

Nota Técnica 101127

Data de conclusão: 18/10/2022 16:15:12

Paciente

Idade: 39 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 101127

CID: G35 - Esclerose múltipla

Diagnóstico: Esclerose múltipla

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: OCRELIZUMABE

Via de administração: .

Posologia: Ocrelizumabe 300mg. Aplicar 2 frascos de 6 em 6 meses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: OCRELIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: conforme PCDT, estão disponíveis: metilprednisolona (para tratamento de surtos), beta-interferona, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, azatioprina e, como segunda linha, fingolimode. Para o tratamento da EM de alta atividade, estão previstos natalizumabe e, como segunda linha, alentuzumabe.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OCRELIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 (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 definida 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). 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%).

Em análise detalhada sobre esse estudo recentemente conduzida pela CONITEC, em que se avaliou o uso do ocrelizumabe como alternativa ao natalizumabe na forma EMPP, foram apontadas limitações relevantes ao tratamento com o fármaco pleiteado (4). 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 foi apresentado na publicação, o que claramente configura um viés de relato seletivo de desfecho. Outro relato seletivo de desfecho ocorreu com as análises de sensibilidade. No texto principal do artigo, os autores referem 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 possível fragilidade do resultado.

Estão previstos em PCDT as seguintes medicações: metilprednisolona, beta-interferona, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, azatioprina e, como segunda linha, fingolimode. Para o tratamento da EM de alta atividade, estão previstos natalizumabe e, como segunda linha, alentuzumabe. Para casos como os da parte autora, que apresentaram falha terapêutica ou contraindicação ao natalizumabe, está previsto o alentuzumabe (1).

A partir de dados da tabela CMED, consultado em outubro de 2022, e da prescrição médica

disponível no processo foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o uso de Ocrelizumabe entre pacientes com EMPP com formas precoces e achados imaginológicos que demonstram atividade inflamatória da doença (7). Faz-se ressalva que a companhia farmacêutica deve fornecer desconto no preço da medicação, estabelecido em acordo comercial sigiloso, para incorporação efetiva ao sistema de saúde inglês.

Da mesma forma, para o Scottish Medicines Consortium (SMC) o Ocrelizumabe também é uma alternativa no manejo da EMPP (8). Análise de custo efetividade apresentada pela empresa, com suas limitações, revela razão de custo efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente ~ £ 140.000, por QALY adicional. Fazemos a mesma ressalva de que a companhia farmacêutica deve fornecer desconto no preço da medicação para que se atinja limiares de custo efetividade aceitáveis dentro da realidade britânica.

Análise de custo efetividade em realidade brasileira apresentada à CONITEC pela companhia farmacêutica em 2019 também demonstra uma RCEI desfavorável que extrapola limiares usuais de disponibilidade a pagar do sistema de saúde brasileiro (RCEI de R\$ 468.962,00 por QALY adicional) (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: benefício marginal na progressão da doença, com incidência de eventos adversos graves associados.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: OCRELIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar de ter sido identificado benefício no uso da tecnologia pleiteada, este foi diminuto (redução absoluta do risco de disfunção de aproximadamente 6%) e às custas de eventos adversos, incluindo suspeição de eventos adversos graves, como neoplasias. Ademais, trata-se de medicamento de alto custo com RCEI extremamente desfavorável, sendo incorporado por países de alta renda apenas mediante acordo comercial. O órgão técnico responsável pela avaliação e incorporação de tecnologias ao SUS, a CONITEC, emitiu parecer desfavorável à incorporação desta tecnologia no cenário nacional.

Por fim, é digno de nota que em setembro de 2022 foi disponibilizado na rede pública o alentuzumabe para casos como o do paciente em tela, que apresentou progressão de doença em vigência de natalizumabe. Sendo assim, consideramos que esta seria uma terapia mais adequada para o caso em tela, na ausência de contraindicações ao seu uso.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf) [Internet]. [citado 31 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf

2. [Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis - UpToDate \[Internet\]. \[citado 15 de dezembro de 2021\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis)
3. [Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults - UpToDate \[Internet\]. \[citado 15 de dezembro de 2021\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults)
4. [Relatorio Ocrelizumabe EMPP.pdf \[Internet\]. \[citado 31 de maio de 2022\]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMPP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMPP.pdf)
5. [Ocrelizumab: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 31 de maio de 2022\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ocrelizumab-drug-information](https://www.uptodate.com/contents/ocrelizumab-drug-information)
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. 19 de janeiro de 2017;376\(3\):209–20.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31209-0)
7. [1 Recommendations | Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis | Guidance | NICE \[Internet\]. NICE; \[citado 31 de maio de 2022\]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta585/chapter/1-Recommendations](https://www.nice.org.uk/guidance/ta585/chapter/1-Recommendations)
8. [ocrelizumab \(Ocrevus\) \[Internet\]. Scottish Medicines Consortium. \[citado 31 de maio de 2022\]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ocrelizumab-ocrevus-full-smc2223/](https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ocrelizumab-ocrevus-full-smc2223/)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com diagnóstico de esclerose múltipla (EM) desde 2009. Apresentou piora desde 2020, com falha ao Natalizumabe. Também fez uso de interferon, fingolimode e glatirâmer. Atualmente, apresenta paresia e ataxia graves, disartria moderada, nistagmo vertical e horizontal, e se encontra acamado desde maio de 2021. Neste contexto, pleiteia ocrelizumabe.

A EM é uma doença inflamatória imunomediada e heterogênea, tanto do ponto de vista clínico quanto patológico, que provoca inflamação, desmielinização e degeneração axonal do sistema nervoso central, mais especificamente, da 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 (EMRR), 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 (EMPP), 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 nos critérios de McDonald revisados, após considerar o quadro clínico, exame de imagem e diagnóstico diferencial. Ainda há uma terceira forma de EM denominada como secundariamente progressiva (EMSP), que caracteriza-se por recidivas (episódios agudos, que ocorrem antes do início da deficiência gradual e irreversível, em contraponto à forma primariamente progressiva, onde o acúmulo de deficiência ocorre sem

recaídas anteriores [\(1-3\)](#).

No âmbito do SUS, existe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento apenas das formas EMRR e EMSP, em que se recomenda o uso de terapias modificadoras do curso da doença e imunomoduladores, além de terapia de suporte para eventos agudos. O mesmo protocolo aponta que, para a forma EMPP encontram-se disponíveis, na rede pública de saúde, terapias de suporte [\(1\)](#).