

Nota Técnica 79299

Data de conclusão: 03/06/2022 18:37:23

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 79299

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: EV

Posologia: ocrelizumabe 300mg uso contínuo. Aplicar 1 ampola endovenosa e após 15 dias aplicar outra ampola. A partir do segundo ciclo aplicar 2 ampolas de 300mg a cada 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: está disponível Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente. Nele, recomenda-se tratamento de primeira (glatirâmer, betainterferona ou teriflunomida), segunda (betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode), terceira (fingolimode) e quarta (natalizumabe) linha. Para a EM-PP, contudo, não há alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS à exceção de cuidados de suporte (1,5).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OCRELIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 25.641,68

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 (4,5). 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.

A eficácia e segurança do ocrelizumabe na EM-PP 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-PP de acordo com os critérios revisados de McDonald, Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (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). 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%). Dentre as limitações do estudo ORATORIO, 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 68 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: qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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-PP com idade maior que 55 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.

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

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: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico, a parte autora, em meados de 2008, iniciou com sensação de dormência em membros inferiores que rapidamente evoluiu para perda de forças. Recebeu, então, diagnóstico de Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EM-PP). Em 2018, apresentava dificuldade de marcha. Ao longo de 2019 e 2020 realizou tratamento com ocrelizumabe, obtido judicialmente. Em laudo médico de 2020 consta que segue com dificuldade de marcha e, nesse contexto, solicita-se continuidade do tratamento com ocrelizumabe.

A esclerose múltipla (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 da substância branca (1-3). 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, como ocorrido com o caso em tela.

Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e 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.

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.