

# Nota Técnica 3619

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

## Paciente

---

**Idade:** 78 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Santa Maria/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Santa Maria

## Tecnologia 3619

---

**CID:** G35 - Esclerose múltipla

**Diagnóstico:** Esclerose múltipla do tipo primária progressiva

**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

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**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:** -

**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:** Medidas de suporte.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **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:** -

## 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:** Não Recomendada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** Ocrelizumabe

**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.](#)

**NatJus 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 seqüela 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, parestesia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfíncterianas 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.