



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Espagner Wallysen Vaz Leite

PROCESSO Nº.: 50030697020198130512

SECRETARIA: Juizado Especial Fazenda Pública

COMARCA: Pirapora

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: R. B. S.

IDADE: 24 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento - Ocrelizumabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G35

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Para evitar o agravamento da Esclerose Multipla

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRMMG 54.391

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2019.0001537

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) O medicamento solicitado (OCRELIZUMABE) é aprovado para Anvisa? 2) O medicamento solicitado está incluído na lista do RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica? 3) Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento do quadro da solicitante? 4) O medicamento é produzido/ fornecido por empresa sediada no País ou depende de importação? 5) Qual o prazo necessário para o seu fornecimento? 6) Qual o custo médio do medicamento solicitado? 7) Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública? 8) Existe alguma outra observação a ser feita?

III- CONSIDERAÇÕES:



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

Conforme documentos médicos datados de 30/09/2019, trata-se de RBS, **24 anos com Esclerose múltipla primariamente progressiva. Sintomas percebidos em 2017, com escotoma cecoceal OE, indolor que atualmente atinge toda a região central do OE e dificuldade progressiva de deambular com desequilíbrio.** Ao exame neurológico apresenta **disártrico, com fala escandida, enxerga vultos com OE, ataxia apendicular leve pior a esquerda, reflexo adutor cruzado a direita, hipoalrestesia distal moderada a intensa, marcha atáxica, Romberg instável, Sinal de Babinski à direita, OCT com redução CFNR temporal e inferior em OE e temporal em OD. RM de encéfalo com lesões típicas de EM, calosseptais, tálamos, pedúnculo cerebral, mesencéfalo, ponte bulbo, sem realce de contraste. Líquor com bandas oligonais, cultura negativa 3 células 100% Mono Glicose 678 Proteínas 25. Escala de incapacidade (EDSS) de 5. Exames laboratoriais sem alterações, incluindo níveis séricos de vitamina B12 e exames negativos de anti-HIV e VDRL, mas com achados significativos de HSV I e II IgG e IgM positivos. Necessita do fornecimento urgente de Ocrelizumabe injetável 300mg, 2 frascos a cada 6 meses, de forma contínua, por se tratar da única medicação para tratamento dessa doença.**

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 usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido. Sua prevalência, no Brasil, é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000/ habitantes doença. Por determina grandes consequências para os domínios físicos (comprometimentos sensorial, motor, visual e fadiga) e cognitivo, reduz, de forma acentuada, a qualidade de vida e a capacidade de trabalhar ou estudar dos indivíduos, que conseqüentemente geram impacto econômico para o indivíduo e família.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

Na EM, **células de defesa**, mononucleares inflamatórias (linfócitos autorreativos) que circulam pelo sangue, **atravessam o endotélio das vênulas, invadem o SNC, liberando diversas citocinas pró-inflamatórias, intermediários reativos, radicais livres, enzimas proteolíticas e auto anticorpos específicos contra mielina, que juntos, lesam os oligodendrócitos e bloqueiam a condução dos impulsos nervosos.** 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, e nos casos avançados pode haver morte neuronal, com incapacidade neuronal irreversível.**

Existem **quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR)** que foi abandonada por se sobrepôr as outras formas, **primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EMSP), sendo a mais comum a EM-RR (85% dos casos).** A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos não tratados após 10 anos do diagnóstico. As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos. A EM PP não tem surtos, mas a piora é progressiva e, normalmente, o paciente não sabe definir com clareza o momento de início dos sintomas.

O quadro clínico se manifesta com grande variedade de sintomas motores, sensitivos e cognitivos, perda de força muscular e cegueira temporária. Na maior parte das vezes, podem ocorrer em surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são **neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfíncterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação.** Recomenda-se atentar



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido.

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados, adotados pela comunidade científica mundial para o diagnóstico de EM. Seu diagnóstico diferencial é bastante amplo e complexo, porém com o apoio da ressonância magnética (RM), o diagnóstico precoce pode ser estabelecido. Achados à RM de encéfalo de lesões características de desmielinização associados a exames negativos de anti-HIV e VDRL e dosagem sérica de vitamina B12 normal favorecem o diagnóstico. O exame do Líquor será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças como suspeita de neurolues, assim como o Potencial Evocado Visual deverá se realizada na dúvida quanto ao envolvimento do nervo óptico pela doença.

Critérios de McDonald revisados e adaptados

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 do líquido 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 pelogadolínio; 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

A partir do diagnóstico deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale - EDSS), que permite a avaliação da progressão e do tratamento da doença.

O prognóstico de uma pessoa com EM depende do subtipo da doença, de características individuais como o sexo, idade e sintomas iniciais, e do grau de incapacidade que afeta essa pessoa. A doença progride e regride ao longo de várias décadas, correspondendo a uma expectativa média de vida de 30 anos a partir do seu aparecimento.

O tratamento da EM mudou nos últimos 20 anos, com o uso da RM e o advento das drogas modificadoras de doenças anunciando um período de rápido progresso na compreensão e manejo da EM, possibilitando o diagnóstico precoce e o início do tratamento no momento do primeiro ataque clínico. Como a maioria dos medicamentos modificadores da doença está associada a eventos adversos, os pacientes e os médicos precisam ponderar o benefício e a segurança das várias opções de tratamento precoce antes de tomar decisões informadas. Em geral o tratamento está formalmente indicado para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais. As formas EM-PP não são contemplados nos tratamentos propostos pois há grande limitação da abordagem das mesmas. O National Health System (NHS) do Reino Unido por exemplo, estabelece que para a forma EM-PP, há necessidade de terapia para manejo dos sintomas, reabilitação, além da modificação de fatores de riscos (como atividade física, vacinação e tabagismo) e não indica os medicamentos modificadores de doença para o tratamento da EM-PP, por não serem eficazes em retardar o progresso de tal condição clínica. No Sistema Único de Saúde (SUS), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EM disponibiliza no fornecidas nos Centros de Referência de EM



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

as seguintes drogas como primeira linha do tratamento da EM: glatirâmer, betainterferonas (1a ou 1b), teriflunomida. A azatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa). Na segunda linha de tratamento pode se utilizar a betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode. Estas drogas podem ser usadas em associação ou substituição a droga usada como primeira linha nos casos de intolerância; reações adversas; falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento ou em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima. Como opção de **terceira linha** nos casos de falha terapêutica após tratamento de segunda linha de tratamento, preconiza-se o uso do **fingolimode, caso não tenha sido utilizado em segunda linha. O Natalizumabe está indicado em falha de resposta da terapêutica de terceira linha ou contra-indicação ao fingolimode.** Por ser imunomodulador ele **não pode ser usado em paciente com micose fungóide, tuberculose, herpes zooster; infecção oportunista, HIV, ou em uso de imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses; leucopenia.** Devido ao aumento do risco de desenvolver LEMP, os benefícios e riscos do uso de natalizumabe devem ser considerados individualmente pelo médico especialista e paciente.

O ocrelizumabe Ocrevus, é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, não disponível no SUS, produzido de forma sintética, em laboratório pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, registrado na ANVISA. O mecanismo de ação do medicamento ainda não é completamente elucidado, mas sabe-se que o mesmo atua na depleção de células B CD-20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. Parece que os linfócitos B CD-20+, são contribuinte para os danos das células da bainha de mielina e do nervo axonal, que revestem os nervos no cérebro e na



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

medula espinhal, causando danos e inflamação. **Ao atingir as células B, o ocrelizumabe ajuda a reduzir a sua atividade, aliviando os sintomas ou abrandando a progressão da doença. É indicado em bula ANVISA na EM por reduzir a probabilidade de surtos e atrasar na progressão da formas as formas RR e PP doença. Esta droga é de uso hospitalar restrito, já que é injetável e associada a ocorrência de graves reações imediatas após sua aplicação. Tem sido associado a taxas mais baixas de progressão tanto clínica como de RM em relação ao placebo. Em dois ensaios idênticos de fase 3 envolvendo pacientes com EM RR o ocrelizumabe, também foi associado com menores taxas de atividade e progressão da doença do que o interferon beta-1a durante um período de 96 semanas. Este tratamento proporcionou também alguns benefícios EM PP, uma doença para a qual os tratamentos são necessários com urgência. Estudo de custo-efetividade sugere que o ocrelizumabe é mais custo-efetivo que o interferon beta-1a para o tratamento da EM. A Agência Europeia de Medicamentos (EMMA) concluiu que os benefícios observados com seu uso são superiores aos seus riscos e recomendou a sua autorização na UE. O Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, em 2018, baseado em evidências e práticas atualizadas, em consonância com a recomendação da American Academy of Neurology, inseriram como primeiro tratamento com medicamento modificador de doença para a EM-PP, o ocrelizumabe. Embora tenha atribuído um benefício modesto, o painel de especialistas compreende que este deve ser o tratamento de escolha para EM-PP, analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos. Entretanto até o momento, conforme a literatura, ainda não há um consenso em sua recomendação. A literatura recomenda uma observação prolongada com estudos maiores e mais longos, para determinar a segurança e a eficácia a longo prazo do seu uso. O NICE, do Reino Unido,**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

não recomendou o ocrelizumabe para o tratamento precoce da EM-PP com doença ativa definida por características clínicas e de imagem. O relatório concluiu que, embora os resultados dos ensaios clínicos mostrem que o ocrelizumabe possa retardar o agravamento da incapacidade em pessoas com a doença, o tamanho e a duração deste efeito são incertos. Ademais, a agência considerou as estimativas de custo-efetividade do ocrelizumabe, em comparação com os melhores cuidados de suportes, muito superiores às que o NICE normalmente considera aceitáveis. O Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) da Austrália não recomendou seu uso para o tratamento de pacientes com EM-PP alegando que o mesmo proporcionou benefício clínico modesto e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) elevada e incerta. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), avaliou, em 2019, o seu uso e concluiu que: “considerando todo o apresentado, foi verificado que os resultados de eficácia do medicamento ocrelizumabe, embora sugeriram benefício em retardar o agravamento da incapacidade física em pacientes com EM-PP com determinadas características, sua magnitude dos efeitos foi restrita, além do incerto perfil de segurança. Somado à tais questões, os resultados clínicos parecem ainda mais modestos em razão do elevado custo-efetividade incremental, e impacto orçamentário que envolveria para a condição de pacientes com EM-PP”, deliberando pela sua não inclusão no SUS. Conforme a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em 01/10/2019, o ocrelizumabe Ocrevus (Roche) 30 mg/ml sol dil infus IV CT FA Vd trans x 10 ml tem preço máximo de R\$30.788,91.

Conclusão: trata-se de paciente de 24 anos com EM PP, acompanhado por neurologista com início do quadro em 2017, com sintomas visuais. Atualmente disartrico, com fala escandida, enxerga vultos com OE, ataxia



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

apendicular leve pior a esquerda, reflexo adutor cruzado a direita, hipoalestesia distal moderada a intensa, marcha atáxica, Romberg instável, Sinal de Babinski à direita, OCT com redução CFNR temporal e inferior em OE e temporal em OD. RM de encéfalo com lesões típicas de EM, Líquor com bandas oligonais, cultura negativa 3 células 100% Mono Glicose 678 Proteínas 25. Escala de incapacidade (EDSS) de 5. Necessita do uso de Ocrelizumabe continuamente.

A EM é uma doença autoimune do SNC caracterizada por desmielinização e inflamação. O tratamento está formalmente indicado para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais. O PCDT da EM recomenda o glatirâmer, betainterferonas (1a ou 1b), teriflunomida, fingolimode e o natlizumabe. Este último não deve ser usado em caso de imunossupressão. O ocrelizumabe, está aprovado pela ANVISA para tratamento da EM. Estudos demonstraram que na EM-PP o ocrelizumabe foi associado com taxas mais baixas de progressão clínica e de RM do que o placebo, entretanto recomendam observação ampliada para determinar a segurança e a eficácia a longo prazo do ocrelizumabe. Em 2019 CONITEC, avaliou o uso dessa tecnologia e concluiu que: os resultados de eficácia do medicamento, embora sugeriram benefício em retardar o agravamento da incapacidade física em pacientes com EM-PP, sua magnitude dos efeitos foi restrita, além do incerto perfil de segurança. Somado à tais questões, os resultados clínicos parecem ainda mais modestos em razão do elevado custo-efetividade incremental, e impacto orçamentário que envolveria para a condição de pacientes com EM-PP”, deliberando pela sua não inclusão no SUS.

Como a maioria dos medicamentos modificadores da doença está associada a eventos adversos, os pacientes e os médicos precisam ponderar caso a caso, o benefício e a segurança do mesmos antes de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

tomar decisões quanto ao uso desta droga. Assim indicação de ocrelizumabe na EM-PP, ainda baseia-se em achados com magnitude de efeitos restrita e de incerto perfil de segurança, carecendo de evidências contundentes de literatura que possam determinar a segurança e a eficácia de seu uso a longo prazo.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon M, Chin P, Wolinsky JS. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. **N Engl J Med.** 2017; 376:209-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606468>.
- 2) Ministério da Saude Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Portaria Conjunta no 10 de 02 de abril de de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília, abril de 2018. 27p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/09/PORTARIA-CONJUNTA-N-10-ESCLEROSE-MULTIPLA.09.04.2018.pdf>.
- 3) 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 – CONITEC. Relatório de recomendação CP09 Fevereiro/2019. Ocrelizumabe para o tratamento da Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva. Brasília, 2019. 62p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMPP_CP09_2019.pdf.
- 4) Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Síntese de evidências SE 24/2017. Ocrelizumabe para o tratamento da



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

esclerose múltipla. Belo horizonte, 2017. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1502398988.pdf.

5) European Medicines Agency. EMA/807544/2017 EMEA/H/C/004043 Resumo do EPAR destinado ao público Ocrevus ocrelizumab. Londres, 2018 3p. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ocrevus-epar-summary-public_pt.pdf.

6) Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. **N Engl J Med.** 2017; 376(3):221-34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002679>.

7) Yang H, Duchesneau E, Foster R, Guerin A, Ma E, Thomas NP. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. **J Med Econ.** 2017;20(10):1056-65. doi:10.1080/13696998.2017.1355310. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28703659>.

8) Agência Nacional de Vigilância Sanitária Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. Atualizada em 01/10/2019. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-10-01.pdf/95fbce86-2855-422a-8ce3-9913efe17c74.

IV – DATA:

12/11/2019 NATJUS - TJMG