



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Wagner Aristides Machado da Silva
Pereira

PROCESSO Nº.: 50055365320188130707

SECRETARIA: Fazenda Pública

COMARCA: Varginha

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: V. Z. S

IDADE: 27 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: Ocrelizumabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G35

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento para esclerose múltipla

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRMSP 135.992

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000948

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Paciente portador de esclerose múltipla, CID G 35, pretende o uso do fármaco Ocrelizumabe 300 mg. Já fez uso de metilprednisolona, natalizumabe. Aduz que o paciente tem uma forma refratária a todos os outros tratamentos como todas as formas progressivas e apenas respondendo ao uso de ocrelizumabe. Justifica que o uso de ocrelizumabe para a situação do paciente foi amplamente estudado e é a única medicação aprovada pela ANVISA para o tratamento desse subtipo de esclerose múltipla. Justifica-se o uso do fármaco? Já foram utilizadas todos os medicamentos disponíveis pelo SUS? Existe outro medicamento recomendado para o tratamento da moléstia que ainda não tenha sido utilizado?



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

III- CONSIDERAÇÕES:

Conforme relatório médico datado de Novembro/2018, trata-se de VZS, **27 anos com Esclerose múltipla forma primariamente progressiva EM PP**, manifesta em 2015 com perda visual, diplopia e paresia. Com a progressão da doença cursou com perda progressiva da força e equilíbrio, culminando **em tetraparesia, ataxia e dificuldade de marcha**. Em acompanhamento com **neurologista** já tendo feito **uso de acetato de glatiramer, metilprednisolona, natalizumabe todos com falha terapêutica**. **Necessita** do uso de **Ocrelizumabe** única medicação para tratar esta forma da doença.

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que a substância branca do sistema nervoso central (SNC), causando desmielinização e inflamação. 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**. Na esclerose múltipla, células de defesa (linfócitos autorreativos) que circulam pelo sangue invadem o sistema nervoso central e atacam a bainha de mielina, estrutura responsável pela transmissão de impulsos nervosos. Existem **quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), 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 RR caracteriza por surtos (ataques intensos à mielina, provocando surgimento brusco dos sintomas) seguidos de possível estabilização. 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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, parestesia ou paralisia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfíncterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar 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 líquido cefalorraquidiano será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças como suspeita de neuroinfecções, assim como o Potencial Evocado Visual deverá ser realizada na dúvida quanto ao envolvimento do nervo óptico pela doença. **A partir do diagnóstico deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de comprometimento 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.

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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- 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 (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 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

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**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

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 drogas disponíveis no Sistema Único de Saúde SUS, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EM fornecidas nos Centros de Referência de EM e incluem como primeira linha a **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 subótima. 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.** Concebida para atingir selectivamente um tipo específico de célula imunitária, o linfócitos B CD20-positivos, contribuinte para os danos das células da mielina e do nervo



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

axonal. Estes glóbulos brancos desempenham um papel na esclerose múltipla ao atacarem as bainhas que revestem os nervos no cérebro e na medula espinhal, causando danos e inflamação. Ao atingir as células B, o Ocrevus ajuda a reduzir a sua atividade, aliviando os sintomas ou abrandando a progressão da doença. **É indicado 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 ressonância magnética (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 (EMA) concluiu que os benefícios observados com seu uso são superiores aos seus riscos e recomendou a sua autorização na UE. Entretanto até o momento, ainda não há um consenso em sua recomendação. **A literatura tem recomendado uma observação prolongada com estudos maiores e mais longos, para determinar a segurança e a eficácia a longo prazo do seu uso.**

Conclusão: trata-se de paciente de **27 anos** com **EM PP**. Tratado com acetato de glatirâmer, metilprednisolona natalizumabe, todos com falha terapêutica **Necessita** do uso de **Ocrelizumabe**.

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),



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

teriflunomida, fingolimode e o natlizumabe. O ocrelizumabe, aprovado pela ANVISA para tratamento da EM, não está incluído no SUS e nem tem pedido para sua inclusão. 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.

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 do mesmos antes de tomar decisões quanto ao uso desta droga. No caso específico seu uso, seria considerado terapia de exclusão devendo para tal ser submetido a todos os critérios de seguimento necessários, inclusive perícia médica.

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) European Medicines Agency. EMA/807544/2017 EMEA/H/C/004043 Resumo do EPAR destinado ao público Ocrevus ocrelizumab. Londres, 2018 3p.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ocrevus-epar-summary-public_pt.pdf.

4) 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>.

5) 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>.

6) Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Síntese de evidências SE 24/2017. Ocrelizumabe para o tratamento da esclerose múltipla. Belo horizonte, 2017. Disponível em: http://www.cates.org.br/content/_pdf/PUB_1502398988.pdf.

IV – DATA:

15/01/2018 NATJUS - TJMG