



NOTA TÉCNICA N°307

Solicitante: Dr. Francisco Eduardo Fontenele
Batista

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Número do processo: 0150871-36.2019.8.06.0001

Data: 19/07/19

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
2. Considerações teóricas-----	
3. Evidências científicas-----	
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
5. Sobre o registro na ANVISA -----	
6. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
8. Custo do medicamento-----	
9. Esclarecimentos -----	
10. Conclusões-----	
11. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito de OCREVUS® para paciente do sexo feminino, 59 anos, portadora de ESCLEROSE MÚLTIPLA DE FORMA PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA, cujo EDSS não foi descrito no relatório médico.

Medicamento solicitado: OCREVUS® (Ocrelizumabe).

2) Considerações teóricas

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido.

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 (em casos sem tratamento – história natural). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos. No Brasil, a EM-PP foi encontrada em 11% dos pacientes com EM compilados em uma Revisão Sistemática (Vasconcelos et al. 2016).

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou parêstesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfíncterianas e disfunções cognitivo- comportamentais, de forma isolada ou em



combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido.

Após o estabelecimento do diagnóstico, deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale - EDSS). O EDSS da demandante não foi informado no relatório médico.

3) Evidências científicas

Ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20 (Sorensen; Blinkenberg, 2016). O mecanismo de ação do medicamento ainda não é completamente elucidado, mas sabe-se que o mesmo atua na depleção de células B CD-20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. Ele tem indicação aprovada na ANVISA para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva (EM-PP). Foi a única droga a receber aprovação regulatória para uso em pacientes adultos com EM-PP. A aprovação foi baseada nos resultados do ensaio ORATORIO, que mostrou que ocrelizumab reduziu o risco de progressão da incapacidade entre os pacientes com EM-PP.

- ORATORIO - Montalban et al., 2017

- Desenho: O estudo ORATORIO foi um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, patrocinado pela Roche, realizado com 732 pacientes adultos de idade de 18 a 55 anos e média de 45 anos, com diagnóstico de esclerose múltipla primária progressiva (de acordo com os critérios McDonald revisados em 2005).



- Os pacientes foram randomizados a 2:1 para receber OCREVUS® 600 mg ou placebo como duas infusões intravenosas de 300 mg com um intervalo de 2 semanas a cada 24 semanas por pelo menos 120 semanas. Os critérios de seleção exigiam uma EDSS basal de 3 a 6,5 (faixa, 0 a 10,0, com maiores pontuações indicando maior incapacidade) e uma pontuação de 2 ou mais para o sistema funcional piramidal da EDSS em razão de achados na extremidade inferior, uma duração de sintomas de esclerose múltipla de menos de 15 anos em pacientes com escore EDSS superior a 5,0 no rastreio ou inferior a 10 anos em doentes com uma pontuação de EDSS de 5,0 ou menos no rastreio e uma história documentada ou a presença no rastreio de um índice elevado de IgG ou pelo menos uma banda oligoclonal de IgG detectada no líquido cefalorraquidiano.. Avaliações neurológicas foram conduzidas a cada 12 semanas. Uma RMN foi realizada na visita basal e nas Semanas 24, 48 e 120. Todos os pacientes foram pré-tratados com uma dose de metilprednisolona IV (100 mg) antes de cada infusão.
- Desfechos:
 - Primário:
 - % de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas. Progressão da incapacidade foi definida no estudo como um aumento no EDSS de pelo menos 1,0 ponto da linha de base, sustentado em visitas subsequentes por pelo menos 12 semanas se o escore na linha de base foi igual ou inferior a 5,5, ou um aumento de pelo menos 0,5 pontos, sustentado por pelo menos 12 semanas se o escore na linha de base foi superior a 5,5.
 - Secundários:
 - % de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas;
 - Variação no desempenho no T25FW da linha de base à semana 120;
 - Variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM da linha de base à semana 120;
 - Variação no volume cerebral da semana 24 à semana 120



- Variação no SF-36 da linha de base à semana 120;
- Eventos Adversos (EA).
- Resultados
 - Nesse estudo, a porcentagem de doentes com progressão da incapacidade confirmada de 12 semanas foi de 32,9% com ocrelizumab versus 39,3% com placebo (hazardratio, 0,76; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,59 a 0,98; P = 0,03).
 - A porcentagem de doentes com progressão da incapacidade confirmada de 24 semanas foi de 29,6% com ocrelizumab versus 35,7% com placebo (hazardratio, 0,75; IC de 95%, 0,58 a 0,98; P = 0,04).
 - Na semana 120, o desempenho na caminhada cronometrada de 25 pés piorou em 38,9% com ocrelizumab versus 55,1% com placebo (P = 0,04); o volume total de lesões cerebrais em T2Ressonância magnética (RM) diminuiu em 3,4% com ocrelizumab e aumentou em 7,4% com placebo (P <0,001); e a porcentagem de perda de volume cerebral foi de 0,90% com ocrelizumab versus 1,09% com placebo (P = 0,02).
 - Não houve diferença significativa na alteração na pontuação do Resumo do Componente Físico do Inquérito de Saúde Curto de 36 Itens.
 - Reações relacionadas à infusão, infecções do trato respiratório superior e infecções por herpes oral foram mais frequentes com ocrelizumab do que com placebo.
 - As neoplasias ocorreram em 2,3% dos pacientes que receberam ocrelizumab e em 0,8% dos pacientes que receberam placebo;
 - Não houve diferença clinicamente significativa entre os grupos nas taxas de eventos adversos graves e infecções graves.
- Críticas ao estudo:
 - Foram conduzidas duas análises de sensibilidade do desfecho apresentado, e as mesmas apenas foram mencionadas na publicação, sem apresentar os



resultados (disponíveis em tabelas suplementares), e com a informação de que mantiveram a consistência dos achados.

- A primeira delas explorou a influência do reporte dos médicos sobre as recaídas clínicas em comparação com a definição pelo protocolo (HR 0,74; IC95% 0,56–0,98; p=0,03).
- Contudo, para a segunda análise de sensibilidade (emprego de imputação alternativa para os pacientes com progressão da doença nas fases iniciais do estudo sem informação do EDSS na linha de base) verificou-se a perda da diferença existente entre os grupos tratado e placebo (HR 0,78 com IC95% 0,60-1,02 para imputação randômica de 50% entre progressão e censura, e HR 0,77 com IC95% 0,60-1,00 na imputação baseada no motivo de descontinuação, p=0,05).
- Nas análises do subgrupo exploratório do Estudo ORATORIO, a proporção de pacientes do sexo feminino com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi semelhante nos pacientes tratados com OCREVUS® e nos pacientes tratados com placebo (aproximadamente 36% em cada grupo). Em pacientes do sexo masculino, a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi de aproximadamente 30% nos pacientes tratados com OCREVUS® e 43% nos pacientes tratados com placebo. Os desfechos clínicos e de RMN que geralmente favoreciam OCREVUS® numericamente na população geral, e que mostravam tendências semelhantes tanto em pacientes do sexo masculino quanto feminino, incluíam taxa de recidiva anual, alteração no volume da lesão em T2, e número de lesões novas ou em aumento em T2.
- A média de idade dos pacientes no estudo ORATORIO foi de aproximadamente 45 anos e as lesões que melhoram o gadolínio no início do estudo, um marcador radiográfico de inflamação, estavam presentes em aproximadamente 27% dos pacientes inscritos. Assim, uma das críticas ao



estudo é que ele foi enriquecido com pacientes mais jovens e com EM-PP mais ativa, em estágio inicial, que poderiam responder de maneira ideal aos efeitos anti-inflamatórios do ocrelizumab

- Os pacientes tinham menos de 10 anos de doença com $EDDS \leq 5$ ou menos de 15 anos com $EDDS \geq 5$, ou seja, os pacientes tinham menos tempo de doença que aqueles estudados em outros trials. Os resultados do estudo também indicaram que o benefício do ocrelizumab foi diminuído em pacientes idosos e naqueles sem lesões que melhoram o gadolínio.
- Portanto, esses critérios de inclusão e resultados de subgrupo limitam a generalização dos resultados do estudo. De fato, estas características do desenho do estudo levaram a Associação Médica Europeia a divulgar uma declaração indicando que o ocrelizumab é indicado para pacientes com EM-PP precoce em termos de duração da doença e nível de incapacidade, bem como atividade inflamatória na RM.
- O benefício do ocrelizumab em doentes com EMPP com mais de 55 anos e mais de 10 a 15 anos de duração da doença não é claro. As análises do desfecho primário sugerem que os pacientes que são mais jovens (≤ 45 anos) ou com lesão de T1 Gd + no início do estudo alcançam maior benefício do tratamento do que os pacientes que são mais velhos ou sem lesões T1 Gd +

- Fox et al., 2018

Esta análise exploratória examinou os efeitos do ocrelizumab na progressão confirmada e na melhora confirmada do comprometimento das extremidades superiores em pacientes do estudo ORATORIO por meio do Teste de 9 Pinos no buraco (9HPT). O 9HPT foi 28 aplicado na linha de base e a cada 12 semanas até o fim do estudo. Foi medido o tempo gasto para completar o teste com a melhor mão, pior mão e média de ambas as mãos. A análise foi estratificada por região (EUA vs resto do mundo) e idade



(≤ 45 , > 45 anos) para avaliar o tempo para a progressão confirmada no comprometimento das extremidades superiores em limiares crescentes de progressão (20%, 25%, 30% e $> 35\%$), confirmados após 12 e 24 semanas, bem como melhora confirmada de 15% e 20%.

- Wolinsky et al., 2018

Wolinsky e colaboradores realizaram uma análise post hoc sobre o efeito do ocrelizumabe na proporção de pacientes sem evidência de progressão (NEP) no estudo ORATORIO da linha de base à semana 120. Pacientes com NEP foram definidos como aqueles sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, sem progressão $\geq 20\%$ confirmada na semana 12 no Teste de Caminhada Cronometrada de 25 pés e no Teste de 9 Pinos no Buraco. Pacientes sem evidência de progressão e atividade da doença (NEPAD) eram aqueles com NEP, sem atividade cerebral na Ressonância Magnética e sem recidivas definidas pelo protocolo. Comparado com o placebo, o ocrelizumab aumentou em três vezes a proporção de pacientes com PPMS sem evidência de progressão ou atividade de doença inflamatória.

Segundo o PCDT de Esclerose Múltipla, publicado a atualização recentemente, em julho de 2019, o tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais. Portanto, nesse protocolo não foram incluídos os pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva.

Em abril de 2019, foi emitido relatório sobre o OCREVUS® para EM-PP com recomendação de não incorporação da tecnologia ao SUS, no qual informava que foi verificado que os resultados de eficácia do medicamento ocrelizumabe, embora sugerirem benefício em retardar o agravamento da incapacidade física em pacientes com EM-PP com determinadas características, sua magnitude dos efeitos foi restrita,



além do incerto perfil de segurança. Somado à tais questões, os resultados clínicos parecem ainda mais modestos em razão do elevado custo-efetividade incremental, e impacto orçamentário que envolveria para a condição de pacientes com EM-PP.

A experiência internacional mostra que as agências NICE e PBAC não recomendam o OCREVUS® para o tratamento da EM-PP. O CADTH recomendou o reembolso do medicamento para EM-PP, sob condições específicas. As limitações no tratamento desse subtipo de EM não são identificadas apenas no Brasil, mas em todo o mundo. O National Health System (NHS) do Reino Unido por exemplo, estabelece que há necessidade de terapia para manejo dos sintomas, reabilitação, além da modificação de fatores de riscos (como atividade física, vacinação e tabagismo) (NICE, 2014). Entretanto, os denominados medicamentos modificadores de doença não são indicados para o tratamento da EM-PP, por não serem eficazes em retardar o progresso de tal condição clínica (Giovannoni et al. 2016; Lorscheider et al. 2018).

Além do PCDT, há um Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, criado por especialistas do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em EM e do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. Esse consenso foi atualizado em 2018 e, baseado em evidências e práticas atualizadas, em consonância com a recomendação do mesmo ano da Academia Americana de Neurologia (American Academy of Neurology), inseriram o primeiro tratamento com medicamento modificador de doença para a EM-PP: o ocrelizumabe (Marques et al. 2018). Embora tenha atribuído um benefício modesto, o painel de especialistas compreende que este deve ser o tratamento de escolha para EM-PP, analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos (Marques et al. 2018).

POSOLOGIA

A dose inicial do OCREVUS® ocrelizumabe é de uma infusão intravenosa de 300 mg, seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300



mg. As doses subsequentes são infusões intravenosas únicas de 600 mg a cada 6 meses. A posologia em bula está diferente da solicitada pelo demandante no pleito em questão.

CONTRA-INDICAÇÕES

Antes da primeira dose de ocrelizumabe o paciente deve realizar o teste do vírus da Hepatite B (HBV), uma vez que OCREVUS® é contraindicado para pacientes com HBV ativo confirmado por resultados positivos para os testes de HBsAg e anti-HBV. Para pacientes negativos para o antígeno de superfície (HBsAg) e positivos para o anticorpo antinuclear do HB (HBcAb+) ou que sejam portadores de HBV (HBsAg+), consultar especialistas em doença hepática antes de iniciar e durante o tratamento. Ademais, a vacinação com vacinas vivas-atenuadas ou vivas não é recomendada durante o tratamento e após a descontinuação até a repleção das células B. Assim, deve-se administrar todas as imunizações necessárias, de acordo com as diretrizes de imunização, pelo menos 6 semanas antes do início de ocrelizumabe.

4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Não há medicamentos padronizados para o tratamento da EM-PP no SUS.

5) Sobre o registro na ANVISA

O medicamento OCREVUS® (ocrelizumabe) possui registro na ANVISA - M.S. n.º: 1.0100.0666.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

A CONITEC emitiu relatório contrário à incorporação da tecnologia pelo SUS (Relatório de Recomendação N° 446 - Ocrelizumabe para tratamento da esclerose múltipla primariamente).

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público



Há o PCDT de Esclerose Múltipla, cuja última atualização foi publicada em julho de 2019, onde o tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais. Portanto, nesse protocolo não foram incluídos os pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva (EM-PP).

8) Custo do medicamento

Medicamento OCREVUS® (ocrelizumabe)	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO OCREVUS® (ocrelizumabe) (ROCHE) - 30 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML (*)			
	INDICAÇÃO/POSOLOGIA (BULA): DOSE INICIAL - A dose inicial de 600 mg é administrada na forma de duas infusões intravenosas separadas: a primeira como uma infusão de 300 mg seguida 2 semanas depois por uma segunda infusão de 300 mg. DOSES SUBSEQUENTES As doses subsequentes de OCREVUS® após dose inicial, são administradas em uma infusão única intravenosa de 600mg a cada 6 meses.			
	PF ICMS 18%	PMVG 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal - dose inicial	Custo global médio estimado do tratamento anual - dose inicial + 1 dose subsequente
	R\$ 30.788,91	R\$ 24.581,87	R\$ 49.163,74	R\$ 98.327,48
PF: preço do fabricante. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. *TABELA CMED – Atualizada em 01/07/2019				

9) Conclusões

Conclui-se que os resultados de eficácia do medicamento ocrelizumabe (OCREVUS®), embora sugerirem benefício em retardar o agravamento da incapacidade física em pacientes com EM-PP com determinadas características, apresenta magnitude de efeitos restrita, além do incerto perfil de segurança. Os resultados clínicos parecem ainda mais modestos em razão do elevado custo-efetividade incremental, e impacto



orçamentário que envolveria para a condição de pacientes com EM-PP. Além disso, fármaco não foi testado em pacientes da idade da reclamante. Não é possível extrapolar o resultado do estudo que avaliou pacientes entre 18 e 55 anos para a idade da reclamante (59anos).

10) Resposta aos quesitos

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente?

RESPOSTA: O fármaco não foi testado em pacientes da idade da reclamante. Não é possível extrapolar o resultado do estudo que avaliou pacientes entre 18 e 55 anos para a idade da reclamante (59anos). Além disso, na bula profissional do medicamento, há descrição o de que nas análises do subgrupo exploratório do estudo ORATORIO, a proporção de pacientes do sexo feminino com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas (desfecho primário do estudo) após o início foi semelhante nos pacientes tratados com OCREVUS® e nos pacientes tratados com placebo (aproximadamente 36% em cada grupo).

b) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

RESPOSTA: Não

c) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

RESPOSTA: Não

d) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

RESPOSTA: O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e não é disponibilizado pelo SUS.

e) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizados pelo sistema público?



RESPOSTA: Não há tratamento disponibilizado SUS. Na verdade, a esclerose múltipla primariamente progressiva é uma doença de prognóstico ruim, praticamente sem tratamento eficaz. O fármaco ocrelizumabe surgiu como uma esperança para os portadores dessa doença por se apresentar como a primeira droga capaz de reduzir significativamente o grau de incapacidade da doença. No entanto, o estudo que embasa a utilização do medicamento recebeu uma série de críticas a nível das agências avaliadoras de tecnologia em saúde a nível mundial, principalmente por ter utilizado nos critérios de inclusão uma população com idade jovem e com pouco tempo de doença.

- f) **Existem outros fármacos mais baratos mesmo não disponibilizados pelo SUS e que tenha registro na ANVISA?**

RESPOSTA: Não

- g) **Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?**

RESPOSTA: Não há outro tratamento eficaz.

- h) **Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e a preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?**

RESPOSTA: Não.

11) Referências

- 1) MONTALBAN, Xavier et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 209-220, 2017.
- 2) OLEK, Michael J. Treatment of progressive multiple sclerosis in adults. **UpToDate [database on the internet]. Waltham (MA): UpToDate**, 2013.
- 3) BALDASSARI, Laura E.; FOX, Robert J. Therapeutic advances and challenges in the treatment of progressive multiple sclerosis. **Drugs**, v. 78, n. 15, p. 1549-1566, 2018.



- 4) BRASIL. DGITS/SCTIE/MS. Relatório de Recomendação N° 446 - Ocrelizumabe para tratamento da esclerose múltipla primariamente. Abril/2019.
- 5) BRASIL. DGITS/SCTIE/MS. Portaria conjunta nº 7, de 3 de julho de 2019 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes da Terapêuticas da Esclerose Múltipla.
- 6) Bula profissional do OCREVUS