

NOTA TÉCNICA Nº 2297/2022- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Assis
- 1.3. Processo nº 5000214-94.2022.4.03.6116
- 1.4. Data da Solicitação: 28/09/2022
- 1.5. Data da Resposta: 03/10/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 26/11/1991 – 30 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Marília/SP
- 2.4. Histórico da doença: Esclerose Múltipla – CID10 G35.

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento
- **Ocrelizumabe 600mg – Endovenosa - 1ª e 2ª infusão com 300mg + 250ml de SF 0,9%, com intervalo de 2 semanas; doses subsequentes: uma dose de 600mg em 500 ml de SF 0,9% 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. Disponível em:
(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: R\$ 31.154,87

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 39.702,90

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1 Dose diária recomendada: aplicar 2 doses de 300mg EV com intervalo de 15 dias e após 600mg semestralmente.

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência setembro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. 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 contraindicação 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 suspeitado 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, alemtuzumabe.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ocrelizumabe é um medicamento que pode ser prescrito para pacientes com EM, sendo mais discutido no contexto de um padrão específico que é a forma primariamente progressiva (EMPP). 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.

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 EM.

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:

Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, Kazemlou S, Gao S, Wen S, Saber H, Tripathi R, Sheikh Z, Peterson S, Gwinn R, Bernitsas E. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2021 Nov 15;360:577721. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577721. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34547511.

Van Lierop Z, Toorop AA, Coerver E, Willemsse E, Strijbis E, Kalkers NF, Moraal B, Barkhof F, Teunissen CE, Killestein J, van Kempen Z. Ocrelizumab after natalizumab in JC-virus positive relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021 Jun 1;7(2):20552173211013831. doi: 10.1177/20552173211013831. PMID: 34123391; PMCID: PMC8175839.

Piena MA, Heisen M, Wormhoudt LW, Wingerden JV, Frequin STFM, Uitdehaag BMJ. Cost-minimization analysis of alemtuzumab compared to fingolimod and natalizumab for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands. *J Med Econ.* 2018 Oct;21(10):968-976. doi: 10.1080/13696998.2018.1489255. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29911917.

Chalkley JJ, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Dec;13(12):408. doi: 10.1007/s11910-013-0408-6. PMID: 24136456.

Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med.* 2017 Jun;65(5):883-891. doi: 10.1136/jim-2016-000339. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28130412.

http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20220201_PORTAL_Portaria_Conjunta_1_PCDT_Esclerose_Multipla.pdf

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMPP_CP09_2019.pdf

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200922_Relatorio_ocrelizumabe_EMRR_561.pdf

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