



## NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

### PARECER TÉCNICO

#### OCRELIZUMABE / ESCLEROSE MÚLTIPLA

**PROCESSO: 0703005-65.2020.8.07.0018**

#### 1. PACIENTE:

**1.1. Nome: S.M.A**

#### 1.2. Resumo da história clínica:

Conforme relatório médico acostado aos autos, emitido pelo Dr. Felipe Von Glehn Silva (CRM/DF 24.271), a requerente é paciente de 62 anos que possui diagnóstico de Esclerose Múltipla (CID: G\_35) há 21 anos e atualmente encontra-se na forma Secundária Progressiva (EM-SP). Apresenta limitações físicas, com necessidade do uso de cadeira de rodas e períodos de engasgo. Refere que a força de membros superiores vem piorando lentamente e evolui com períodos de espasmos e dor constantes associados à fadiga. Refere que a paciente já realizou tratamento com beta-interferon (1b) sem sucesso. Diante dessa situação, o médico assistente pondera que há risco grave de sequelas permanentes e risco de vida e solicita o fornecimento do medicamento ocrelizumabe 600mg, por via intravenosa, aplicação única a cada 06 meses por tempo indeterminado.

#### 2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

**2.1. Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**2.2. Princípio Ativo:** Ocrelizumabe

**2.3. Registro na ANVISA? Sim**

	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	OCREVUS	OCRELIZUMABE	101000666	25351.195147/2017-23	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23	Válido	02/2028

**2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? Não**

**2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS:** Acetato de glatirâmer, betainterferonas (1a ou 1b), Teriflunomida, Azatioprina, Metilprednisolona, Fumarato de dimetila, Natalizumabe e Fingolimode.

**2.6. Existe genérico ou similar: Não**

## 2.7. Custo da tecnologia (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço de fábrica	PMVG*
OCRELIZUMABE	ROCHE	OCREVUS	30mg/mL por frasco 10 ml	R\$30.361,81	R\$24.262,12

\*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

Segundo relatório médico, anexo ao processo tratado por esta nota técnica, a paciente necessitará utilizar ocrelizumabe 600 mg, semestralmente. Assim, o custo estimado de um ano de tratamento com o ocrelizumabe, baseado no PMVG, será de R\$ 72.786,36.

**2.8. Fonte de custo da tecnologia:** PMVG encontram-se disponíveis no portal da ANVISA (Resolução CMED nº 02, atualizada em 01/05/2020).

## 2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

### 2.9.1. Sobre a doença em questão:

A esclerose múltipla (EM) é uma doença de caráter crônico, sem causa conhecida, decorrente do ataque aos neurônios pelo sistema imunológico, resultando em inflamação, perda da bainha de mielina (camada lipídica que envolve os neurônios), e formação de cicatrizes, levando ao comprometimento da função e/ou à morte neuronal. É uma doença 03 vezes mais comum entre as mulheres e geralmente os sintomas se iniciam entre os 20 e 40 anos, podendo evoluir tanto progressivamente, quanto por meio de recidivas e remissões periódicas.

Dentre as manifestações clínicas, ocorre fraqueza dos membros, com perda de força, velocidade, destreza ou distúrbio da marcha, geralmente associada à perda de reflexos, além de espasmos musculares, que podem ser dolorosos, comprometendo a capacidade laboral e de autocuidado. Pode haver redução da acuidade visual, da percepção das cores e visão dupla. Também há sintomas sensoriais, como formigamentos, sensação de “agulhadas”, queimação, redução da sensibilidade além de dor. Ainda, pode haver disfunção vesical, sexual e/ou cognitiva, tremores, fadiga, depressão e vertigem.

Existem quatro formas clássicas da esclerose múltipla. A mais comum é a forma remitente recorrente (EM-RR), na qual ocorrem ataques inflamatórios com agudização dos sintomas durante dias a semanas, seguidos de recuperação total durante as semanas ou meses subsequentes. A forma progressiva secundária (EM-SP) se inicia de forma semelhante à remitente recorrente, contudo, em um dado momento, a doença se altera e o paciente passa a apresentar deterioração clínica constante, sem os episódios agudos. A forma progressiva primária (EM-PP), como o próprio nome diz, apresenta-se com deterioração funcional contínua desde o começo da doença. É uma forma que costuma aparecer mais tardiamente, por volta dos 40 anos de idade, mas os pacientes apresentam incapacidades mais precocemente. Por último, a forma progressiva recidivante (EM-PR), na qual os pacientes apresentam declínio funcional constante associado a surtos eventuais sobrepostos.

O prognóstico da doença é ruim, pois a maioria dos pacientes, em algum momento, passa a apresentar incapacidade neurológica progressiva. A morte como consequência direta da esclerose múltipla é incomum, ela pode ocorrer durante um episódio agudo ou decorrente de uma complicação (por exemplo, infecções secundárias a debilidade), ou ainda de suicídio.

## **2.9.2. Sobre o tratamento habitual da doença**

A maioria das opções de tratamento para tipos progressivos de EM envolve várias terapias imunossupressoras e imunomoduladores. O tratamento direcionado à fase progressiva da EM é tipicamente mais difícil do que o tratamento de formas recidivantes da EM, nas quais estão disponíveis várias terapias eficazes para a modificação da doença. O tratamento imunomodulador deve ser individualizado com base na atividade e progressão da doença, bem como na preferência do paciente e do médico. Embora faltem dados definitivos, subgrupos de pacientes com EM progressiva caracterizada por idade mais jovem, recidiva recente, atividade recente da doença por ressonância magnética ou progressão recente da incapacidade podem ser mais propensos a se beneficiar de terapias imunomoduladoras em comparação aos pacientes sem essas características. Além do tratamento com agentes imunomoduladores, que ajudam a alterar o curso da doença, outros medicamentos podem ser utilizados no tratamento/alívio de sintomas como fadiga, espasticidade, disfunção da bexiga, e dor. Corticosteroides (metilprednisolona) e hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) têm ação anti-inflamatória e imunomoduladora, efeitos normalmente úteis para tratar recaídas agudas e acelerar a recuperação.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla (PCDT) do Ministério da Saúde de julho de 2019 preconiza o tratamento apenas para as formas EM-RR e EM-SP, que deve seguir o fluxograma:

1. PRIMEIRA LINHA (betainterferona, glatirâmer ou teriflunomida)
2. SEGUNDA LINHA (betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode)
3. TERCEIRA LINHA (fingolimode)
4. QUARTA LINHA (natalizumabe)

O ocrelizumabe é a única opção de tratamento modificador da doença aprovada para pacientes com Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EM-PP). As opções terapêuticas para pacientes com EM-SP também são limitadas, embora o cladribine e o siponimod sejam aprovados para pacientes com sinais de progressão com atividade. Os ensaios que levaram às aprovações desses medicamento incluíram pacientes que, em média, eram muito mais jovens e eram mais propensos a serem considerados "ativos na progressão", sugerindo que os medicamentos estão realmente tratando a atividade inflamatória em curso nesses pacientes. Outros ensaios clínicos encontraram apenas eficácia limitada ou inexistente no tratamento de pacientes com EM-SP e EM-PP.

## **2.9.3. Sobre a medicação ou insumo ou procedimento em questão.**

O Ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que age contra os linfócitos B CD20+ (células do sistema de defesa humano que apresentam o antígeno do tipo CD20). O mecanismo de ação da droga envolve a ligação ao CD20, causando citólise (rompimento e morte da célula B CD20+). As células B desempenham um papel central na patogênese da esclerose múltipla (EM), sendo envolvidas na ativação de linfócitos T pró-inflamatórios (células do sistema imunológico que atuam na inflamação), na secreção de citocinas pró-inflamatórias (substâncias que atuam na inflamação, liberadas por células do sistema imunológico) e produção de autoanticorpos direcionados contra a mielina (anticorpos que atacam o revestimento dos neurônios).

O Ocrelizumabe (Ocrevus) é registrado na Anvisa apenas para o tratamento de pacientes com formas EM-RR e EM-PP. A medicação entretanto é aprovada pela *Food and Drug Administration* dos EUA (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento da EM-PP e das formas recorrentes de EM, incluindo síndrome clinicamente isolada, doença remitente recorrente (EM-RR) e doença progressiva secundária (EM-SP) ativa.

#### **2.9.4. Algumas evidências disponíveis até o momento.**

A eficácia da medicação foi avaliada no estudo ORATORIO, um ensaio duplo-cego multicêntrico e controlado por placebo. Foram incluídos 732 pacientes, com idade média de 45 anos, portadores de EM-PP, que foram aleatoriamente designados para o tratamento com ocrelizumabe 600 mg por via intravenosa (IV) (administrada em duas infusões de 300 mg com 14 dias de intervalo) ou com placebo a cada 24 semanas por, pelo menos, 120 semanas. Todos os pacientes foram pré-tratados com uma dose de metilprednisolona IV (100 mg) antes de cada infusão. Os autores evidenciaram que o ocrelizumabe reduziu modestamente a progressão da incapacidade confirmada de 12 semanas (33% x 39%) e de 24 semanas (30 x 36%) em relação ao placebo. Também foi avaliada a variação de desempenho no teste de caminhada cronometrada a 25 pés da linha de base de 12 semanas, apresentando, o grupo que recebeu ocrelizumabe, menor declínio médio no desempenho (39% vs. 55% com placebo). Levou ainda a melhorias significativas em outros parâmetros, incluindo alteração no volume da lesão T2 na ressonância magnética (RNM) e no volume total da perda do cérebro. A idade média dos indivíduos no estudo ORATORIO foi de aproximadamente 45 anos e lesões com captação de gadolínio na RNM inicial, um marcador radiográfico de inflamação, estavam presentes em aproximadamente 27% dos pacientes incluídos. Assim, uma crítica ao estudo é que ele foi enriquecido com pacientes mais jovens e com EM-PP em atividade e em estágio inicial, que podem responder de maneira ideal aos efeitos antiinflamatórios do ocrelizumabe (Montalban et al, 2017).

Hauser e colegas (2017), em um trial randomizado fase 3, compararam 821 e 835 pacientes com esclerose múltipla recorrente para receber ocrelizumabe por 24 meses ou beta1a interferon por 96 semanas. A taxa de recorrência anual foi menor com ocrelizumabe do que com interferon, sendo associada a menor taxa de atividade de doença e progressão. Porém, em contrapartida, reações infusionais ocorreram em 34% dos pacientes com ocrelizumabe. Os autores concluíram que são necessários estudos maiores e por períodos mais longos relacionados à segurança do medicamento. Juanatey e colegas (2018), em artigo de revisão, avaliaram eficácia e segurança do ocrelizumabe, baseados nos dados dos estudos ORATORIO e OPERA I/II. Concluíram que o ocrelizumabe é um medicamento seguro e eficaz. Os eventos adversos mais comuns são reações à infusão, infecções do trato respiratório superior e inferior e infecções de pele.

Um dado importante do estudo ORATORIO foi a verificação de que as neoplasias foram mais frequentes com ocrelizumabe em comparação com o placebo (2,3% vs. 0,8%), conclui-se que são necessários mais dados para avaliar os riscos a longo prazo de eventos adversos graves, como infecções e neoplasias. Recomenda a triagem de câncer de rotina apropriada para a idade, principalmente para o câncer de mama em mulheres. Também se contraindica o uso do medicamento em pacientes com infecção ativa pelo vírus da hepatite B.

Em uma avaliação realizada pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE), tipo de sistema de saúde Britânico, a empresa Roche apresentou as evidências do ocrelizumabe usado em pacientes com EM-PP, provenientes de um único ensaio clínico randomizado comparando ocrelizumabe versus placebo. Com base nos resultados deste estudo,

a indicação licenciada foi restrita a pacientes com EM-PP precoce em termos de duração da doença e nível de incapacidade, e com características de imagem características da atividade inflamatória. O NICE recomendou o ocrelizumabe no tratamento de EM-PP precoce em adultos com exames de imagem com características de atividade inflamatória.

## **2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Retardar o agravamento da incapacidade física e cognitiva em pacientes com Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EM-PP)

## **2.11. Recomendações da CONITEC:**

A CONITEC, em sua 74ª reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, recomendou preliminarmente pela não incorporação no SUS do ocrelizumabe para tratamento de pacientes com EM-PP e outros subtipos. Considerou-se que os resultados de eficácia do medicamento ocrelizumabe, embora sugeriram benefício em retardar o agravamento da incapacidade física em pacientes com EM-PP com determinadas características, foram restritos, além do incerto perfil de segurança.

## **3. CONCLUSÕES:**

### **3.1. Conclusão justificada:**

**Considerando** o diagnóstico de Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EM-SP) e que vem evoluindo com piora da capacidade neurológica, segundo o relatório médico acostado aos autos;

**Considerando** que o Ocrelizumabe é um medicamento com indicação em bula apenas para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM-RR) e de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EM-PP).

**Considerando** que há outros medicamentos disponíveis na SES-DF para tratamento da esclerose múltipla ainda não experimentados na paciente;

**Considerando** que há somente um estudo randomizado que aponta eficácia modesta do medicamento em questão;

**Considerando** o posicionamento da CONITEC em relação ao ocrelizumabe no tratamento da EM;

Este NATJUS conclui como **NÃO JUSTIFICADA** a demanda pelo OCRELIZUMABE para tratamento da Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva.

### **3.2. Há evidências científicas? Sim**

### **3.3. Referências bibliográficas:**

1. *Auguste, P., Colquitt, J., Connock, M. et al. Ocrelizumab for Treating Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. PharmacoEconomics (2020). <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00889-4>*

2. *Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2013;10(1):97–105.*

3. Conitec: Ocrelizumabe para o tratamento da Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva. Fevereiro/2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_Ocrelizumabe\\_EMPP\\_CP09\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMPP_CP09_2019.pdf)
4. Damal K, Stoker E, Foley JF. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics*. 2013.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G ET AL. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.
6. Juanatey A, Blanco-Garcia L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018 Jun 16;66(12):423-433.
7. Montalban X, Hauser SL, Kappos L ET AL. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
8. PORTARIA CONJUNTA No 7, DE 3 DE JULHO DE 2019 do Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/10/PCDT-Esclerose-Mltipla.pdf>

#### **3.4. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT**

BSB, 01/06/2020.