

Ocrelizumabe para formas recorrentes da Esclerose Múltipla

RELATÓRIO DE REVISÃO RÁPIDA

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em
Saúde – DGITIS/MS

Sumário

Resumo Executivo.....	2
Contexto	3
Registro da tecnologia na ANVISA	3
Estágio de incorporação ao SUS	3
Pergunta	3
Métodos	4
Critérios de inclusão e de seleção.....	4
Definição da estratégia e realização da busca	4
Seleção das evidências	5
Avaliação da qualidade das evidências	5
Evidências.....	5
Síntese dos resultados da busca atualizada	6
Conclusão	9
Identificação dos responsáveis pela elaboração	9
Declaração de potenciais conflitos de interesses dos responsáveis pela elaboração;	Erro!
Indicador não definido.	
Referências Bibliográficas	9

Resumo Executivo

Tecnologia

Ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B, que possui um mecanismo de ação ainda não elucidado completamente¹.

Indicação

O medicamento ocrelizumabe possui indicação para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP)².

Pergunta

O ocrelizumabe é eficaz e seguro no tratamento das formas recorrentes da Esclerose Múltipla?

Métodos

Foi realizada uma busca nas plataformas eletrônicas Medline (Pubmed) e Embase, seguindo estratégias de busca predefinidas. A qualidade do relato foi realizada por meio da ferramenta AMSTAR 2³.

Resultados

Após busca na literatura, foram selecionadas duas revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede. Contudo, apenas a RS de Li e colaboradores (2019)⁶ foi analisada, já que a outra foi incluída no Relatório da Conitec sobre o tema. Em geral, foi demonstrado que ocrelizumabe não possui diferença estatisticamente significativa em relação ao alentuzumabe, natalizumabe e betapeginterferona, considerando os desfechos de eficácia e segurança descritos pelos autores. Quanto aos demais medicamentos para EMRR avaliados, ocrelizumabe foi superior.

Conclusão

Neste relatório de revisão rápida, concluiu-se que a RS de Li e colaboradores (2019) reforça o entendimento do Relatório de Recomendação nº 447/2019 da Conitec, o qual considerou que ocrelizumabe não tem diferença estatisticamente significativa, quanto a eficácia e segurança, com natalizumabe. Adicionalmente, o estudo demonstrou que esta conclusão é estendida ao alentuzumabe e betapeginterferona. Por outro lado, todos os outros medicamentos para EMRR incluídos se mostraram inferiores ao ocrelizumabe em algum dos desfechos avaliados.

Contexto

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e debilitante que acomete a substância branca do Sistema Nervoso Central, causando desmielinização, inflamação e gliose. Esta doença afeta principalmente pessoas jovens, resultando em importantes consequências em seus domínios físicos e cognitivos. A evolução, a gravidade e os sintomas da EM são diversos, manifestando-se em diferentes formas, incluindo a remitente recorrente (EMRR), a primariamente progressiva (EMPP) e a secundariamente progressiva (EMSP). A EMRR, 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, possibilitando o desenvolvimento da EMSP. Assim, as formas recorrentes da EM (EMR) incluem a EMRR e a EMSP¹.

Registro da tecnologia na ANVISA

O medicamento ocrelizumabe atualmente está com registro válido na ANVISA⁴, com indicação aprovada para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP)².

Estágio de incorporação ao SUS

No Relatório de Recomendação nº 447/2019, da Conitec, foi analisada a proposta de incorporação de ocrelizumabe para o tratamento das EMR, visando sua incorporação no SUS. Contudo, os membros da Conitec recomendaram a não incorporação de ocrelizumabe, por este não apresentar diferença estatisticamente significativa quanto à eficácia quando comparado ao natalizumabe, pelas incertezas quanto à segurança a longo prazo e por ter custos superiores ao natalizumabe¹.

Pergunta

O ocrelizumabe é eficaz e seguro no tratamento das formas recorrentes da Esclerose Múltipla?

P: pacientes com as formas recorrentes da Esclerose Múltipla;

I: ocrelizumabe;

C: sem restrição de comparadores;

O: sem restrição de desfechos de eficácia e segurança;

S: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram selecionadas revisões sistemáticas e, na escassez destas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança do ocrelizumabe para o tratamento das EMR. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma e ano de publicação dos estudos.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas seguintes plataformas de busca eletrônicas: Medline (Pubmed) e Embase, em 29 de novembro de 2019. Foi realizada uma estratégia de busca com o termo “Mesh” e seus entretermos por conta dos diversos nomes para a condição clínica em questão. Quanto ao Embase, foram utilizados os termos EMTREE, próprios da base. Para especificar a forma clínica da EM em questão, considerou-se apenas os termos que tratam das EMR. As estratégias de busca e seus resultados são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e plataformas utilizadas.

Plataforma	Estratégia	Resultados
Medline (Pubmed)	((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting[Title/Abstract] OR Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting[Title/Abstract] OR Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing[Title/Abstract] OR Remitting Relapsing Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR Relapsing Remitting Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR Multiple Sclerosis, Acute Relapsing[Title/Abstract] OR Acute Relapsing Multiple Sclerosis[Title/Abstract]))) AND (("ocrelizumab" [Supplementary Concept]) OR (Ocrelizumab[Title/Abstract] OR R 1594[Title/Abstract] OR R1594[Title/Abstract] OR R-1594[Title/Abstract] OR PR 070769[Title/Abstract] OR PR070769[Title/Abstract] OR PR-070769[Title/Abstract]))) AND (((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])) OR ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	9
Embase	#1 'multiple sclerosis, relapsing-remitting':ti,ab OR 'relapsing remitting multiple sclerosis':ti,ab OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis':ti,ab #2 'ocrelizumab'/exp OR 'immunosuppressive agent':ti,ab OR 'monoclonal antibody 2h7':ti,ab OR 'monoclonal antibody pro 70769':ti,ab OR 'monoclonal antibody pro70769':ti,ab OR 'ocrelizumab':ti,ab OR 'ocrevus':ti,ab OR 'pro 70769':ti,ab OR 'pro70769':ti,ab OR 'rhumab 2h7':ti,ab #3 'review'/exp OR 'review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta':ti,ab OR 'meta analysis':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'metaanalysis':ti,ab OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic':ti,ab OR 'systematic review':ti,ab #4 #1 AND #2 AND #3	19
Total		28
Total sem duplicatas		28

Seleção das evidências

Foram identificadas 28 referências, utilizando as estratégias de busca descritas acima. Após etapa de verificação de duplicatas e seleção por título, resumo e leitura de texto completo, permaneceram **duas** publicações. Ambas se trataram de revisões sistemáticas com meta-análise em rede, sendo que uma destas foi analisada no Relatório de Recomendação nº 447/2019, da Conitec¹.

Avaliação da qualidade das evidências

Tendo em vista que a qualidade do relato da RS de Lucchetta e colaboradores (2018)⁵ já foi abordada no Relatório de Recomendação nº 447/2019 da Conitec¹, avaliou-se apenas a RS de Li e colaboradores (2019)⁶, por meio da ferramenta AMSTAR 2³. Assim, verificou-se que sete dos 16 itens elencados pela ferramenta não foram satisfatoriamente abordados no estudo de, demonstrando que não foi feita referência a um protocolo de revisão prévio; uma lista de estudos excluídos da revisão e justificativas para tal não esteve disponível; não foi feita descrição detalhada das características dos estudos incluídos; não foi apresentado o julgamento quanto ao risco de viés dos estudos da revisão; os autores não ajustaram sua meta-análise para considerar o risco de viés dos diferentes estudos; assim como não discutiram adequadamente esse ponto; e não foi apresentado e discutido o resultado da avaliação de viés de publicação e seu impacto nos achados do estudo.

Contudo, ressalta-se que a maioria dos pontos levantados na avaliação do AMSTAR 2 se deram pela indisponibilidade do material suplementar do estudo, impossibilitando a investigação de importantes informações. Assim, itens que não puderam ser verificados tiveram de ser pontuados negativamente. Além disso, o estudo se trata de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, tipo de publicação que ainda não possui uma ferramenta de avaliação de relato difundida na literatura. Desse modo, o AMSTAR 2, que não foi construído para a avaliação do relato de estudos com meta-análise em rede, é utilizado por avaliar domínios aplicáveis à etapa de condução da revisão sistemática. Porém, seus resultados devem ser considerados com cautela e como uma referência para a discussão de incertezas quanto às informações relatadas pelos autores do estudo.

Evidências

Lucchetta e colaboradores (2018)⁵, uma das duas publicações selecionadas na revisão rápida, foi analisada no Relatório de Recomendação nº 447/2019 da Conitec, a qual conduziu uma meta-análise em rede que demonstrou que ocrelizumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa, em eficácia, quando comparado a natalizumabe e alentuzumabe. Além disso, na ocasião a Conitec considerou que havia incerteza quanto à sua segurança em longo prazo¹. Desse modo, no presente relatório, restringiu-se à análise do artigo de Li e colaboradores (2019)⁶, publicado em data posterior àquela considerada na busca do Relatório da Conitec. Este também realizou uma meta-análise em rede, comparando as intervenções disponíveis para o tratamento das EMRR. Os resultados das comparações entre ocrelizumabe e os outros medicamentos são apresentados no Quadro 1.

Síntese dos resultados da busca atualizada

A Revisão Sistemática (RS) com meta-análise em rede de Li e colaboradores (2019)⁶ objetivou analisar a eficácia e segurança de medicamentos aprovados no *Food and Drug Administration* (FDA), assim excluiu do estudo o medicamento daclizumabe, que foi retirado do mercado mundial. O tempo de seguimento considerado pelos autores para avaliar os desfechos estudados foi de 24 meses de seguimento. Dessa forma, os autores obtiveram resultados de maior tempo de acompanhamento, quando comparado ao estudo anterior, de Lucchetta e colaboradores (2018)⁵, que determinou a taxa anualizada de surtos como desfecho primário.

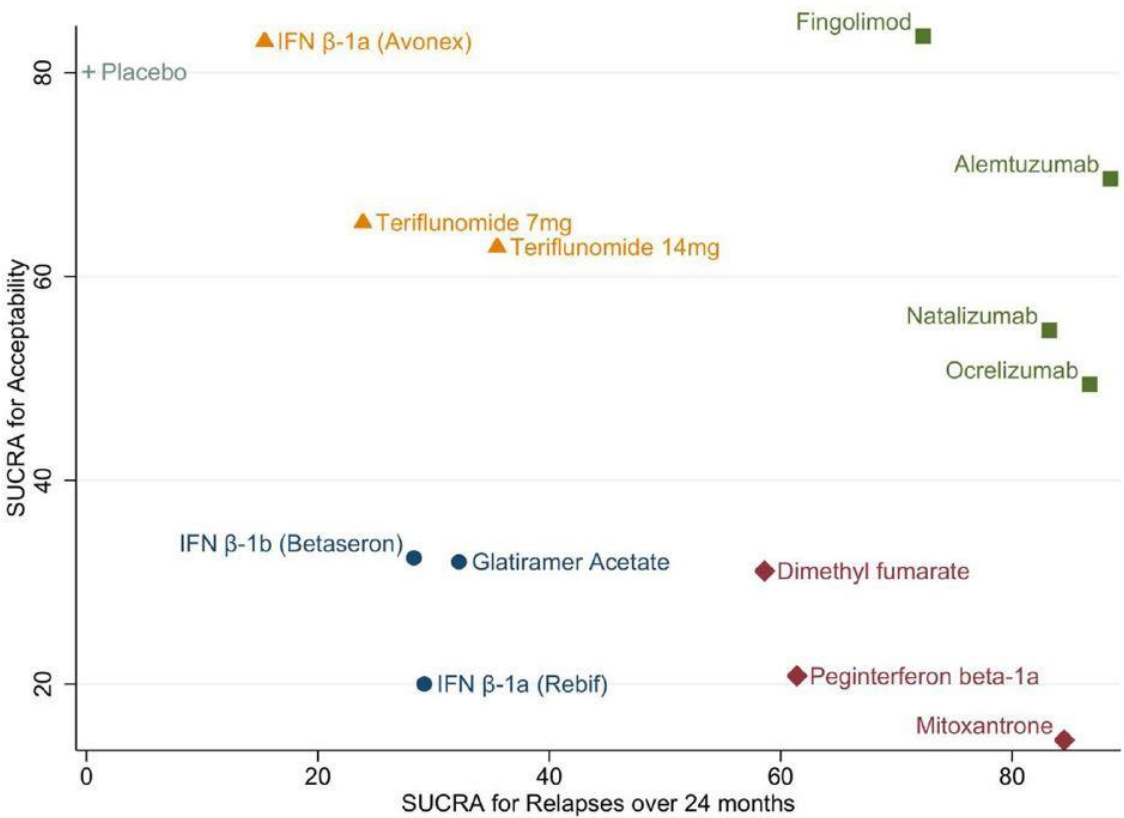
Os desfechos primários considerados por Li e colaboradores (2019) foram de eficácia (mensurando a taxa de surtos pelo total de pacientes que tiveram ao menos um surto ao longo de 24 meses) e aceitabilidade (medida da descontinuação do tratamento pelo total de pacientes que descontinuaram devido a eventos adversos ao longo de 24 meses). Como desfecho secundário, foi mensurada a progressão sustentada da incapacidade em 3 ou 6 meses, pelo número de pacientes que tiveram piora da incapacidade ao longo de 24 meses. Quanto à segurança, avaliou-se o número de pacientes com eventos adversos graves ao longo de 24 meses⁶.

A partir de sua meta-análise em rede, os autores verificaram que alentuzumabe, ocrelizumabe e natalizumabe se mostraram mais eficazes que os demais medicamentos, com Risco Relativo (RR) variando entre 0,56 e 0,79. Teriflunomida, acetato de glatirâmer e betainterferonas (Rebif, Betaseron e Avonex) foram os medicamentos menos eficazes, com RR entre 1,23 e 1,79. Quanto à aceitabilidade, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila, betapeginterferona e betainterferona (Rebif) foram consideradas piores que o placebo, com RR variando entre 2,44 e 3,49. Nos desfechos de segurança, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos e placebo⁶.

No quadro 1 são apresentados os resultados da meta-análise em rede, especificamente das comparações de ocrelizumabe com os demais medicamentos avaliados, os quais demonstraram que apenas alentuzumabe, natalizumabe e betapeginterferona não tiveram diferença estatisticamente significativa com ocrelizumabe em todos os desfechos avaliados. Assim, o restante das intervenções avaliadas teve resultados desfavoráveis quando comparadas ao ocrelizumabe, em algum dos desfechos de eficácia⁶.

Na figura 1, adaptada de Li e colaboradores (2019)⁶, é apresentado um gráfico de classificação por *cluster*, no qual foram levados em conta os resultados dos desfechos primários, de forma conjunta, e classificados pela medida SUCRA. Desse modo, observa-se que os medicamentos com a cor verde, tais como fingolimode, alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe, se mostraram com a melhor combinação de aceitabilidade e eficácia.

Figura 1. Gráfico de classificação por *cluster* dos desfechos primários.



Fonte: adaptado de Li e colaboradores (2019)⁶.

Quadro 2. Resultados da meta-análise em rede, quanto às comparações entre ocrelizumabe e os demais medicamentos avaliados.

Medicamento /Desfecho	ALE	MIT	NAT	FING	Peg IFN β	FDM	TERI 14 mg	AG	IFN β [1]	IFN β [2]	TERI 7 mg	IFN β [3]
Eficácia	0,98* (0,78 - 1,24)	1,06 (0,60 - 1,87)	0,96 (0,74 - 1,25)	0,87 (0,68 - 1,11)	0,78 (0,59 - 1,04)	0,76 (0,60 - 0,97)	0,64 (0,49 - 0,83)	0,62 (0,50 - 0,77)	0,61 (0,52 - 0,73)	0,61 (0,49 - 0,77)	0,59 (0,46 - 0,77)	0,57 (0,45 - 0,72)
Aceitabilidade	1,54* (0,58 - 4,09)	5,34 (0,23 - 122,65)	0,86 (0,20 - 3,70)	0,49 (0,13 - 1,82)	1,90 (0,40 - 8,99)	1,34 (0,41 - 4,36)	0,72 (0,18 - 2,92)	1,33 (0,49 - 3,60)	1,74 (0,93 - 3,25)	1,35 (0,37 - 4,91)	0,69 (0,17 - 2,79)	0,49 (0,13 - 1,81)
Progressão sustentada da incapacidade (3 meses)	0,63* (0,27 - 1,44)	-	0,74 (0,40 - 1,38)	0,50 (0,28 - 0,89)	0,60 (0,31 - 1,15)	0,63 (0,35 - 1,14)	0,56 (0,30 - 1,05)	0,44 (0,24 - 0,82)	0,63 (0,46 - 0,86)	0,42 (0,21 - 0,83)	0,51 (0,27 - 0,96)	0,49 (0,25 - 0,96)
Eventos adversos graves	0,75 (0,44 - 1,28)	0,95 (0,02 - 52,00)	1,01* (0,37 - 2,79)	0,90 (0,33 - 2,43)	0,83 (0,27 - 2,58)	0,80 (0,31 - 2,06)	0,68 (0,24 - 1,94)	0,84 (0,41 - 1,74)	0,79 (0,53 - 1,19)	0,96 (0,41 - 2,25)	0,76 (0,27 - 2,20)	-

Os valores em negrito indicam que houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre ocrelizumabe e a outra intervenção. Legenda: AG – acetato de glatirâmico; ALE – alentuzumabe; IFN β – betainterferona; Peg IFN β – betapeginterferona; FDM - fumarato de dimetila; FING – fingolimode; MIT – mitoxantrona; NAT – natalizumabe; TERI – teriflunomida. [1] Rebif; [2] Betaseron; [3] Avonex. *Comparação de outra intervenção versus ocrelizumabe.

Fonte: adaptado de Li e colaboradores (2019)⁶.

Conclusão

No Relatório de Recomendação nº 447/2019 da Conitec verificou-se a falta de estudos de comparação direta entre os medicamentos para a EMR e, por isso, a necessidade de se utilizar as RS com meta-análise em rede, para comparar indiretamente as alternativas disponíveis. Na ocasião, concluiu-se que, em questão de eficácia, ocrelizumabe não teve diferença estatisticamente significativa com natalizumabe, comparador selecionado na análise encaminhada à Conitec.

Neste relatório de revisão rápida, recuperou-se a RS de Li e colaboradores (2019), a qual não esteve presente no Relatório nº 447 da Conitec. Por fim, concluiu-se que este estudo reforça o entendimento de que ocrelizumabe não tem diferença estatisticamente significativa, quanto a eficácia e segurança, com natalizumabe. Adicionalmente, o estudo demonstrou que esta conclusão é estendida ao alemtuzumabe e betapeginterferona. Por outro lado, todos os outros medicamentos para EMRR incluídos se mostraram inferiores ao ocrelizumabe em algum dos desfechos avaliados.

Identificação dos responsáveis pela elaboração

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – Ministério da Saúde

Referências Bibliográficas

¹ Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Ocrelizumabe para o tratamento de formas recorrentes de Esclerose Múltipla. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Ocrelizumabe_EMRR.pdf Acesso em 02/11/2019.

² Bula do medicamento OCREVUS: ocrelizumabe. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro - RJ: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 02/11/2019.

³ Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. 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.

⁴ Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/> Acesso em: 02/11/2019.

⁵ Lucchetta RC1, Tonin FS1, Borba HHL1, Leonart LP1, Ferreira VL1, Bonetti AF1, Riveros BS1, Becker J2, Pontarolo R1, Fernandez-Llimós F3, Wiens A. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*, v. 32, n. 9, p. 813-826, 2018.

⁶ Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol.*, p. 1-10, 2019.