



NOTA TÉCNICA Nº305

Solicitante: Juiz Francisco Eduardo Fontenele

Batista da 15a Vara da Fazenda Pública da Comarca
de Fortaleza

Número do processo: 0145176-04.2019.8.06.0001

Data: 24/07/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
1. Considerações teóricas-----	2-3
2. Eficácia do medicamento-----	03
3. Evidências científicas-----	4-5
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	05
5. Sobre a liberação na ANVISA-----	05
6. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	06
7. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	06
8. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	6-7
9. Custo da medicação-----	08
10. Conclusões-----	9-11
11. Referências-----	12-13

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se do paciente E.M.Nascimento, DN:25/09/1979, brasileiro, viúvo, servidor público, residente na cidade de Caucaia-CE com diagnóstico de Esclerose Múltipla forma primariamente progressiva (CID G35) em acompanhamento no Ambulatório de Doença Desmielinizante de Neurologia do HGF desde Outubro de 2018. Vem utilizando interferon beta 1a 44mcg porém com evolução insatisfatória há 02 anos e piora do quadro com falência terapêutica. Solicitado o tratamento com o uso de ocrelizumabe, 600mg EV a cada 02 meses.

1) Considerações teóricas

A esclerose múltipla (EM) é uma doença auto-imune crônica, caracterizada por inflamação do sistema nervoso central que leva à degeneração neuro-axonal progressiva. **Não existe cura para a EM**, mas 14 terapias modificadoras da doença (DMT); (após a retirada do daclizumabe do mercado em 30 de abril de 2018, atualmente 13) foram aprovadas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento de pacientes com formas recidivantes de EM (RMS). Essas DMTs visam retardar a progressão da incapacidade, reduzir o número e a gravidade das recaídas e diminuir o impacto da EM na qualidade de vida relacionada à saúde. A seleção do tratamento requer um equilíbrio entre os perfis de eficácia e segurança, que variam entre os tratamentos. Dado que os DMTs com maior eficácia são frequentemente associados ao aumento do risco de eventos adversos graves (EAGs), geralmente são reservados para uso posterior no curso da doença. No entanto, evidências recentes



sugerem que o tratamento precoce com DMTs de alta eficácia pode levar a um melhor controle da doença. Comparações de eficácia e segurança em diferentes DMTs são necessárias para informar as decisões de tratamento para pacientes com EM. Ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs) de cabeça a cabeça são o padrão ouro para gerar essa evidência. No entanto, não existe um único ensaio (ECR) de todos os DMTs. O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, que atua na depleção de células B CD-20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. O medicamento é comercializado no Brasil sob a apresentação de solução para diluição para infusão endovenosa (caixa com 1 frasco-ampola de 10ml(300mg/10ml) com o nome comercial de Ocrevus®. É um medicamento que necessita de acompanhamento ativo de profissionais de saúde durante e após a infusão, por apresentar diversos riscos relacionados à sua administração. Além disso, pode causar infecções, herpes e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Tal medicamento surge como uma alternativa para os pacientes com EM-PP, apesar do histórico de estudos com outro anticorpo monoclonal (rituximabe) que age no receptor CD-20 não ter tido sucesso .

2) Eficácia do medicamento

Em revisão sistemática da literatura e meta-análise de rede para avaliar a eficácia relativa e segurança de ocrelizumabe em comparação com todas as terapias modificadoras da doença (DMTs) aprovadas para o tratamento de pacientes com RMS, através de sete medidas de eficácia e segurança, os resultados sugerem que o ocrelizumab tem uma eficácia superior ou comparável com todos os outros DMTs aprovados em todos os *endpoints* analisados e um perfil de segurança semelhante, indicando que ele oferece uma opção importante para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla recidivante (RMS).



3) Evidências científicas

Dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos (n = 1656) compararam ocrelizumabe com interferon por 96 semanas. A taxa de recaída anualizada foi significativamente menor nos participantes que receberam ocrelizumabe do que naqueles que receberam interferon (evidência de alta qualidade, metanálise de dois ensaios; n = 1656; MD = -0,13, IC 95%: -0,18 a -0,08), e uma proporção maior de participantes com ocrelizumabe apresentou melhora da incapacidade no final do estudo quando confirmada em 12 semanas (evidência de qualidade moderada, RR = 1,32, 95% IC: 1,04-1,68) e às 24 semanas (evidência de qualidade moderada, RR = 1,35, IC 95%: 1,02-1,79). Ocrelizumab foi aprovado para o tratamento da esclerose múltipla recidivante (RMS) e no tratamento da esclerose múltipla primária progressiva (EM-PP) pelo FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA em março de 2017 e pela Agência Européia de Medicamentos, em janeiro de 2018. Estas aprovações foram baseadas nos dois ensaios clínicos randomizados (ECR), OPERA I e OPERA II, que compararam ocrelizumab 600 mg com um comparador ativo, o interferon β -1a 44 μ g (Rebif®) e o primeiro ensaio com resultados positivos em doentes com EM-PP, que comparou ocrelizumab com placebo. No entanto, a evidência direta da eficácia e segurança do ocrelizumabe em RMS, em comparação com outras terapias modificadoras (DMTs) aprovadas para RMS não estão disponíveis nos ECRs. Na ausência de tais ECRs, meta-análises de rede (NMAs) foram conduzidas para comparar indiretamente a eficácia relativa e a segurança do ocrelizumabe com todos os outros DMTs aprovados para o tratamento de RMS. Os resultados sugerem que o ocrelizumabe tem eficácia superior a 10 dos 17 tratamentos nas 12 semanas confirmadas na rede de progressão da incapacidade e em 12 dos 17 tratamentos na rede de taxa de recaída anualizada (ambas incluindo placebo). A eficácia do ocrelizumabe foi comparável com os outros tratamentos em ambas as redes. Nos relatos de eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos, o ocrelizumabe demonstrou um perfil de segurança comparável com todos os outros tratamentos (incluindo placebo). Valores da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) consistentemente classificou o ocrelizumabe entre os tratamentos mais efetivos ou toleráveis em todos os desfechos.



4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza os seguintes fármacos segundo protocolo do Ministério da Saúde:

- Glatirâmer: frasco-ampola ou seringa preenchida de 20mg ou 40mg.
- Betainterferonas (1a ou 1b) : seringa preenchida de betainterferona 1a 6.000.000 UI (22mcg), frasco-ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a (6.000.000 UI (30mcg)), seringa preenchida de betainterferona 1a (12.000.000 UI (44mcg)), frasco-ampola de beta interferona 1b (9.600.000 UI (300mcg)).
- Teriflunomida: comprimidos de 14mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampola de 500mg.
- Fumarato de dimetila: comprimidos de 120mg e 240mg.
- Fingolimode: cápsulas de 0,5mg.
- Natalizumabe: frasco-ampola de 300mg

5) Sobre a liberação pela ANVISA

Ocrelizumabe 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). O medicamento ocrelizumabe (OCREVUS®) tem registro ANVISA número 1010006660013.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a **não** incorporação no SUS do ocrelizumabe para EM-PP, podendo a empresa apresentar novas evidências estratifi-



cando os resultados por subgrupos, em uma nova solicitação de incorporação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 435/2019.

A PORTARIA Nº 21, DE 18 DE ABRIL DE 2019 torna pública a decisão de **não** incorporar o ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla primária progressiva (EMPP), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

7) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Atualmente no Brasil, o PCDT de EMR caracteriza a EM-PP como critério de exclusão e a EM-PP não possui tratamento medicamentoso definido no SUS.

O medicamento ocrelizumabe não é disponível no SUS.

8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existe um PCDT, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde (Fev/2019) que recomenda como tratamento:

PRIMEIRA LINHA (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) Betainterferona, glatirâmer e teriflunomida são os fármacos de primeira escolha terapêutica. Aazatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa).

SEGUNDA LINHA (betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode) Em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila. Em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila ou por fingolimode.



TERCEIRA LINHA (fingolimode) Em casos de falha terapêutica após tratamento preconizado na segunda linha de tratamento preconiza-se o uso do fingolimode, caso não tenha sido utilizado em segunda linha.

QUARTA LINHA (natalizumabe) Em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contra-indicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado indica-se o natalizumabe.

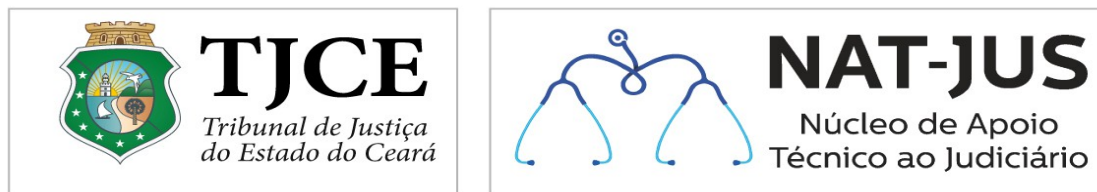
O Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, criado por especialistas do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em EM e do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia, atualizado em 2018 e, baseado em evidências e práticas atualizadas, e em consonância com a recomendação da Academia Americana de Neurologia (AAN) recomenda que o principal objetivo no tratamento da EM-PP é retardar a progressão das incapacidades. Embora tenha atribuído um benefício modesto, o painel de especialistas compreende que o ocrelizumabe deve ser o tratamento de escolha para esclerose múltipla primária progressiva (EM-PP), analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos.

9) Custo do medicamento (Ocrevus®)

Tabela de preços da medicação (preço por)				
PF	PMC	PMG	Custo médio	Custo global

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Medicamento		ICM S 0%		estimado do tratamento c/ 2 meses	médio estimado do tratamento
OCREVUS (ROCHE) 30 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML (*)	R\$24.569,98	R\$	R\$30.788,91	R\$ 49.000 a 61.000	R\$ 295.200 a 369.000
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

10) Conclusões

Em resposta aos questionamentos do magistrado:

a - Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

Sim. Vide item 04

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente?

Não há cura na EM.

Existem contraindicações ao medicamento:

Ocrevus® é contraindicado para pacientes com:

- Infecção por HBV ativa.
- Histórico de reação à infusão de risco à vida ao Ocrevus®.
- Hipersensibilidade conhecida a ocrelizumabe ou qualquer de seus excipientes.

b - Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Não

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

O medicamento ocrelizumabe (Ocrevus®) não encontra-se disponível em nenhuma lista do serviço público portanto, embora aprovado pela ANVISA, FDA e EMA com indicação de primeira escolha na Esclerose Múltipla Primária Progressiva não é disponibilizado pelo SUS. Não há contra partida do município nem da União para a compra deste medicamento e o Estado não possui recursos orçados para tal aquisição. Tem custo bastante elevado (R\$24.240,87 a unidade; total: R\$ 295.200 a 369.000)

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

O medicamento ocrelizumabe (OCREVUS®) tem registro ANVISA número 1010006660013. Não é disponibilizado pelo SUS.

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

O sistema público através de PCDT Esclerose Múltipla disponibiliza os fármacos:

- Glatirâmer: frasco-ampola ou seringa preenchida de 20mg ou 40mg.



- Betainterferonas (1aou1b) : seringa preenchida de betainterferona1a 6.000.000 UI(22mcg), frasco-ampola ou seringa preenchida de betainterferona1a (6.000.000UI(30mcg)), seringa preenchida de betainterferona1a(12.000.000UI(44 mcg)), frasco-ampola de beta interferona1b(9.600.000UI(300mcg)).
- Teriflunomida: comprimidos de14mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampola de 500mg.
- Fumarato de dimetila: comprimidos de120mg e 240mg.
- Fingolimode: cápsulas de 0,5mg.
- Natalizumabe: frasco-ampola de 300mg

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

Não.

O medicamento Ocrevus®(ocrelizumabe) é comercializado no Brasil pelos Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Não possui genérico.

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?

O PCDT do Ministério da Saúde recomenda como QUARTA LINHA de tratamento o natalizumabe:

Em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado indica-se o natalizumabe.



O Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM em consonância com a recomendação da Academia Americana de Neurologia recomenda que o ocrelizumabe deve ser o tratamento de escolha para esclerose múltipla primária progressiva (EM-PP), analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos.

As recomendações com força atribuída (fortes e fracas) foram formuladas com base na qualidade das evidências e no risco-benefício.

As diretrizes [*the European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)* e *the European Academy of Neurology (EAN)*] consideram o tratamento com ocrelizumabe ou cladribine para pacientes com atividade secundária progressiva (força de recomendação fraca) e também consideram o tratamento com ocrelizumabe para pacientes com EM primário-progressivo. (força de recomendação fraca)

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 à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Sim.

O paciente de 39 anos apresenta uma doença que não tem cura. O medicamento ocrelizumabe embora não disponível pelo SUS é aprovado pela ANVISA, é a única terapia modificadora da doença (DMT) que altera a progressão da doença em indivíduos com esclerose múltipla primária progressiva (PPMS) que são ambulatoriais.

Há recomendações de Diretrizes Nacionais e Internacionais em se oferecer ocrelizumabe a pessoas com PPMS que possam se beneficiar desta terapêutica, a menos que existam riscos de tratamento que superem os benefícios.

Ocrelizumab fornece uma opção de tratamento que demonstrou eficácia e segurança consistentes em todos os resultados.



11) Referências

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221–234.

Relatório de Recomendação. Ocrelizumabe para tratamento da esclerose múltipla primariamente. CONITEC. Abril/2019.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. CONITEC. Fevereiro/2019.

Rachael McCool, Katy Wilson, Mick Arber, Kelly Fleetwood, Sydney Toupin, Howard Thom, Iain Bennett, Susan Edwards. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 29 (2019) 55–61.

Xavier Montalban et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018, Vol. 24(2) 96–120.

Vanessa D. Marques e cols. Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla: Academia Brasileira de Neurologia e Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(8):539-554.

“Practice guideline recommendations: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis,” *Neurology*® online. April 23, 2018.



Ocrevus®(ocrelizumabe).Bula.ANVISA

OCREVUS™ (ocrelizumab).Bula.fda www.fda.gov/medwatch.