

Nota Técnica 90277

Data de conclusão: 16/08/2022 14:47:27

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Machadinho/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 Erechim

Tecnologia 90277

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: IV

Posologia: ocrelizumabe 300mg, 2 frascos-ampolas 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: atualmente disponível terapia de suporte

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OCRELIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 29.858,24

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: -

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, 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.

O custo foi calculado a partir dos dados da prescrição médica e do valor do medicamento conforme a tabela CMED, consultada em maio de 2022.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o uso de Ocrelizumabe entre pacientes com EMPP entre pacientes 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 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. Por fim, o órgão técnico responsável pela avaliação e incorporação de tecnologias ao SUS, a CONITEC, emitiu parecer desfavorável à incorporação desta tecnologia.

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-multippla.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/porta%20portaria-conjunta-no-1-pcdt-esclerose-multippla.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/porta%20portaria-conjunta-no-1-pcdt-esclerose-multippla.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?search=.%20Pathogenesis%20and%20epidemiology%20of%20multiple%20sclerosis.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

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?search=Clinical%20presentation,%20course,%20and%20prognosis%20of%20multiple%20sclerosis%20in%20adults.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

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

5. Ocrelizumab: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 31 de maio de 2022]. Disponível

em: https://www.uptodate.com/contents/ocrelizumab-drug-information?search=ocrelizumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~18&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

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.

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>

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/>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (Evento 1, INIC 1, Página 161), a parte autora possui diagnóstico de Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva. Pleiteia, para o tratamento da sua condição de saúde, o medicamento 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 [\(1\)](#).