review* OR overview*)) OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:pt)) NOT (comment OR letter OR editorial) NOT animal NOT (animal AND human)) AND (((demyelinating AND disease* OR demyelinating) AND disorder* OR 'multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis' OR (multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)) OR 'sclerosis, multiple'/exp OR 'sclerosis, multiple' OR 'sclerosis, disseminated'/exp OR 'sclerosis, disseminated' OR 'disseminated sclerosis'/exp OR 'disseminated sclerosis' OR 'ms (multiple sclerosis)' OR 'multiple sclerosis, relapsing remitting'/exp OR 'multiple sclerosis, relapsing remitting' OR 'remitting-relapsing multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, remitting-relapsing' OR 'remitting relapsing multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, acute relapsing' OR 'acute relapsing multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, remittent progressive' OR 'remittent progressive multiple sclerosis' OR 'progressive relapsing multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, secondary progressive' OR 'secondary progressive multiple sclerosis'/exp OR 'secondary progressive multiple sclerosis' OR ('multiple sclerosis'/exp OR 'demyelinating disease'/exp)) AND (('kesimpta'/exp OR 'kesimpta' OR 'humax cd20'/exp OR 'humax cd20' OR 'humax-cd20 2f2' OR 'humax-cd20, 2f2' OR 'humax-cd20-2f2' OR '679818 59 8' OR 'gsk1841157'/exp OR gsk1841157 OR 'gsk 1841157'/exp OR 'gsk 1841157') OR 'ofatumumab'/exp))</p>	<p>35 em 04/01/2022</p>
<p>CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)</p>	<p>ofatumumab and multiple sclerosis em título, resumo e palavras-chave</p>	<p>51 em 04/01/2022</p>



Biblioteca Cochrane	ofatumumab em título, resumo e palavras-chave	1 em 04/01/2022
ClicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine)	ofatumumab Multiple Sclerosis	27 em 04/01/2022
LILACS	ofatumumab	0 em 04/01/2022.
WHO registry	ofatumumab	43 em 04/01/2022. Filtro:ECR FASE 3

ANEXO 2 – Descrição detalhada dos estudos incluídos no parecer

Estudo	População	Braços (intervenções)	Desfechos	Resultados
<p>Hauser <i>et al.</i>, 2020. Estudos clínicos multicêntricos controlados randomizados duplos-cego e com dupla-simulação. 37 países²³.</p>	<p>Características dos participantes incluídos nos estudos na linha de base (grupo intervenção e grupo controle):</p> <p>ASCLEPIOS I:</p> <p>Adultos de ambos os sexos com faixa de idades entre 37,8 ±9,0 e 38,9 ±8,8 anos.</p> <p>Tipo de esclero múltipla (n (%)): Remitente-recorrente em atividade: 434 (93,9%) a 438 (94,2%) Secundária progressiva em atividade: 27 (5,8%) a 28 (6,1%)</p> <p>Tempo desde os sintomas: 8,18 ±7,2 a 8,3 ±6,8 anos Tempo desde o diagnóstico: 8,18 ±7,2 a 8,3 ±6,8 anos</p> <p>Uso prévio de medicamentos modificadores do curso da doença (n (%)): Nunca fez uso: 182,0 (39,9%) a 191,0 (41,1%)</p> <p>Número de relapsos nos últimos 12 meses: 1,2 ±0,6 a 1,3 ±0,7 Número de relapsos no período dos 12 aos 24 meses anteriores: 0,9 ±0,5 a 0,9 ±1,2</p>	<p>Braço intervenção: receberam ofatumumabe por via subcutânea em doses de 20 mg/dia nos dias 1, 7 e 14 e depois doses de 20 mg/dia por via subcutânea a cada 4 semanas por até 30 meses (n=946). Receberam placebo diariamente por via oral.</p> <p>Braço controle: receberam teriflunomida por via oral em dose de 14 mg/dia por até 30 meses (n=936). Receberam placebo por via subcutânea de acordo com a posologia descrita para ofatumumabe.</p>	<p>Desfecho primário (dados para cada estudo): taxa anualizada de surtos</p> <p>Desfechos secundários (dados de ambos os estudos metanalisados):</p> <p>Piora da incapacidade confirmada após 3 meses</p> <p>Piora da incapacidade confirmada após 6 meses</p> <p>Melhora da incapacidade confirmada após 6 meses</p> <p>Desfechos secundários (imagem por ressonância magnética - IRM):</p> <p>Número de lesões captantes de gadolínio</p> <p>Número de lesões novas ou aumentadas em T2 por ano</p> <p>Taxa anual de perda de volume cerebral</p> <p>Desfechos secundários (biomarcadores):</p> <p>Dosagem de neurofilamento de cadeia leve por imunoensaio após o 3° mês e até o fim do estudo.</p>	<p>Taxas anualizadas de surtos ajustadas (média – IC 95%):</p> <p>ASCLEPIOS I: Grupo intervenção: 0,11 (0,09-0,14) Grupo controle: 0,22 (0,18-0,26) Diferença: -0,11 (-0,16 a -0,06); p<0,001 Razão de taxas (RR) 0,49 (0,37-0,65); p<0,001</p> <p>ASCLEPIOS II: Grupo intervenção: 0,10 (0,08-0,13) Grupo controle: 0,25 (0,21-0,30) Diferença: -0,15 (-0,20 a -0,09); p<0,001 Razão de taxas (RR) 0,42 (0,31-0,56) p<0,001</p> <p>Piora da incapacidade confirmada após 3 meses: HR 0,66 (0,50-0,86); p=0,002</p> <p>Piora da incapacidade confirmada após 6 meses: HR 0,68 (0,50-0,92); p=0,01</p> <p>Melhora da incapacidade confirmada após 6 meses: HR 1,35 (0,95-1,92); p=0,09</p>

	<p>Pontuação na escala EDSS: 2,9 ±1,3 para ambos os braços.</p> <p>ASCLEPIOS II:</p> <p>Adultos de ambos os sexos com faixa de idades entre 83,0 ±9,3 e 38,2 ±9,5 anos</p> <p>Tipo de esclero múltipla (n (%)): Remitente-recorrente: 450,0 (94,9%) a 452,0 (94,0%) Secundária progressiva: 24,0 (5,1%) a 29,0 (6,0%)</p> <p>Tempo desde os sintomas: 8,1 ±7,3 a 8,2 ±7,4 anos. Tempo desde o diagnóstico: 5,4 ±6,0 a 5,5 ±6,3 anos</p> <p>Uso prévio de medicamentos modificadores do curso da doença (n (%)): Nunca fez uso: 181,0 (38,2) a 195,0 (40,5)</p> <p>Número de relapsos nos últimos 12 meses: 1,3 ±0,7 para ambos os braços Número de relapsos no período dos 12 aos 24 meses anteriores: 0,7 ±0,9 a 0,8 ±1,0</p> <p>Pontuação na escala EDSS: 2,8 ±1,3 a 2,9 ±1,3</p> <p>Crítérios de inclusão: diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios modificados de McDonald de</p>		<p>Eventos adversos: foram captados a cada visita e avaliados de acordo com os critérios: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i>.</p>	<p>Número de lesões captantes de gadolínio: ASCLEPIOS I: Grupo intervenção: 0,01 (0,01-0,02) Grupo controle: 0,45 (0,36-0,58) Razão de taxas (RR) 0,03 (0,01-0,05); p<0,001</p> <p>ASCLEPIOS II: Grupo intervenção: 0,03 (0,02-0,05) Grupo controle: 0,51 (0,40-0,66) Razão de taxas (RR) 0,06 (0,04-0,10); p<0,001</p> <p>Número de lesões novas ou aumentadas em T2 por ano: ASCLEPIOS I: Grupo intervenção: 0,72 (0,61-0,85) Grupo controle: 4,00 (3,47-4,61) Razão de taxas (RR) 0,18 (0,15-0,22); p<0,001</p> <p>ASCLEPIOS II: Grupo intervenção: 0,64 (0,55-0,75) Grupo controle: 4,15 (3,64-4,74) Razão de taxas (RR) 0,15 (0,13-0,19); p<0,001</p> <p>Taxa anual de perda de volume cerebral ASCLEPIOS I: Grupo intervenção: -0,28 (-0,34 a -0,22) Grupo controle: -0,35 (-0,41 a -0,29) Diferença (ponto percentual): 0,07 (-0,02 a 0,15); p=0,12</p>
--	---	--	---	--

	<p>2010¹⁴ com doença remitente-recorrente em curso ou secundária progressiva em curso com atividade da doença (de acordo com os critérios de Lublin <i>et al.</i>³³). Pontuação na escala EDSS entre 0 e 5,5. Pelo menos um relapso no ano anterior à seleção para participação no estudo ou pelo menos 2 relapsos nos dois anos anteriores ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio na ressonância magnética no ano anterior ao início da randomização. Condição neurológica estável por pelo menos 1 mês antes da randomização.</p> <p>Critérios de exclusão: diagnóstico de esclero múltipla progressiva primária ou secundária sem atividade da doença. Duração de doença de mais de 10 anos com uma pontuação na escala EDSS de 2,0 ou menos.</p>			<p>ASCLEPIOS II: Grupo intervenção: -0,29 (-0,35 a -0,23) Grupo controle: -0,35 (-0,42 a -0,29) Diferença (ponto percentual): 0,07 (-0,02 a 0,15); p=0,13</p> <p>Dosagem de neurofilamento de cadeia leve por imunoensaio após o 3° mês e até o fim do estudo:</p> <p>Concentração no soro em 3 meses: ASCLEPIOS I: Grupo intervenção: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 8,8 (8,5 a 9,1) Grupo controle: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 9,4 (9,1 a 9,8); p=0,01</p> <p>ASCLEPIOS II: Grupo intervenção: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 8,9 (8,6 a 9,2) Grupo controle: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 10,0 (9,7 a 10,4); p<0,001</p> <p>Concentração no soro em 12 meses: ASCLEPIOS I: Grupo intervenção: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 7,0 (6,7 a 7,3) Grupo controle: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 9,6 (9,2 a 10,1); p<0,001</p> <p>ASCLEPIOS II: Grupo intervenção: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 7,1 (6,8 a 7,4) Grupo controle: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 9,5 (9,1 a 10,0); p<0,001</p>
--	--	--	--	---



				<p>Concentração no soro em 24 meses:</p> <p>ASCLEPIOS I: Grupo intervenção: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 6,9 (6,6 a 7,2) Grupo controle: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 9,0 (8,6 a 9,5); p<0,001</p> <p>ASCLEPIOS II: Grupo intervenção: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 6,8 (6,5 a 7,1) Grupo controle: média geométrica (IC 95%) (pg/mL): 9,0 (8,6 a 9,4); p<0,001</p> <p>Eventos adversos:</p> <p>Qualquer evento adverso:</p> <p>ASCLEPIOS I: Grupo intervenção (n (%)): 382 (82,2) Grupo controle (n (%)): 380 (82,3)</p> <p>ASCLEPIOS II: Grupo intervenção (n (%)): 409 (85,0) Grupo controle (n (%)): 408 (86,1)</p> <p>Eventos adversos sérios:</p> <p>ASCLEPIOS I: Grupo intervenção (n (%)): 48 (10,3) Grupo controle (n (%)): 38 (8,2)</p> <p>ASCLEPIOS II: Grupo intervenção (n (%)): 38 (7,9) Grupo controle (n (%)): 36 (7,6)</p>
--	--	--	--	---

				<p>Número de participantes com pelo menos um evento adverso: Grupo intervenção (n (%)): 791 (83,6) Grupo controle (n (%)): 788 (84,2) OR (0,74 a 1,24).</p>
<p>Samjoo <i>et al.</i>, 2020. Revisão sistemática com metanálise em rede. Canada, Alemanha²⁴.</p>	<p>Características dos pacientes nos estudos: ASCLEPIOS I e II: adultos com idades entre 18 e 55 anos com esclerose múltipla recorrente (critérios de McDonald – 2010). Pontuação na escala EDSS na linha de base variando entre 0 e 5,5. Neurologicamente estável no mês que precedeu o início do estudo. Duração da doença de menos de 10 anos em pacientes com pontuação</p>	<p>Comparador: placebo ou drogas modificadoras do curso da doença.</p> <p>Tratamentos: alemtuzumabe (12 mg); cladribina (3,5 mg/kg ou 5,25 mg/kg); dimetil fumarato (240 mg 2X ao dia); fingolimode (0,5 mg); glatirâmer (20 mg 1X ao dia ou 40 mg 3X por semana); interferon beta-1a IM (30 µg); interferon beta-1a SC (22 µg 3X por semana ou 44 µg 3X por semana); interferon beta-1b (250</p>	<ol style="list-style-type: none"> Taxa anualizada de surtos Progressão da incapacidade confirmada após 3 meses Progressão da incapacidade confirmada após 6 meses 	<p>Taxa anualizada de surtos (17 tratamentos):</p> <p>Ofatumumabe administrado por via subcutânea na dose de 20 mg uma vez a cada 4 semanas foi superior aos seguintes tratamentos (com significância estatística):</p> <ul style="list-style-type: none"> dimetil fumarato por via oral 240 mg 2X ao dia,

	<p>no EDSS ≤ 2. Pelo menos 1 relapso no ano anterior ou dois relapsos nos dois anos anteriores ao início do estudo. Pelo menos uma lesão captante de gadolínio no ano anterior ao início do estudo.</p> <p>VARIAÇÕES NOS OUTROS ESTUDOS:</p> <p>A faixa de idade em alguns estudos varia de 18 a 65.</p> <p>Na maioria dos estudos os pacientes adultos foram diagnosticados com esclerose múltipla recorrente-remitente.</p> <p>Em alguns estudos o último relapso deveria ter acontecido nos últimos 30 ou 50 dias anteriores ao início do estudo.</p> <p>Em alguns estudos a pontuação na escala DSS na linha de base deveria ser entre 0 e 6 ou 0 a 3 ou 1 a 3,5.</p> <p>Em alguns estudos a duração da doença deveria ser menor que 5 anos.</p>	<p>μg); natalizumabe (300 mg); ocrelizumabe (600 mg); ofatumumabe (20 mg); peginterferon beta-1a (125 μg uma vez a cada 2 semanas); teriflunomida (7 mg ou 14 mg).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • fingolimode por via oral 0,5 mg 1X ao dia, • glatirâmer SC 20 mg uma vez ao dia, • glatirâmer SC 40 mg 3X por semana, • IFN-β-1a IM 30 μg 1X por semana, • IFN-β-1a SC 22 μg 3X por semana, • IFN-β-1a SC 44 μg 3X por semana, • IFN-β-1b SC 250 μg a cada dois dias, • placebo, • teriflunomida PO 7 mg uma vez ao dia, • teriflunomida PO 14 mg uma vez ao dia. <p>Ofatumumabe administrado por via subcutânea na dose de 20 mg uma vez a cada 4 semanas foi superior aos seguintes tratamentos (sem significância estatística):</p> <ul style="list-style-type: none"> • cladribina PO 3,5 mg/kg, • cladribina PO 5,25 mg/kg, • natalizumabe IV 300 mg uma vez a cada 4 semanas, • ocrelizumabe IV 600 mg a cada 24 semanas.
--	---	--	---



			<p>Ofatumumabe administrado por via subcutânea na dose de 20 mg uma vez a cada 4 semanas foi inferior a alemtuzumabe IV 12 mg (sem significância estatística).</p> <p>Progressão da incapacidade confirmada após 3 meses (16 tratamentos):</p> <p>Ofatumumabe administrado por via subcutânea na dose de 20 mg uma vez a cada 4 semanas foi superior aos seguintes tratamentos (com significância estatística):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fingolimode PO 0,5 mg uma vez por dia, • glatirâmer SC 20 mg uma vez ao dia, • IFN-β-1a IM 30 µg uma vez por semana, • IFN-β-1b SC 250 µg uma vez a cada dois dias, • placebo, • teriflunomida PO 7 mg uma vez ao dia, • teriflunomida PO 14 mg uma vez ao dia. <p>Ofatumumabe administrado por via subcutânea na dose de 20 mg uma vez a cada 4 semanas foi superior</p>
--	--	--	---

			<p>aos seguintes tratamentos (sem significância estatística):</p> <ul style="list-style-type: none">• cladribina PO 3,5 mg/kg,• cladribina PO 5,25 mg/kg,• dimetil fumarato PO 240 mg 2X ao dia,• IFN-β-1a SC 22 µg 3X por semana,• IFN-β-1a SC 44 µg 3X por semana• natalizumabe IV 300 mg 1X a cada 4 semanas. <p>Ofatumumabe administrado por via subcutânea na dose de 20 mg uma vez a cada 4 semanas foi inferior a alemtuzumabe IV 12 mg e ocrelizumabe IV 600 mg 1X a cada 24 semanas (sem significância estatística).</p> <p>Progressão da incapacidade confirmada após 6 meses (14 tratamentos):</p> <p>Ofatumumabe administrado por via subcutânea na dose de 20 mg uma vez a cada 4 semanas foi superior aos seguintes tratamentos (com significância estatística):</p> <ul style="list-style-type: none">• placebo,
--	--	--	---



			<ul style="list-style-type: none">• teriflunomida PO 7 mg uma vez ao dia,• teriflunomida PO 14 mg uma vez ao dia. <p>Ofatumumabe administrado por via subcutânea na dose de 20 mg uma vez a cada 4 semanas foi superior aos seguintes tratamentos (sem significância estatística):</p> <ul style="list-style-type: none">• cladribina PO 3,5 mg/kg,• cladribina PO 5,25 mg/kg,• dimetil fumarato PO 240 mg 2X ao dia,• fingolimode PO 0,5 mg 1X por dia,• glatirâmer SC 20 mg uma vez ao dia,• IFN-β-1a SC 30 μg 1X por semana,• IFN-β-1a SC 44 μg 3X por semana <p>Ofatumumabe administrado por via subcutânea na dose de 20 mg uma vez a cada 4 semanas foi inferior a alemtuzumabe IV 12 mg, natalizumabe IV 300 mg 1X a cada 4 semanas e ocrelizumabe IV 600 mg 1X a cada 24 semanas (sem significância estatística).</p>
--	--	--	---

<p>Liu <i>et al.</i>, 2021. Revisão sistemática e metanálise em rede. China²⁸.</p>	<p>Adultos diagnosticados com esclerose múltipla recorrente-remitente e acompanhados por pelo menos 24 meses.</p>	<p>Comparador: placebo ou drogas modificadoras do curso da doença.</p> <p>Tratamentos: placebo; alemtuzumabe 12 mg; cladribina 3,5 mg/kg ou 5,25 mg/kg; dimetil fumarato 240 mg 2X ao dia; dimetil fumarato 240 mg 3X ao dia; fingolimode 0,5 mg ou 1,25 mg; glatirâmer 20 mg; interferon beta-1a 30 µg; interferon beta-1a 22 µg; interferon beta-1a 44 µg; interferon beta-1b 50 µg; interferon beta-1b 250 µg; interferon beta-1b 500 µg; natalizumabe 300 mg; interferon beta-1a 30 µg + natalizumabe 300 mg; ocrelizumabe 600 mg; ofatumumabe 20 mg; teriflunomida 7 mg ou 14 mg, laquinimod 0,6 mg; ozanimode 0,5 ou 1 mg.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Taxa anualizada de surtos; 2. Progressão da incapacidade confirmada após 3 meses; 3. Descontinuação devido a eventos adversos; 4. Número de lesões captantes de gadolínio; 5. Número de lesões novas ou aumentadas em T2. 	<p>Taxa anualizada de surtos (23 tratamentos):</p> <p>Ofatumumabe foi superior a placebo e a maioria dos DMT, exceto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumabe 12 mg (HR 1,09 (0,76-1,55)); sem dif. estat. • Cladribina 3,5 mg/kg (HR 1,39 (0,95-2,02)); sem dif. estat. • Ocrelizumabe 600 mg (HR 1,24 (0,85-1,8)); sem dif. estat. • Natalizumabe 300 mg (HR 1,03 (0,74-1,45)); sem dif. estat. • Interferon beta-1a 30 µg + natalizumabe 300 mg (HR 1,11 (0,79-1,6)); sem dif. estat. <p>Progressão da incapacidade confirmada após 3 meses (21 tratamentos):</p> <p>Os seguintes tratamentos foram superiores a placebo na diminuição do risco de progressão em 3 meses (HR – IC 95%) (as maiores reduções estão em negrito):</p> <ul style="list-style-type: none"> • cladribina 3,5 mg/kg; • dimetil fumarato 240 mg 2X ao dia; • dimetil fumarato 240 mg 3X ao dia; • fingolimode 0,5 mg; • fingolimode 1,25 mg; • interferon beta-1a 30 µg; • interferon beta-1a 44 µg; • natalizumabe 300 mg;
---	---	--	--	---

			<ul style="list-style-type: none">• interferon beta-1a 30 µg + natalizumabe 300 mg;• ocrelizumabe 600 mg HR 0,46 (0,29-0,71). Maior redução de risco;• ofatumumabe 20 mg 0,5 (0,32-0,78). Maior redução de risco;• laquinimod 0,6 mg. <p>Descontinuação devido a eventos adversos (23 tratamentos):</p> <p>Nenhum dos tratamentos foi diferente de placebo.</p> <p>Número de lesões captantes de gadolínio e número de lesões novas ou aumentadas em T2 (17 tratamentos):</p> <p>Todo os tratamentos foram superiores a placebo.</p>
--	--	--	---

ANEXO 3 – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas – *The Decision Support Unit (DSU) Network Meta-Analysis (NMA) Methodology Checklist (NICE)*

A. DEFINIÇÃO DO PROBLEMA	Samjoo <i>et al.</i> , 2020 ²⁴	Liu <i>et al.</i> , 2021 ²⁸
A1. População alvo		
A1.1. A população alvo foi definida de forma clara?	SIM	SIM
A2. Comparadores		
A2.1. Conjunto de comparadores: todos os tratamentos apropriados foram identificados?	SIM	SIM
A2.2. Comparadores incluídos na metanálise: há algum tratamento adicional incluído na metanálise que não foi identificado previamente no conjunto de comparadores?	NÃO	NÃO
A3. Critérios de inclusão/exclusão de estudos		
A3.1. As estratégias de busca são adequadas e foram apresentadas de forma apropriada?	SIM	SIM
A3.2. Incluíram-se todos os estudos em que foram avaliados pelo menos dois dos comparadores incluídos na metanálise?	NÃO. QUATRO FORAM EXCLUÍDOS COM JUSTIFICATIVAS. O IMPACTO FOI EXPLORADO EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.	NÃO. SETE FORAM EXCLUÍDOS COM JUSTIFICATIVAS. O IMPACTO FOI EXPLORADO EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE. NÃO SE DETECTOU IMPACTO DA EXCLUSÃO DESSES ESTUDOS NOS RESULTADOS.

A3.3. Incluíram-se todos os estudos em que se avaliaram desfechos relevantes?	SIM	NÃO. ALGUNS ESTUDOS FORAM EXCLUÍDOS POR NÃO RELATAREM DESFECHOS RELEVANTES.
A3.4. Algum estudo adicional foi incluído?	SIM. UMA METANÁLISE. PARA O DESFECHO CDP. OS ESTUDOS EM QUE SE AVALIOU ALEMTUZUMABE NÃO PUBLICARAM O RESULTADO, QUE FOI ENTÃO EXTRAÍDO DA METANÁLISE.	NÃO
A4. Especificações do tratamento		
A4.1. Todas as opções de tratamento foram mantidas nas doses originais? ou houve junções de doses diferentes?	SIM. MANTIDAS EM SUAS DOSES ORIGINAIS	SIM. MANTIDAS EM SUAS DOSES ORIGINAIS
A4.2. Foram utilizados pressupostos adicionais na modelagem do estudo?	NÃO	NÃO
A5. Desfechos nos estudos e as escalas em que são medidos na metanálise.	TAXA ANUALIZADA DE SURTOS (RATE RATIO – Icr 95%); PROGRESSÃO DA INCAPACIDADECONFIRMADA (CDP) APÓS 3 OU 6 MESES (HAZARD RATIO – Icr 95%) Foram utilizados dois critérios para definição de CPD: Um critério pré-definido (estudo ASCLEPIOS) – aumento de pelo menos 0,5 pontos na pontuação da escala EDSS a partir de uma pontuação na linha de base $\geq 5,5$; um aumento de pelo menos um ponto a partir de pontuação na linha de base entre 1 e 5	TAXA ANUALIZADA DE SURTOS (HAZARD RATIO); PROGRESSÃO DA INCAPACIDADECONFIRMADA (CDP) APÓS 3 MESES (HAZARD RATIO) DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS (HAZARD RATIO) NÚMERO DE LESÕES CAPTANTES DE GADOLÍNIO (DIF.MÉDIAS) NÚMERO DE LESÕES NOVAS OU AUMENTADAS EM T2 (DIF.MÉDIAS).

ou um aumento de pelo menos 1,5 pontos a partir de uma pontuação na linha de base de 0. O EDSS na linha de base foi definido como o valor da última análise antes da primeira dose dos medicamentos. A progressão da incapacidade deveria ser sustentada por ≥ 90 dias para CDP-3 e ≥ 166 dias para CDP-6. A progressão foi confirmada em uma visita agendada, na ausência de relapso (confirmado ou não confirmado), se, durante o intervalo de tempo necessário, todas as avaliações passadas detectaram progressão de acordo com os critérios pré-especificados.

Dois – critérios alinhados com o estudo OPERA: aumento de pelo menos 0,5 pontos na pontuação da escala a partir de uma pontuação na linha de base $\geq 5,5$; um aumento de pelo menos um ponto a partir de pontuação na linha de base entre 0 e 5,5. A pontuação na escala EDSS na linha de base foi definida como a média das pontuações obtidas pelas visitas dos pacientes na fase de seleção e na linha de base. A progressão da incapacidade seria que ser sustentada por ≥ 84 dias para CDP-3 e ≥ 161 dias para CDP-6. Progressão deveria ser confirmada em uma visita agendada. As pontuações na escala EDSS entre o início da progressão e a confirmação da progressão deveriam

	ser pelo menos tão altos quanto a variação mínima necessária para que se confirme a progressão.	
A5.1. Quando há desfechos alternativos disponíveis, a escolha dos desfechos para realização da metanálise foi justificada?	SIM	SIM
A5.2. Os pressupostos utilizados para a escolha das medidas de associação utilizadas na metanálise em rede foram apresentados?	SIM	SIM
A6. Participantes nos estudos: pacientes nos estudos fora da população alvo		
A6.1. Em algum estudo incluído há pacientes fora das características da população alvo? Se sim, foi adequadamente justificado?	ALGUMA HETEROGENEIDADE CLÍNICA FOI DETECTADA.	NÃO FICA CLARO
A6.2. Quais os pressupostos utilizados pelos autores para minimizar o impacto da falta de similaridade, caso esteja presente?	OS AUTORES RELATAM UMA POSSÍVEL FALTA DE SIMILARIDADE DEVIDO A DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NOS DIFERENTES ESTUDOS. OS AUTORES ABORDARAM ESSE PROBLEMA PELA ANÁLISE DAS TAXAS DE RELAPSO NOS BRAÇOS PLACEBOS DOS ESTUDOS.	NÃO FICA CLARO
A6.3. Algum ajuste foi feito para diminuir essas diferenças? .	SIM	NÃO SE APLICA
A7 Heterogeneidade entre os pacientes da população alvo nos diferentes estudos.		

A7.1. Realizou-se uma revisão da literatura sobre os potenciais modificadores de efeito do tratamento?	SIM	NÃO
A7.2. Há diferenças aparentes ou potenciais entre estudos em relação à população de pacientes incluída, ainda que dentro dos critérios de elegibilidade para a população alvo? Se sim, foi adequadamente abordada?	OS AUTORES DECLARAM QUE HÁ ALGUMA HETEROGENEIDADE ENTRE AS CARACTERÍSTICAS DAS POPULAÇÕES PROVENIENTES DE DIFERENTES ESTUDOS. OS AUTORES ABORDARAM ESSE PROBLEMA PELA ANÁLISE DAS TAXAS DE RELAPSO NOS BRAÇOS PLACEBOS DOS ESTUDOS.	OS AUTORES NÃO RELATAM HETEROGENEIDADE EM RELAÇÃO À POPULAÇÃO NOS DIFERENTES ESTUDOS INCLUÍDOS.
A8. Risco de viés		
A8.1. Os autores discutem o risco de viés dos estudos incluídos ou do corpo de evidências?	SIM	SIM
A8.2. Se algum risco de viés foi identificado, realizou-se algum ajuste na análise e esse ajuste foi devidamente justificado?	NÃO FORAM FEITOS AJUSTES EM RELAÇÃO AOS RISCOS DE VIÉS IDENTIFICADOS, MAS A MAIORIA DOS ESTUDOS FOI ASSOCIADA A UM BAIXO RISCO DE VIÉS.	SIM. OS ESTUDOS COM ALTO RISCO DE VIÉS FORAM EXCLUÍDOS.
A9. Apresentação dos dados		

A9.1. Há, de forma explícita, alguma tabela ou diagrama que indique quais os dados foram incluídos no caso base?	SIM	SIM
A9.2. Há, de forma explícita, alguma tabela ou diagrama que indique quais os dados foram excluídos da metanálise com justificativa?	SIM	SIM
B. MÉTODOS DE ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS		
B1. Métodos metanalíticos		
B1.1. Apresentou-se, de forma clara, um modelo estatístico?	SIM	PARCIALMENTE. O MODELO FOI APRESENTADO DE FORMA SIMPLIFICADA.
B1.2. Documentou-se a implementação do software?	SIM	SIM
B2. Heterogeneidade nos efeitos relativos dos tratamentos		
B2.1. Foram apresentadas medidas de heterogeneidade associadas às medidas de efeito relativo?	NÃO	SIM
B2.2. Apresentou-se algum justificativa para a escolha de modelo de efeito fixo ou randômico? Há necessidade de análise de sensibilidade?	APRESENTOU-SE JUSTIFICATIVA PARA A ESCOLHA DE EFEITO RANDÔMICO. FOI REALIZADA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE COM EFEITO FIXO.	NÃO. NÃO FOI REALIZADA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA ESSE ASPECTO.
B2.3. Realizou-se abordagem para lidar com a heterogeneidade?	NÃO FICA CLARO	NÃO

B2.4. A extensão de variabilidade não explicada nos efeitos relativos dos tratamentos ameaça a robustez do estudo?	NÃO FICA CLARO	NÃO FICA CLARO
B2.5. Discutiu-se a heterogeneidade estatística entre os braços dos estudos na linha de base?	SIM	SIM NO CASO BASE PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS.
B3. Modelagem dos desfechos na linha de base		
B3.1. Os efeitos de linha de base e efeitos relativos são estimados no mesmo modelo? Se sim, justifica-se?	NÃO	NÃO
B3.2. Explicou-se adequadamente a escolha dos estudos para informar o modelo de linha de base?	SIM	NÃO
B4. Apresentação dos resultados		
B4.1. Tabularam-se os efeitos relativos dos tratamentos, juntamente com as medidas de heterogeneidade caso um modelo de efeitos randômicos seja utilizado?	NÃO	SIM
B4.2. Reportaram-se os efeitos absolutos de cada tratamento?	NÃO	NÃO
B5. Sínteses em outras partes do modelo	NÃO RELEVANTE	
C. ASPECTOS ESPECÍFICOS DA SÍNTESE NA METANÁLISE EM REDE		
C1. Adequação da informação sobre as especificações do modelo e implementação do software		
C2. Estudos com múltiplos braços		

C2.1. Caso haja estudos com múltiplos braços, consideraram-se as correlações entre os efeitos relativos dos tratamentos?	NÃO FICA CLARO. HÁ SOMENTE UM ESTUDO COM MÚLTIPLOS BRAÇOS.	NÃO FICA CLARO
C3. Redes conectadas e desconectadas		
C3.1. A rede formada pelos tratamentos está toda conectada?	SIM	SIM
C4. Inconsistência		
C4.1. Pode haver inconsistências na rede?	NÃO SE AVALIOU	SIM. DETECTOU-SE INCONSISTÊNCIA NO CASO BASE (ESTUDOS COM BAIXO RISCO DE VIÉS) PARA O DSFECHO DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS ESPECIFICAMENTE PARA A COMPARAÇÃO ENTRE GLATIRÂMER E PLACEO (P=0,024) (NODESPLIT).
C4.2. Há algum motivo para preocupação em função de diferenças clínicas entre pacientes em estudos em que se comparam os tratamentos avaliados?	NÃO SE AVALIOU	NÃO. OS AUTORES CONSIDERAM QUE DE MANEIRA GERAL A METANÁLISE EM REDE GEROU RESULTADOS CONSISTENTES.
C4.3. Utilizou-se algum instrumento para detectar a presença de inconsistência?	NÃO FICA CLARO	SIM (NODESPLIT)
C4.4. Caso tenha-se detectado inconsistência, quais os ajustes realizados na análise e como podem ser justificados?	NÃO FICA CLARO	NÃO FORAM REALIZADO AJUSTES.

ANEXO 4 – Tabela de probabilidades de transição

EDSS (de/para)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,6954	0,2029	0,0725	0,0217	0,0042	0,0014	0,0018	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000
1	0,0583	0,6950	0,1578	0,0609	0,0164	0,0046	0,0064	0,0005	0,0001	0,0000	0,0000
2	0,0159	0,1213	0,6079	0,1680	0,0446	0,0185	0,0216	0,0017	0,0005	0,0000	0,0000
3	0,0059	0,0496	0,1201	0,5442	0,0911	0,0585	0,1165	0,0103	0,0036	0,0003	0,0000
4	0,0017	0,0221	0,0666	0,1152	0,4894	0,1039	0,1681	0,0258	0,0067	0,0006	0,0000
5	0,0005	0,0053	0,0294	0,0587	0,0874	0,4870	0,2731	0,0388	0,0188	0,0010	0,0000
6	0,0001	0,0013	0,0044	0,0250	0,0307	0,0408	0,7407	0,1090	0,0438	0,0042	0,0000
7	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0156	0,0000
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207	0,0000
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183	0,0000
10	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

