

Ocrelizumabe para o tratamento
de formas recorrentes de
Esclerose Múltipla

Nº 447
Abril/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS –
CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS



Sumário

1.	CONTEXTO	6
2.	APRESENTAÇÃO	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	11
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
4.2	Diagnóstico	13
4.3	Tratamento recomendado	14
5.	A TECNOLOGIA	19
5.1	Descrição	19
5.2	Ficha técnica	20
5.3	Preço proposto para incorporação	23
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	24
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	24
6.2	Avaliação crítica da demanda	25
6.3	Evidência Clínica	27
6.3.1	Descrição dos estudos incluídos	28
6.3.2	Resultados dos desfechos avaliados	30
6.3.2.1	Desfechos primários	30
6.3.2.2	Desfechos secundários	31
6.3.3	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	34
6.3.4	Conclusão das evidências	34
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	36
7.1.1	Dados de eficácia	40
7.1.2	Dados de custo	47
7.1.3	Resultados	50
7.1.4	Análise de sensibilidade	51
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	52
8.1	Considerações sobre o Impacto Orçamentário	54
9.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	54
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	55
11.	IMPLEMENTAÇÃO	55
12.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	55



13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	57
14.	CONSULTA PÚBLICA.....	57
14.1	Contribuições técnico-científicas.....	58
14.2	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	70
14.3	Avaliação global das contribuições.....	78
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	78
16.	DECISÃO.....	79
17.	REFERÊNCIAS.....	80



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 06 de setembro de 2018, pela Roche, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento ocrelizumabe (Ocrevus®) para o tratamento das formas recorrentes da Esclerose Múltipla (EM), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ocrelizumabe (Ocrevus®)

Indicação: Formas recorrentes de esclerose múltipla

Demandante: Roche

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e debilitante que acomete a substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC), causando desmielinização, inflamação e gliose. Afeta principalmente pessoas jovens, resultando em graves consequências para seus domínios físico e cognitivo. A evolução da EM, a gravidade e os seus sintomas são diversos, manifestando-se em diferentes formas, incluindo a remitente recorrente (EM-RR), a primariamente progressiva (EM-PP) e a secundariamente progressiva (EM-SP). A EM-RR, caracterizada por surtos com sinais e sintomas neurológicos, novos ou recorrentes, é a forma mais comum da EM, e atinge cerca de 85% dos pacientes. Os surtos são seguidos de remissão, completa ou parcial, sem atividade clínica da doença. À medida que a frequência de surtos diminui ao longo do tempo, uma disfunção neurológica progressiva pode se iniciar, dando espaço ao desenvolvimento da EM-SP. As formas recorrentes da EM incluem a EM-RR e a EM-SP.

Pergunta: Ocrelizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com as formas recorrentes da EM, quando comparado ao natalizumabe?

Evidências científicas: Foram incluídas duas Revisões Sistemáticas (RS) com meta-análise em rede avaliando a eficácia e a segurança de medicamentos modificadores da doença (MMD) no tratamento da EM-RR. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre ocrelizumabe e natalizumabe para os desfechos primários taxa anualizada de surtos e incidência de eventos adversos graves.

Avaliação econômica: Foi realizada uma avaliação de custo-efetividade, que gerou uma Razão de Custo Efetividade Incremental de aproximadamente R\$ 237 mil por QALY.

Avaliação de impacto orçamentário: O demandante apresentou dois cenários de impacto orçamentário, um base e um alternativo. O cenário base pode variar de R\$ 2.993.414,60 a R\$ 41.362.133,00 no primeiro ano, podendo chegar a R\$ 667.968.936,00 em cinco anos. Enquanto no cenário alternativo, o impacto orçamentário no primeiro ano após a incorporação de ocrelizumabe pode variar entre R\$ 10.895.002,18 e R\$ 150.543.973,93 no primeiro ano, atingindo R\$ 919.090.358,32 em cinco anos.

Experiência internacional: As agências CADTH, NICE, SMC e PBAC recomendam o ocrelizumabe para EM-RR, sob condições específicas.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não há tecnologias novas ou emergentes para a EM-RR no horizonte tecnológico. Não foram considerados os medicamentos já disponíveis no SUS para o tratamento da EM ou recentemente avaliado pela CONITEC.

Considerações finais: De acordo com as evidências encontradas, entende-se que há equivalência entre ocrelizumabe e natalizumabe no que diz respeito à eficácia/efetividade e



segurança, já que todos os estudos conduzidos não demonstram superioridade de um em relação ao outro.

Recomendação preliminar da CONITEC: Em sua 74ª reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, a CONITEC recomendou a não incorporação no SUS de ocrelizumabe para tratamento de pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla. A partir das evidências encontradas, existem incertezas sobre a segurança do ocrelizumabe em longo prazo e de sua superioridade em relação ao natalizumabe quanto à eficácia. Além disso, o ocrelizumabe apresenta custo de tratamento muito superior às alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.

Consulta pública: Foram recebidas 797 contribuições, sendo 298 pelo formulário para contribuições técnico-científicas, com 96,2% discordando da recomendação preliminar, e 499 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião, com 95,3% contrárias. Os principais temas abordados foram a eficácia do ocrelizumabe quando comparado à betainterferona, economia com outros gastos e a falta de tratamento no PCDT para refratários ao natalizumabe. O plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

Recomendação final: 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-RR, pelo fato das evidências científicas demonstrarem que o ocrelizumabe não apresenta diferença estatisticamente significativa quanto à eficácia quando comparado ao natalizumabe, além de haver incerteza quanto à sua segurança em longo prazo. Dessa forma, o custo de tratamento com ocrelizumabe deve ser igual ou inferior ao do natalizumabe.

Decisão: Não incorporar o ocrelizumabe no tratamento das formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR), no âmbito do Sistema único de Saúde – SUS. Dada pela Portaria nº 22, publicada no Diário Oficial da União nº 76, seção 1, página 56, em 22 de abril de 2019.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e debilitante que acomete a substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC), causando desmielinização, inflamação e gliose (NOSEWORTHY et al., 2000). A causa da EM ainda não é bem elucidada e pouco se sabe sobre os fatores que contribuem para seu curso imprevisível (NOSEWORTHY et al., 1999). No entanto, evidências indicam uma relação complexa de interação entre fatores genéticos e ambientais que originariam uma disfunção do sistema imunológico, desenvolvendo uma ação autoimune, principalmente contra a substância branca do SNC (WINGERCHUK et al., 2001; NOSEWORTHY et al., 1999).

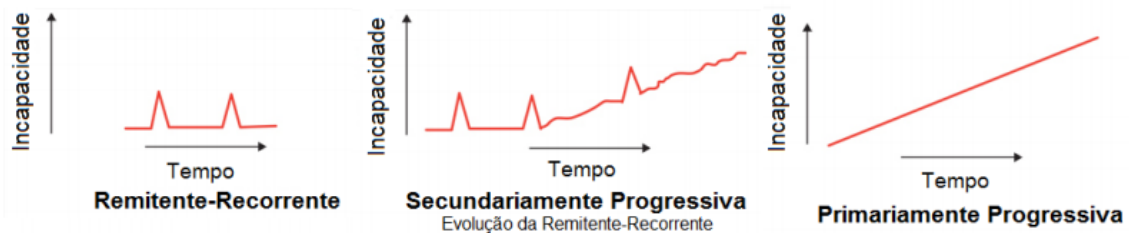
As células mononucleares inflamatórias atravessam o endotélio das vênulas e migram para o parênquima liberando diversas citocinas pró-inflamatórias, intermediários reativos, radicais livres e enzimas proteolíticas, que, juntas, lesam os oligodendrócitos e bloqueiam a condução dos impulsos nervosos. Verifica-se a presença de autoanticorpos específicos contra a mielina em degeneração, enquanto os macrófagos removem a mielina danificada. Alguns oligodendrócitos sobrevivem e podem se diferenciar e remielinizar parcialmente os axônios. À medida que as lesões evoluem, ocorre proliferação proeminente dos astrócitos, com formação de gliose. Em lesões altamente inflamatórias pode ocorrer destruição axônica. Nos casos avançados pode haver, ainda, morte neuronal, podendo contribuir para a incapacidade neuronal irreversível (HAUSER & GOODIN, 2012; NETTER & ROYDEN, 2014).

A EM afeta principalmente pessoas jovens entre 20 e 50 anos, resultando em grandes consequências para os seus domínios físicos e cognitivos (MARQUES et al., 2018). É mais comum em mulheres e em pessoas brancas (MSIF, 2013; OLIVEIRA & SOUZA, 1998). Segundo a Federação Internacional de EM, a doença atinge 2,3 milhões de pessoas em todo o mundo e a prevalência média global é de 33 casos por 100.000 habitantes, variando muito entre os países (MSFI, 2013). No Brasil, uma revisão sistemática mostrou uma prevalência variando de 1,36 por 100 mil habitantes na região nordeste a 27,2 por 100 mil na região sul, com uma prevalência média de 8,69 por 100 mil habitantes (PEREIRA et al., 2017).

A evolução da EM, a gravidade e seus sintomas são diversos, manifestando-se em quatro formas: a remitente recorrente (EM-RR), a primariamente progressiva (EM-PP), a primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e a secundariamente progressiva (EM-SP) (LUBLIN et al., 2014; NOSEWORTHY et al., 2000, BRASIL, 2018a) (Figura 01).



Figura 01: Formas de evolução da EM



Fonte: Adaptado de Diniz, 2017

A EM-PP é responsável por cerca de 10-15% de todos os casos da doença (MSFI, 2013; VASCONCELOS et al., 2016). Atinge igualmente homens e mulheres, com idade média de 40 anos (MACHADO et al., 2012). Esses pacientes apresentam um declínio constante da função neurológica desde o início da doença (HAUSER & GODIN, 2012).

A EM-RR é a forma mais comum da EM, que atinge cerca de 85% dos pacientes (NOSEWORTHY et al., 2000; MSIF, 2013). É caracterizada por surtos com sinais e sintomas neurológicos, novos ou recorrentes, durante um período e, dentro de semanas, tendem a melhorar, espontaneamente ou em resposta aos corticosteroides (NOSEWORTHY et al., 2000). Os surtos são seguidos de remissão, completa ou parcial, sem atividade clínica da doença (HURWITZ, 2009; MILO & KAHANA, 2010). À medida que a frequência de surtos diminui ao longo do tempo, uma disfunção neurológica progressiva pode se iniciar, dando espaço ao desenvolvimento da EM-SP (WEINSHENKER et al., 1998). Estima-se que cerca de 80% dos pacientes com EM-RR desenvolvem essa forma da doença em 20 anos, com um risco de 2% ao ano (HAUSER & GOODIN, 2013; WHITWELL, 2012). No entanto, ainda não existem exames para determinar o ponto em que a EM-RR se converte em EM-SP (LUBLIN et al., 2014).

Além dessas três formas, há a síndrome clinicamente isolada, reconhecida como a primeira apresentação clínica da doença. Essa forma mostra características de desmielinização inflamatória, similar a EM, no entanto sem o cumprimento dos critérios de disseminação no tempo. Estudos de história natural e ensaios clínicos de Medicamentos Modificadores da Doença (MMD) mostraram que essa síndrome, associada a lesões cerebrais na ressonância magnética, apresentam um alto risco de atender aos critérios diagnósticos para a EM (MILLER et al., 2005).

Esses fenótipos da EM são definidos com base no status médico e histórico do paciente, sem prover informações sobre o processo da doença em curso. Assim, o *MS Phenotype Group* acredita que a atividade da doença, detectada por surtos ou evidências de imagem (lesões potenciadoras de gadolínio ou lesões T2 novas ou inequivocamente aumentadas), e a



progressão da incapacidade podem ser um adicional de extrema relevância nas formas progressivas e recorrentes da EM (LUBLIN et al., 2014).

4.2 Diagnóstico

O diagnóstico diferencial da EM é complexo e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) vigente adota os critérios de McDonald de 2005 (POLMAN et al., 2005; BRASIL, 2018a). Esses critérios utilizam para o diagnóstico a ressonância magnética (RM) e exames laboratoriais que visam excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM (Quadro 01).

Quadro 01: Critérios de McDonald revisados e adaptados pelo PCDT.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE EM
A) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
B) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff, presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares; (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU Aguardar novo surto.
C) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões.	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.
D) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.

Fonte: adaptado de BRASIL, 2018a

No entanto, há uma revisão do critério de McDonald feita em 2017. Esse critério foi elaborado com o objetivo de simplificar o diagnóstico precoce quando a EM é provável, mas não diagnosticada pelos critérios prévios. Além disso, objetiva promover sua aplicação apropriada para reduzir a frequência de erros de diagnóstico (THOMPSON et al., 2017).

Após estabelecido o diagnóstico, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Do inglês: *Expanded Disability Status Scale - EDSS*) pode ser utilizada para o estadiamento da doença



e monitorização do paciente (BRASIL, 2015). Essa escala foi proposta por Kurtze (1983) e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas, atribuindo graus a cada um deles (KURTZE, 1983). Após a atribuição dos graus de cada sistema funcional, deve-se interpretar a escala, definindo o escore final, que pode variar de 0 (normal) a 10 (morte). A pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente (BRASIL, 2015).

4.3 Tratamento recomendado

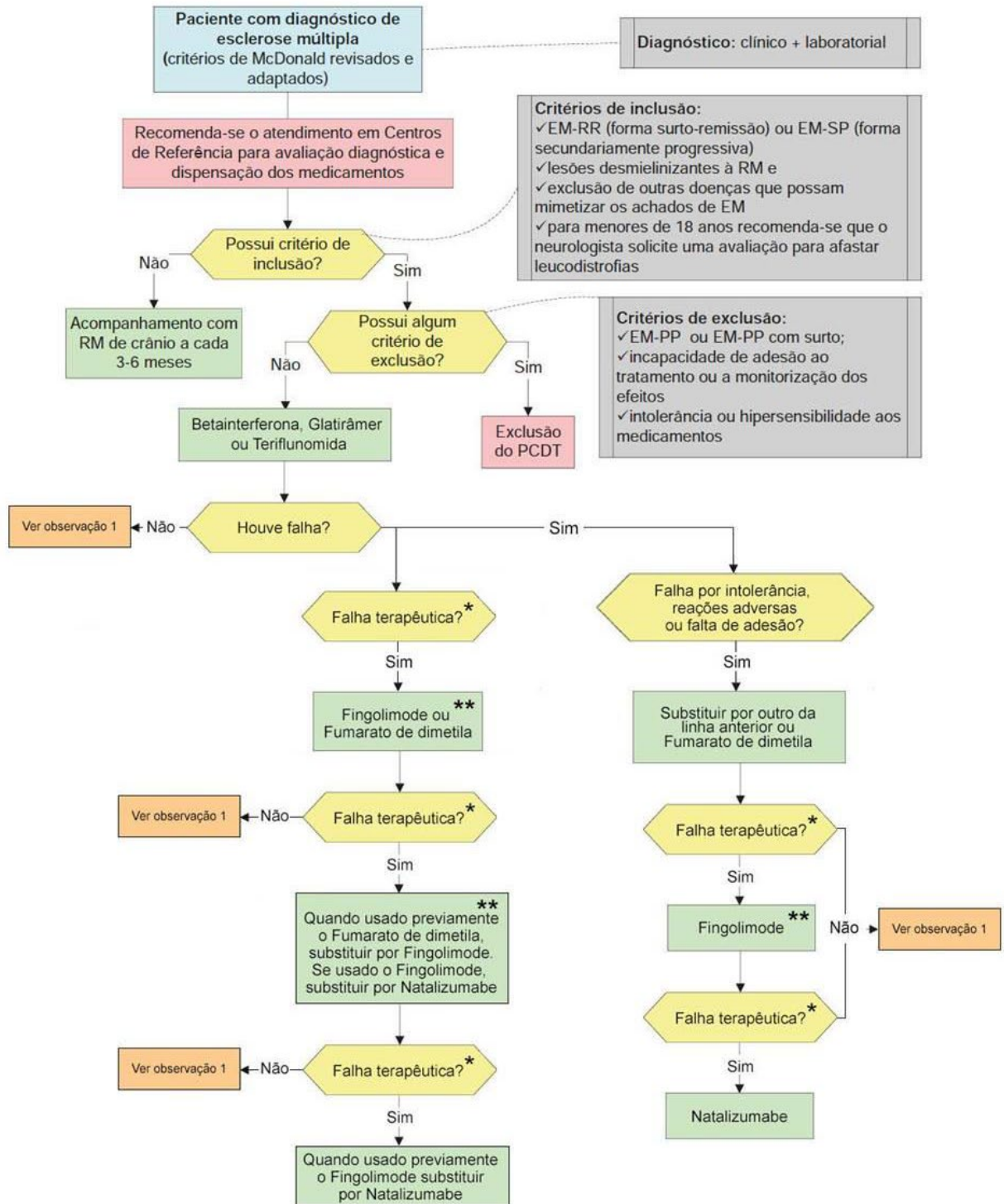
O objetivo principal do tratamento da EM-RR é a redução dos surtos e, conseqüentemente, da inflamação e das lesões cerebrais. O tratamento medicamentoso pode ter três abordagens: tratamento de episódios agudos (surtos), terapia sintomática e uso de MMD. No Brasil, o tratamento da EM-RR, no âmbito do SUS, é direcionado pelo PCDT da EM definido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018a).

No SUS, uma vez diagnosticado com EM-RR, o paciente inicia o tratamento com algum dos medicamentos da primeira linha (glatirâmer, betainterferona ou teriflunomida). Em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão ao primeiro tratamento de escolha, o medicamento deve ser substituído por outro da primeira linha ou pelo fumarato de dimetila. Já para os casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer um dos medicamentos de primeira linha, este pode ser substituído por outro da primeira linha, fumarato de dimetila ou fingolimode. Apenas nos casos de falha terapêutica com fingolimode ou contraindicação a este, deve-se prescrever o natalizumabe (Figura 02). É importante ressaltar que o natalizumabe tem sido associado a um risco aumentado de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC, que acomete tipicamente pacientes imunocomprometidos, e que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave (TYSABRI, 2016).

Os glicocorticóides são utilizados para tratar os surtos, fornecendo benefício clínico, em curto prazo, ao reduzir a intensidade e duração dos episódios agudos. A metilprednisolona intravenosa 1000 mg/dia, durante 3 a 5 dias, é o tratamento preconizado no Brasil atualmente, sendo compatível com o procedimento ambulatorial de pulsoterapia I (por aplicação) presente na tabela de procedimentos do SIA/SUS (BRASIL, 2018a).



Figura 02: Algoritmo de tratamento da EM no Brasil





Observação 1: Manter tratamento e monitorar.

***Falha terapêutica:**

- ✓ 2 ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significativas, pouco responsivas à pulsoterapia) ou
- ✓ evolução do EDSS em 1 ponto, ou
- ✓ progressão significativa de lesões em atividade da doença.

****** Nos casos de contraindicação ao Fingolimode, substituir por Natalizumabe.

Situações Especiais:

- ✓ **Pacientes pouco aderentes a terapia parenteral:** azatioprina, em monoterapia, pode ser considerada para tratamento.
- ✓ **Surto:** metilprednisolona pode ser utilizado para tratamento por curto período (3-5 dias). Suspender o uso de outros medicamentos durante esse período.
- ✓ **Gestantes:** não é recomendado o tratamento. Para pacientes com evolução desfavorável, o médico pode considerar a utilização dos imunomoduladores ou imunossupressores.

Critérios de exclusão para fingolimode:

- ✓ apresentar bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada.
- ✓ apresentar apnéia do sono grave não tratada
- ✓ apresentar elevação basal das aminotransferases/transaminases mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade

Critérios de exclusão para natalizumabe:

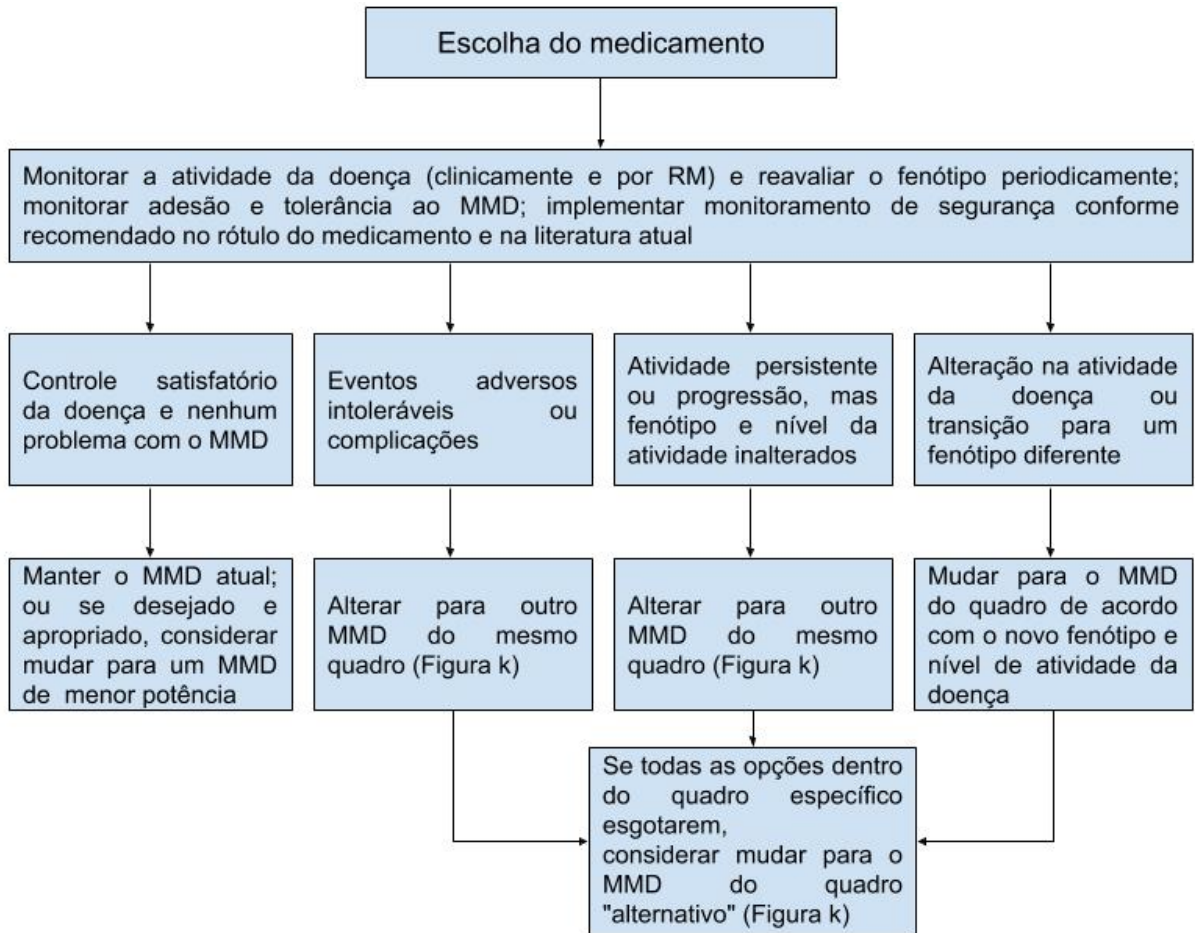
- ✓ apresentar leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)
- ✓ apresentar maior risco de infecções oportunistas

Fonte: BRASIL, 2018a

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 é baseado no entendimento de que os neurologistas devem ter a possibilidade de prescrever os MMD para a EM de acordo com o que é melhor para cada paciente, com base em evidências e práticas atualizadas (MARQUES et al., 2018). O algoritmo de escolha dos MMD está esquematizado nas Figuras 03 e 04.



Figura 03: Princípios do manejo dos MMD na EM do Consenso Brasileiro



FONTE: Adaptado de Marques et al., 2018



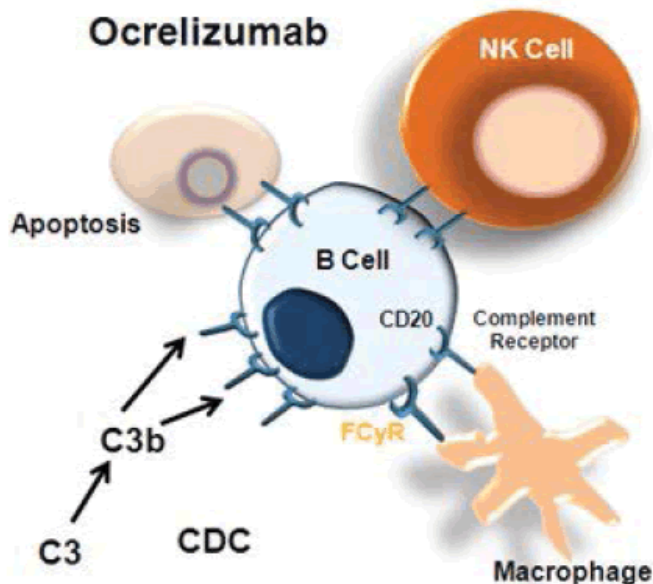
5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20 (SORENSEN & BLINKENBER, 2016). O mecanismo de ação do medicamento ainda não é completamente elucidado, mas sabe-se 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 (SORENSEN & BLINKENBER, 2016).

Apesar disso, acredita-se que o ocrelizumabe pode atuar por três diferentes mecanismos de ação, relacionados à depleção das células B: (1) citotoxicidade dependente do complemento, caracterizada pela formação de poros na membrana celular, causando quebra da mesma e levando à lise celular; (2) citotoxicidade celular dependente de anticorpo, envolvendo macrófagos, células *natural killer* e células T citotóxicas, que agem juntos na destruição das células B; (3) indução da apoptose, por meio da reticulação da membrana CD 20 na superfície da célula alvo (Figura 05) (CLYNES et al., 2000; MEASE et al., 2008).

Figura 05: Prováveis mecanismos de ação do ocrelizumabe



Fonte: Solimando & Tomasicchio, 2016



5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Ocrelizumabe

Nome comercial: Ocrevus®

Apresentação: Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL)

Detentor do registro: Roche

Fabricante: Roche

Indicação aprovada na Anvisa: Ocrelizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de EM e de pacientes com EM-PP.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes com formas recorrentes da EM.

Posologia e Forma de Administração: Ocrelizumabe deve ser preparado por profissional de saúde usando técnica asséptica. O produto não contém conservantes e se destina a uso único. Assim, antes da administração, deve-se inspecionar visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração. Não se deve usar a solução se houver descoloração ou se a solução contiver discreta quantidade de material particulado estranho. O medicamento não deve ser agitado antes do uso. A dose pretendida deve ser diluída em uma bolsa de infusão contendo injeção de cloreto de sódio 0,9%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL, ou seja:

- Para 10 mL (300 mg) de ocrelizumabe diluir em 250 mL
- Para 20 mL (600 mg) de ocrelizumabe diluir em 500 mL.

Não se deve usar outros diluentes para diluir ocrelizumabe, uma vez que seu uso não foi testado. A solução para infusão diluída precisa ser administrada usando um equipo de infusão com filtro de linha de 0,2 ou 0,22 micron. Antes de iniciar a infusão intravenosa, o conteúdo da bolsa de infusão precisa estar em temperatura ambiente para evitar uma reação de infusão decorrente de aplicação de solução com temperatura baixa.



É recomendado pré-mediar os pacientes com 100 mg de metilprednisolona (ou um corticosteroide equivalente), administrado por via intravenosa aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão de ocrelizumabe, para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. Também é recomendado pré-mediar os pacientes com um anti-histamínico (ex.: difenidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão de ocrelizumabe, para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) na pré-medicação também pode ser considerada. A administração do ocrelizumabe deve ser realizada sob rigorosa supervisão de um profissional de saúde experiente com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves à infusão.

A dose inicial do ocrelizumabe é de 300 mg por infusão intravenosa, seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão de 300 mg. As doses subsequentes são infusões intravenosas únicas de 600 mg a cada 6 meses. Deve-se observar o paciente por pelo menos uma hora após o término da infusão (Quadro 02).

Quadro 02: Dose Recomendada, velocidade da Infusão e duração da Infusão para formas remitentes da EM e EM-PP

		Quantidade e Volume ¹	Velocidade e duração da infusão ³
Dose Inicial (duas infusões)	Infusão 1	300 mg em 250 ml	<ul style="list-style-type: none">● Iniciar a 30 ml por hora● Aumentar 30 ml por hora a cada 30 minutos● Máximo: 180 ml por hora● Duração: 2,5 horas ou mais
	Infusão 2 (duas semanas depois)	300 mg em 250 ml	
Doses subsequentes (uma infusão)	Uma infusão a cada 6 meses ²	600 mg em 500 ml	<ul style="list-style-type: none">● Iniciar a 40 ml por hora● Aumentar 40 ml por hora a cada 30 minutos● Máximo: 200 ml por hora● Duração: 3,5 horas ou mais

¹ As soluções de OCREVUS® para infusão intravenosa são preparadas por diluição do medicamento em uma bolsa de infusão contendo Injeção de Cloreto de Sódio 0,9%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL.

² Administrar a primeira Dose Subsequente 6 meses após a Infusão 1 da Dose Inicial.

³ O tempo de infusão pode ser mais longo se a infusão for interrompida ou retardada.

Se uma infusão planejada de ocrelizumabe for omitida, deve-se administrá-la assim que possível, não aguardando até a próxima dose programada. Depois, deve-se redefinir o cronograma de dosagem para administrar a próxima dose sequencial seis meses depois que a dose omitida for administrada. As doses de ocrelizumabe devem ter um intervalo de pelo menos cinco meses.



Patente: Patente Nacional PI 0316779-8 A2 com data de primeiro depósito em 16/12/2003 e data de vencimento 16/12/2023.

Contraindicações: Ocrelizumabe é contraindicado para pacientes com:

- Infecção por vírus da Hepatite B (HBV) ativa.
- Histórico de reação à infusão de risco à vida ao ocrelizumabe.
- Hipersensibilidade conhecida a ocrelizumabe ou qualquer de seus excipientes.

Precauções: ocrelizumabe pode causar reações à infusão. Para reduzir a frequência e a gravidade das mesmas, deve-se administrar a pré-medicação (ex. metilprednisolona ou um corticosteroide equivalente, e um anti-histamínico). A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) também pode ser considerada. As recomendações de tratamento das reações à infusão dependem do tipo e da gravidade da reação. Para reações à infusão de risco à vida, interromper imediata e permanentemente ocrelizumabe e administrar o tratamento de suporte apropriado. Para reações à infusão menos graves, o tratamento pode envolver a interrupção temporária da infusão, redução da velocidade de infusão e/ou administração de tratamento sintomático.

Além disso, ocrelizumabe pode causar infecções, devendo postergar a administração até que a infecção seja resolvida; herpes; leucoencefalopatia multifocal progressiva, devendo ser suspenso o seu uso e realizar uma avaliação diagnóstica apropriada. Ocrelizumabe não deve ser administrado em pacientes com HBV ativo confirmado por resultados positivos nos testes de HBsAg e anti-HB. Para pacientes negativos para o antígeno de superfície [HBsAg] e positivos para o anticorpo antinuclear de HB [HbCAb+] ou que são portadores de HBV [HBsAg+], consultar um especialista em doença hepática antes de iniciar e durante o tratamento. Após uma terapia imunossupressora ou ao iniciar uma terapia imunossupressora após ocrelizumabe, deve se considerar o potencial de efeitos imunossupressores aumentados, já que o medicamento não foi estudado em combinação com outras terapias para EM.

Ocrelizumabe não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação de um profissional de saúde e nem em mulheres com potencial de engravidar, devendo a mesma estar em uso de contraceptivo durante o uso do medicamento e até seis meses após. A segurança e a eficácia de ocrelizumabe não foram estabelecidas para pacientes pediátricos e com idade de 65 anos ou mais.



Eventos adversos: As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 5\%$) nos estudos clínicos com controle ativo e controle com placebo foram infecções do trato respiratório superior, reações à infusão, depressão, infecções do trato respiratório inferior, dor nas costas, infecções associadas ao vírus da herpes e dor nas extremidades.

5.3 Preço proposto para incorporação

Quadro 03: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica(PMVG/PF)**	Preço praticado em compras públicas***
Ocrelizumabe caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL).	R\$ 11.350,75	R\$ 18.802,52/ R\$ 23.550,25	R\$ 23.234,79

*Preço apresentado pelo demandante. ICMS 0%

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED ICMS 0%, [15/10/2018].

***Registros de compras públicas do medicamento ocrelizumabe consultado no painel de preços, acesso em [09/10/2018]



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Roche sobre a eficácia e a segurança do ocrelizumabe para o tratamento das formas recorrentes da EM, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 01.

Tabela 01: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com as formas recorrentes da EM
Intervenção (tecnologia)	Ocrelizumabe
Comparação	Natalizumabe
Desfechos (Outcomes)	Taxa anualizada de surtos, taxa de pacientes livres de surtos, progressão da incapacidade confirmada, melhora da incapacidade confirmada, desfechos de RM, qualidade de vida relacionada à saúde e segurança.
Tipo de estudo	Meta-análises, Revisões Sistemáticas (RS), Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais.

Pergunta: Ocrelizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com as formas recorrentes da EM, quando comparado ao natalizumabe?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Quadro 04), o demandante selecionou um estudo (Quadro 05), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: meta-análises, RS, ECR e estudos observacionais; envolvendo pacientes adultos com as formas recorrentes da EM, que utilizassem ocrelizumabe como tratamento em comparações diretas e indiretas com natalizumabe.



Quadro 04: Termos utilizados nas estratégias de busca do demandante.

Base de dados	Estratégia	Número de artigos recuperados
BIBLIOTECA COCHRANE	(Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab)	05
PUBMED	("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating") AND ("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769")	133
LILACS	("Multiple Sclerosis" OR "Esclerose Múltipla" OR "Esclerose Múltipla") AND ("ocrelizumab")	01
CRD	(Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab)	03

Quadro 05. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano
Lucchetta et al.	CNS Drugs	2018

O demandante classificou a qualidade da evidência, avaliada por meio da ferramenta GRADE, como alta para todos os três desfechos do estudo Lucchetta et al., (2018), que foram: taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade confirmada e descontinuação por eventos adversos (EA).

6.2 Avaliação crítica da demanda

Por meio de avaliação crítica do relatório do demandante foram considerados adequados a pergunta PICO, a estratégia de busca realizada, os critérios de elegibilidade definidos, a seleção dos estudos, além da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Com base na pergunta PICO estruturada pelo demandante e apresentada acima, foi selecionada apenas uma referência, avaliada nessa análise crítica (Quadro 06).



Quadro 06: Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Lucchetta et al. 2018	X	

Apesar da pergunta PICO do demandante estar adequada, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos para a atualização da busca inicial e inclusão da base de dados EMBASE na pesquisa, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante (Quadro 07).

Quadro 07: Estratégias de busca

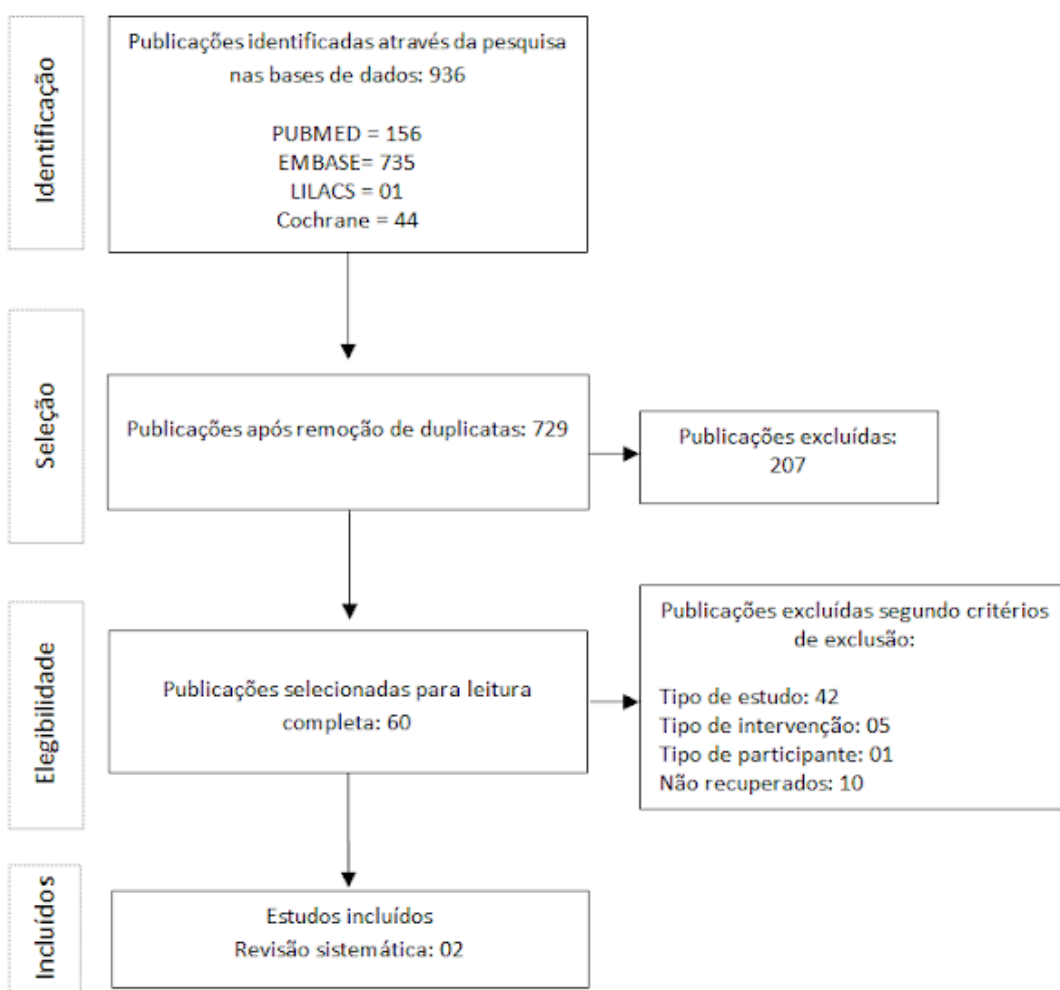
Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
PUBMED	("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Multiple Sclerosis OR Sclerosis, Multiple OR Sclerosis, Disseminated OR Disseminated Sclerosis OR MS (Multiple Sclerosis) OR Multiple Sclerosis, Acute Fulminating) AND (ocrelizumab [Supplementary Concept] OR R 1594 OR R1594 OR R-1594 OR PR 070769 OR PR070769 OR PR-070769)	156
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees #2 Chronic Progressive Multiple Sclerosis OR Secondary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Secondary Progressive OR Remittent Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing OR Multiple Sclerosis, Remittent Progressive OR Progressive Relapsing Multiple Sclerosis OR Primary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Primary Progressive #3 #1 OR #2 #4 ocrelizumab #5 #3 AND #4	44
LILACS	((mh:(Esclerose Múltipla)) OR (tw:(Esclerose Disseminada OR Esclerose Múltipla Aguda Fulminante OR MS (Esclerose Múltipla)))) AND (tw:(ocrelizumab))	1
EMBASE	(EMB.EXACT.EXPLODE("ocrelizumab") AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis"))))	735



Total	936
--------------	-----

Mediante a atualização da busca e inclusão da base de dados EMBASE, foram identificados 936 estudos. Após a remoção das duplicatas, permaneceram um total de 729 estudos para a seleção. Sessenta estudos foram selecionados para a leitura completa, sendo incluídos, ao final, duas RS que respondiam à pergunta PICO (Figura 06).

Figura 06: Fluxograma da seleção das evidências



6.3 Evidência Clínica

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos dois estudos, sendo ambas revisões sistemáticas com meta-análise em rede (Quadro 08).



Quadro 08: Estudos incluídos pela nova busca.

Autor	Tipo de estudo	Ano
Xu et al.	Revisão sistemática com meta-análise em rede	2018
Lucchetta et al.	Revisão sistemática com meta-análise em rede	2018

6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Xu et al., 2018

Xu e colaboradores realizaram uma RS para investigar a eficácia e a segurança de MMD para o tratamento da EM-RR. Nesta, foram incluídos estudos comparando natalizumabe, alentuzumabe, daclizumabe, ocrelizumabe, betainterferona ou placebo, gerando uma classificação relativa dos tratamentos. O desfecho primário de eficácia foi a taxa anualizada de surtos e o de segurança foi proporção de pacientes com qualquer evento adverso sério. Os desfechos secundários incluíram a porcentagem de pacientes sem surtos, a incidência de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro, proporção de pacientes com qualquer tipo de evento adverso e taxa de incidência de descontinuação devido a EA.

Uma meta-análise em rede comparando todas as intervenções com dados diretos e indiretos foi realizada. Betainterferona foi o tratamento de comparação mais comum (comparado com outros seis regimes) e nenhuma comparação direta entre os medicamentos biológicos foi realizada. Um total de 12 estudos, incluindo 8259 pacientes, avaliaram a taxa anualizada de surtos e 14 estudos com 9412 pacientes a taxa de incidência de EA graves.

Limitações: Foram incluídos estudos com a população diferente dos critérios de inclusão da pergunta de pesquisa (Pacientes com EM-PP também foram incluídos). O estudo relata uma heterogeneidade na definição de EA grave nos estudos incluídos e a duração de quatro dos 14 estudos foi de seis meses, que pode influenciar na taxa anualizada de surtos encontrada.

Lucchetta et al., 2018

Lucchetta e colaboradores conduziram uma RS com meta-análise em rede para avaliar a eficácia e segurança de todos os MMD no tratamento de pacientes com EM-RR. Foram



incluídos na RS ECR de fase II ou mais, inclusive estudos *post hoc*, que avaliaram a eficácia, segurança ou qualidade de vida (QV) dos MMD como monoterapia (comparação direta ou *versus* placebo) em adultos com EM-RR. Os MMD selecionados para análise foram alentuzumabe, azatioprina, cladribina, daclizumabe, dimetil fumarato, fingolimode, glatirâmer, betainterferonas, natalizumabe, ocrelizumabe, rituximabe e teriflunomida. Os desfechos avaliados foram a taxa anualizada de surto, a progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas), a melhora confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas), a descontinuação do tratamento por eventos adversos e a alteração na QV. Tanto meta-análises em pares quanto meta-análises em rede foram conduzidas, usando modelos fixos e randômicos. Também foram realizadas análises de sensibilidade, porém não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos diferentes cenários explorados.

Após a busca sistemática na literatura, foram incluídos 40 ECR na RS e 37 na meta-análise, com um total de 29.150 participantes. Ao todo, 15 dosagens aprovadas de MMD foram identificadas, com 16 ECR comparando terapias ativas, 14 comparando diferentes doses de MMD e 10 avaliando o tratamento ativo contra placebo. Nenhum estudo avaliando azatioprina ou rituximabe cumpriu os critérios de inclusão e pôde ser incluído na RS. A maioria dos estudos teve um seguimento de 96 semanas. Não foi possível meta-analisar os desfechos de melhora da incapacidade, nem o de alteração da QV.

Limitações: Os únicos estudos que avaliaram o ocrelizumabe foram dois ECR: um de fase II que o comparou com o placebo e a betainterferona, e outro de fase III, comparando-o apenas com a betainterferona. Assim, não houve comparação direta entre ocrelizumabe e natalizumabe, o que pode gerar incerteza nas estimativas de efeito. Adicionalmente, diversos estudos incluídos na RS e na meta-análise não relatavam se os pacientes incluídos eram ou não virgens de tratamento, o que poderia ser um fator de confusão na análise dos resultados.

As características gerais dos estudos incluídos estão apresentadas no quadro 09.

Quadro 09: Características gerais das RS com meta-análise em rede incluídas

Estudo/estudos incluídos	Intervenções	População	Desfechos
Xu et al., 2018 14 ECR 9.412 pacientes	7 regimes de tratamento: <ul style="list-style-type: none">● natalizumabe● natalizumabe+beta interferona● alentuzumabe	Pacientes com EM-RR	Primários: <ul style="list-style-type: none">● taxa anualizada de surtos;● proporção de pacientes com EA graves. Secundários:



	<ul style="list-style-type: none">● daclizumabe● ocrelizumabe● betainterferona● placebo		<ul style="list-style-type: none">● % de pacientes sem surtos;● incidência de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro;● proporção de pacientes com qualquer EA● incidência de descontinuação devido EA
Lucchetta et al., 2018 40 ECR 29.150 pacientes	12 regimes de tratamento <ul style="list-style-type: none">● alentuzumabe● azatioprina● cladribina● daclizumabe● dimetil fumarato● fingolimode● glatirâmer● betainterferonas● natalizumabe● ocrelizumabe● rituximabe● teriflunomida	Pacientes com EM-RR	Primário: <ul style="list-style-type: none">● taxa anualizada de surtos● alteração na QV Secundários: <ul style="list-style-type: none">● progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas)● melhora confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas)● descontinuação do tratamento por EA

6.3.2 Resultados dos desfechos avaliados

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os desfechos primários: taxa anualizada de surto e EA graves; e secundários: porcentagem de pacientes sem surtos, incidência de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro, proporção de pacientes com qualquer tipo de EA e taxa de incidência de descontinuação devido a EA.

6.3.2.1 Desfechos primários

- Taxa anualizada de surtos

No estudo de Xu e colaboradores (2018), o ocrelizumabe apresentou efeito protetor para a taxa anualizada de surtos com diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao placebo [Risco Relativo (RR) 0,13; Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,09-0,20] e à betainterferona (RR 0,45; IC95% 0,36-0,56). Em relação ao natalizumabe, não apresentou diferença estatisticamente significativa neste desfecho (RR 0,90; IC95% 0,55-1,48). Os rankogramas (*rankings* baseados em probabilidade) mostraram que o natalizumabe associado à betainterferona-1a apresentou melhor desempenho em termos de diminuição da taxa



anualizada de surto, seguido por alentuzumabe, natalizumabe, daclizumabe, ocrelizumabe, betainterferona-1a e placebo.

A meta-análise em rede do estudo de Lucchetta e colaboradores (2018) para a taxa anualizada de surtos incluiu 32 estudos (n=38.298 pacientes-ano). Todas as terapias foram estatisticamente superiores ao placebo. O natalizumabe apresentou melhor desempenho para esse desfecho, em comparação ao ocrelizumabe (RR 0,84; IC95% 0,65-1,10), porém não houve diferença estatisticamente significativa. No rankograma, o natalizumabe apresentou maior probabilidade de ser a melhor alternativa (96%) quando comparado ao ocrelizumabe (85%).

- Eventos adversos graves

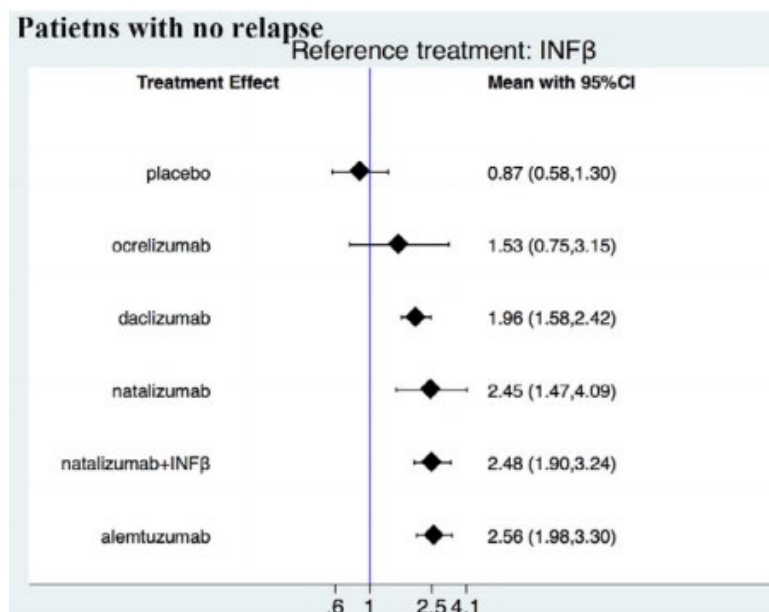
Em Xu et al. (2018) não foram observadas diferenças estatisticamente significantes do ocrelizumabe em relação aos outros tratamentos. Todos os tratamentos com MMD tiveram taxa de incidência de EA graves semelhantes, exceto o placebo, que apresentou uma tendência de EA mais graves.

6.3.2.2 Desfechos secundários

- Porcentagem de pacientes sem surtos

Em Xu et al (2018), os pacientes que receberam MMD, com exceção do ocrelizumabe, tiveram mais chances de estarem livres de surtos quando comparados com a betainterferona (Figura 07). O placebo e o ocrelizumabe não apresentaram diferença estatisticamente significantes (RR 0,87; IC95% 0,58-1,3 e RR 1,53; IC95% 0,75-3,15, respectivamente).

Figura 07: Meta-análise em rede para o desfecho porcentagem de pacientes sem surtos.



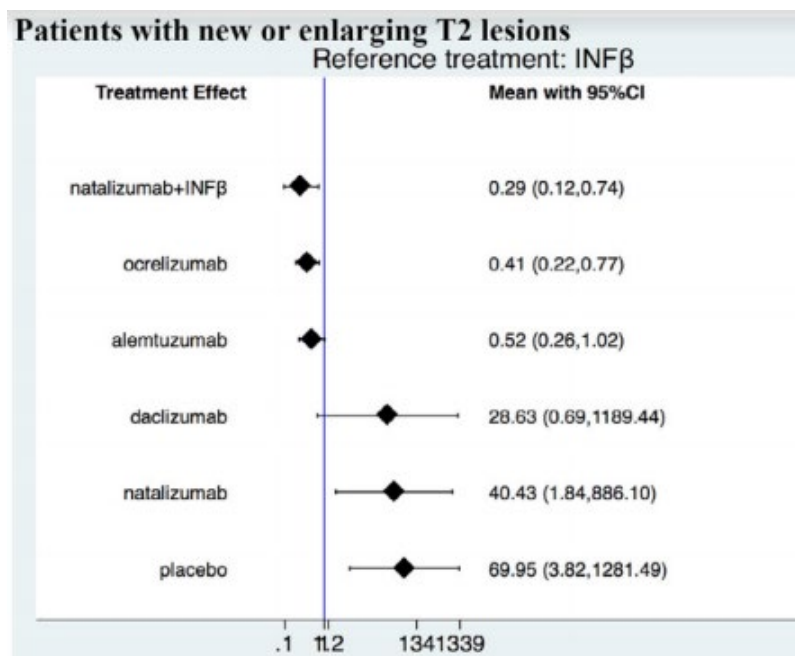


Fonte: Xu et al, 2018

- Incidência de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro

No estudo de Xu e colaboradores (2018), o ocrelizumabe mostrou um efeito protetor para o aumento ou desenvolvimento de novas lesões em T2 quando comparado à betainterferona (RR 0,41; IC95% 0,22-0,77), enquanto o natalizumabe apresentou um risco 40 vezes maior de aumento ou desenvolvimento de novas lesões em T2 quando comparado à betainterferona (RR 40,43; IC95% 1,84-886,1) (Figura 08).

Figura 08: Meta-análise em rede para o desfecho lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2.

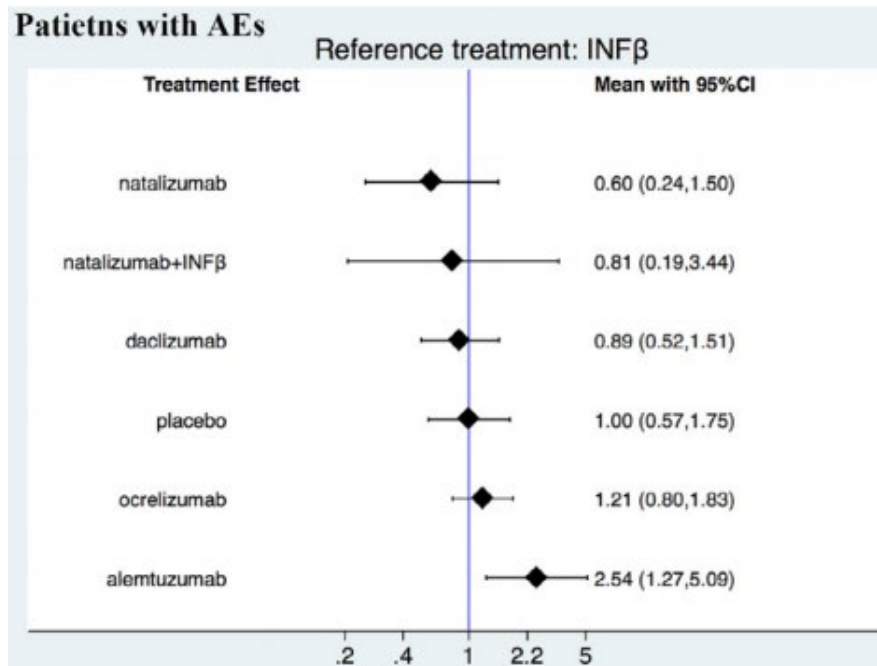


Fonte: Xu et al, 2018

- Proporção de pacientes com qualquer tipo de EA

Em Xu et al (2018), a maioria dos regimes de tratamento não apresentou diferença estatisticamente significativa no risco de EA, com exceção do alentuzumabe, que apresentou risco significativamente maior (RR 2,54; IC95% 1,27-5,09) (Figura 09).

Figura 09: Meta-análise em rede para o desfecho qualquer tipo de EA.

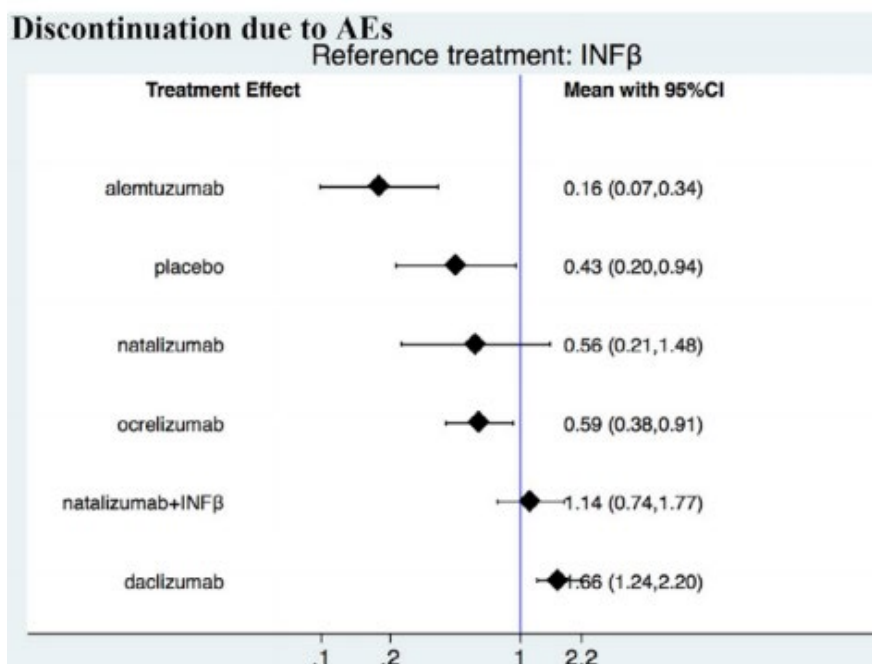


Fonte: Xu et al, 2018

- Taxa de incidência de descontinuação do tratamento devido a EA

No estudo de Xu et al (2018), o ocrelizumabe apresentou um efeito protetor em relação à descontinuação devido a EA (RR 0,59; IC95% 0,39-0,91). O natalizumabe não apresentou diferença estatisticamente significante quando comparado à betainterferona (RR 0,56; IC95% 0,21-1,48) (Figura 10).

Figura 10: Meta-análise em rede para o desfecho descontinuação do tratamento devido a EA.





Fonte: Xu et al, 2018

A meta-análise em rede realizada por Lucchetta e colaboradores (2018) para o desfecho descontinuação do tratamento por EA incluiu 17 estudos com 12.221 pacientes. De uma forma geral, todas os MMD apresentaram segurança equiparável. O ocrelizumabe apresentou menor risco de descontinuação do tratamento por EA quando comparado ao natalizumabe (RR 1,50; IC95% 0,28-5,70), sem diferença estatisticamente significativa. Os resultados das meta-análises em pares confirmaram os resultados obtidos na meta-análise em rede.

- Progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas)

A meta-análise em rede para o desfecho progressão da incapacidade em 12 semanas (n= 16 estudos; 13.510 pacientes) revelou que o ocrelizumabe foi mais eficaz que o natalizumabe, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa (RR 1,40; IC95% 0,68-2,8). As análises de progressão da incapacidade em 24 semanas (n= 16 ensaios; 13.410 pacientes) apresentaram o contrário, superioridade do natalizumabe em comparação ao ocrelizumabe (RR 0,91; IC95% 0,50-1,70), sem diferença estatística.

6.3.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

O risco de viés das RS incluídas foi avaliado por meio da ferramenta AMSTAR 2 (SHEA et al., 2017). A revisão de Xu et al. (2018) apresentou baixa qualidade. Isso se deve ao fato de não ter deixado explícito se houve registro do protocolo anterior à condução do estudo, não ter discutido os potenciais impactos do risco de viés dos estudos incluídos nos resultados da meta-análise, entre outros. Já o estudo de Lucchetta et al. (2018) apresentou qualidade alta por atender os critérios da ferramenta utilizada de forma satisfatória.

6.3.4 Conclusão das evidências

Foram incluídas duas RS com meta-análise em rede avaliando a eficácia e segurança de MMD no tratamento da EM-RR. Nenhuma comparação direta entre natalizumabe e ocrelizumabe foi encontrada, portanto foram consideradas evidências indiretas para comparar os dois tratamentos. Além disso, os estudos não avaliaram todas as formas recorrentes da EM, uma vez que não foram encontradas evidências avaliando pacientes com EM-SP.

Com relação aos desfechos primários, tanto para a taxa anualizada de surto, quanto para a incidência de EA graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre ocrelizumabe e natalizumabe. O desfecho de porcentagem de pacientes sem surtos não evidenciou vantagem para o ocrelizumabe quando comparado aos demais tratamentos. Em



relação à incidência de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro, o ocrelizumabe demonstrou superioridade em comparação ao natalizumabe, com significância estatística. Já na avaliação da segurança, o estudo de Xu et al. (2018) apresentou efeito protetor do ocrelizumabe para a descontinuação por EA, e em Lucchetta et al. (2018) não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para o mesmo desfecho.

O risco de viés dos estudos foi avaliado pela ferramenta AMSTAR 2, e como resultado, Xu et al. (2018) apresentou baixa qualidade, enquanto Lucchetta et al. (2018) apresentou alta qualidade metodológica.



7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 10).

Quadro 10: Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade baseada em modelos de Markov	O demandante realizou um estudo de custo-utilidade, que pode ser considerado um estudo de custo-efetividade. Tendo em vista que as evidências disponíveis não demonstram diferença significativa entre natalizumabe e ocrelizumabe, poderia ter sido feito um estudo de custo-minimização.
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Ocrelizumabe	Adequado.
	Comparador: Natalizumabe	Adequado. É o medicamento atualmente disponível no SUS para a mesma linha de tratamento proposta para o ocrelizumabe.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com as formas recorrentes da EM de acordo com as características dos pacientes incluídos nos estudos OPERA	Adequado. Está consistente com a proposta apresentada
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALY)	Adequado. Consistente com o caráter crônico e incapacitante da doença
5. Horizonte temporal	30 anos, com idade inicial média de 37 anos dos pacientes. Ciclos anuais	Adequado. Condiz com a idade de início da doença e expectativa de vida da população
6. Taxa de desconto	Taxa anual de 5% para custos e desfechos	Adequado. Consistente com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de



		Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
8. Medidas da efetividade	<p>Probabilidade de transição</p> <p>Transições entre estados EDSS em EM-RR, transições entre estados de EDSS em EM-SP e evolução de EM-RR para EM-SP por EDSS - dados estimados a partir do <i>London Ontario Dataset</i>.</p> <p>Índices de utilidade</p> <p>Descontinuação do tratamento – meta-análise em rede conduzida pelo próprio demandante</p> <p>Incidência de Surtos - dados oriundos do <i>UK MS Survey</i> combinados a dados de Patzold e colaboradores (1982)</p> <p>Mortalidade - dados oriundos da Tábua de Mortalidade Brasileira (IBGE, 2016)</p> <p>Eventos adversos - não informado</p> <p>Progressão da incapacidade</p>	Adequado. No entanto, com algumas limitações nas estimativas usadas, como alguns dados provenientes de bancos de outros países, existência de evidências mais recentes dos que as utilizadas e aplicação de multiplicadores sem diferença estatisticamente significativa.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Dados coletados do formulário EQ-5D, dos estudos OPERA e ORATORIO e resultados do estudo de Santos e colaboradores (2016), adaptados para a realidade brasileira por meio de um modelo de efeitos mistos em nível dos respondedores	Adequado.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	<p>Custos médicos diretos relacionados às formas recorrentes da EM:</p> <ul style="list-style-type: none">● Custo do tratamento com ocrelizumabe;● Custo de monitoramento dos pacientes tratados;● Custo de acompanhamento por estado de EDSS;● Custo de manejo dos surtos relacionados a EM;	Adequado.



	<ul style="list-style-type: none">• Custo de manejo de EA.	
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$). Quando necessário a conversão, foi feita de U\$S para R\$ (conforme a taxa de câmbio de 23/04/2018, extraída do Banco Central do Brasil).	Adequado.
12. Método de modelagem	Markov	Adequado pela cronicidade da doença. No entanto, houve uma extensa extração de dados que não deixou clara todas as suas fontes.
13. Pressupostos do modelo	O horizonte temporal da análise foi de 30 anos, com os pacientes iniciando aos 37 anos.	Adequado.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Os dados de custo foram parametrizados por meio de uma distribuição gamma, já os dados dicotômicos (representados por percentual como, por exemplo, os <i>utilities</i>) foram parametrizados por meio da distribuição binomial. Foi feita análise de sensibilidade probabilística.	Adequado.

Uma análise econômica foi conduzida com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de ocrelizumabe no tratamento das formas recorrentes da EM, adotando a perspectiva do SUS. O horizonte temporal da análise foi de 30 anos, com os pacientes iniciando aos 37 anos. Considerou-se como desfecho anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY) e os desfechos econômicos foram os custos com recursos médicos diretos.

O modelo econômico escolhido foi o de Markov, com objetivo de simular a evolução natural da doença. Os dois principais desfechos relacionados às formas recorrentes da EM são a progressão da doença e a incidência de surtos relacionados a ela. A redução destes desfechos foi o principal objetivo do estudo. O modelo tem o intuito de representar os eventos: incidência de surtos, progressão da incapacidade, evolução da EM-RR para EM-SP, mortalidade e incidência de EA.

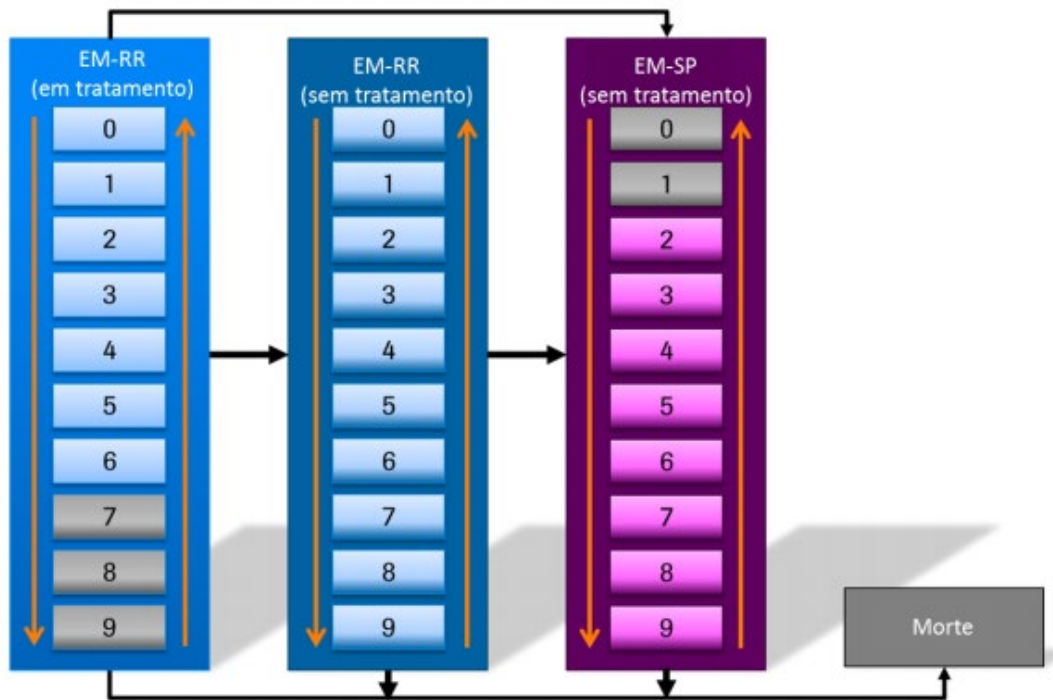


O demandante utilizou o EDSS como os estados para a transição para EM-RR e EM-SP. O EDSS foi considerado apenas de 0 a 9, visto que o escore 10 é o equivalente à morte. No modelo proposto pelo demandante, os pacientes iniciam de acordo com a distribuição em EDSS da população do estudo OPERA. O estudo OPERA não foi incluído neste relatório por ter utilizado um comparador fora da pergunta de pesquisa, no entanto, é o único ECR com comparação direta do ocrelizumabe em pacientes com as formas recorrentes da EM. Os ciclos do modelo são anuais e, durante o mesmo, o paciente pode permanecer no estado EDSS que se encontra, regredir ou progredir nele. Também pode evoluir a EM-RR para EM-SP, descontinuar o tratamento ou morrer. A probabilidade de transição entre os estados de EDSS foi definida de acordo com a história natural da doença; e o efeito do tratamento, aplicado ao dado basal, permitindo a redução dos desfechos relacionado a EM. Os pacientes que atingem um certo escore de EDSS e os que têm intolerância ao tratamento passam para um estado de não tratamento e continuam a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença. O demandante, no entanto, assume que o tratamento não influencia diretamente a mortalidade dos pacientes, apenas proporciona um aumento na sobrevida. Todas as tabelas e figuras foram extraídas do relatório submetido pelo demandante.

Cada estado de EDSS recebeu custos e valores de utilidade próprios. A estrutura do modelo proposto pelo demandante está representada pela figura 11.



Figura 11: Estrutura do modelo de Markov proposto



7.1.1 Dados de eficácia

- Características da população

O demandante utilizou as características demográficas da população de acordo com o estudo OPERA (Figura 12).



Figura 12: Características demográficas da população

Parâmetros (em linha de base)	Valor
Idade (anos)	37
% Homens (em EM-RR)	34%
EDSS	
0-0,5	3%
1-1,5	19%
2-2,5	30%
3-3,5	24%
4-4,5	15%
5-5,5	9%
6-6,5	1%
7-7,5	0%
8-8,5	0%
9-9,5	0%

- História natural da doença

Todas as matrizes de transição foram estimadas a partir do *London Ontario Dataset*, um registro longitudinal de pacientes com EM mantida pela faculdade de ciências da saúde da Universidade de London, no Canadá. As matrizes de transição entre estados de EDSS em EM-RR estão na figura 13, as transições entre estados de EDSS em EM-SP na figura 14 e a evolução de EM-RR para EM-SP por EDSS na figura 15.



Figura 13: Matriz de transição entre estados de EDSS – EM-RR

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	70%	20%	7%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	0%	82%	13%	4%	1%	0%	1%	0%	0%	0%
2	0%	0%	83%	13%	1%	1%	1%	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%	85%	6%	2%	6%	0%	0%	0%
4	0%	0%	0%	0%	69%	15%	14%	1%	1%	0%
5	0%	0%	0%	0%	0%	57%	38%	3%	2%	0%
6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	89%	5%	6%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	81%	19%	0%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	99%	1%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

* Linhas: estado de origem; Colunas: estado de destino.

Figura 14: Matriz de transição entre estados de EDSS – EM-SP

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	0%	0%	46%	37%	10%	4%	3%	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%	56%	28%	9%	6%	1%	0%	0%
4	0%	0%	0%	0%	48%	28%	22%	1%	1%	0%
5	0%	0%	0%	0%	0%	34%	60%	4%	2%	0%
6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	87%	8%	5%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	64%	35%	1%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	99%	1%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

* Linhas: estado de origem; Colunas: estado de destino.



Figura 15: Probabilidades de transição para EM-SP por EDSS

EDSS	Probabilidade
0	0%
1	5%
2	7%
3	9%
4	12%
5	15%
6	19%
7	24%
8	29%
9	100%

Os dados para calcular o efeito do tratamento nos dados da história natural da doença apresentados acima foram retirados de uma meta-análise em rede conduzida pelo próprio demandante, dado a ausência de evidência comparando diretamente ocrelizumabe com natalizumabe. Assim, os valores dos efeitos do tratamento, reportados na figura 16, foram multiplicados aos dados da história natural da doença para cada uma das transições presentes no modelo econômico proposto.

Figura 16: Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença

Parâmetro	Ocrelizumabe	Natalizumabe
Transição entre estados de EDSS – EM-RR	0,39	0,58
Transição entre estados de EDSS – EM-SP	1,00 (equivalente ao não tratamento)	1,00 (equivalente ao não tratamento)
Evolução de EM-RR para EM-SP	0,39	0,58

É importante ressaltar que as probabilidades de transição acima foram retiradas da comparação das duas intervenções com o placebo na revisão sistemática elaborada pelo demandante. No entanto, quando comparados um com o outro, os mesmos não apresentam diferenças estatisticamente significantes.



- Surtos relacionados à EM

O demandante estimou a taxa anualizada de surtos por EDSS a partir de dados do *UK MS Survey* combinado aos dados de Patzold e colaboradores (1982) alegando não haver registro de surtos após dois anos do início do acompanhamento na coorte do *London Ontario Dataset*. Os dados utilizados no modelo econômico estão apresentados na figura 17.

Figura 17: Taxa anualizada de surtos por EDSS em pacientes sem o tratamento

EDSS	Probabilidade de surto
0	71%
1	73%
2	68%
3	72%
4	71%
5	59%
6	49%
7	51%
8	51%
9	51%

Os dados para o efeito do tratamento na taxa anualizada de surtos também foram obtidos a partir da meta-análise em rede elaborada pelo demandante. Os valores dos efeitos do tratamento, reportados na figura 18, foram multiplicados aos dados da história natural da doença apresentados na figura 17.



Figura 18: Efeitos do tratamento na taxa anualizada de surtos

Parâmetro	Ocrelizumabe	Natalizumabe
Taxa de surtos	0,34	0,32

Vale ressaltar, também, que não há diferença estatisticamente significativa entre as duas intervenções.

- Descontinuação do tratamento

Algumas diretrizes de tratamento da doença definem que quando o paciente atinge um certo estado de EDSS (usualmente 7, em EM-RR) há a descontinuação do tratamento. No entanto, o PCDT de EM não especifica claramente uma regra de parada. Assim, o demandante optou por assumir uma abordagem conservadora para avaliação econômica, definindo que o paciente só descontinuará o tratamento com a morte ou a progressão para EM-SP, afirmando que este representa o pior cenário em termos econômicos.

Além da descontinuação por progressão da doença, o modelo incorpora ainda a descontinuação por intolerância ao tratamento, falta de eficácia ou outros motivos que podem ter levado o paciente à interrupção da medicação. Este dado também foi extraído da meta-análise em rede elaborada pelo demandante e considerou uma probabilidade anual de 2,21% para natalizumabe e 6,19% para ocrelizumabe.

- Mortalidade

O demandante definiu a mortalidade de acordo com a idade do paciente, baseada na média ponderada entre homens e mulheres dos resultados da linha de base do estudo OPERA (HAUSER et al., 2017). A probabilidade de morte anual foi extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2016.

Além disso, foi utilizado um multiplicador à probabilidade de morte da população geral, de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente, baseado em dados do estudo de Pokorski (1997) (Figura 19). Esses multiplicadores, apesar de não bem explicitados no relatório, foram calculados a partir de um dado do estudo citado acima, que apresentava a taxa de mortalidade para os estados de incapacidade leve, moderada e grave. O demandante, então, considerou o EDSS 2 como o estado de incapacidade leve, o 5 como moderada e o 8 como grave. Os outros estados da escala EDSS foram estimados a partir de uma equação já publicada e



também utilizada em um relatório de solicitação de incorporação do medicamento fingolimode ao NICE (NICE, 2012).

Figura 19: Multiplicadores de mortalidade para EMR

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMR	1,00	1,43	1,60	1,64	1,67	1,84	2,27	3,10	4,45	6,45

EMR: Esclerose múltipla recorrente.

- Eventos adversos

O demandante incluiu no modelo todos os EA com incidência anual maior ou igual a 5%, proveniente da meta-análise em rede, limitado a um máximo de cinco eventos por braço de tratamento. No caso de haver mais de cinco EA elegíveis, aqueles de maior custo foram incluídos (Figura 20).

Figura 20: Eventos adversos e suas incidências anuais incluídos no modelo

Evento adverso	Ocrelizumabe	Natalizumabe
Reação a infusão	21%	-
Infecção do trato urinário	6%	11%
Cefaleia	6%	24%
Influenza	8%	-
Depressão	-	11%
Artralgia	-	11%

- Utilidades

Os dados de utilidade, por estado de EDSS, utilizados para o cálculo do desfecho QALY, foram adaptados para a realidade brasileira por meio de um modelo de efeitos mistos em nível dos respondedores (*Respondent-level mixed effects model*), utilizando dados coletados através do formulário EQ-5D, dos estudos OPERA e ORATORIO, e resultados do estudo de Santos e colaboradores, 2016. Estes dados foram adaptados com o objetivo de tornar relevante os



resultados de QALY dentro do contexto nacional. Já a perda de utilidade decorrente dos surtos de EM foram extraídos dos estudos OPERA, sem distinção por estado de EDSS (Figura 21).

Figura 21: Valores de utilidade por EDSS utilizados no modelo econômico

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Utility por EDSS</i>	0,86	0,82	0,74	0,66	0,59	0,54	0,49	0,46	-0,08	-0,23
<i>Disutility por surto</i>	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07

7.1.2 Dados de custo

O demandante incluiu no modelo os custos médicos diretos relacionados às formas recorrentes da EM, incluindo o custo de tratamento com o ocrelizumabe, o custo de monitoramento dos pacientes tratados, o custo de acompanhamento por estado de EDSS, o custo de manejo dos surtos relacionados a EM e o custo de manejo de EA.

- Custo do tratamento com os medicamentos

O demandante propôs um preço para a incorporação de ocrelizumabe de R\$ 11.350,75 para a incorporação, sem incidir impostos. O atual Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), também sem impostos, é de R\$ 18.802,52 (BRASIL, 2018b). Já o preço de natalizumabe, atualmente incorporado ao SUS, foi obtido por meio dos valores da negociação mais recente entre o governo federal e o fabricante, publicado no Diário Oficial da União (DOU) (BRASIL, 2018c). Os valores estão apresentados no quadro 11.

Quadro 11: Custo dos medicamentos

Medicamento	Apresentação	Custo unitário
Ocrelizumabe	300 mg/10 mL – 1 frasco-ampola	R\$ 11.350,75
Natalizumabe	300 mg/15 mL – 1 frasco-ampola	R\$ 1.945,18

A definição do custo com o tratamento usando o medicamento ocrelizumabe em um ano foi definido conforme a bula, com um total de quatro frascos-ampola, independente do ano.



A dose inicial tem diferença das doses subsequentes apenas no intervalo de tempo entre a infusão dos dois frascos. Após a mesma, todas as doses subsequentes serão iguais, ou seja, uma infusão de 600 mg (dois frascos-ampola) a cada seis meses. Assim, o custo do tratamento anual com o ocrelizumabe considerado pelo fabricante foi de R\$ 45.403,00 sem impostos. Além disso, a bula do medicamento ressalta que o ocrelizumabe pode causar reações à infusão, recomendando a administração de uma pré-medicação (ex. metilprednisolona ou um corticosteroide equivalente, e um anti-histamínico) para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão (OCREVUS, 2018). O custo com esse pré-tratamento também poderia ter sido incluído aos custos do tratamento.

Já a posologia do natalizumabe seguiu as orientações do PCDT de EM, que recomenda a administração mensal de 300 mg do medicamento. Anualmente, seriam 12 frascos, resultando em um custo anual de R\$ 23.342,16.

- Custo do monitoramento

O demandante considera que os pacientes em uso do ocrelizumabe precisarão realizar um teste para a determinação de infecção ativa por hepatite B. Os custos do mesmo estão apresentados na figura 22.

Figura 22: Custo de monitoramento com ocrelizumabe

Descrição	HBsAG	Anti-HBs	Anti-HBs IgM	Anti-HBc total	HbeAg	Anti-HBe	Custo total
Ano 1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 51,30
Código SIGTAP	02.02.03.097-0	02.02.03.063-6	02.02.03.089-0	02.02.03.078-4	02.02.03.098-9	02.02.03.064-4	-

Para o natalizumabe, foi considerada a necessidade frequente de monitoramento dos parâmetros sanguíneos (Figura 23).



Figura 23: Custo de monitoramento com natalizumabe

Descrição	Custo anual
Ano 1	R\$ 138,48
Anos subsequentes	R\$ 76,98

- Custo por estado de EDSS

Além do custo com o tratamento e monitoramento, o demandante incluiu na análise o custo adicional de acompanhamento relacionado ao estado de EDSS em que o paciente se encontra, independente de estar ou não em tratamento. Estes custos foram definidos de acordo com dados do estudo TRIBUNE Brasil, que avaliou custos globais de acompanhamento relacionados ao estado de EDSS do paciente, incluindo internações, visitas a emergência, consultas, exames e medicação não relacionada ao tratamento da EM (SILVA et al., 2016). Estes custos foram segmentados de acordo com a incapacidade do paciente – leve, moderada e grave - e correspondem aos estados de 0-3,5; 4-6,5; e 7 ou mais (Figura 24).

Os valores foram convertidos do estudo utilizando-se uma taxa de câmbio de dólares para Reais, equivalente a R\$ 3,41 (conforme a taxa de câmbio de 23/04/2018 do Banco Central do Brasil).

Figura 24: Custo de acompanhamento relacionado ao EDSS

EDSS	Custo anual
0-3,5	R\$ 1.605,43
4-6,5	R\$ 3.209,39
7 ou mais	R\$ 12.557,90

- Custo de manejo de EA

Os custos de manejo de EA foram definidos através de *microcosting* e o padrão de uso de recursos foi definido através da opinião de especialistas. O demandante disponibilizou um



anexo com os custos e procedimentos que deveriam ser utilizados caso ocorressem os EA da figura 25.

Figura 25: Custo por evento adverso

Evento	Custo por evento
Reação a infusão	R\$ 10,00
Infecção do trato urinário	R\$ 35,36
Cefaleia	R\$ 52,88
Influenza	R\$ 18,65
Depressão	R\$ 22,60
Artralgia	R\$ 25,49

- Custo de manejo dos surtos relacionados a EM

O custo de tratamento dos surtos de EM foi definido com base no DATASUS, a partir do valor médio de internação, no ano de 2017, para o procedimento “Tratamento de Surto de Esclerose múltipla” (código: 03.03.04.028-9). O valor médio do tratamento foi de R\$ 510,32.

7.1.3 Resultados

O demandante apresentou o resultado dessa análise por meio da Razão de Custo Efetividade (RCEI), em um horizonte temporal de 30 anos (Figura 26).

Figura 26: Resultados do modelo de custo-efetividade

	Ocrelizumabe	Natalizumabe	Incremental
Custo total	R\$ 335.094	R\$ 238.454	R\$ 96.640
QALY	5,46	5,05	0,41
RCEI (R\$ / QALY)			R\$ 236.938

QALY: anos de vida ajustados por qualidade salvos; LY: anos de vida salvos; RCEI: Razão de custo-efetividade



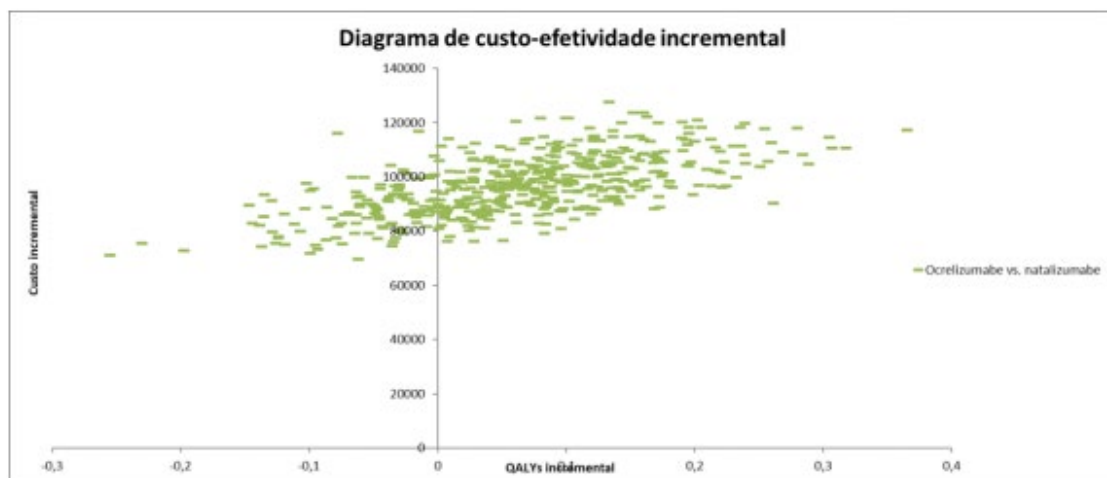
A comparação entre ocrelizumabe e natalizumabe proporcionou um cenário de maior custo e maior efetividade, gerando uma RCEI de aproximadamente R\$ 237 mil por QALY salvo.

7.1.4 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade utilizada para quantificar as incertezas foi a probabilística, a qual considera a avaliação da variação de diversos parâmetros por vez. A parametrização se deu por meio da atribuição de um Desvio Padrão de $\pm 20\%$ em relação ao valor utilizado no cenário de base. Os dados de custo foram parametrizados por meio de uma distribuição gamma, os dados dicotômicos (representados por percentuais como, por exemplo, os *utilities*) foram parametrizados por meio da distribuição binomial e os HR pela distribuição log-normal. Todos esses parâmetros foram definidos pelas recomendações de Briggs et al (2006). A análise considerou 1.000 interações.

De acordo com o demandante, considerando as simulações, todos os resultados se apresentaram no quadrante de maior eficácia e maior custo, concluindo que há a confirmação da maior eficácia do ocrelizumabe em comparação ao natalizumabe em todas as simulações realizadas (Figura 27). Observa-se, entretanto, que parte dos resultados se situou no quadrante de menor utilidade e maior custo, o que coloca a nova tecnologia em um nível de incerteza quanto aos seus resultados, que deve ser considerado em um cenário de incorporação. O mesmo não se observa com relação aos custos, que em todas as simulações permaneceram maiores que os do natalizumabe.

Figura 27: Análise de sensibilidade probabilística utilizando o desfecho QALY





8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante desenvolveu uma análise de impacto orçamentário (IO) considerando dois possíveis cenários de utilização do medicamento, bem como dois cenários de difusão no mercado.

Primeiramente, com relação à utilização do ocrelizumabe, os dois cenários definidos foram:

- **Cenário Base:** considerou que apenas novos pacientes iniciando o tratamento da EM-RR em 4ª linha seriam elegíveis ao ocrelizumabe, assumindo a premissa de que os pacientes já em tratamento não fariam troca do medicamento.
- **Cenário Alternativo:** considerou a possibilidade de todos os pacientes virem a se tratar com a nova opção terapêutica, podendo haver migração do tratamento com o natalizumabe para o ocrelizumabe por intolerância, perda de eficácia ou opção do médico responsável.

Os dados sobre a população elegível ao tratamento, em ambos cenários, foram extraídos do DATASUS, por meio de uma coorte histórica entre 2013 e 2017. Para cálculo do IO, os pacientes elegíveis foram projetados para os anos de 2019 a 2023 através de uma projeção linear com base no crescimento da população adulta do país (Quadro 12 e 13). No entanto, é importante observar que a população considerada no cenário alternativo, mais abrangente, é menor que a do cenário base, sugerindo alguma incoerência. O custo considerado para o tratamento foi aquele já apresentado no tópico 8.1.2 (Quadro 11): R\$ 11.350,75 por frasco para o ocrelizumabe e R\$ 1.945,18 por frasco para o natalizumabe.

Quadro 12: Projeção da população elegível (2019-2023) calculada pelo demandante para o cenário base.

	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira > 18 anos	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796
Pacientes iniciando o tratamento com natalizumabe	911	965	1.017	1.067	1.116
População elegível*	911	1.875	2.892	3.959	5.075

*A definição da população elegível assumiu a premissa simplificada de que nenhum paciente interromperia o tratamento durante o período de acompanhamento.

Quadro 13: Projeção da população elegível (2019-2023) calculada pelo demandante para o cenário alternativo.



	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira > 18 anos	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796
População elegível*	3.316	3.694	4.061	4.415	4.757

*A definição da população elegível assumiu a premissa simplificada de que todos os pacientes em tratamento com natalizumabe, independentemente de estarem iniciando ou não o tratamento, poderiam usar ocrelizumabe.

Adicionalmente, o demandante considerou um cenário de difusão da tecnologia, em caso de incorporação, considerando um *market-share* variando de 7% a 62% em cinco anos (Tabela 2).

Tabela 2: *Market-share* de difusão da tecnologia

	2019	2020	2021	2022	2023
Ocrelizumabe	7%	42%	56%	60%	62%
Natalizumabe	93%	58%	44%	40%	38%

Dessa forma, partindo das premissas apresentadas, o IO apresentado pelo demandante para o cenário base pode variar de R\$ 22.712.496,12 a R\$ 188.373.631,07, podendo chegar a R\$ 520.873.257,37 em cinco anos (Quadro 14). Já para o cenário alternativo, o IO após a incorporação do ocrelizumabe pode variar entre R\$ 82.690.007,85 e R\$ 176.573.891,69, podendo atingir R\$ 686.937.460,02 em cinco anos (Quadro 14). Relembrando da incoerência do cálculo da população neste cenário, podendo estar subestimando o valor total.

Quadro 14: Impacto orçamentário considerando a adoção gradual do ocrelizumabe após sua incorporação ao SUS, em R\$.

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Cenário base	22.712.496,1 2	61.198.823,39	103.375.693,39	145.212.613,4 0	188.373.631,0 7	520.873.257,3 7
Cenário alternativo	82.690.007,8 5	120.563.194,42	145.164.313,23	161.946.052,8 2	176.573.891,6 9	686.937.460,0 2

O demandante realizou uma análise de sensibilidade, considerando um *Market-share* de 100% em caso de incorporação da tecnologia, para estimar o impacto máximo ao orçamento que a incorporação poderia trazer ao SUS. O IO pode variar de R\$ 41.362.133,00 a R\$ 230.420.225,00, chegando a um total de R\$ 667.968.936,00 em cinco anos no cenário base. No cenário alternativo, essa variação foi de R\$ 150.543.973,93 a R\$ 215.966.912,39, em um total de R\$



919.090.358,00 em cinco anos, também podendo estar subestimado. No relatório, o demandante deixa clara a pequena relevância deste cenário na prática.

Quadro 15: Análise de sensibilidade com *market-share* de 100%.

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Cenário Base	41.362.133,00	85.130.625,00	131.305.476,00	179.750.477,00	230.420.225,00	667.968.936,00
Cenário Alternativo	150.543.973,93	167.735.040,00	184.381.774,08	200.462.657,93	215.966.912,39	919.090.358,32

8.1 Considerações sobre o Impacto Orçamentário

O cálculo da população elegível foi realizado por meio de dados de utilização da atual tecnologia disponível na quarta linha, o que acrescenta uma robustez ao modelo. No entanto, ao criar um cenário incluindo apenas os novos pacientes (cenário base), o demandante deixa de considerar a possibilidade de troca ou escolha de medicamento dos pacientes já em uso do natalizumabe, podendo estar subestimando a população elegível em caso de incorporação. O cenário denominado alternativo parece ser o mais adequado, pelo fato de considerar toda a população em uso do medicamento da quarta linha e os novos pacientes elegíveis ao longo dos anos. Quando aplicado o *market-share* gradual a este cenário, pode-se obter uma estimativa aproximada da realidade em caso de incorporação da nova tecnologia.

9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O CADTH, do Canadá, recomendou o reembolso do ocrelizumabe para pacientes adultos com EM-RR com atividade da doença definida por características clínicas e de imagem, sob algumas condições. Essas incluem pacientes sob cuidados médicos de um especialista com experiência em EM e redução no preço de pelo menos 50% (CADTH, 2017).

O NICE, do Reino Unido, recomendou o ocrelizumabe para o tratamento da EM-RR em adultos com doença ativa definida por características clínicas e de imagem, desde que o alentuzumabe esteja contraindicado e se o fabricante prover o medicamento conforme acordo comercial (NICE, 2018).

O PBAC, da Austrália, recomendou a listagem do ocrelizumabe para o tratamento da EM-RR por meio de uma custo-minimização com o medicamento fingolimode, a qual considerou uma eficácia comparativa não inferior. Também foi recomendado que o mesmo deveria estar



disponível apenas através do programa de medicamentos altamente especializados (do inglês: *Highly Specialized Drugs Program*) (PBAC, 2017).

O SMC, da Escócia, aceitou o ocrelizumabe para uso restrito de pacientes com EM-RR com a doença ativa. Ainda, o aceite foi limitado a pacientes que não podem fazer uso do outro medicamento recomendado, o alentuzumabe (SMC, 2018).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da EM-RR. Utilizaram-se os termos “*Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting*”, “*relapsing-remitting multiple sclerosis*”, “*Remitting Relapsing Multiple Sclerosis*”, “*Multiple Sclerosis*” e “*Relapsing-Remitting*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos ocrelizumabe (tecnologia objeto de análise deste relatório), betainterferona, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fingolimode, fumarato de dimetila e natalizumabe, pois estão disponíveis no SUS para tratamento da esclerose múltipla. Também não foi considerado o medicamento alentuzumabe, pois este foi avaliado recentemente pela CONITEC.

Assim, as pesquisas apontaram não haver tecnologias novas ou emergentes para a EM-RR no horizonte tecnológico considerado nesta análise.

11. IMPLEMENTAÇÃO

A administração do ocrelizumabe deve ser realizada sob rigorosa supervisão de um profissional de saúde experiente com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves, como reações sérias à infusão.

12. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A EM é uma doença autoimune, crônica e debilitante que causa desmielinização, inflamação e gliose, afetando principalmente pessoas jovens, entre 30 e 50 anos. Por esse motivo, pode resultar em grandes consequências para os domínios físicos e cognitivos dos



pacientes acometidos. Atualmente no Brasil há diversos MMD incorporados no SUS para o tratamento da EM. No entanto, para pacientes com alta atividade, há disponível apenas o fingolimode e o natalizumabe, os quais apresentam contraindicações e graves EA relacionados.

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. 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.

Na análise das evidências, foram identificadas duas RS com meta-análise em rede avaliando a eficácia e segurança do ocrelizumabe no tratamento da EM-RR, e nenhuma comparação direta entre o natalizumabe e o ocrelizumabe foi encontrada. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na taxa anualizada de surtos e na incidência de EA graves entre ocrelizumabe e natalizumabe, demonstrando não haver superioridade entre eles. Apenas no desfecho secundário incidência de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em na RM T2 do cérebro, quando as tecnologias foram comparadas com a betainterferona, o ocrelizumabe demonstrou menor incidência quando comparado ao natalizumabe. Com relação à segurança, os resultados encontrados para o desfecho de taxa de incidência de descontinuação devido a EA, ambos os estudos não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos.

O demandante apresentou uma avaliação de custo-efetividade, em um horizonte temporal de 30 anos, utilizando como desfecho de efetividade o QALY. Foram utilizados os dados de probabilidades de transição e efetividade oriundos de uma RS com meta-análise em rede desenvolvida pelo próprio demandante. No modelo foram utilizados os resultados pontuais para natalizumabe e ocrelizumabe, que não apresentam diferença estatisticamente significativa, o que justificaria uma análise de custo-minimização. A RCEI entre ocrelizumabe e natalizumabe foi de aproximadamente R\$ 237 mil por QALY salvo. De acordo com a análise de sensibilidade realizada, o ocrelizumabe proporcionou, na maioria das vezes, um cenário de maior custo e maior efetividade. Entretanto, algumas simulações apontam para cenários de maior custo e menor efetividade, incerteza que deve ser considerada em cenário de incorporação.



Quanto ao IO, o demandante apresentou dois cenários. Um deles, considerando apenas novos pacientes, pode variar de R\$ 22.712.496,12 a R\$ 188.373.631,07, podendo chegar a R\$ 520.873.257,37 em cinco anos. Já o outro, considerando pacientes em uso do natalizumabe e novos, pode variar entre R\$ 82.690.007,85 e R\$ 176.573.891,69, podendo atingir R\$ 686.937.460,02 em cinco anos. No entanto, vale destacar que, para este segundo cenário, o demandante apresentou o cálculo da população que aparenta estar com alguma incoerência.

Todas as agências avaliadas recomendaram o ocrelizumabe para o tratamento exclusivo da EM-RR, com doença ativa definida por características clínicas e de imagem. Foram relatados, ainda, condições para a recomendação relacionadas à redução do preço, inclusão em programas especiais de fornecimento de medicamentos e contra-indicação a outros tratamentos.

Dessa forma, de acordo com as evidências apresentadas, entende-se que há incerteza sobre a superioridade de ocrelizumabe em relação ao natalizumabe no que diz respeito à eficácia e segurança. Assim, para um benefício clínico similar, o ocrelizumabe custa, em média, duas vezes mais que a alternativa atualmente disponível no SUS.

13.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 74ª reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS de ocrelizumabe para tratamento de pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla. A partir das evidências encontradas, existem incertezas sobre a segurança do ocrelizumabe em longo prazo e apresenta eficácia semelhante ao natalizumabe. Dessa forma, o custo de tratamento com ocrelizumabe deveria ser igual ou inferior ao com o natalizumabe.

14.CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 10 foi realizada entre os dias 22/02/2019 e 13/03/2019. Foram recebidas 797 contribuições, sendo 298 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 499 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.



O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

14.1 Contribuições técnico-científicas

Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas de pessoas físicas foi realizada por familiar, amigo ou cuidador de paciente (34,6%), seguida por profissionais de saúde (33,2%). Em relação às pessoas jurídicas, houve predomínio de contribuição de sociedades médicas (Tabela 03).



TABELA 03 – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 10/2019 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
<i>Pessoa física</i>	292 (97,9)
<i>Paciente</i>	76 (25,5)
<i>Familiar, amigo ou cuidador de paciente</i>	103 (34,6)
<i>Profissional de saúde</i>	99 (33,2)
<i>Interessado no tema</i>	14 (4,7)
<i>Pessoa jurídica</i>	6 (0,0)
<i>Empresa fabricante da tecnologia avaliada</i>	1 (0,0)
<i>Instituição de ensino</i>	1 (0,0)
<i>Instituição de saúde</i>	1 (0,0)
<i>Sociedade médica</i>	3 (0,0)

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (70%), de cor branca (70%), faixa etária de 25 a 39 anos (54%) e da região Sudeste (59%) (Tabela 04).

TABELA 04 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 10/2019 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
<i>Sexo</i>	
<i>Feminino</i>	203 (70)
<i>Masculino</i>	89 (30)
<i>Cor ou Etnia</i>	
<i>Amarelo</i>	8 (3)
<i>Branco</i>	204 (70)



<i>Indígena</i>	<i>1 (0)</i>
<i>Pardo</i>	<i>73 (25)</i>
<i>Preto</i>	<i>6 (2)</i>
<i>Faixa etária</i>	
<i>Menor de 18 anos</i>	<i>0 (0)</i>
<i>18 a 24 anos</i>	<i>11 (4)</i>
<i>25 a 39 anos</i>	<i>158 (54)</i>
<i>40 a 59 anos</i>	<i>101 (35)</i>
<i>60 anos ou mais</i>	<i>22 (8)</i>
<i>Regiões brasileiras</i>	
<i>Norte</i>	<i>4 (1)</i>
<i>Nordeste</i>	<i>85 (29)</i>
<i>Sul</i>	<i>22 (7)</i>
<i>Sudeste</i>	<i>176 (59)</i>
<i>Centro-oeste</i>	<i>11 (4)</i>

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 48 alusivas às evidências clínicas sobre as formas recorrentes da esclerose múltipla. Foram 43 contribuições contrárias à recomendação inicial da CONITEC, 4 parcialmente contrárias e 1 a favor. No entanto, somente foram consideradas 34 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Foram 31 contribuições contrárias à recomendação inicial da CONITEC e 3 parcialmente contrárias. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

Eficácia superior - estudos OPERA I e II:

A maior parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência das evidências dos estudos OPERA I e II, apontando a sua eficácia superior em relação à betainterferona. Tal argumento pode ser representado pelas seguintes contribuições:

“O ocrelizumabe mostrou excelente taxa de controle de EMR nos estudos pivotais (OPERA I e II), além de ter um bom perfil de segurança por ser uma



terapia anti-CD20 extremamente semelhante ao rituximabe, já utilizado de longa data em doenças reumatológicas e neurológicas e com estudos observacionais demonstrando segurança e eficácia em EMR.”

“Os estudos OPERA I e OPERA II demonstraram superioridade do ocrelizumabe comparado ao interferon, com redução da taxa anualizada de surtos e redução da progressão de doença. Cabe ressaltar que o perfil de segurança foi favorável, sem frequência elevada de eventos adversos graves. “

“O grupo tratado com ocrelizumabe apresentou maior proporção de pacientes sem atividade de doença (NEDA), um escore combinado muito útil no segmento dos pacientes que significa que não teve atividade clínica (surtos e progressão da incapacidade) e novas lesões na ressonância magnética (lesões T2 hiperintensas, ou novas lesões T1 com realce ao gadolínio). ”

Falha ou intolerância ao natalizumabe:

Algumas se referiam à falta de opção no PCDT atual para pacientes que estão em uso do medicamento da última linha de tratamento, como representado pelos argumentos abaixo:

“No impedimento para prosseguir o tratamento com natalizumabe, paciente de alto risco de recidivas, este paciente ficará órfão de tratamento, não há condição de retornar aos tratamentos de 1ª e 2ª linhas”

“O Ocrelizumabe é uma medicação muito importante para o tratamento da Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EMRR) com mal prognóstico, bem como para a EMRR muito ativa/grave. Saliento também a importância do Ocrelizumabe para o tratamento de pacientes com EMRR grave / muito ativa que utilizaram Natalizumabe e são JCV (+) por mais de 24 meses, pois esses pacientes tem elevado risco de desenvolver a LEMP - Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva e o Ocrelizumabe é eficaz e seguro para esses casos.”

Segurança:

Ainda, alguns argumentos acerca da segurança do ocrelizumabe, representado pelos comentários abaixo:



“A segurança do ocrelizumabe é ótima ,infecções em nossa experiência é zero, comparada com fingolimode (herpes zoster) e natalizumabe (LEMP),ambas aprovadas pela ANVISA e CONITEC”

“O justificativa de ausência de segurança no longo prazo é ABSOLUTAMENTE incabível, pois não existe novo medicamento ou estudo que responda a esta pergunta.”

Avaliação Econômica

Houve 32 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica apresentada pelo demandante, 29 contrárias à recomendação inicial da Conitec, 2 parcialmente contrárias e 1 favorável. No entanto, somente foram consideradas 22 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Dessas contribuições, 21 foram contrárias à recomendação inicial e 1 parcialmente contrária. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

Economia com internações, tratamento da incapacidade:

Algumas contribuições argumentaram sobre a economia com internações e tratamento da incapacidade, através da redução da taxa anualizada de surtos e outros. Esses argumentos estão representados nos comentários abaixo:

“Estudos de farmacoeconomia demonstraram que o uso do ocrelizumabe economiza mais de 22000,00 dolares por ano por paciente em menos internações e tratamentos para incapacidade que não serão utilizados alem de menos exames que seriam solicitados provocando melhora da qualidade de vida com o tratamento alem de prover desoneração.”

“Com eficácia superior a uma medicação de primeira linha (interferon beta 1a de alta dose e alta , o frecuencia), o ocrelizumabe demonstrou uma redução da taxa anualizada de surtos em 46 e 47% e progressão mais lenta da doença. Isto pode significar um menor número de internação dos pacientes devido a surtos, com menor custo anual por paciente por ano (estudos em anexo).”

“Em uma sub-análise publicada do estudo OPERA, foi observado uma redução dos custos com os surtos, tratamentos, internações e exames relacionados nos pacientes em uso de ocrelizumabe quando comparado ao interferon. Por reduzir



a progressão da doença, é esperado também uma redução dos custos em longo prazo, uma vez que esses pacientes possuem menor risco de invalidez, aposentadoria precoce e necessidade de cuidadores “

“Um estudo brasileiro sobre o impacto econômico da EM comprova, em nosso meio, que pacientes com EDSS mais elevada apresentam gastos muito maiores com essas complicações que indivíduos com incapacidades leves a moderadas. A redução desses custos com um melhor controle da doença pelo uso de fármacos mais efetivos, como o ocrelizumabe, por conseguinte, deveria ser igualmente contabilizado.

Esquema posológico:

Além da economia com outras complicações, foram pontuados argumentos a respeito da administração do ocrelizumabe, representados nos comentários abaixo:

“Sabemos que a aplicação do ocrelizumab ocorre a cada 6 meses, melhorando muito a qualidade de vida dos pacientes com isso aumentando a produtividade no trabalho, além de que no final o custo em 2 anos seria muito menor que outro medicamentos de uso semanal ou mensal”

“Considerando que o Ocrelizumabe é de uso semestral, através de infusão endovenosa, garante que o paciente recebeu o tratamento e que o recurso foi aplicado de forma adequada, evitando-se assim o pior cenário econômico, isto é, gastar muito com medicamentos já aprovados e não obter o resultado esperado por uso inadequado (não aderência).”

Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 21 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, sendo 18 contrárias à recomendação inicial da CONITEC, e três parcialmente contrárias. Destas, somente foram consideradas 15 contribuições por apresentarem argumentação técnico-científica, sendo 14 contrárias à recomendação inicial e uma parcialmente contrária. Essas contribuições basearam-se no fundamento da economia com outros gastos em função do uso do ocrelizumabe e uma pontuando a necessidade de negociação com a indústria fabricante, representados por alguns comentários recebidos abaixo.



Economia com redução de outros gastos:

“Seria possível dispor de recursos para outras áreas da saúde pela economia que o uso do ocrelizumabe pode prover”

“Quando avaliamos os custos de tratamento anuais, não há grande diferença entre os tratamentos atualmente disponíveis. Em se considerando alta eficácia, com redução de custos de internação, absenteísmos no trabalho notamos que quando investimos em eficácia há não só ganho em saúde e qualidade de vida, mas também ganho econômico secundário.”

“Levar em consideração que as formas graves para as quais o ocrelizumabe está indicado existe o custo do paciente não ter sequelas e continuar produtivo. Hoje pelo pcdt temos apenas o Natalizumabe para esta forma e quando não responde ou tem contra indicação os pacientes ficam sendo tratados de maneira não adequada para o seu perfil.”

Negociação com a empresa fabricante:

“Deve-se discutir com a empresa fabricante do produto um cenário diferenciado para a aquisição do ocrelizumabe para uso no SUS, reduzindo o impacto orçamentário e permitir o acesso a um medicamento que possui um mecanismo de ação totalmente diferente e inovador se comparados aos atualmente disponíveis.”

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Foram recebidas 298 contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 13 concordando totalmente, uma concordando parcialmente, sete discordando parcialmente e 277 discordando totalmente da recomendação preliminar. Somente 139 contribuições foram consideradas por descreverem os motivos pela concordância/discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC.

Foram recebidas quatro contribuições concordando com a recomendação preliminar da CONITEC, no entanto, divergiam da mesma, não tendo sido consideradas. Assim, das 135 contribuições restantes, quatro discordaram parcialmente e 131 discordaram totalmente.



As contribuições discordando totalmente pontuaram, principalmente, eficácia do medicamento, necessidade de uma outra opção para os pacientes com EM-RR, conforme exemplificado abaixo:

“A inclusão de um novo medicamento, já aprovado pela ANVISA, fortalece o arsenal terapêutico. Ampliar o arsenal terapêutico é medida necessária para atualizar o Protocolo Clínico de Esclerose Múltipla e permite maior possibilidade de tratamento ao paciente. A Esclerose Múltipla se manifesta de diferentes modos em cada paciente e, por isso, devem ser dadas ao médico e ao paciente o maior número possível de opções seguras e eficazes. O ocrelizumabe é uma dessas opções, aprovada pela ANVISA.”

Outras Contribuições

Além das participações gerais, foram recebidas quatro contribuições - de instituições e da indústria produtora do medicamento - discorrendo mais profundamente sobre o assunto.

- HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Um médico do HC contribuiu na consulta pública levantando alguns aspectos considerados pelo mesmo importantes na justificativa da incorporação do medicamento:

“A inclusão do ocrelizumabe no rol de medicamentos para o tratamento da esclerose múltipla recorrente –remitente com alta carga inflamatória é obrigatório porque:

1– No impedimento para prosseguir o tratamento com natalizumabe, paciente de alto risco de recidivas,este paciente ficará órfão de tratamento, não há condição de retornar aos tratamentos de 1ª e 2ª linhas;

2 – Porque refiro-me ao paciente de alto risco de recidiva, com alta carga de inflamações, pois ele já chegou ao uso do medicamento de melhor eficácia terapêutica e somente terá sucesso terapêutico se assim se mantiver, torna-se pratica de conduta errada introduzir novamente fingolimode ou imunomoduladores/dimetilfumarato;

3 – Tendo a possibilidade do uso de ocrelizumabe a troca do medicamento natalizumabe não deverá chegar aos 3 riscos de LEMP, poderá ser feita a troca com níveis mais seguros de JCV;



4 – O ocrelizumabe interfere de modo seguro e eficiente no equilíbrio do sistema imune, retirando de circulação as células B, apresentadoras de antígenos universalmente atuante, tanto do Sistema Nervoso Central como no sangue periférico. Será deletado um braço do sistema imune que atua na proliferação de células T auto reativas;

5 – Assim como o natalizumabe a ação anti CD20 ocorre em questão de dias sendo isso confirmado pela inexistência de sub populações CD 19 e CD20 ao exame do sangue periférico;

6 – Pela condição de ação imediata no bloqueio de células apresentadoras de antígeno o efeito rebote descrito após a suspensão do natalizumabe será robusta e rápida;

7 – O efeito rebote significa que ao retirar o natalizumabe todo o sistema imune represado e ativo entra no SNC e provoca uma imensa inflamação. Estas inflamações por vezes retornam mesmo após o uso de metilprednisolona e plasmaferese e obrigam ao médico retornar a droga anterior correndo os riscos inerentes;

8 – A maioria dos pacientes natalizumabe expostos terão de migrar para drogas mais potentes e ocrelizumabe poderá ser uma delas. Outra ainda não aprovada pela CONITEC alentuzumabe poderá ser a escolhida.

9 – A segurança do ocrelizumabe é ótima ,infecções em nossa experiência é zero, comparada com fingolimode (herpes zoster) e natalizumabe (LEMP), ambas aprovadas pela ANVISA e CONITEC;

10 – Não há expressão de gravidade os efeitos colaterais infecciosos relatados pela CONITEC;

11 – A não aprovação fomentará a judicialização, pois é uma droga eficaz e segura e a CONITEC não aprovando impede que a ANS incorpore a droga;

12 – Finalmente trago um argumento imbatível e com esse a CONITEC não pode contrapor: Não se faz associação de drogas no tratamento da ESCLEROSE MÚLTIPLA

13 – A inexistência de associação de drogas impede que os custos sejam ampliados como os expostos, por com valores mirabolantes.

14 - A CONITEC é o braço comercial da ANVISA, que se preocupe com os gastos e investindo na prospecção dos preços internacionais e oferecer, como ótimo comprador, que sempre foi para a



área médica, (quicá maior e melhor que muitos países), regras de redução do preço, para cada leilão

15 – O que não podemos é deixar de ajudar os nossos jovens portadores de EM-RR, deixá-los à margem dos tratamentos mais ajustados, às suas necessidade médicas/clínicas. Somente médicos experientes podem dizer isto com sabedoria e experiência. Vivemos na vida real/diária dos nossos ambulatórios, pesquisamos e temos expressão internacional

16 – Como é difícil não comentar com um jovem que não temos outras opções terapêuticas quando elas existe e são perfeitamente tangíveis”

- COMITÊ BRASILEIRO DE TRATAMENTO E PESQUISA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA (BCTRIMS)

O BCTRIMS, que de acordo com a contribuição representa a quase totalidade dos neurologistas que tratam e pesquisam sobre a esclerose múltipla no Brasil, defende a incorporação do ocrelizumabe. Contribuiu em alguns aspectos, como:

- Indicação do ocrelizumabe no manejo de pacientes que apresentam alta atividade inflamatória, como alternativa ao uso do natalizumabe, conforme consensos sobre o tratamento da EM;
- As reações às infusões do medicamento podem ser amenizadas com a diminuição da velocidade de administração do mesmo;
- Embora não haja estudos de longo prazo com o ocrelizumabe, a experiência com outros MMD evidencia que esses pacientes apresentam uma quantidade importante de complicações graves.

- ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA (ABN)

A ABN contribuiu ressaltando que, apesar da não existência de terapia curativa, as terapias existentes estão modificando a história natural da doença diminuindo a velocidade e taxa de conversão para as fases progressivas neurodegenerativas. Ainda, atesta a segurança do medicamento pela frase abaixo:



“Quanto à segurança, as drogas depletoras de anti-CD20, que já estão em uso no mercado desde 1997, com o Rituximabe (Mabthera), possuem um bom perfil de segurança. Não existe qualquer relação causal com cânceres relatados esporadicamente nos estudos OPERA/ORATORIO e por isso, não existe nenhuma indicação em bula ou suspeita na literatura internacional de risco aumentado de neoplasias associadas ao Ocrelizumabe até o momento. Não existe também nenhum relato de caso atualmente de pacientes usando o Ocrelizumabe com aparecimento de infecção pelo vírus JC causando leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) ou associação com infecção por algum patógeno específico. O risco de LEMP para Rituximabe é estimado em 1 para 25.000 pacientes e os casos foram detectados em pacientes com outras doenças (não EM) em politerapia imunossupressora ou com leucemia/linfoma, condições que causam imunossupressão (Baber U et al, J Neurol 2018), demonstrando que essa infecção não está relacionada a esta classe de medicamento”

E conclui com:

“A Academia Brasileira de Neurologia (ABN) seguindo o Consenso de Experts Brasileiro para o Tratamento de Esclerose Múltipla da ABN e do BCTRIMS publicado no Arquivos de Neuropsiquiatria em 2018, solicita ao CONITEC que incorpore ao PCDT o medicamento Ocrelizumabe, uma droga com via de ação diferente das drogas atualmente em uso e que irá beneficiar junto às outras terapias já aprovadas os pacientes que sofrem de EMRR. A escolha final do tratamento vai ser baseado em fatores individualizados como atividade de doença, maior ou menor eficácia, riscos de efeito colateral e via de administração dos medicamentos. O acesso a diferentes medicações com diferentes mecanismos de ação para tratar uma doença tão complexa ajuda o neurologista nesta tarefa e beneficia os pacientes assistidos por estes profissionais especializados.”

- PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

A indústria produtora do medicamento enviou uma contribuição com considerações relacionadas aos dados científicos do ocrelizumabe no tratamento da EM-RR, incluindo:



- Necessidade de tratamentos mais eficazes, com perfil de segurança aceitável e que consigam interromper a atividade inflamatória, atuando na janela terapêutica e retardando a progressão da incapacidade;
- Explícita que o mecanismo de ação dos medicamentos ocrelizumabe e natalizumabe são completamente distintos;
- Ausência de estudos *head-to-head*, tendo sido conduzida uma RS com meta-análise em rede comparando indiretamente os MMD para EM-RR;
- Esclarece que não havia, até a data de finalização da última versão do Plano de manejo de Risco, registros de quaisquer infecções oportunistas em pacientes com EM tratados com ocrelizumabe, mas que deve haver cautela:

“Embora nenhum caso de LEMP tenha sido identificado em ensaios clínicos com ocrelizumabe, o risco de LEMP não pode ser descartado, visto que a infecção pelo vírus JC, resultando em LEMP foi observado em doentes tratados com anti-CD20 e outras MMD para EM, quando associados a fatores de risco (...)”

“Até a data de finalização da última versão do Plano de Manejo de Risco (Risk Management Plan - RMP) (v1.4, 08 de novembro 2017), não havia sido registradas quaisquer infecções oportunistas em paciente com EM tratados com ocrelizumabe, incluindo reativação de hepatite B. Até dezembro de 2018, tinham sido reportados 6 casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), nenhum com ligação direta ao ocrelizumabe”

Além disso, propôs um novo preço para incorporação, representando 65% de desconto em relação ao preço fábrica, chegando a R\$7.359,45 por ampola sem incidência de impostos. A partir desse preço, e de algumas alterações realizadas pelo demandante, a razão de custo-efetividade passou de R\$236.938/QALY para R\$22.895/QALY.

No IO, o demandante revisou a população elegível utilizada nos cenários base e alternativo, apresentados nas figuras 28 e 29.

Figura 28: População no cenário base

	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes iniciando o tratamento com natalizumabe (DATASUS)	911	965	1.017	1.067	1.116
População Elegível	911	1.875	2.892	3.959	5.075



Figura 29: População no cenário alternativo

	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes em tratamento com natalizumabe (DATASUS)	3.316	3.694	4.061	4.415	4.757
População Elegível	3.316	7.010	7.755	8.476	9.172

A partir desse novo cálculo da população e da nova proposta de preço do demandante, o IO passa para R\$ 392.485.802 em cinco anos no cenário base e R\$404.483.842 no cenário alternativo (Quadro 15).

Quadro 15: Impacto orçamentário decorrente da incorporação de ocrelizumabe

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Cenário base	R\$21.666.507,28	R\$48.596.179,90	R\$77.425.540,13	R\$107.012.326,78	R\$137.785.248,39	R\$392.485.802,48
Cenário alternativo	R\$71.817.889,37	R\$94.738.057,49	R\$79.269.413,74	R\$78.263.114,08	R\$80.395.367,72	R\$404.483.842,39

14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 499 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 77 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoa física (98,2%), predominando pacientes (47,3%) e familiares/amigos/cuidadores de pacientes (38,2%). Com relação às contribuições de pessoa jurídica, a maioria dos participantes representava grupos/associações/organizações de pacientes (66,7%) (Tabela 05).



TABELA 05 – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 10/2019 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	490 (98,2)
<i>Paciente</i>	232 (47,3)
<i>Familiar, amigo ou cuidador de paciente</i>	187 (38,2)
<i>Profissional de saúde</i>	38 (7,8)
<i>Interessado no tema</i>	33 (6,7)
Pessoa jurídica	9 (1,8)
<i>Empresa</i>	1 (11,1)
<i>Instituição de saúde</i>	2 (22,2)
<i>Grupos/associação/organização de pacientes</i>	6 (66,7)

TABELA 06 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 10/2019 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	343 (70,0)
<i>Masculino</i>	147 (30,0)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	5 (1,0)
<i>Branco</i>	384 (78,4)
<i>Indígena</i>	0 (0,0)
<i>Pardo</i>	86 (17,6)
<i>Preto</i>	15 (3,1)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	3 (0,6)
<i>18 a 24 anos</i>	42 (8,6)
<i>25 a 39 anos</i>	234 (47,8)
<i>40 a 59 anos</i>	173 (35,3)
<i>60 anos ou mais</i>	38 (7,8)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	4 (0,8)
<i>Nordeste</i>	46 (9,2)
<i>Sul</i>	76 (15,2)
<i>Sudeste</i>	331 (66,3)



Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 19 contribuições sobre experiências profissionais com ocrelizumabe que foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC, que apresentavam argumentação baseada nos seguintes fundamentos:

“Pode parecer sensata ou razoável, à primeira vista, uma recomendação não favorável. Afinal, já existem vários fármacos para a forma recorrente-remitente, da esclerose múltipla. Esquece-se, contudo, a dimensão da eficácia, aliada à conveniência e certeza de aderência ao tratamento, oferecida pela adoção de ocrelizumabe. Como ponto positivo adicional, a não verificação de risco, pelo menos definido e maior, de contração de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Eficácia maior é sinônimo de menor necessidade de internação, com custos menores à sociedade e ao sistema público de saúde.”

“Prezados, sou um neurologista dedicado ao tratamento da esclerose múltipla. Venho trabalhando há anos no maior centro de referência do estado do RJ - HOSPITAL FEDERAL DA LAGOA. Conheço bem os protocolos de tratamento do SUS e de acordo com a quantidade de pacientes que vejo, existe a necessidade urgente de inclusão deste medicamento no protocolo. Digo isso, principalmente pelo fato que muitos pacientes com a forma recorrente da doença já passaram por todas as medicações que hoje estão disponíveis e não há nenhuma outra opção para se oferecer. Além disso, a medicação promove um controle importante quanto aos surtos da doença, com menores riscos quanto a saúde do paciente, quando comparada às outras terapias que estão disponíveis pelo SUS.”

Foram recebidas 19 contribuições sobre experiências profissionais com outras tecnologias que foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC, das quais 18 apresentavam argumentação baseada nos seguintes fundamentos:

“Acredito que a droga deveria ser oportunamente testada, a princípio, por ambulatórios de Universidades Públicas brasileiras, para se realizarem estudos e estabelecer critérios de inclusão e protocolos próprios de tratamento, e liberada para todo o SUS de acordo com sua eficácia na população brasileira.”



“O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal com mecanismo de ação diferente das medicações existentes com alta eficácia e baixo risco. Sendo excelente opção para formas agressivas de doença que já não respondem as outras medicação”.

Experiência como paciente

Todas as contribuições sobre experiências de pacientes com ocrelizumabe (n=10) foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC, e apresentavam argumentação baseada nos seguintes fundamentos:

“Sou paciente de pesquisa desta medicação para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente há 6 anos. E se estou estável, é por causa do ótimo alcance que ela tem.”

“Sou paciente com esclerose múltipla surto remissão, ontem recebi a segunda fase da medicação (portanto concluída a primeira dose) do OCRELIZUMAB. E pra ser bem honesta, desde o diagnóstico essa é a primeira vez que me sinto plenamente sem fadiga. Eu sou jovem, estou na terceira década de vida, mereço produzir. Mereço viver melhor, as pessoas com esclerose múltipla são capazes de trabalhar. São capazes de serem vistas como seres funcionais e produtores de resultados e da sua própria história. NENHUM DIAGNÓSTICO DEFINE NINGUÉM. Somos pessoas, não somos esclerose múltipla. E com essa medicação a sensação de melhora com ela é fantástica.”

“Fiz uso do ocrelizumabe, adquirido via judicial pelo convênio (...). Após a primeira aplicação da primeira dose (cada dose é composta por duas aplicações com intervalo de quinze dias) fiz um agravo. Nesse momento recordei-me do fingolimode. Eu sou pediatra e iniciei o tratamento com fingolimode, na época o sus não forneceu e também entrei com demanda judicial e consegui a medicação. E dois anos depois foi disponibilizada pelo sus. Hoje posso dizer que após concluída a primeira dose da medicação estou sem fadiga, sem queixa clínica alguma. E não foi um milagre, foi uma medicação. Está sendo incomparável a qualquer outra. É uma oportunidade surreal de admitir e exercer o meu melhor na melhor fase da minha vida. É sem dúvidas a minha melhor chance de voltar a ter uma vida normal. Penso em mais pessoas recebendo essa medicação, seria uma chance de ter uma vida o mais normal possível. O valor é inacessível sem plano de saúde, mesmo com plano temos que acionar



judicialmente. E as pessoas com menor poder aquisitivo não tem acesso. Esse último sim é o maior ponto negativo.”

Com relação às contribuições sobre experiências de pacientes com outras tecnologias, foram recebidos 192 comentários, todos contrários à recomendação inicial da CONITEC. Destes, 38 estavam duplicados e os demais argumentavam sobre:

“Só quem sabe o sofrimento que é ter uma doença assim, somos nós os portadores, é uma vez que temos que lidar com isso, que nos seja concedido acesso a toda e qualquer forma de tratar ou frear a evolução disso, nós precisamos desse remédio e temos direitos como cidadãos contribuintes de exigir que seja liberado.”

“Quando fui diagnosticado com EM, iniciei o tratamento com medicações que não fizeram bem, com efeitos colaterais severos, sendo então substituída a medicação, que deu certo. Portanto, ampliando-se as opções de medicamentos, oferece ao médico que acompanha o paciente, formas variadas de tratamento. Por isso, é importante a incorporação desse novo medicamento para tratamento da EM.”

“Sou portadora de esclerose múltipla e faço uso do Natalizumabe. Não tenho surto desde novembro de 2015. Em janeiro de 2016 comecei o uso do natalizumabe. Também tenho o vírus JC, o q inviabiliza o uso do Tysabri por mais de dois anos... a médica disse que precisarei trocar a medicação, por conta do alto risco de leucoencefalopatia.”

Experiência como familiar, cuidador ou responsável

Todas as contribuições sobre experiências de familiar, cuidador ou responsável com ocrelizumabe (n=8) foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC, e apresentavam argumentação baseada nos seguintes fundamentos:

“Minha esposa tem 29 anos, uma mulher na idade ativa, mas, a esclerose tirou praticamente todos os movimentos dela. Hoje ela tem muita dificuldade para andar, falar e até enxergar. O ocrelizumabe é nossa esperança no momento. Tivemos que passar por uma briga judicial de 8 meses para que ela pudesse tomar o remédio.”



“Minha filha foi diagnosticada como portadora de EMR e realizou consultas na Universidade de Michigan e em Cleveland. Mesmo no estágio inicial da doença, tendo 28 anos e em plena atividade profissional, ambos os centros médicos recomendaram o uso do Ocrelizumabe. Minha filha já realizou duas infusões nos Estados Unidos, as reações adversas foram mínimas apenas nas 24 horas e passados 8 meses do primeiro sintoma, ela não teve mais nenhuma inflamação, atestados pelas ressonâncias de controle que vem realizando”.

Com relação às contribuições sobre experiências de familiar, cuidador ou responsável com outras tecnologias, foram recebidos 28 comentários, todos contrários à recomendação inicial da CONITEC. Destes, 38 estavam duplicados e os demais argumentavam sobre:

“Conheço vários pacientes com EM e sei da importância deste medicamento. Hoje sou aluna do curso de medicina e comentamos em aula vários temas a respeito das formas, tratamentos e medicamentos. Nos dias de hoje o Ocrevus é o que tem de mais moderno para o tratamento EM e conseqüentemente a eliminação dos surtos”.

“Existem pacientes com esclerose múltipla que já utilizaram todos os remédios possíveis (interferon, natalizumabe, fingolimode etc) mas ainda continuam tendo surtos recorrentes. O ocre é o próximo passo médico para algumas dessas pessoas (caso do meu familiar) e o SUS não liberou ainda!!! É necessário.”

“O Ocrelizumab é de suma importância para os portadores de esclerose múltipla, já que pode ser usado para duas formas da doença, surto/remissão e primária progressiva e que neste caso não existia medicação. Necessita aprovação urgente, pois quem tem a esclerose múltipla tipo surto/remissão e teve não sucesso com as outras medicações ou tem a primária progressiva tem como única alternativa o ocrelizumab. Necessitamos urgentíssimo de reavaliação do caso. Muitas pessoas dependem desta medicação. Minha esposa mesmo tem tido aumento significativo de placas nas últimas ressonâncias magnéticas e pode ter mais sequelas caso a doença progrida. Ela depende urgentemente deste medicamento.”

Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

No total, foram recebidas 499 opiniões sobre a recomendação preliminar da CONITEC, dentre as quais 19 concordavam com a recomendação. No entanto, ao avaliar o conteúdo dos



comentários, identificamos que se tratavam de contribuições contrárias à recomendação, conforme exemplos abaixo:

“É um medicamento onde todos portadores de esclerose múltipla tenha o direito de fazer uso assim que se faça necessário”.

“Sou portadora e preciso muito dessa medicação”.

“Estudos indicam melhoras na marcha e tarda na progressão da incapacidade”.

Dessa forma, todas as opiniões recebidas foram contrárias à recomendação preliminar da CONITEC. Somente 422 opiniões foram consideradas por descreverem os motivos pela discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. As opiniões se basearam nos seguintes fundamentos, já relatados acima:

“Como diretora atual da Associação Goiana de Esclerose Múltipla Nacional, representando mais de 1.250 portadores de esclerose Múltipla no Estado de Goiás (numeros de portadores são todos que além de estarem cadastrados no dataSUS, são da judicialização, dos que estão fora do SUS) discordamos totalmente da recomendação da CONITEC, pelo fato de ter o OCRELIZUMABE, como um medicamento promissor para a patologia (...). Nos dois casos, a incorporação é necessária, para que o portador receba uma medicação que estabilize o portador, no percurso natural da doença. Há estudos hoje que uma "forte" medicação possa estabilizar, a doença, dando assim " chances" de recuperação do organismo. Esta "esperança" está na nova droga ocrelizumabe. Se há uma melhora quer seja pequena, já é uma esperança grande para nós que portamos a doença “.

Além dos argumentos apresentados, teve uma contribuição sobre a eficácia do ocrelizumabe para a esclerose múltipla primariamente progressiva, e comentário acerca do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva:

“A medicação já mostrou-se efetiva na forma recorrente, além da progressiva primária. E o principal é que há muitos pacientes que precisam desta linha de tratamento, para os casos de EM nas formas altamente ativa, com vírus JC fortemente (+), e dispomos apenas do Natalizumab”.



Houve, ainda, uma contribuição referindo-se ao PCDT de EM, em relação à definição de linhas de tratamento, inclusão de novos medicamentos e atualização do diagnóstico pela atividade da doença:

“A ABEM – Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, é organização social que há 35 anos atua na defesa dos direitos das pessoas com Esclerose Múltipla no Brasil, com intuito de melhorar a qualidade de vida para estas pessoas, seus familiares e amigos. Nossa contribuição será muito objetiva, destacando, principalmente, que nosso desejo é de alcançarmos um PCDT livre de linhas de tratamento e com o maior arsenal terapêutico disponível para o tratamento universal, integral e igualitário de todas as pessoas com EM no Brasil. Esperamos que o PCDT seja revisado e atualizado para falarmos em atividade da doença e não mais em linhas de tratamento. “Engessar” o acesso aos tratamentos que uma pessoa deveria ou poderia ter logo do diagnóstico da Esclerose Múltipla, leva este paciente a um risco muito grande de incapacidade permanente ou de sequelas importantes e irreversíveis. E tudo isso, muitas vezes num paciente jovem, que é geralmente o portador da esclerose múltipla. Vale destacar que a EM é uma doença crônica, progressiva, sem causa definida e sem cura, que acomete o adulto jovem, na sua fase produtiva da vida e que quanto antes tratarmos estas pessoas com drogas mais eficientes e quanto maior for o acesso aos medicamentos, melhor qualidade de vida e maior tempo de independência podemos proporcionar a estas pessoas. A recusa do ingresso desta nova tecnologia ocrelizumabe na condição de 4ª linha demonstra que, muito embora tenhamos visto os esforços das autoridades sanitárias, sobretudo da CONITEC, em encontrar a melhor forma de disponibilizar os tratamentos aos pacientes, ainda não estão ouvindo os pacientes e a sociedade médica. É um retrocesso falarmos em NÃO incorporar medicamentos de alto custo que garantem maior oportunidade de tratamento e conseqüentemente qualidade de vida, ainda mais em se tratando de uma doença que acomete adultos jovens, sendo que temos mais de 35 mil brasileiros diagnosticados. Queremos de um PCDT livre de linhas de tratamento e robusto no que refere-se as tecnologias disponíveis pelo alto custo para tratamento das pessoas com EM, quer seja EMPP ou EMRR, de forma a garantir o tratamento universal e integral em saúde para todos os cidadãos brasileiros igualmente.”



14.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, principalmente a respeito da eficácia do ocrelizumabe em comparação ao natalizumabe, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

15.RECOMENDAÇÃO FINAL

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-RR, pelo fato das evidências científicas demonstrarem que o ocrelizumabe não apresenta diferença estatisticamente significativa quanto à eficácia quando comparado ao natalizumabe, além de haver incerteza quanto à sua segurança em longo prazo. Dessa forma, o custo de tratamento com ocrelizumabe deveria ser igual ou inferior ao com o natalizumabe.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 436/2019.



16.DECISÃO

PORTARIA Nº 22, DE 18 DE ABRIL DE 2019

Torna pública a decisão de não incorporar o ocrelizumabe no tratamento das formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art.20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o ocrelizumabe no tratamento das formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



17.REFERÊNCIAS

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde, República Federativa do Brasil. PORTARIA CONJUNTA Nº 10, de 02 de abril de 2018. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Imprensa Nacional; 2018a. Edição: 67, Seção: 1, Página: 100.

_____. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG). 2018b. Atualizada em 19/11/2018 Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-11-19.pdf/1d788ebd-879f-41a7-bc14-ad9c5fcedd07

_____. Imprensa Nacional. Diário Oficial da União. Diário Oficial da União, nº 38 de 26 de fevereiro de 2018. Brasília; 2018c. p. 97.

_____. Portaria no 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União, 6 de maio de 2015. v. I, p. 40.

BRIGGS, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). DRUG REIMBURSEMENT RECOMMENDATION ocrelizumab (Ocrevus) — Notice of Final Recommendation — November 21, 2017. Acesso em: 19 de dezembro de 2018 Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf

CLYNES RA, TOWERS TL, PRESTA LG, RAVETCH JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. Nature Medicine 2000;6:443–6. doi:10.1038/74704.

DINIZ, I. M. ESCLEROSE MÚLTIPLA: GASTOS EM MEDICAMENTOS DO COMPONENTE ESPECIALIZADO, SERVIÇOS AMBULATORIAIS E HOSPITALARES EM UMA COORTE DE DEZESSEIS ANOS. 2017. 80f.

Dissertação de mestrado; Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016 Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.



HAUSER SL, GOODIN DS. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. In: Longo DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18. ed. New York: McGraw-Hill, 2012. 3610p

HAUSER SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–34.

HURWITZ, B. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Ann Indian Acad Neurol*, v. 12, n. 4, p.226-230, 2009.

KURTZKE, John F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, n. 11, p. 1444-1444, 1983.

LUBLIN, F. D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, v. 83, n. 3, p.278-286, 2014.

LUCCHETTA, Rosa C. et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS drugs*, p. 1-14, 2018.

MACHADO, S. et al. *Recomendações esclerose múltipla*. São Paulo: Omnifarma, 2012. 112 p.

MARQUES, Vanessa Daccach et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 76, n. 8, p. 539-554, 2018.

MEASE, P. (2008) B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol* 35: 1245–1255. PM: 18609733.

MILLER, David et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*, v. 4, n. 5, p. 281-288, 2005.

MILO, R; KAHANA, E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, v. 9, n. 5, p.387-394, 2010.

MSIF, Atlas of MS, 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. London: Multiple Sclerosis International Federation. <<http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. Published: 25 July 2018. Acesso em 19 de dezembro de 2018. Disponível em: nice.org.uk/guidance/ta533



NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA254]. Published date: 25 April 2012. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254> Acesso em: 14 de dezembro de 2018.

NETTER, F. H; ROYDEN, J. (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. In: NETTER, H. et al. Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso - Cérebro - Parte I. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Cap. 10. p. 247-272.

NOSEWORTHY, John H. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. **Nature**, v. 399, n. Supplementary, p. 938, 2000.

NOSEWORTHY, John H et al. Multiple Sclerosis. The New England Journal of Medicine, v. 343, n. 13, p. A40, 1999.

OCREVUS. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Ocrevus (ocrelizumabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2018. p. 15.

OLIVEIRA, E. M. L.; SOUZA, N. A. Esclerose Múltipla. Neurociências, São Paulo, v.3, n. 6, p.114-118, 1998.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). PBAC Meetings - Positive recommendations. July 2017. Acesso em: 19 de dezembro de 2018

PEREIRA R et al. Unified health database creation: 125 million brazilian cohort from information systems of hospital, outpatient, births, notifications and mortalities. International Journal for Population Data Science, (2017);1(1):1-225. doi: <http://dx.doi.org/10.23889/ijpds.v1i1.225>. ISSN 2399-4908.

PATZOLD, U.; POCKLINGTON, P.R. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. Acta Neurol Scand. 1982;65(4):248–66.

POKORSKI R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. J Insur Med. 1997;29(2):101–6.

POLMAN, Chris H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, v. 58, n. 6, p. 840-846, 2005.

POLMAN CH et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the McDonald Criteria. 2011;

SANTOS, M. et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. Med Decis Mak. 2016;36(2):253–63.



SHEA, Beverley J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*, v. 358, p. j4008, 2017.

SILVA, Nilceia Lopes et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC health services research*, v. 16, n. 1, p. 102, 2016.

Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicine: ocrelizumab (brand name: Ocrevus®) for relapsing remitting multiple sclerosis - resubmission. Decision explained. SMC2121. 10 de dezembro de 2018

SORENSEN, Per Soelberg; BLINKENBERG, Morten. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic advances in neurological disorders*, v. 9, n. 1, p. 44-52, 2016.

SOLIMANDO, A. G.; TOMASICCHIO, A. B-Cell Therapies in Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Short Clinical Review. *Biochem Pharmacol (Los Angel)*, v. 5, n. 218, p. 2187-0501.1000218, 2016.

THOMPSON, Alan J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 2017.

TYSABRI. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI (Natalizumabe) [Bula]. São Paulo; 2016

VASCONCELOS, C. C. F. et al. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*, v. 151, p. 24-30, 2016.

Weinshenker BG, Santrach P, Bissonet AS, McDonnell SK, Schaid D, Moore SB, and Rodriguez M (1998). Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS: A population-based study. *Neurology* 51: 742–747.

WINGERCHUK, Dean M.; LUCCHINETTI, Claudia F.; NOSEWORTHY, John H. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Laboratory investigation*, v. 81, n. 3, p. 263, 2001.

WHITWELL, J. Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol*, v. 11, n. 835, p. 70214-4, 2012.

XU, Xinghua et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, v. 25, p. 322-328, 2018.