

## NOTA TÉCNICA Nº 129/2023- NAT-JUS/SP

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº 5024543-24.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 17/01/2023
- 1.5. Data da Resposta: 26/01/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 31/12/1965 - 57 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva - CID10 G35.0.

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### **(3) Aos especialistas do NATJ-US/SP:**

**3.1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento dessa doença e com que resultados? Mencionar trabalhos que demonstrem os resultados.**

Vide relatório a seguir.

**3.2. O medicamento demandado foi incorporado pelo SUS? Houve proposta da Conitec de incorporação ao SUS ou de não incorporação?**

Há parecer negativo da CONITEC para incorporação do medicamento para pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva.

**3.3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?**

Existem outras opções disponíveis no PCDT para tratamento da esclerose múltipla.

**3.4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?**

A doença que acomete o autor é crônica, progressiva e degenerativa. Infelizmente, o seu curso clínico é imutável pelos tratamentos disponíveis hoje em dia.

**3.5 A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?**

O medicamento deve ser infundido em unidade de saúde apropriada a isso.

### **3.6 O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento (termolabilidade)?**

Por favor, consultar a bula oficial do medicamento para informações farmacêuticas a seu respeito: <https://cibmt.com.br/wp-content/uploads/2020/01/OCREVUS.pdf>

### **3.7 O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando?**

O medicamento possui registro na ANVISA.

### **3.8 Outros esclarecimentos julgados pertinentes**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

- **Ocrevus (Ocrelizumabe) 300mg** - 02 ampolas EV conforme bula a cada 6 meses.

4.2. Princípio Ativo: OCRELIZUMABE

4.3. Registro na ANVISA: 1010006660013

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: NÃO

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe.

- Ocrelizumabe tem recomendação favorável à incorporação no ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE em 2019/2020 para Esclerose Múltipla Recorrente (EMR) mas não para Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (MM-PP). Disponível em:

[https://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao\\_da\\_sociedade/consultas\\_publicas/cp81/medicamentos/RE\\_206\\_Ocrelizumabe\\_Esclerose\\_Multipla\\_Recorrente.pdf](https://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp81/medicamentos/RE_206_Ocrelizumabe_Esclerose_Multipla_Recorrente.pdf)

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: NÃO

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: OCRELIZUMABE

4.7.2. Laboratório: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

4.7.3. Marca comercial: OCREVUS

4.7.4. Apresentação: 30 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo (18%): R\$ 30.278,25

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 40.886,79

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência janeiro de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.9. Recomendações da CONITEC: A PORTARIA SCTIE/MS Nº 41, DE 21 DE SETEMBRO DE 2020 torna pública a decisão de não incorporar o ocrelizumabe para tratamento de

pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

## **5. Discussão e Conclusão**

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

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunomediada que promove ataque contra a bainha de mielina do corpo humano. Seu diagnóstico pode ser suscitado de alteração neurológica inicial (ex: neurite óptica, síndrome de tronco encefálico ou síndrome de medula espinhal) associada a alterações de ressonância magnética e/ou em líquido. A doença, frequentemente, terá sua evolução em surtos de piora neurológica, associados a períodos de remissão. Esta forma mais comum de doença pode evoluir após alguns anos com uma forma progressiva secundária com acúmulo de deficiências neurológicas. O PCDT de esclerose múltipla indica as seguintes opções terapêuticas modificadoras da doença: beta-interferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe.

De acordo com o relatório médico, a paciente apresenta esclerose múltipla na forma primariamente progressiva (EMPP). A EMPP é caracterizada pelo agravamento progressivo da função neurológica desde o início dos sintomas, quando ocorre a sobreposição de sintomas/sinais neurológicos.

Pacientes com EMPP foram excluídos da elaboração do PCDT sobre a EM. Devido a isso, houve a prescrição de ocrelizumabe, o qual é um medicamento indicado para pacientes com EMPP.

### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A EMPP representa um desafio terapêutico ainda maior diante do grupo de pacientes com EM. Esses pacientes tendem a apresentar menor resposta terapêutica aos medicamentos empregados. Aparentemente, fingolimode, glatirâmer, interferons e rituximabe apresentam baixa ou nenhuma eficácia. Por outro lado, metotrexate, corticoides e imunoglobulina parecem ter alguma eficácia para controle da doença.

Em 2019, a CONITEC emitiu um parecer específico sobre o uso do ocrelizumabe para pacientes com EMPP. Nesse parecer, a CONITEC analisou o único ensaio clínico de fase 3 publicado por Montalban X et cols., que foi batizado com o acrônimo ORATORIO. O parecer da CONITEC informa o seguinte:

Evidências científicas: Foi incluído um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) avaliando a eficácia e a segurança do ocrelizumabe em comparação com placebo no tratamento da EM-PP, e sobre este mesmo ECR foram incluídos dois estudos post hoc. Foi encontrado um percentual menor de pacientes com progressão da doença confirmada na semana 12 no grupo de pacientes que recebeu ocrelizumabe (32,9%) em comparação com o grupo que recebeu placebo (39,3%) [hazard ratio (HR) 0,76; Intervalo de Confiança (IC)

95% 0,59-0,98; valor de  $p = 0,003$ ], embora a análise de sensibilidade tenha gerado perda de tal diferença entre os grupos.

**Avaliação econômica:** Por não existir tratamento vigente disponível, o ocrelizumabe proporcionaria um cenário de maior custo e maior efetividade, gerando uma RCEI de aproximadamente 3,7 vezes maior que o tratamento de suporte, ou acréscimo de R\$ 56.109,59 por QALY salvo. **Avaliação de impacto orçamentário:** O demandante apresentou dois cenários de impacto orçamentário, um cenário base (com 100% dos pacientes tratados com o medicamento a partir do primeiro ano após a incorporação); e outro alternativo (com adoção gradual do medicamento após a incorporação). O cenário base representaria cerca de R\$ 106 milhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$ 544.094.750,00 em cinco anos. Enquanto no cenário alternativo, o impacto orçamentário no primeiro ano após a incorporação de ocrelizumabe seria em torno de R\$ 20 milhões, podendo atingir R\$ 263.629.682,00 em cinco anos.

**Experiência internacional:** As agências NICE e PBAC não recomendam o ocrelizumabe para o tratamento da EM-PP. O CADTH recomendou o reembolso do medicamento para EM-PP, sob condições específicas.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** O monitoramento detectou uma tecnologia para o tratamento de EM-PP no horizonte tecnológico, cujo estudo está ativo, em fase 3.

**Considerações:** Considerando todo o apresentado, 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.

**Recomendação preliminar:** Pelo exposto, a CONITEC, em sua 74 reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, recomendou de forma preliminar a não incorporação no SUS do ocrelizumabe para tratamento de pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva.

A plataforma ClinicalTrials.gov permite o cadastro de ensaios clínicos conduzidos em todo o mundo. Ao pesquisar pelos termos “ocrelizumab” “multiple sclerosis, primary progressive” retornam 12 resultados. Dentre eles, 6 estudos estão classificados como “Recruiting”; 1 estudo é classificado como “No longer available”; 1 estudo é classificado como “Not yet recruiting”; 4 estudos são classificados como “Active, not yet recruiting”. Não foram identificados novos ensaios clínicos de fase 3 com resultados publicados após a publicação do ensaio ORATORIO. Apesar disso, em 2020, foi publicado um estudo sobre o seguimento clínico prolongado dos participantes do estudo ORATORIO. Os resultados e a interpretação deles não diferem daqueles encontrados originalmente. Há uma redução modesta de desfechos neurológicos, um elevado número de eventos adversos relacionado com a terapia e um alto custo associado.

### 5.3. Parecer

( ) Favorável

**( X ) Desfavorável**

### 5.4. Conclusão Justificada:

Não há razoável grau de evidência que permita afirmar que o ocrelizumabe alcance melhores desfechos duros neurológicos em pacientes com EMPP.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( X ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( ) NÃO

### 5.5. Referências bibliográficas:

[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20220201\\_PORTAL\\_Portaria\\_Conjunta\\_1\\_PC\\_DT\\_Esclerose\\_Multipla.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20220201_PORTAL_Portaria_Conjunta_1_PC_DT_Esclerose_Multipla.pdf)

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_Ocrelizumabe\\_EM\\_PP\\_CP09\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EM_PP_CP09_2019.pdf)

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200922\\_Relatorio\\_ocrelizumabe\\_EMRR\\_561.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200922_Relatorio_ocrelizumabe_EMRR_561.pdf)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Multiple+Sclerosis%2C+Primary+Progressive&term=ocrelizumab&cntry=&state=&city=&dist=>

Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460-71. doi: 10.1002/ana.21867. PMID: 19847908.

Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD006643. doi: 10.1002/14651858.CD006643.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006643. PMID: 19160292.

Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14-24. doi: 10.1002/ana.21079. PMID: 17262850.

Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, Lubetzki C, Hartung HP, Montalban X, Uitdehaag BMJ, Merschhemke M, Li B, Putzki N, Liu FC, Häring DA, Kappos L; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075-1084. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8. Epub 2016 Jan 28. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):254. PMID: 26827074.

Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;(6):CD008933. doi: 10.1002/14651858.CD008933.pub2. PMID: 23744561.

Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J, König N, Heesen C, Späth P, Andresen I. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler*. 2007 Nov;13(9):1107-17. doi: 10.1177/1352458507078400. Epub 2007 Jul 10. PMID: 17623736.

Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Aug;12(4):507-10. doi: 10.1191/1352458506ms1299oa. PMID: 16900766.

Olek MJ, Hohol MJ, Weiner HL. Methotrexate in the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996 May;39(5):684. doi: 10.1002/ana.410390525. PMID: 8619559.

Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, Van Dyke C. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995 Jan;37(1):30-40. doi: 10.1002/ana.410370108. PMID: 7818255.

Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung HP, Montalban X, Naismith RT, Manfrini M, Overell J, Koendgen H, Sauter A, Bennett I, Hubeaux S, Kappos L, Hauser SL. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):998-1009. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30342-2. Epub 2020 Oct 29. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2020 Nov 17; PMID: 33129442.

Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; 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. PMID: 28002688.

5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**