

# Nota Técnica 16121

Data de criação: 01/09/2020 12:51:06

Data de conclusão: 01/09/2020 12:51:06

## Paciente

---

**Nome:**

**Data de Nascimento:**

04/06/1989

**Idade:**

32 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Brasília/DF

## Dados do Processo

---

**Número do Processo:**

0728111-35.2020.8.07.0016

**Vara/Serventia:**

2º Juizado Especial da Fazenda Pública do DF.

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Esclerose Múltipla na forma surto-remissão ou remitente-recorrente

**CID:**

G35 - Esclerose múltipla

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Ressonância Magnética de Crânio, Ressonância Magnética de Coluna Cervical e Estratificação para o vírus JC.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

Ocrelizumabe.

**Via de administração:**

EV

**Posologia:**

Dose de 02 frascos de 300 mg IV de 6 em 6 meses.

**Uso contínuo?**

-

**Duração do tratamento:**

dia(s)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

Ocrelizumabe.

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Acetato de Glatirâmer, Betainterferonas (1a ou 1b), Teriflunomida, Azatioprina, Metilprednisolona, Fumarato de dimetila, Natalizumabe, Fingolimode.

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

Ocrelizumabe.

**Laboratório:**

Roche

**Marca Comercial:**

Ocrevus

**Apresentação:**

30mg/mL frasco 10 ml

**Preço de Fábrica:**

31.643,08

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

25.285,99

**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:**

CMED, atualizada em 03/08/2020.

---

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:**

Ocrelizumabe.

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

**Sobre a ESCLEROSE MÚLTIPLA:**

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e debilitante que acomete a substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC), causando desmielinização (perda da bainha de mielina dos neurônios), além de inflamação e gliose (alteração sugestiva de cicatriz no cérebro). Afeta principalmente pessoas jovens, entre 20 e 50 anos de idade. A prevalência média global é de 33 casos por 100.000 habitantes, variando muito entre os países. No Brasil, uma revisão sistemática mostrou uma prevalência média de 8,69 por 100 mil habitantes.

Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da

forma EM-RR em 50% dos casos, após 10 anos do diagnóstico (e, em casos sem tratamento, seria a história natural da doença). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou mediante uso de corticosteroides (pulsoterapia).

Os sintomas mais comuns são inflamação do nervo óptico, com comprometimento da visão, déficit motor ou sensitivo de membros, disfunções da coordenação e do equilíbrio, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Ou seja, trata-se de doença que pode resultar em perda da visão, incapacidade de andar, dormências, paralisias (inclusive paraplegia), comprometimento do aprendizado, da memória, da fala, além de alterações do comportamento, entre outros.

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados, de 2010, que levam em consideração os aspectos clínicos, os achados da ressonância magnética do neuroeixo (que identificam lesões características de desmielinização), além de exames laboratoriais para exclusão de outras causas neurológicas, já que o diagnóstico diferencial é bastante amplo e complexo.

Após estabelecido o diagnóstico de EM, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (do inglês: *Expanded Disability Status Scale* - EDSS) pode ser utilizada para o estadiamento da doença e monitorização do paciente. Essa escala foi proposta por Kurtze, em 1983, e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas, atribuindo graus. Após a atribuição dos graus de cada sistema funcional, deve-se interpretar a escala, definindo o escore final, que pode variar de 0 (normal) a 10 (morte). A pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. Contudo, existem questionamentos sobre outros fatores que alteram a qualidade de vida, mas que a escala EDSS não é capaz de contemplar. Por isto, outras avaliações vêm sendo aplicadas, tanto isoladamente quanto em conjunto, para monitorar a evolução de portadores de EM, entre elas, os resultados da ressonância magnética, o que inclui o volume das lesões cerebrais. A definição global de atividade da doença ainda não apresenta um consenso pleno, sendo necessário o monitoramento regular das atividades clínica e subclínica da EM para o manejo adequado dos pacientes.

#### **Sobre a LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA:**

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) é uma doença desmielizante severa do sistema nervoso central decorrente da reativação do vírus JC (vírus John Cunningham) e que acomete tipicamente pacientes imunocomprometidos. A primo-infecção assintomática pelo ocorre em crianças e os anticorpos podem ser encontrados em 86% dos adultos. Em muitos pacientes, o vírus JC permanece latente nos rins e linfonodos, podendo reativar e se espalhar para o cérebro no contexto de uma imunossupressão celular. Em pacientes com clínica e exames de neuroimagens compatíveis, o diagnóstico pode ser estabelecido pela demonstração da presença do vírus DNA JC no líquido usando a técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

#### **Sobre o tratamento dos portadores de ESCLEROSE MÚLTIPLA:**

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla (PCDT) do Ministério da Saúde, publicado em julho de 2019, preconiza o tratamento apenas para as formas EM forma remitente-recorrente e EM forma secundariamente progressiva, e deve seguir o seguinte 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).

### **Sobre o tratamento e a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva**

A linfocitopenia decorrente do uso desses medicamentos é o fator associado ao desenvolvimento de LEMP, portanto, a monitorização do número de linfócitos absolutos tem sido uma prática padrão na monitorização. Dentre os medicamentos utilizados no tratamento da EM que têm sido associados ao desenvolvimento de LEMP, estão o fingolimode, o natalizumabe e o fumarato de dimetila. O risco total de LEMP com natalizumabe é estimado em 4,1 em 1000, sendo que o risco pode aumentar de acordo com a duração do tratamento com natalizumabe, tratamento imunossupressor prévio e soropositividade dos anticorpos anti-vírus JC previamente ao tratamento com natalizumabe. Ainda não está claro se a soroconversão durante o tratamento com natalizumabe parece estar associada ao aumento de risco no desenvolvimento de LEMP ou se apenas o fato de ser soropositivo para JC. Mais recentemente, um índice quantitativo anti-JCV demonstrou ser mais preditivo LEMP do que índice qualitativo. Preconiza-se realizar dosagens seriadas dos anticorpos anti-JC antes de se iniciar natalizumabe, 12 meses após o início e a cada 6 meses após esse período a partir de então. Índice acima de 1,5 já seria um indício de indicação de suspensão da medicação pelo risco no desenvolvimento de LEMP.

A evidência radiográfica de LEMP precede os déficits neurológicos associados a mesma, por isso recomenda-se exames de imagens seriados (RNM) a fim de detectar manifestações radiológicas precoces que ensejariam a descontinuidade do natalizumabe.

É possível suspender o natalizumabe baseado no risco-benefício. Sabe-se que a transição de mudança medicamentosa aumenta a chance de reativação da doença, sendo necessária, às vezes, uma ponte com pulsoterapia com corticoides para evitar surtos. Pode-se iniciar uma terapia altamente eficaz como ocrelizumabe, alemtuzumabe, fingolimode, siponimode, fumarato de dimetila, teriflunomida.

Se o paciente desenvolve LEMP durante o uso de natalizumabe, é recomendada a descontinuação da medicação, iniciar o tratamento com altas doses de corticoide associado a plasmaférese.

O supracitado PCDT do Ministério da Saúde sobre Esclerose Múltipla registra as seguintes observações sobre o tratamento, a fim de evitar o desenvolvimento de LEMP:

1. Paciente em uso de natalizumabe deve utilizar a medicação como monoterapia, ou seja, sem associação com qualquer outro imunossupressor devido risco de LEMP;
2. Sobre a infecção pelo vírus JC e o risco de LEMP, o teste para o vírus JC positivo não determina necessariamente o desenvolvimento de LEMP. A positividade do teste isoladamente não deve ser critério para contraindicar o uso do natalizumabe, pois são os exames periódicos de imagem (ressonância magnética) que evidenciam precocemente a LEMP e contribuem para a redução dos possíveis danos a ela

relacionados;

3. Devido ao aumento do risco de desenvolver LEMP, os benefícios e riscos do tratamento com natalizumabe devem ser considerados individualmente pelo médico especialista e pelo paciente: pacientes que tenham todos os três fatores de risco para desenvolver LEMP (resultado positivo para anticorpo anti-VJC, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor) apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LEMP. Para pacientes que tenham todos os três fatores de risco, o tratamento com natalizumabe deve ser continuado, somente se os benefícios superarem os riscos.

### **Sobre a o medicamento OCRELIZUMABE:**

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

Hauser e colegas (2017), em um *trial* randomizado fase 3 (OPERA I e II), compararam 1656 pacientes com esclerose múltipla recorrente para receber ocrelizumabe ou betainterferon-1a por 24 meses. 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 estudos maiores e por período mais longo de segurança são necessários.

Quanto à segurança, artigo de revisão publicado em 2012 por Barun e Bar-Or, afirmou que, no geral, o ocrelizumabe é bem tolerado, tendo como efeitos adversos mais comuns, reações leves a moderadas durante a primeira infusão. Não foram relatadas infecções oportunistas nos ensaios clínicos com acometidos por EM, mas nos ensaios fase III, envolvendo pacientes portadores de artrite reumatoide, foram observadas altas taxas de infecções graves e oportunistas com o tratamento com ocrelizumabe, algumas das quais resultaram em morte. Inclusive, há descrição de risco de LEMP no uso de ocrelizumabe em alguns grupos de doenças, porém não há relatos até o momento de risco de LEMP em pacientes com EM.

Não há estudos comparando diretamente o ocrelizumabe ao natalizumabe, ou a outros medicamentos, exceto ao beta-1interferon, já supramencionado.

Clerico *et al.* (2017), em artigo de revisão quanto ao manejo a longo prazo do natalizumabe, analisaram *trials* e relatos de casos quanto a possíveis medicamentos substitutos após interrupção do natalizumabe e concluíram que os resultados desses estudos não são homogêneos e não há diretrizes estabelecidas sobre o tratamento com natalizumabe após 24 meses. A escolha baseia-se na experiência profissional do neurologista e na clínica do

paciente.

O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) do Reino Unido, recomendou o ocrelizumabe para o tratamento da EM-RR em adultos com doença ativa definida por características clínicas e de imagem, desde que o alentuzumabe esteja contraindicado e se o fabricante prover o medicamento conforme acordo comercial.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Retardar o agravamento da incapacidade física e cognitiva, além melhorar a qualidade de vida dos acometidos pela Esclerose Múltipla, com redução do risco para o desenvolvimento da Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (ou LEMP) quando comparado ao tratamento com Natalizumabe ou Fingolimode ou Fumarato de Dimetila.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Desfavorável

---

## Conclusão

---

**Conclusão Justificada:**

Não favorável

**Conclusão:**

**Considerando** o diagnóstico de Esclerose Múltipla forma remitente-recorrente (ou surto-remissão), conforme relatório médico emitido pelo neurologista Dr Carlos Bernardo Tauil (CRM-DF 12771, RQE 4826) em 01/06/2020;

**Considerando** a necessidade de evitar o desenvolvimento da doença letal chamada Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (ou LEMP), para a qual não há tratamento específico ou eficaz;

**Considerando** que a demandante apresenta alto índice de carga viral para o vírus JC (superior a 1,5), em exame coletado a 17/02/2020, o que eleva seu risco para o desenvolvimento de LEMP pelo uso de Natalizumabe;

**Considerando** que não há relato do uso prévio de imunossupressor (apenas do imunomodulador Acetado de Glatirâmer), bem como não há informação quanto à duração do tratamento com o Natalizumabe (se superior a 24 meses);

**Considerando** que há possibilidade de manutenção do tratamento com Natalizumabe, já que a paciente não atende aos critérios listados pelo PCDT do Ministério da Saúde sobre Esclerose Múltipla para maior risco de desenvolvimento de LEMP;

**Considerando** que o neurologista assistente julga haver risco superior ao benefício para manutenção do uso de Natalizumabe, a troca pode ser realizada para outras medicações indicadas pelo PCDT, tais como a Betainteferona ou a Teriflunomida, que são drogas disponíveis no SUS;

**Considerando** que o risco do desenvolvimento de LEMP quando utilizado o medicamento pleiteado (Ocrelizumabe) é menor do que com o tratamento atual (Natalizumabe), mas não inexistente;

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **NÃO JUSTIFICADA**.

**Há evidências científicas?**

Sim

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

Não

## Referências bibliográficas:

1. Barun B, Bar-Or , Treatment of multiple sclerosis with anti-CD20 antibodies. *Clin Immunol.* 2012 Jan; 142(1):31-7
2. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013;10(1):97–105.
3. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S , Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012 May 17;366(20):1870-80.
4. Clerico, M.; Artusi, C.A.; Liberto, A.D.; Rolla, S.; Bardina, V.; Barbero, P.; Mercanti, S.F.D.; Durelli, L. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 940.
5. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):438.
6. Conitec: Ocrelizumabe para o tratamento de formas recorrentes de Esclerose Múltipla. Fevereiro/2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_Ocrelizumabe\\_EMRR\\_CP10\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMRR_CP10_2019.pdf)
7. 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; 7:247-58. doi: 10.2147/BTT.S53007. Epub 2013 Nov 27.
8. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Jul 16;5(8):ofy174.
9. 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.
10. Lin M, Shi S, Zhang J, Yang CM, Luo J. Ocrelizumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD013247.
11. McGuigan C, et al. Stratification and monitoring of natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:117–125.



12. 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-M--ltipla.pdf>
13. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med* 2017;65:883–891.
14. Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011;76(20):1697.

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NATJUS/TJDFT.

**Instituição Responsável:**

TJDFT.

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

Sem informações.