



**Instituto Nacional de Cardiologia**

**Coordenação de Ensino e Pesquisa**

**Programa de Pós-Graduação**

**Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Ocrelizumabe para o tratamento de  
Esclerose Múltipla**

**Melissa Borges de Farias  
Maio/2020**

## Sumário

1.	CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	4
1.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	4
1.2	Diagnóstico.....	5
1.3	Tratamento recomendado .....	5
2.	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....	6
2.1	Indicação .....	6
2.2	Contraindicação .....	6
2.3	Posologia .....	6
2.4	Forma de administração .....	7
	Quadro 01: Dose Recomendada, Velocidade da Infusão e Duração da Infusão para EMR e EMPP....	7
2.5	Mecanismo de ação .....	8
	Figura 01: Prováveis mecanismos de ação do ocrelizumabe.....	8
2.6	Advertências e Precauções .....	8
2.7	Reações Adversas.....	9
3.	CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO .....	10
	Tabela 01: Apresentação de preços disponíveis para o ocrelizumabe. ....	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	10
4.1	Pergunta estruturada.....	10
4.2	Busca por evidências.....	11
	Tabela 03: Estratégia de Busca. ....	11
4.3	Critérios de Inclusão e Exclusão .....	11
5.	RESULTADOS .....	12
	Figura 02: Fluxograma da seleção das evidências .....	12
5.1	Descrição dos Estudos Incluídos .....	13
	Hauser et al, 2017(9).....	13
	Figura 03: Principais desfechos secundários clínicos.....	14
	Xu et al, 2018(3) .....	15
	Figura 04: Meta-análise em rede para o desfecho taxa de surto anualizada .....	16
	Figura 05: Meta-análise em rede para taxa de incidência de eventos adversos graves.....	17
	Figura 06: Meta-análise em rede para descontinuação do tratamento devido a Eventos Adversos. .....	17
5.2	Resultados da Análise das Evidências .....	18
	Tabela 04: Avaliação da qualidade utilizando o GRADE .....	18

Tabela 05: Avaliação da qualidade utilizando o AMSTAR 2 .....	19
5.3 Interpretação dos Resultados .....	20
6. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	20
6.1 Reino Unido – NICE ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> ) .....	20
6.2 Canadá – CADTH ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ) .....	21
6.3 Austrália – PBAC ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ) .....	21
7. RECOMENDAÇÃO .....	21
8. REFERÊNCIAS .....	23

## 1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

### 1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica do sistema nervoso central (SNC) que causa uma inflamação, que danifica as bainhas de mielina que envolvem os axônios dos neurônios cerebrais e medulares, levando à degeneração neuro-axonal progressiva. Estima-se que a EM afeta 2,5 milhões de pessoas no mundo, acometendo normalmente adultos entre 18 e 55 anos de idade, sendo mais frequente em mulheres. A taxa de prevalência no Brasil é em torno de 15 casos a cada 100.000 habitantes.(1-4)

A EM é caracterizada pela diminuição da capacidade do SNC de se comunicar, ocasionando diversos sintomas, tais como problemas físicos, mentais e até psiquiátricos.(3) Esta doença é classificada de quatro formas, dependendo do padrão de progressão: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A EM-RR é o subtipo mais comum que afeta 85% de todos os pacientes com esclerose múltipla, envolvendo recaídas seguidas de remissões, a qual evoluirá naturalmente para o subtipo EM-SP em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico, quando não houver tratamento. Os demais subtipos representam em torno de 10 a 15% de todos os casos.(1,3)

Na maioria das vezes, o quadro clínico da Esclerose Múltipla é manifestado por surtos ou ataques agudos. Os sintomas mais comuns são neurite óptica (inflamação do nervo óptico), parestesia ou parestesia de membros (disfunção ou interrupção dos movimentos de um ou mais membros), disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites (inflamação da medula espinhal), disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação.(1,2)

As características individuais (sexo, idade e sintomas iniciais) e o subtipo da doença são determinantes para o prognóstico de uma pessoa com EM, além do grau de incapacidade que afeta a pessoa. A EM é caracterizada pela progressão e regressão ao longo de várias décadas, a qual representa uma expectativa média de vida de 30 anos a partir do seu aparecimento.(2)

## **1.2 Diagnóstico**

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT), do Ministério da Saúde do Brasil, o diagnóstico da Esclerose Múltipla (EM) baseia-se nos critérios de McDonald, os quais são adotados pela comunidade científica mundial. Trata-se de um diagnóstico que é bastante amplo e complexo, para o qual é utilizada a ressonância magnética (RM) e exames laboratoriais com o intuito de excluir outras doenças com características semelhantes à EM.(1,5)

## **1.3 Tratamento recomendado**

No Brasil, o PCDT da Esclerose Múltipla preconiza o tratamento apenas para dois subtipos de Esclerose Múltipla, a EM-RR (mais comum) e a EM-SP, uma vez que não há evidências, até o momento, de benefício para os outros dois subtipos.(5)

O tratamento medicamentoso pode ter três abordagens: tratamento de episódios agudos (surto), terapia sintomática e uso de medicamentos modificadores da doença (MMD). Desta forma, o tratamento da EM-RR, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), tem como objetivo principal a redução dos surtos, o que reduz a inflamação e as lesões cerebrais.(1,5)

A estratégia terapêutica da EM possui quatro linhas de tratamento. O tratamento inicial da EM deve ser feito com algum dos medicamentos de primeira linha como o glatirâmer, as betainterferonas (1a ou 1b) ou com teriflunomida. Em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa) pode ser utilizada a azatioprina, que é considerada uma opção menos eficaz.(1)

A segunda linha da estratégia terapêutica consiste em trocar o medicamento escolhido para iniciar o tratamento de EM por qualquer outro medicamento de primeira linha ou pelo fumarato de dimetila ou pelo fingolimode, em casos de falta de adesão, reações adversas, intolerância, falha terapêutica ou resposta subótima.(1)

Caso o fingolimode não tenha sido utilizado, ele é preconizado como terceira linha em casos de falha terapêutica com um dos demais medicamentos preconizados na segunda linha da estratégia terapêutica.(1)

Por fim, o natalizumabe é preconizado como quarta linha de tratamento, em casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode.(1)

## 2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

### **OCRELIZUMABE**

Foi identificado apenas um produto registrado e comercializado no Brasil:(6)

**Tipo:** Terapêutica

**Nome comercial:** Ocrevus®

**Empresa:** Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Registro na ANVISA:** 1010006660013

**Vencimento do registro:** 02/2023

**Fabricante:** internacional (sem fabricante nacional).

**Apresentação:** Solução para diluição para infusão 300 mg (30 mg/mL F/A 10 ml).

#### **2.1 Indicação**

É indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM-RR) e de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EM-PP).(7)

#### **2.2 Contraindicação**

Ocrelizumabe é contraindicado para pacientes com:(7)

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

#### **2.3 Posologia**

A dose inicial do ocrelizumabe é de 300 mg por infusão intravenosa, seguida por uma segunda infusão de 300 mg, duas semanas depois. 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.(7)

## 2.4 Forma de administração

A dose pretendida deve ser diluída em uma bolsa de infusão contendo solução de Cloreto de Sódio 0,9%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL, conforme a seguir:(7)

- Diluir 10 mL (300 mg) de ocrelizumabe em 250 mL de cloreto de sódio.
- Diluir 20 mL (600 mg) de ocrelizumabe em 500 mL de cloreto de sódio.

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 (IV), o conteúdo da bolsa de infusão precisar estar em temperatura ambiente para evitar uma reação de infusão decorrente de aplicação de solução com temperatura baixa. A aplicação do medicamento é de uso restrito a hospitais e deve ser preparado por profissional de saúde usando técnica asséptica. O produto não contém conservantes e se destina a uso único. Deve-se inspecionar visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração. Deste modo, 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.(7)

Informações para administração do medicamento encontram-se no Quadro 01.

**Quadro 01:** Dose Recomendada, Velocidade da Infusão e Duração da Infusão para EMR e EMPP.

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

<sup>1</sup> As soluções de **Ocrevus**<sup>®</sup> 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.

<sup>2</sup> Administrar a primeira Dose Subsequente 6 meses após a Infusão 1 da Dose Inicial.

<sup>3</sup> O tempo de infusão pode ser mais longo se a infusão for interrompida ou retardada (vide "Posologia e Modo de Usar").

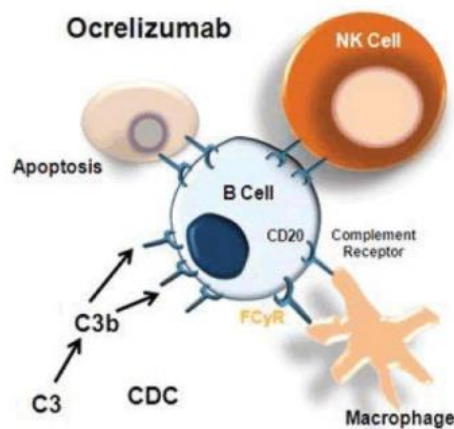
Fonte: Bulário Eletrônico da Anvisa

## 2.5 Mecanismo de ação

O mecanismo preciso pelo qual ocrelizumabe exerce seus efeitos terapêuticos na esclerose múltipla é desconhecido, mas supõe-se que envolva a ligação ao CD20, um antígeno da superfície celular presente em linfócitos pré-B e linfócitos B maduros. Após a ligação da superfície celular aos linfócitos B, ocrelizumabe causa citólise celular dependente de anticorpo e lise mediada por complemento.(7)

Na figura 1 apresenta-se os prováveis mecanismos de ação da tecnologia.

**Figura 01:** Prováveis mecanismos de ação do ocrelizumabe



Fonte: Solimando & Tomasicchio, 2016

## 2.6 Advertências e Precauções

O ocrelizumabe pode causar **reações à infusão** que podem ser reduzidas por meio da administração de uma pré-medicação como a metilprednisolona (ou um esteroide 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 o 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 ou administração de tratamento sintomático.(7)



Ademais, o ocrelizumabe pode causar infecções do trato respiratório, herpes, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), reativação do Vírus da Hepatite B (HBV), possível risco aumentado de efeitos imunossupressores com outros imunossupressores e pode existir um risco maior de malignidade.(7)

Deve-se administrar todas as imunizações (vacinas) de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 6 semanas antes do início do tratamento com o ocrelizumabe.(7)

Advertências e precauções para os grupos de risco:(7)

**Uso na gravidez e amamentação.** Não há dados adequados sobre o risco no desenvolvimento, associado ao uso de ocrelizumabe na gravidez. Portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação de um médico ou de cirurgião-dentista. Também não há dados sobre a presença de ocrelizumabe no leite humano, os efeitos no lactente, ou os efeitos do medicamento na produção de leite.

**Uso em pacientes pediátricos.** A segurança e eficácia do ocrelizumabe em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

**Uso em idosos.** Estudos clínicos do ocrelizumabe não incluíram quantidades suficientes de indivíduos com idade de 65 ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens.

## **2.7 Reações Adversas**

O ocrelizumabe pode apresentar as seguintes reações, dependendo do subtipo de Esclerose Múltipla:(7)

- Em pacientes adultos com EMR: 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.
- Em pacientes adultos com EMPP: infecções do trato respiratório superior, reações à infusão, infecções cutâneas, infecções do trato respiratório inferior, tosse, diarreia, edema periférico e infecções associadas ao vírus da herpes.

### 3. CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO

A Lista de Medicamentos, publicada pela Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 02/09/2019, estabeleceu os preços máximos para o produto Ocrevus®. Na Tabela 01 são apresentados os preços disponíveis para a tecnologia na alíquota de ICMS 0%, ou seja, sem impostos.(8)

**Tabela 01:** Apresentação de preços disponíveis para o ocrelizumabe.

Produto	Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)	Preço Fábrica (PF)
<b>Ocrevus®</b>	Caixa com 1 frasco-ampola de 10 ml com 300 mg de ocrelizumabe (30 mg/mL).	R\$ 19.616,67	R\$ 24.569,98

Fonte: Elaboração própria com dados da Lista de Preços Máximos de Medicamentos da CMED

O custo anual do tratamento com o medicamento ocrelizumabe (Ocrevus®) foi definido de acordo com a dosagem recomendada na bula, totalizando quatro frascos-ampola, independente da dose inicial ser diferente das doses subsequentes, uma vez que difere apenas no intervalo de tempo entre a administração das doses. A cada seis meses serão administrados dois frascos-ampola de 300mg, totalizando 1.200mg/ano de ocrelizumabe. Desta forma, o **custo anual do tratamento** com este medicamento será de **R\$ 78.466,68** (setenta e oito mil e quatrocentos e sessenta e seis reais e sessenta e oito centavos), considerado Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos.

### 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

#### 4.1 Pergunta estruturada

*Tabela 02: Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO).*

<b>População</b>	Pacientes com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente
<b>Intervenção</b>	Medicamento Ocrelizumabe (Ocrevus®)
<b>Comparação</b>	Medicamento Betainterferona 1a
<b>Desfechos</b>	Estabilização da progressão da doença
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio Clínico Randomizado

**Pergunta:** Em pacientes com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente, o medicamento Ocrelizumabe estabiliza a progressão da doença comparado ao medicamento Betainterferona 1a?

## 4.2 Busca por evidências

Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline e Lilacs. Foram desenhadas estratégias de busca para localizar quaisquer tipos de estudo, conforme descritos no Quadro 03.

**Tabela 03:** Estratégia de Busca.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Nº de artigos recuperados
Medline (via Pubmed)	(((((interferon beta-1a[Text Word]) OR beta 1 interferon[MeSH Terms]) OR avonex[Text Word]) OR rebif[Text Word]) AND ocrelizumab[Text Word]) OR ocrevus[Text Word]) AND multiple sclerosis[MeSH Terms] – realizada em 30/05/2019	22
LILACS	(tw:(Multiple Sclerosis)) AND (tw:(ocrelizumab)) OR (tw:(ocrevus)) AND (tw:(interferon beta-1a)) OR (tw:(betainterferon)) OR (tw:(avonex)) OR (tw:(rebif)) – realizada em 01/06/2019	16

Fonte: elaboração própria

## 4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos neste PTC os Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs) que continham os seguintes itens:

- População de pacientes com EM-RR;
- Tratamento com ocrelizumabe; e
- Comparador com Betainterferona 1a.

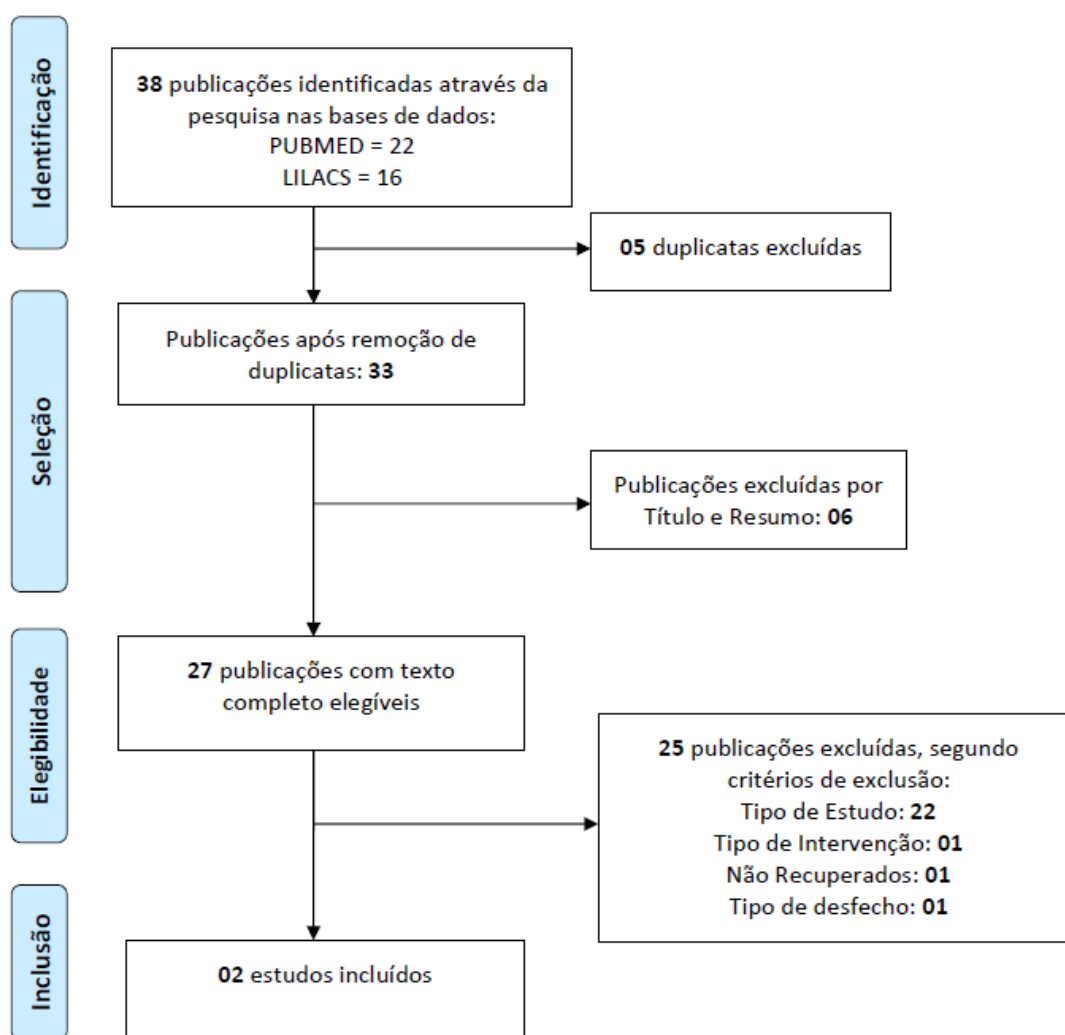
Foram excluídos deste PTC outros desenhos de estudo que tratavam dos demais subtipos de EM com outras tipos de intervenção como: natalizumabe, alemtuzumabe, daclizumabe, fingolimoide, dentre outros.

Os idiomas considerados para a seleção foram português, inglês, e espanhol. Todos os artigos que não foram excluídos pelo título ou resumo foram localizados.

## 5. RESULTADOS

Foi realizada uma revisão rápida da literatura. Na figura 02, encontram-se descritos os resultados da busca estratégica e seleção dos artigos.

**Figura 02:** Fluxograma da seleção das evidências



Fonte: adaptação do formato PRISMA 2009

## 5.1 Descrição dos Estudos Incluídos

### **Hauser et al, 2017(9)**

#### ✓ **Tipo de Estudo**

Neste estudo foram realizados dois ensaios clínicos randomizados com protocolos idênticos, fase III e duplo-cego, o OPERA I com 821 pacientes e o OPERA II com 835 pacientes (totalizando 1.656 pacientes) para comparar a eficácia e segurança do Ocrelizumabe em relação à Betainterferona 1a em pacientes com EM-RR.

Em ambos ensaios, os pacientes receberam Ocrelizumabe intravenoso na dose de 600 mg a cada 24 semanas (410 pacientes do OPERA I e 417 pacientes do OPERA II) ou Betainterferona 1a subcutâneo na dose de 44 µg três vezes por semana durante 96 semanas (411 pacientes do OPERA I e 418 pacientes do OPERA II).

#### ✓ **Desfechos Avaliados**

O desfecho primário foi a taxa de recaída anual e os desfechos secundários foram a porcentagem de pacientes com progressão de incapacidade confirmada, número médio de lesões com gadolínio por varredura de ressonância magnética ponderada em T1 e mudança no escore Composite Funcional da Esclerose Múltipla.

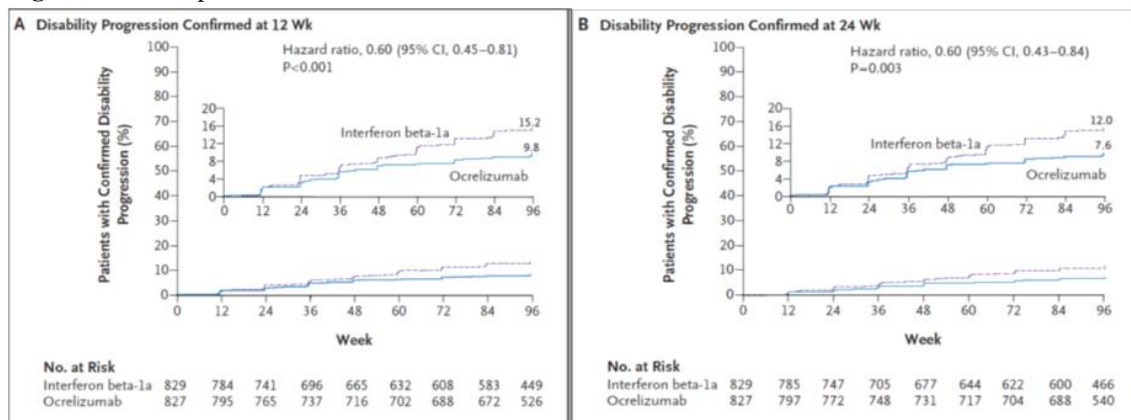
#### ✓ **Resultados**

No estudo OPERA I, 366 de 410 pacientes (89,3%) no grupo que recebeu o medicamento Ocrelizumabe e 340 de 411 (82,7%) no grupo que recebeu o medicamento Betainterferona 1a completaram o tratamento de 96 semanas; no estudo OPERA II, 360 de 417 pacientes (86,3%) e 320 de 418 (76,6%), respectivamente, completaram o tratamento de 96 semanas. A taxa de recaída anual foi menor para o grupo do Ocrelizumabe do que para o grupo da Betainterferon 1a, tanto no OPERA I (0,16 vs. 0,29; taxa 46% menor de Ocrelizumabe;  $P < 0,001$ ) como no OPERA II (0,16 vs 0,29; Taxa 47% menor;  $P < 0,001$ ).

Na figura 3 são apresentadas duas curvas que representam as estimativas de Kaplan – Meier do risco do evento na semana 96. A porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade por EM confirmada em 12 semanas foi de 9,1% no grupo do Ocrelizumabe com 827 pacientes, em comparação com 13,6% no grupo da

Betainterferon 1a com 829 pacientes (risco 40% menor com Ocrelizumabe; hazard ratio, 0,60; Intervalo de confiança de 95% [IC], 0,45 a 0,81; P <0,001). Em 24 semanas, a porcentagem de progressão da incapacidade foi de 6,9% (57 pacientes) no grupo do Ocrelizumabe, em comparação com 10,5% (87 pacientes) no grupo da Betainterferon 1a (risco 40% menor com Ocrelizumabe; hazard ratio 0,60; IC95%, 0,43 a 0,84; P = 0,003).

**Figura 03:** Principais desfechos secundários clínicos.



Fonte: Hauser et al, 2017

O número médio de lesões com gadolínio por varredura de ressonância magnética ponderada em T1 foi de 0,02 com Ocrelizumabe contra 0,29 com Betainterferona 1a no OPERA I (número 94% menor de lesões com Ocrelizumabe, P < 0,001) e 0,02 versus 0,42 no OPERA II (número 95% menor de lesões, P < 0,001).

A mudança no escore Composite Funcional da Esclerose Múltipla (uma medida positiva da velocidade da caminhada, movimentos dos membros superiores e cognição; para este score, valores negativos indicam piora e valores positivos indicam melhora) favoreceu significativamente o Ocrelizumabe em relação à Betainterferona 1a no OPERA II (0,28 vs. 0,17, P = 0,004), mas não no OPERA I (0,21 vs. 0,17, P = 0,33).

#### ✓ **Eventos Adversos**

Os eventos adversos mais frequentes foram reação relacionada à infusão, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça e infecção do trato urinário em pacientes tratados com Ocrelizumabe e doença tipo influenza, eritema no local da injeção, dor de cabeça, infecção do trato urinário e infecção do trato respiratório superior em pacientes tratados com Betainterferon 1a. O principal evento adverso

provocado pelo Ocrelizumabe foi relacionado à infusão que ocorreu em 34,3% dos pacientes tratados. Os pacientes tratados com Betainterferon 1a apresentaram reação à infusão em 9,7 % dos casos. Durante o período de 96 semanas, o ocrelizumabe foi associado a taxas mais baixas de atividade e progressão da doença, em pacientes com EM-RR, do que o Betainterferon 1a.

✓ **Limitações**

- 1) Perda de seguimento.
- 2) Estudo patrocinado pela indústria.

**Xu et al, 2018(3)**

✓ **Tipo de Estudo**

Neste estudo foi realizada uma Revisão Sistemática (RS) com uma meta análise em rede para investigar a relativa eficácia e a segurança de medicamentos existentes com anticorpos monoclonais no tratamento da EM-RR, na qual foram incluídos estudos comparando os medicamentos natalizumabe, alentuzumabe, daclizumabe, ocrelizumabe, betainterferona ou placebo.

Um total de 12 estudos contendo 8.259 participantes avaliaram a taxa anualizada de surtos, enquanto 14 estudos, incluindo 9.412 participantes relataram taxa de incidência de eventos adversos graves.

✓ **Desfechos Avaliados**

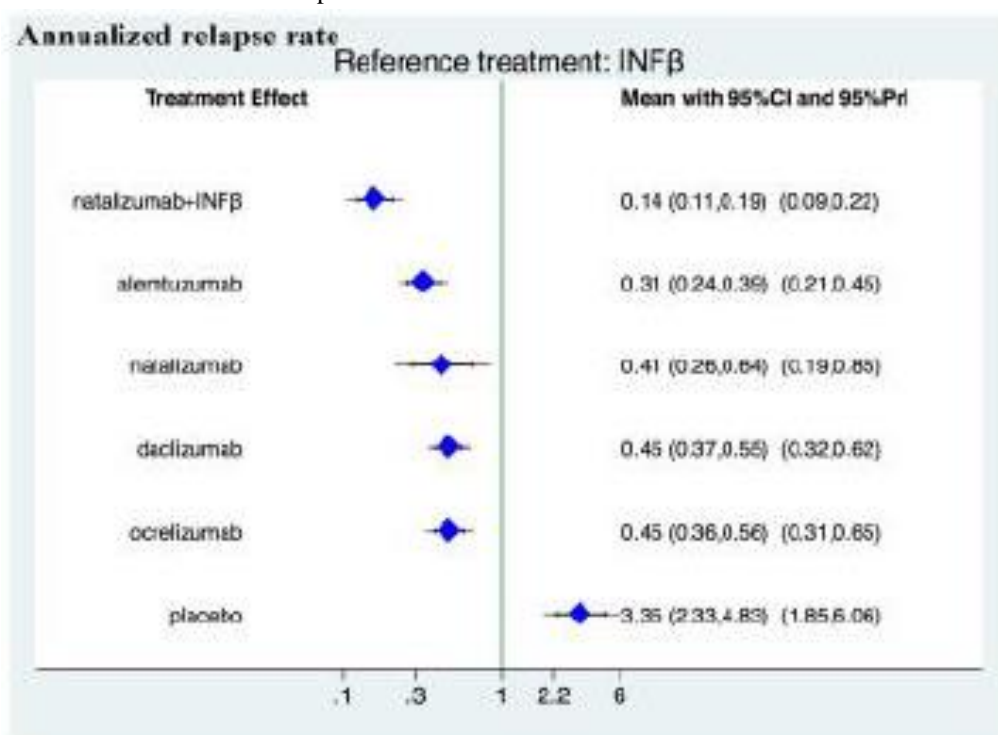
O desfecho primário foi a taxa de surto anualizada e o de segurança foi a proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos graves. os desfechos secundários incluíram a porcentagem de pacientes sem surtos, a incidência de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro, proporção de pacientes com qualquer tipo de evento adverso e taxa de incidência de descontinuação devido a eventos adversos.

✓ **Resultados**

O medicamento Betainterferona 1a foi o tratamento de comparação mais comum (comparado com outros seis regimes) e nenhuma comparação direta entre os medicamentos biológicos foi realizada.

Na figura 4 verifica-se que o medicamento Ocrelizumabe apresentou efeito protetor para a taxa de surto anualizada com diferença estatisticamente significativa em relação à Betainterferona 1a (Risco Relativo, 0,45; Intervalo de confiança de 95% [IC], 0,36 a 0,56). Os rankings baseados em probabilidade (rankogramas) mostraram que o Natalizumabe associado à Betainterferona 1a apresentou melhor desempenho em termos de diminuição da taxa de surto anualizada, seguido por Alentuzumabe, Natalizumabe, Daclizumabe, Ocrelizumabe, Betainterferona 1a e placebo.

**Figura 04:** Meta-análise em rede para o desfecho taxa de surto anualizada



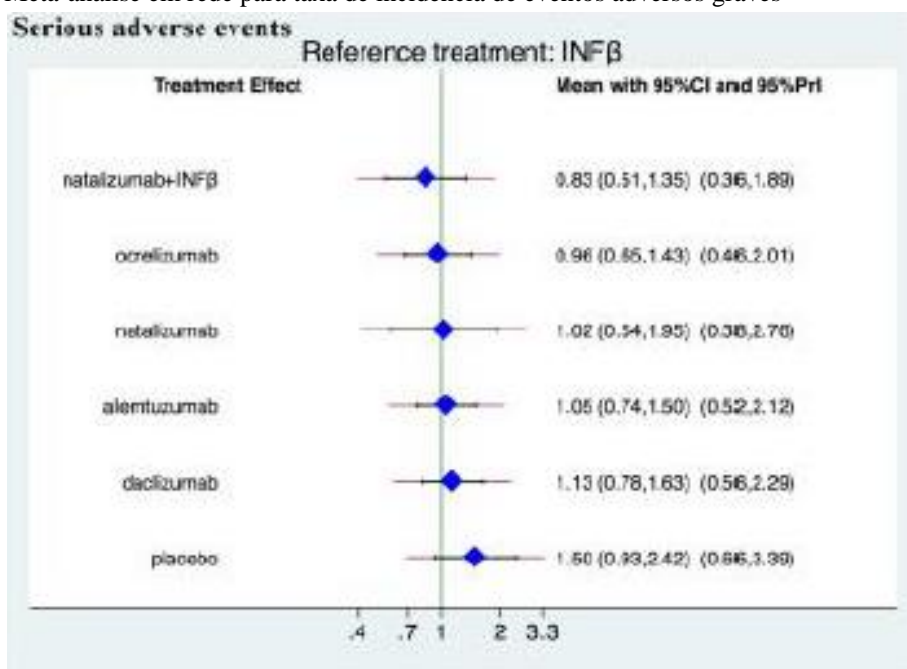
Fonte: Xu et al, 2018

### ✓ Eventos Adversos

Para os eventos adversos graves não foram observadas diferenças estatisticamente significantes do ocrelizumabe em relação aos outros tratamentos. Todos os medicamentos tiveram taxa de incidência de eventos adversos graves semelhantes, com exceção do placebo que apresentou uma taxa maior (Figura 5).



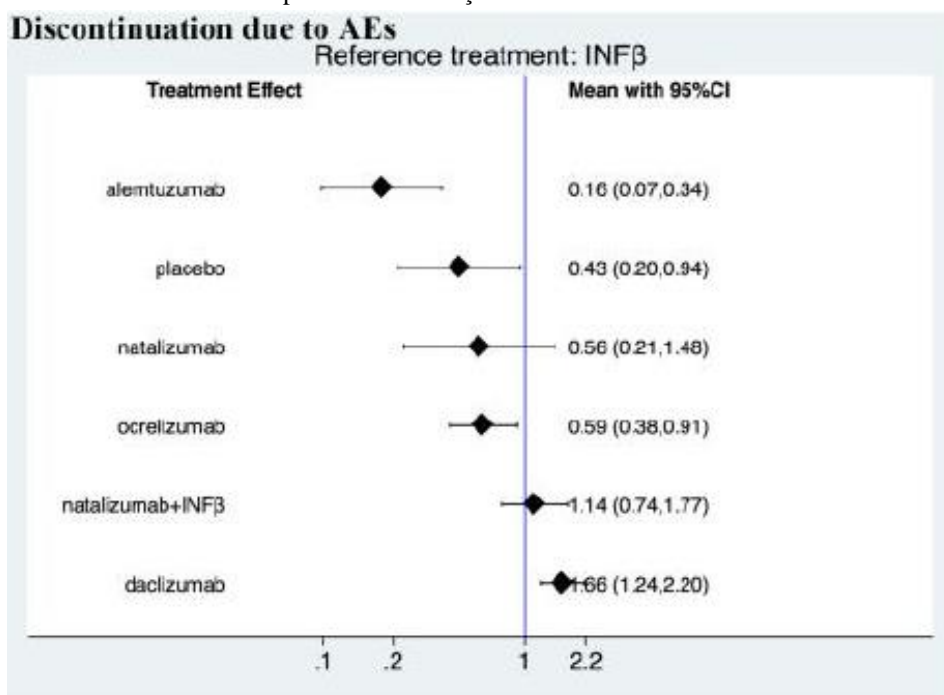
**Figura 05:** Meta-análise em rede para taxa de incidência de eventos adversos graves



Fonte: Xu et al, 2018

Na Figura 6 verifica-se que o medicamento Ocrelizumabe apresentou um efeito protetor em relação à descontinuação devido a eventos adversos (Risco Relativo 0,59; IC95% 0,39 a 0,91).

**Figura 06:** Meta-análise em rede para descontinuação do tratamento devido a Eventos Adversos.



Fonte: Xu et al, 2018

### ✓ Limitações

- 1) Não deixou claro se houve registro de protocolo antes da realização do estudo.
- 2) Não discutiu os potenciais impactos do risco de viés dos estudos incluídos nos resultados da meta-análise.
- 3) Inclusão de estudos com a população diferente dos critérios de inclusão do pergunta de pesquisa (PICO).
- 4) Duração de 04 dos 14 estudos foi de apenas seis meses, o que pode influenciar na taxa de surtos anualizada que foi encontrada.

## 5.2 Resultados da Análise das Evidências

Para a avaliação da qualidade do estudo Hauser et al. (2017) foi utilizada a ferramenta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Conforme pode ser verificado na Tabela 04, o estudo apresentou qualidade baixa em virtude do alto risco de viés.

**Tabela 04:** Avaliação da qualidade utilizando o GRADE

Estudo	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Efeito	Nível de Qualidade
Hauser et al, 2017	ECR	Alto	Sem inconsistência	Sem evidência indireta	Sem imprecisão	Alta porcentagem de evento adverso decorrente de infusão	Risco Relativo (IC 95%) 0,45 A 0,88	Baixa

Fonte: Elaboração própria

A avaliação da qualidade do estudo Xu et al. (2018) foi feita por meio da ferramenta AMSTAR 2 (Assessment of Multiple Systematic Reviews). Conforme pode ser verificado na Tabela 05, o estudo apresentou baixa qualidade, uma vez que não deixou explícito se houve registro do protocolo anterior à condução do estudo, por não ter discutido os potenciais impactos do risco de viés dos estudos incluídos nos resultados da meta-análise, entre outros.

**Tabela 05:** Avaliação da qualidade utilizando o AMSTAR 2

Estudo	Desenho	Critério	Resposta	Nível da Qualidade
Xu et al, 2018	RS	1) As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	SIM	Baixa
		2) O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	NÃO	
		3) Foi explicada a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	SIM	
		4) Uma busca abrangente foi realizada?	SIM	
		5) A seleção das publicações foi realizada de forma independente e duplicada?	SIM	
		6) A extração de dados foi realizada de forma independente e duplicada?	SIM	
		7) Foi fornecida uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	SIM	
		8) Foram descritas as características dos estudos incluídos?	SIM	
		9) Foi utilizada uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	SIM	
		10) Foram relatadas as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	NÃO	
		11) Se a metanálise foi realizada, foram utilizados métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	NÃO	
		12) Se a metanálise foi realizada, foi avaliado o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	NÃO	
		13) Foi relatado o risco de viés nos estudos primários ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	NÃO	
		14) Foi fornecida uma explicação satisfatória para a discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	SIM	
		15) Se eles realizaram síntese quantitativa, foi feita uma investigação adequada do viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	NÃO	
		16) Foi relatada alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	SIM	

Fonte: Elaboração própria

### 5.3 Interpretação dos Resultados

Na análise das evidências, foi identificado um estudo que realizou dois Ensaios Clínicos Randomizados, os quais fizeram uma comparação direta entre o Ocrelizumabe e Betainterferona 1a, além de uma Revisão Sistemática com metanálise em rede avaliando a eficácia e segurança de medicamentos para o tratamento da EM-RR.

Os resultados dos ensaios clínicos e análises indiretas sugerem que o Ocrelizumabe reduz o número de recidivas e diminui a progressão da incapacidade em comparação com a Betainterferona 1a em pessoas com EM-RR. Essas análises sugerem que o Ocrelizumabe retarda a progressão da doença na população total de EM-RR em comparação com a Betainterferona 1a.

Foram observadas diferenças estatisticamente significantes na taxa anualizada de surtos, demonstrando que há superioridade no Ocrelizumabe em relação a Betainterferona 1a, porém a incidência de eventos adversos graves foi maior. Com relação à segurança, os resultados encontrados para o desfecho de taxa de incidência de descontinuação devido a eventos adversos, ambos os estudos demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos.

## 6. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

### 6.1 Reino Unido – NICE (*National Institute for Clinical Excellence*)

Os tratamentos do NHS (*National Health Service*) para EM-RR incluem alemtuzumabe, interferons beta, cladribina, fumarato de dimetil, fingolimode, acetato de glatiramer, natalizumabe e teriflunomida. As estimativas de custo-efetividade mais plausíveis para o Ocrelizumabe em comparação com os comparadores mais relevantes estão na faixa que o NICE normalmente considera um uso aceitável dos recursos do NHS. No entanto, por ser mais caro que o Alemtuzumabe, o medicamento Ocrelizumabe somente foi recomendado como uma opção para o tratamento da EM-RR em adultos com doença ativa definida por características clínicas ou de imagem, nos casos em que o Alemtuzumabe for contraindicado ou não for adequado, e caso o fabricante venha a prover o Ocrelizumabe conforme acordo comercial.(10)

## **6.2 Canadá – CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)**

Recomendou que o medicamento Ocrelizumabe seja reembolsado para o tratamento de pacientes adultos com EM-RR, conforme definido pela duração da doença e pelo nível de incapacidade, em conjunto com características de imagem características da atividade inflamatória, se os seguintes critérios e condições forem conhecidos: as condições para a recomendação foram a redução no preço do Ocrelizumabe de pelo menos 50% e o paciente estar sob os cuidados de um especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da EM.(11)

## **6.3 Austrália – PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)**

Considerou que, com base nas evidências apresentadas, a alegação de que o Ocrelizumabe possui eficácia comparativa não inferior ao Fingolimode foi adequadamente apoiada, logo foi recomendado para o tratamento da EM-RR com base na minimização de custos com o Fingolimode, o qual deveria estar disponível apenas por meio do programa de medicamentos altamente especializados. Ademais, o PBAC antecipou que o Ocrelizumabe provavelmente substitua todos os medicamentos listados atualmente na PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) por EM-RR.(12)

## **7. RECOMENDAÇÃO**

Pelo exposto neste Parecer Técnico Científico, recomenda-se a não incorporação do Ocrelizumabe para o tratamento de pacientes com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EM-RR), uma vez que não foi possível concluir sobre a segurança deste medicamento a longo prazo. 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. O custo com esse pré-tratamento também poderia ter sido incluído aos custos do tratamento.

Desta forma, são necessários estudos maiores e mais longos de segurança do Ocrelizumabe em virtude dos eventos adversos apresentados.

Por fim, apesar do Ocrelizumabe demonstrar superioridade em relação à Betainterferon 1a, quanto à eficácia relacionada a estabilização da progressão da doença, entende-se que há incerteza em virtude da baixa qualidade dos estudos encontrados.

**PARECER FINAL** • Recomendação forte contrária à incorporação como linha de tratamento da EM-RR.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla [Internet]. Brasília; 2019 [acesso em 2019 set 15]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio\\_PCDT\\_Esclerose\\_Multipla\\_CP03\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_Esclerose_Multipla_CP03_2019.pdf)
2. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Faculdade de Farmácia. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES. Síntese de Evidências SE 24/2017. Ocrelizumabe para o tratamento da esclerose múltipla [Internet]. Belo Horizonte; 2017 [acesso em 2019 abril 30]. Available at: [http://www.ccates.org.br/content/\\_pdf/PUB\\_1502398988.pdf](http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1502398988.pdf)
3. Xinghua Xu, Sumin Chi, Qun Wang, Chengxin Li, Bainan Xu, Jun Zhang, Xiaolei Chen. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:322–328. DOI <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.026>
4. Mccool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:55–61. DOI <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.040>
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Relatório de Recomendação do Ocrelizumabe para o tratamento de formas recorre [Internet]. Brasília; 2019 [acesso em 2019 ago 13]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_Ocrelizumabe\\_EMRR\\_CP10\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMRR_CP10_2019.pdf)
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Consulta a Produtos Registrados. Consulta a Medicamentos e Hemoderivados. Ocrelizumabe [Internet]. Brasília; 2019. [acesso em 2019 set 30]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Bulário Eletrônico. Ocrevus (ocrelizumabe) [Internet]. Brasília; 2019. [atualização em 2018 fev 26; acesso em 2019 set 30]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp)
8. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Secretaria Executiva. Lista de Preços Máximos de Medicamentos [Internet]. Brasília; 2019. [atualização em 2019 set 02; acesso em 2019 out 01]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
9. 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. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:221–234. DOI <https://doi.org/10.1056/nejmoa1601277>
10. United Kingdom. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance. Ocrelizumab for treating relapsing– remitting multiple sclerosis [Internet]. United Kingdom; 2018 [acesso em 2018 dez 19]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/resources/ocrelizumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82606899260869>
11. Canada. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Recommendation. CADTH Drug Reimbursement Recommendation. Ocrelizumab (Ocrevus) [Internet]. Canada; 2018 [acesso em 2018 dez 19]. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542\\_cdr\\_complete\\_Ocrevus\\_PPMS\\_Apr\\_30\\_18\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542_cdr_complete_Ocrevus_PPMS_Apr_30_18_e.pdf)
12. Australia. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Recommendations made by the PBAC - July 2017. Posite Recommendations [Internet]. Australia; 2017 [acesso em 2018 dez 19]. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf>