

Nota Técnica 3619

Data de criação: 28/05/2020 11:53:35

Data de conclusão: 28/05/2020 11:54:16

Paciente

Idade:

75 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Santa Maria/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Santa Maria

Diagnóstico

Diagnóstico:

Esclerose múltipla do tipo primária progressiva

CID:

G35 - Esclerose múltipla

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Apresentação clínica e ressonância magnética de crânio e coluna.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Ocrelizumabe

Via de administração:

INTRAVENOSA

Posologia:

Ocrelizumabe 300mg, duas ampolas. Infundir 1 ampola em 500ml SF 0,9% e correr em 3h.

Uso contínuo?

Não informado

Duração do tratamento:

-

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Ocrelizumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Medidas de suporte.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

N/A

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Ocrelizumabe

Laboratório:

PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

Marca Comercial:

OCREVUS

Apresentação:

30 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

24.603,42

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Ocrelizumabe

Dose Diária Recomendada:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Ocrelizumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado a linfócitos B que expressam o antígeno CD20. Esses linfócitos influenciam o curso da EM através da apresentação de antígenos, produção de autoanticorpos, regulação de citocinas e formação de agregados linfóides nas meninges. O ocrelizumabe atua por diferentes mecanismos que culminam com a depleção dos linfócitos B, como citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade celular e indução de apoptose (4,5).

A eficácia e segurança do ocrelizumabe na EM primariamente progressiva foi avaliada no estudo ORATORIO (6). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, com razão de alocação de 2:1, que incluiu 488 pacientes para receber ocrelizumabe endovenoso e 244 para receber placebo. Os principais critérios de inclusão foram idade entre 18 e 55 anos, diagnóstico de EM primariamente progressiva de acordo com os critérios revisados de McDonald, EDSS entre 3,0 e 6,5, duração da doença menor que 15 anos entre os pacientes com EDSS maior que 5,0 e duração menor que 10 anos entre aqueles com EDSS menor que 5,0 e evidência de atividade inflamatória em exame de líquido. O desfecho primário foi a taxa de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas em uma análise de tempo até o evento. Esta progressão foi definido como aumento de pelo menos 1 ponto da EDSS entre os pacientes com EDSS inicial menor ou igual a 5,5 e aumento de 0,5 ponto entre aqueles com EDSS inicial maior que 5,5. Este desfecho ocorreu em 32,9% dos pacientes no grupo ocrelizumabe e 39,3% no grupo placebo, com hazard ratio 0,76 (0,59 - 0,98 IC 95%; P = 0,03). Estes resultados permitem o cálculo do número necessário para tratar (NNT), de 16, ou seja 16 pacientes precisam ser tratados para um atingir o benefício. Em

relação à segurança, houve mais efeitos adversos no grupo intervenção (95,1% versus 90,0%), com destaque para maior ocorrência de neoplasias no grupo intervenção (2,3% versus 0,8%). Uma limitação do estudo ORATORIO e que talvez seja a mais relevante para o caso em tela, diz respeito aos critérios de inclusão, que aceitavam apenas pacientes com até 55 anos de idade e evidência laboratorial de atividade inflamatória em exame de líquido. Já na introdução do artigo, os autores explicam que em um ensaio clínico prévio com outro anti-CD20 (rituximabe), houve uma tendência de melhora apenas no subgrupo de pacientes mais jovens (menores de 51 anos) e com evidência de maior atividade inflamatória (7). Considerando esse racional, o ORATORIO foi justamente desenhado para avaliar o efeito do ocrelizumabe nessa população selecionada mais jovem, pois o risco de não se obter os resultados esperados era grande se fossem incluídos pacientes com idade mais avançada. Logo, depreende-se que não há como concluir sobre a eficácia e, especialmente, segurança do ocrelizumabe para a parte autora, que apresenta a idade de 72 anos.

Em análise detalhada sobre esse estudo recentemente conduzida pela CONITEC, foram apontadas outras limitações relevantes (5). O desfecho primário foi considerado pouco robusto, uma vez em que mortalidade e qualidade de vida seriam de maior relevância para a tomada de decisão clínica. De fato, foi incluído como desfecho secundário a escala de qualidade de vida SF-36, mas apenas o seu domínio referente ao componente físico, o que claramente configura um viés de relato seletivo de desfecho. Outro relato seletivo de desfecho grave que ocorreu foi com as análises de sensibilidade. No texto principal do artigo, o autor refere que as duas análises de sensibilidade conduzidas mantiveram consistência com os achados principais. Entretanto, ao exame mais aprofundado do material suplementar, verificou-se que apenas uma das análises foi consistente, o que denota fragilidade do resultado.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O ocrelizumabe é produzido pela empresa Roche sob o nome comercial Ocrevus® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 10mL com 30mg/mL. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em 02/05/2020, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de uma ampola de 10mL era de R\$ 24.603,42. A paciente necessita utilizar duas ampolas a cada seis meses, resultando em um valor total anual de R\$ 98.413,68. Recentemente, a empresa Roche demandou à CONITEC a incorporação no SUS do ocrelizumabe para o tratamento da EM primariamente progressiva. No Relatório de Recomendação, concluiu-se que há evidência de que o ocrelizumabe retarda o agravamento da incapacidade física em um grupo selecionado de pacientes com EM primariamente progressiva, porém com magnitude de efeito restrita e perfil de segurança incerto (5). A avaliação econômica apresentada pelo demandante estimou uma razão incremental de custo-efetividade de R\$ 56 mil por QALY salvo. O impacto orçamentário estimado no quinto ano após a incorporação foi estimado em cerca de 260 milhões de reais. Após a consulta pública sobre o tema, a plenária da CONITEC decidiu por unanimidade pela não incorporação.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Não há evidência que sustente o benefício e a segurança do ocrelizumabe em pacientes com EM primariamente progressiva com idade maior que 55 anos; a parte autora tem 74 anos. Apenas um ensaio clínico com limitações metodológicas relevantes mostrou benefício com magnitude de efeito restrita em uma amostra selecionada de pacientes mais jovens e com maior atividade inflamatória. O perfil de segurança foi desfavorável no curto prazo (mais neoplasia no grupo intervenção) e incerto no longo prazo. Os próprios autores deixam claro na introdução do artigo que foi selecionada essa amostra mais jovem justamente por que havia evidência prévia de que o tratamento seria menos eficaz em pacientes com idade mais avançada.

Ademais, essa questão foi analisada recentemente com mais profundidade e legitimidade pela CONITEC, que, após consulta pública, deliberou por unanimidade não incorporar esse medicamento ao SUS, mesmo entre pacientes com menor idade (5).

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esclerose Múltipla. Ministério da Saúde; 02/2019.](#)
2. [Michael J Olek JH. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. In: Post TW, editor. UpToDate. UpToDate; 2019.](#)
3. [Michael J Olek DM. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. In: Post TW, editor. UpToDate. 2019.](#)
4. [Post TW, editor. Ocrelizumab: Drug information. In: UpToDate. UpToDate; 2020.](#)
5. [CAMT/DGITS/SCTIE/MS. Relatório de recomendação no 446 - ocrelizumabe para o tratamento de esclerose múltipla primariamente progressiva \[Internet\]. Ministério da Saúde; 04/2019. Available from: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMPP.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMPP.pdf\)](#)
6. [Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376\(3\):209–20.](#)
7. [Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol. 2009;66\(4\):460–71.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudos médicos afirmando que apresenta diagnóstico de esclerose múltipla (EM) primariamente progressiva desde 2004, quando iniciou com dificuldade para deambular e desequilíbrio progressivos. Fez uso de quatro pulsoterapias com glicocorticoide à

época, sem resposta. Fez ainda uso prolongado de acetato de glatiramer, um medicamento específico para a forma remitente-recorrente da doença. Apresenta laudos comparativos de ressonância magnética de crânio e coluna desde 2004 até 2018, demonstrando lesões compatíveis com substrato desmielinizante ou microangiopatia, sem captação por contraste e inalteradas ao longo de todo o acompanhamento. No momento, apresenta EDSS 6,0 (Escala Expandida do Estado de Incapacidade), que significa que ainda consegue deambular de maneira independente, podendo utilizar para tanto auxílio unilateral de bengala, muleta ou suporte. A médica assistente prescreve ocrelizumabe com o objetivo de controlar a doença, diminuir a incapacidade e a sequela neurológica.

A EM é uma doença inflamatória imunomediada, heterogênea tanto do ponto de vista clínico quanto patológico, que provoca inflamação, desmielinização e degeneração axonal do sistema nervoso central, mais especificamente a substância branca. Acomete usualmente adultos do sexo feminino entre 18 e 55 anos. No Brasil, estima-se a prevalência de 15 casos a cada 100.000 habitantes. A forma de apresentação clínica mais comum é a remitente-recorrente, que acomete cerca de 85% dos pacientes e se manifesta com ataques agudos de déficits neurológicos que podem entrar em remissão espontânea completa ou parcial. Entre 10% a 15% dos pacientes ocorre a forma primariamente progressiva, onde não há uma caracterização clara de surtos e os déficits neurológicos avançam de maneira progressiva. Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Para determinar a forma primariamente progressiva, é necessário acompanhar a evolução dos déficits neurológicos por pelo menos um ano. O diagnóstico é baseado no critérios de McDonald revisados, após considerar o quadro clínico, exame de imagem e diagnóstico diferencial (1-3).

No âmbito do SUS, existe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento apenas da forma remitente-recorrente da EM (1). O tratamento da forma primariamente progressiva baseia-se em medidas de suporte.