



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. Juiza de Direito Dra. Lilian Maciel Santos

PROCESSO Nº.: 51792879320188130024

SECRETARIA: 2ª Vara de Fazenda Pública Estadual e Autarquias

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: A. S. A.

IDADE: 58 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: Ocrelizumabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G35

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Esclerose Múltipla

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRMMG 75.556

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000980

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: 1) o medicamento/aparelho postulado tem indicação de bula/do fabricante para o tratamento proposto? Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto? 2) há pedido de inclusão do medicamento/aparelho nos protocolos clínicos do SUS? se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer? 3) das as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? em caso negativo, qual é o tratamento ainda não tentado? há contraindicação ao tratamento não tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente? 4) há evidência científica de que o uso do medicamento/aparelho postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no SUS? 5) o uso do medicamento/aparelho postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)? 6) quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata adequadamente a doença? há



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

risco de morte? 7) outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.

III- CONSIDERAÇÕES:

Conforme documentos médicos datados de 16/10/2018 e 22/11/2018, trata-se de **ASA, 58 anos com Esclerose múltipla forma primária e progressiva, diagnosticada aos 12 anos de idade**, com sintomas de mielite, forma grave e sem recuperação completa desde o surto inicial. Desde então com sintomas progressivos, sem surtos marcados ao longo da evolução. Em **acompanhamento** **elo Centro de Investigação da Esclerose Múltipla (CIEM) do Hospital das Clínicas/UFMG e ao longo destes anos realizou tratamento com todos os tratamentos indicados e disponíveis no SUS, incluindo: interferon beta 1b e 1 a, ciclofosfamida e acetato de glatiramer sem boa resposta.** Apresentando **grau de incapacidade** na escala de incapacidade **(EDSS) de 5**, com as seguintes sequelas: sacades intrusivas, defeito pupilar aferente esquerdo, paraparesia crural 4/4+, ROT MMSS 2/2 e MMII 3/3, hipoestesia de dimídio direito, tremor rubral, urge-incontinência urinária, limite de deambulação sem apoio ou descanso de 200m. Dentro das opções terapêuticas restantes disponíveis no SUS, apresenta **contra indicação ao uso de Natalizumabe por quadro de imunossupressão, e a Fingolimode devido idade e antecedentes pessoais.** Não tem indicação do uso de azatioprina e terflunomida por se tratar da **forma progressiva. Necessita** do fornecimento urgente **de Ocrelizumabe** injetável 300mg, 2 frascos a cada 6 meses por tempo indeterminado, única medicação para tratar sua 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



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

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 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 esfinterianas 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



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

B12 normal favorecem o diagnóstico. O exame do líquido 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 (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

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



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

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 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**,



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

caso não tenha sido utilizado em segunda linha. O Natalizumabe está indicado em falha de resposta da terapêutica de terceira linha ou contraindicação 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 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



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

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. 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 58 anos com EM PP, acompanhado no CIEM do Hospital das Clínicas/UFMG. Tratado com interferon beta 1b e 1a, ciclofosfamida e acetato de glatirâmer, drogas disponíveis no SUS, sem boa resposta. Apresenta contra-indicação ao Natalizumabe devido a quadro de imunossupressão, e ao Fingolimode devido a idade e antecedentes pessoais, fato não devidamente esclarecido. Sem indicação do uso de azatioprina e terflunomida por se tratar da forma PP. 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), terflunomida, fingolimode e o natlizumabe. Este último não deve ser usado em caso de imunossupressão. 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



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

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. 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>.



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

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.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1502398988.pdf

IV – DATA:

14/01/2018 NATJUS - TJMG