

NOTA TÉCNICA Nº 1549/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5032660-38.2021.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 15/07/2022
- 1.5. Data da Resposta: 25/07/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 07/03/1973 – 49 anos
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Esclerose Múltipla Forma Remitente Recorrente – CID G35

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**
Ocrevus
- 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: não há
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não há
- 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

4.7.3. Apresentação: 30 mg/ml sol dil infus iv ct fa vd trans x 10 ml

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 30.278,25

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: não disponível

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA. Referência julho de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

4.9. Recomendações da CONITEC: 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 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. A esclerose múltipla secundariamente progressiva (EMSP) é caracterizada pela fase após um curso inicial de remitente-recorrente, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas.

O PCDT de esclerose múltipla indica as seguintes opções terapêuticas modificadoras da doença, incluindo a forma EMSP: beta-interferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe.

Documento anexado informa que a paciente recebeu fumarato de dimetila e teve falha no controle da doença, e que há prescrição de ocrelizumabe desde dezembro de 2021 por ela apresentar uma forma secundariamente progressiva (EMSP). Tipicamente, discute-se a prescrição de ocrelizumabe em outro contexto clínico, o da esclerose múltipla

primariamente progressiva (EMPP). Não há informações sobre como estava antes e após a administração do ocrelizumabe.

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.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

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.

Não foi encontrada evidência de superioridade de ocrelizumabe no contexto da EMSP.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O SUS oferece outras opções terapêuticas indicadas para o tratamento da EM. Não há evidência de superioridade de ocrelizumabe nesse cenário clínico.

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_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

<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.

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

Equipe NAT-Jus/SP