

Ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) como alternativa ou contraindicação ao natalizumabe

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Carolina Zampiroli Dias

Isabella de Figueiredo Zuppo

Pâmela Santos Azevedo

Ludmila Peres Gargano

Marcus Borin

Lucas Lima Tôres

Augusto Afonso Guerra Junior

Juliana Alvares Teodoro

Francisco de Assis Acurcio

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges

Revisão

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Luís Meffe Andreoli

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

| Tipo de Estudo | Descrição |
|---|--|
| Revisão Sistemática com ou sem meta-análise | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde |
| Parecer Técnico-científico | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde |
| Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício) | Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde |
| Análise de Impacto Orçamentário | Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde |
| Monitoramento do Horizonte Tecnológico | a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec. |

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Fluxograma de tratamento de pacientes com em conforme PCDT de Esclerose Múltipla. | 11 |
| Figura 2. Meta-análise em rede para o desfecho porcentagem de pacientes sem surtos. | 23 |
| Figura 3. Meta-análise em rede para o desfecho - Lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2. | 24 |
| Figura 4. Meta-análise em rede para o desfecho qualquer tipo de EA. | 24 |
| Figura 5. Meta-análise em rede para o desfecho - Descontinuação do tratamento devido a EA. | 25 |
| Figura 6. Exemplo de modelo de aquisição e bonificação apresentado. | 51 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO). | 15 |
| Tabela 2. Difusão da tecnologia ao longo do horizonte temporal nos cenários propostos | 33 |
| Tabela 3. Número de pacientes elegíveis ao tratamento em cada cenário proposto | 33 |
| Tabela 4. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 36 de acordo com a origem | 41 |
| Tabela 5. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário técnico científico. | 41 |
| Tabela 6. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 36 de acordo com a origem | 52 |
| Tabela 7. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário de experiência ou opinião | 52 |

Lista de Quadros

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia | 12 |
| Quadro 2. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia | 15 |
| Quadro 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante | 16 |
| Quadro 4. ESTUDOS INCLUÍDOS NO RELATÓRIO | 17 |
| Quadro 5. Características gerais das RS com meta-análises em rede incluídas | 20 |
| Quadro 6. Desfecho taxa anualizada de surto | 22 |
| Quadro 7. CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE | 27 |
| Quadro 8. CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO COM OS MEDICAMENTOS | 28 |
| Quadro 9. CUSTO ANUAL DE PRÉ-MEDICAÇÃO | 28 |
| Quadro 10. Custo com a administração dos medicamentos estimado pelo demandante | 29 |
| Quadro 11. Custo com monitoramento do ocrelizumabe apresentado pelo demandante | 29 |
| Quadro 12. Custo com monitoramento do natalizumabe apresentado pelo demandante | 29 |
| Quadro 13. Custo de manejo de eventos adversos | 30 |
| Quadro 14. Custo de manejo de surtos relacionados à esclerose múltipla | 30 |
| Quadro 15. Custo total de tratamento das duas intervenções | 31 |
| Quadro 16. CUSTO INCREMENTAL | 31 |
| Quadro 17. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO DAS DUAS INTERVENÇÕES | 31 |
| Quadro 18. CUSTO INCREMENTAL | 31 |



| | |
|--|----|
| <i>Quadro 19. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE CONSIDERANDO O CUSTO DO OCRELIZUMABE COM IMPOSTOS.</i> | 32 |
| <i>Quadro 20. CUSTO INCREMENTAL</i> | 32 |
| <i>Quadro 21. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL (2019-2023) CALCULADA PELO DEMANDANTE</i> | 33 |
| <i>Quadro 22. Custos médicos diretos associados à incorporação do ocrelizumabe</i> | 34 |
| <i>Quadro 23. Estimativa de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, em cinco anos, nos três cenários propostos, considerando todos os pressupostos descritos anteriormente</i> | 35 |
| <i>Quadro 24. Estimativa de impacto orçamentário reestruturada, sem incidência dos custos relacionados à administração dos medicamentos e com imputação das taxas desurto ajustadas</i> | 35 |
| <i>Quadro 25. Estimativa de impacto orçamentário decorrente exclusivamente do custo de aquisição dos medicamentos, com incidência de impostos sobre o ocrelizumabe</i> | 36 |
| <i>Quadro 26. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe</i> | 37 |

SUMÁRIO

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | APRESENTAÇÃO | 6 |
| 2. | CONFLITOS DE INTERESSE | 6 |
| 3. | RESUMO EXECUTIVO..... | 7 |
| 4. | INTRODUÇÃO | 9 |
| 4.1. | Aspectos clínicos e epidemiológicos..... | 9 |
| 4.2. | Tratamento recomendado..... | 9 |
| 5. | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA | 12 |
| 5.1. | Preço proposto para incorporação | 14 |
| 6. | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 15 |
| 6.1 | Evidências apresentadas pelo demandante | 15 |
| 6.2 | Avaliação crítica da demanda..... | 16 |
| 6.2.1. | Evidência clínica..... | 17 |
| 6.2.2. | Descrição dos estudos incluídos..... | 17 |
| 6.2.3. | Resultados dos desfechos avaliados..... | 22 |
| 6.2.4. | Qualidade metodológica dos estudos incluídos..... | 26 |
| 6.2.5. | Conclusão das evidências..... | 26 |
| 7. | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS..... | 27 |
| 7.1 | Avaliação econômica..... | 27 |
| 7.2.1. | Estimativa de recursos e custos..... | 28 |
| 7.2.2. | Resultado da avaliação econômica | 30 |
| 7.2.3. | Análise de sensibilidade..... | 32 |
| 7.2 | Impacto orçamentário..... | 32 |
| 7.2.1. | Conclusão da análise de impacto orçamentário | 36 |
| 8. | AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS | 36 |
| 9. | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO..... | 37 |
| 10. | IMPLEMENTAÇÃO | 38 |
| 11. | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 38 |
| 12. | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC | 40 |
| 13. | CONSULTA PÚBLICA | 40 |
| 13.1 | Contribuições técnico-científicas..... | 40 |
| 13.2 | Contribuições sobre experiência ou opinião | 51 |
| 13.3 | Avaliação global das contribuições..... | 59 |
| 14. | RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC..... | 59 |
| 15. | DECISÃO..... | 59 |
| 16. | REFERÊNCIAS | 60 |
| | APÊNDICES | 64 |
| | Apêndice A - Estratégia de busca | 64 |
| | Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências..... | 65 |
| | ANEXOS..... | 67 |
| | Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante..... | 67 |
| | Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante..... | 69 |



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 20/12/2019, pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ocrelizumabe (Ocrevus®), para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contraindicação ao natalizumabe, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ocrelizumabe (Ocrevus®).

Indicação: Esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunomodulada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve a substância branca e cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Estima-se que, no mundo, o número de pessoas vivendo com a doença esteja entre 2,0 e 2,5 milhões. O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente: sendo menor no Nordeste e maior na região sul. A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se de formas menos ativas até formas de evolução extremamente agressivas.

Pergunta: O uso do ocrelizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com EMRR quando comparado ao natalizumabe?

Evidências científicas: Com base na pergunta de pesquisa estruturada pelo demandante, foram selecionadas cinco revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede comparando medicamentos modificadores do curso da doença em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente. Nenhuma comparação direta entre natalizumabe e ocrelizumabe foi encontrada, portanto, foram consideradas evidências indiretas para comparar os dois tratamentos. Com relação aos desfechos primários, tanto para a taxa anualizada de surto, quanto para a incidência de eventos adversos (EA) graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre ocrelizumabe e natalizumabe. O desfecho de porcentagem de pacientes sem surtos não evidenciou vantagem para o ocrelizumabe quando comparado aos demais tratamentos. Já na avaliação da segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para a descontinuação por EA. O risco de viés dos estudos foi avaliado pela ferramenta AMSTAR 2 e, como resultado, Xu et al. (2018), Li et al. (2019), e Lucchetta et al. (2019) apresentaram qualidade criticamente baixa, enquanto McCool et al. (2019) apresentou baixa e Lucchetta et al. (2018) alta qualidade metodológica.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo-minimização, considerando a equivalência de eficácia entre o natalizumabe e o ocrelizumabe no primeiro ano e nos subsequentes. Considerando o custo dos medicamentos e custos diretos (pré-medicação, da administração, do monitoramento, dos custos de manejo dos eventos adversos e dos surtos na EM), a diferença de custo entre o ocrelizumabe e o natalizumabe foi de R\$ - 683,69 no primeiro ano e R\$ - 841,64 nos anos seguintes. Ao desconsiderar o custo com a administração e recalculando o custo com tratamento de surtos, a diferença passou para R\$ - 412,18 no primeiro ano e R\$ - 536,13 nos anos seguintes entre o ocrelizumabe e o natalizumabe. Na análise de sensibilidade, considerando um cenário com a incidência de impostos sobre o ocrelizumabe, o custo incremental em relação ao natalizumabe calculado pelo demandante foi de R\$ 7.982,84 no primeiro ano e R\$ 7.824,89 nos anos seguintes. Desconsiderando o custo da administração e recalculando o manejo de surto, a diferença passou para R\$ 8.254,35 no primeiro ano e R\$ 8.130,40 nos anos subsequentes.

Avaliação de impacto orçamentário: O demandante desenvolveu uma análise de Impacto Orçamentário (IO) para avaliar o impacto financeiro decorrente da incorporação de ocrelizumabe para o tratamento da EMRR, como alternativa ao natalizumabe, na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos. Acredita-se, dentre os cenários propostos, que o cenário que prevê a adoção gradual do ocrelizumabe seja o que mais se aproxima da realidade e, portanto, melhor estime o impacto financeiro da sua incorporação no SUS. Nesse cenário, considerando todos os custos médicos diretos, o IO pode variar de R\$ 374.260.086,22 (sem impostos) a R\$ 449.633.934,38 (com impostos) acumulados em cinco anos. O valor recalculado, com o objetivo de reduzir as incertezas do modelo, estimou que os custos da incorporação do ocrelizumabe variem entre R\$ 364.423.070,70 (sem impostos) e R\$ 443.708.712,23 (com impostos) em cinco anos. Por último, considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos, projeta-se que em cinco anos a incorporação de ocrelizumabe tenha um impacto financeiro de R\$ 435.679.744,80 (com impostos), o que representa um custo incremental de R\$ 77,5 milhões em cinco para o sistema de saúde.

Experiências Internacionais: Todas as agências avaliadas recomendaram o ocrelizumabe para o tratamento exclusivo da EMRR, com doença ativa definida por características clínicas e de imagem. Foram relatadas, ainda, condições para a recomendação relacionadas à redução do preço, inclusão em programas especiais de fornecimento de medicamentos e contra-indicação a outros tratamentos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram encontrados seis medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe. Destes seis medicamentos, dois possuem registro no FDA, concedido em 2019.

Considerações: Atualmente no Brasil há diversos medicamentos modificadores da doença (MMD) incorporados no SUS para o tratamento da EM. No entanto, para pacientes com alta atividade, há disponível o fingolimode e o natalizumabe, os quais apresentam contra-indicações e EA graves relacionados. Na análise das evidências, foram identificadas cinco revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede avaliando a eficácia e segurança do ocrelizumabe no tratamento da EMRR, e nenhuma comparação direta entre o natalizumabe e o ocrelizumabe. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na maioria dos desfechos avaliados entre ocrelizumabe e natalizumabe, demonstrando não haver superioridade entre eles. Dessa forma, de acordo com as evidências apresentadas, entende-se que há equivalência entre o natalizumabe e ocrelizumabe em termos de eficácia. Assumindo a proposta do demandante de equivalência do preço do tratamento entre as duas tecnologias, que incorre na isenção de impostos sobre o ocrelizumabe, a incorporação do novo medicamento pode ser uma alternativa ao natalizumabe para pacientes intolerantes, sem resposta ou com contra-indicação às tecnologias atualmente disponíveis no SUS. Cabe ressaltar, entretanto, que a segurança do ocrelizumabe, uma das supostas vantagens do medicamento em relação ao natalizumabe, ainda não está elucidada em longo prazo.

Recomendação inicial da Conitec: A Conitec, em sua 88ª reunião ordinária, no dia 09 de julho de 2020, recomendou a não incorporação no SUS de ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe. A recomendação levou em consideração que os medicamentos apresentam equivalência terapêutica e custos de tratamento diferentes. Apesar de ter sido feita proposta, por parte da empresa de doação de doses do medicamento, que poderia equiparar os custos com a compra dos mesmos, a operacionalização da proposta se mostrou inviável tendo em vista o arcabouço legal e logístico no SUS. Dessa forma, diante da eficácia semelhante e dos preços propostos, o medicamento não apresenta relação de custo-efetividade favorável que justifique sua incorporação ao rol de medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da EMRR.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 36 foi realizada entre os dias 04/08/2020 e 24/08/2020. Foram recebidas 5.601 contribuições, sendo 190 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5.411 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Nas contribuições técnicas, 93% discordaram da recomendação inicial, e a maior parte dos argumentos falavam sobre a segurança do ocrelizumabe em relação ao natalizumabe, quando há a necessidade de troca do natalizumabe, impacto na vida do paciente, sua efetividade e alternativa para pacientes com alta atividade na parte das evidências científicas. Quanto a parte econômica, os principais comentários versaram sobre os custos indiretos e diretos, custo das tecnologias, demanda não atendida. Quanto às experiências e opiniões, 88% discordaram da recomendação preliminar.

Recomendação final da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 90ª reunião ordinária, no dia 03 de setembro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do ocrelizumabe para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente como alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe. Argumentaram, principalmente, quanto a proposta de paridade de custos entre ocrelizumabe e natalizumabe, que foi condicionada à isenção de impostos e bonificação de doses do ocrelizumabe. Quanto a isenção de impostos, os membros discutiram que não há atualização da lista desde 2014, não sendo recomendável fazer as estimativas econômicas com as isenções. Além disso, a proposta de bonificação não fornece uma garantia a longo prazo. Nesse sentido, e considerando que existem incorporadas outras alternativas para a EMRR, não se justifica a incorporação de uma tecnologia mais onerosa que não apresente evidência de superioridade terapêutica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 555/2020.

Decisão: não incorporar o ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitenterecorrente (EMRR) em alternativa ou contraindicação ao natalizumabe, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 41, publicada no Diário Oficial da União nº 182, seção 1, página 159, em 22 de setembro de 2020.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunomodulada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve as substâncias branca e cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua etiologia não é bem compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais que ainda não estão bem definidos (GAJOFATTO; BENEDETTI, 2015; COMINI-FROTA et al, 2017; HAUSER; GOODIN, 2013).

Acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30 anos, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Em média, é duas vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência na população afrodescendente, oriental e indígena (OLIVEIRA; SOUZA, 1998; MSIF, 2013; ANNIBALI et al, 2015). Estima-se que, no mundo, o número de pessoas vivendo com a doença esteja entre 2,0 e 2,5 milhões. A EM é desigualmente distribuída nas regiões do planeta, haja vista que a prevalência e a incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do equador, sendo mais altas na Europa e América do Norte e em menor proporção na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental. Fatores ambientais podem estar relacionados a essa diferença (MSIF, 2013). O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69 / 100.000 habitantes e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente: sendo menor no Nordeste e maior na região sul (1,36 por 100 mil habitantes e 27,2 por 100 mil habitantes, respectivamente) (PEREIRA et al, 2015).

A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se de formas menos ativas até formas de evolução extremamente agressivas. O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (MACHADO et al, 2012; HAUSER; GOODIN, 2013; NETTER; ROYDEN, 2014). Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Fadiga, neurite óptica, diplopia, parestesia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas (HAUSER; GOODIN, 2013; BRASIL, 2015).

4.2. Tratamento recomendado

O objetivo do tratamento farmacológico é a melhora clínica, o aumento da capacidade funcional, a redução de comorbidades e a atenuação de sintomas, podendo ser utilizados de forma combinada quando apropriado em pacientes com EM. As terapias modificadoras do curso da doença visam reduzir as células imunes circulantes, suprimir a adesão destas ao epitélio e, conseqüentemente, reduzir a migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente (TABANSKY et al, 2015).



De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM de 2019, e atualizações recentes, a estratégia de tratamento farmacológico dos pacientes com EMRR, disponibilizada pelo SUS, abrange as seguintes linhas terapêuticas (BRASIL, 2019):

1ª LINHA: Betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida.

As betainterferonas, o glatirâmer e a teriflunomida são os fármacos de primeira escolha terapêutica. 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).

2ª LINHA: Betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode.

Em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila.

Em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila ou por fingolimode.

3ª LINHA: Fingolimode

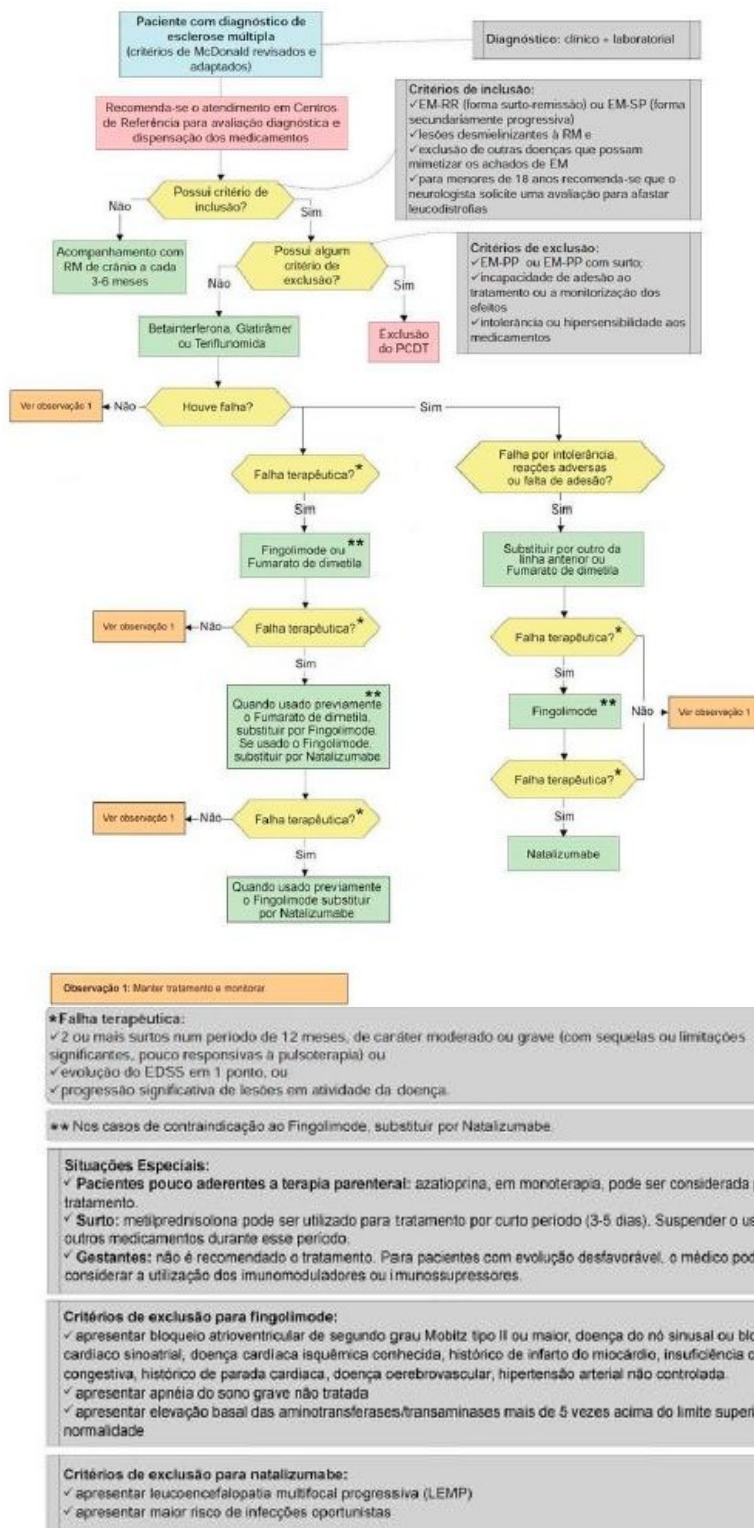
Em casos de falha terapêutica após tratamento preconizado na segunda linha de tratamento, preconiza-se o uso do fingolimode, caso não tenha sido utilizado em segunda linha.

4ª LINHA: Natalizumabe

Em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado, indica-se o natalizumabe.

O fluxograma de tratamento esquematiza a estratégia de tratamento farmacológico dos pacientes com EM (Figura 01).

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DE PACIENTES COM EM CONFORME PCDT DE ESCLEROSE MÚLTIPLA.



Fonte: Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_Esclerose_Multipla_CP03_2019.pdf

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20 (SORENSEN & BLINKENBER, 2016). O mecanismo de ação do medicamento ainda não é completamente elucidado, mas sabe-se que atua na depleção de células B CD-20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente (SORENSEN & BLINKENBER, 2016).

Acredita-se que o ocrelizumabe pode atuar por três diferentes mecanismos de ação, relacionados à depleção das células B: (1) citotoxicidade dependente do complemento, caracterizada pela formação de poros na membrana celular, causando quebra da mesma e levando à lise celular; (2) citotoxicidade celular dependente de anticorpo, envolvendo macrófagos, células natural killer e células T citotóxicas, que agem juntos na destruição das células B; (3) indução da apoptose, por meio da reticulação da membrana CD 20 na superfície da célula alvo (CLYNES et al., 2000; MEASE et al., 2008). As informações abaixo relatadas estão de acordo com a bula do medicamento aprovada pela Anvisa (OCREVUS, 2019).

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.

| | |
|---|---|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | Ocrelizumabe |
| Nome comercial | Ocrevus® |
| Apresentação | Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL) |
| Detentor do registro | Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. |
| Fabricante | Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. |
| Indicação aprovada na Anvisa | Ocrelizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de EM e de pacientes com Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EMPP). |
| Indicação proposta | Tratamento de pacientes adultos com EMRR em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe. |
| Posologia e Forma de Administração | <p>Ocrelizumabe deve ser preparado por profissional de saúde usando técnica asséptica. O produto não contém conservantes e se destina a uso único. Assim, antes da administração, deve-se inspecionar visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração. 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. A dose pretendida deve ser diluída 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, ou seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para 10 mL (300 mg) de ocrelizumabe diluir em 250 mL • Para 20 mL (600 mg) de ocrelizumabe diluir em 500 mL. |

Não se deve usar outros diluentes para diluir ocrelizumabe, uma vez que seu uso não foi testado. 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 precisa estar em temperatura ambiente para evitar uma reação de infusão decorrente de aplicação de solução com temperatura baixa.

É recomendado pré-mediar os pacientes com 100 mg de metilprednisolona (ou um corticosteroide equivalente), administrado por via IV aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão de ocrelizumabe, para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. Também é recomendado pré-mediar os pacientes com um anti-histamínico (ex.: difenidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão de ocrelizumabe, para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) na pré-medicação também pode ser considerada. A administração do ocrelizumabe deve ser realizada sob rigorosa supervisão de um profissional de saúde experiente com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves à infusão.

A dose inicial do ocrelizumabe é de 300 mg por infusão IV, seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão de 300 mg. As doses subsequentes são infusões IV únicas de 600 mg a cada 6 meses. Deve-se observar o paciente por pelo menos uma hora após o término da infusão.

Dose recomendada, velocidade da infusão e duração da infusão para formas remitentes da EM

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

¹ As soluções de OCREVUS® 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.

² Administrar a primeira Dose Subsequente 6 meses após a Infusão 1 da Dose Inicial.

³ O tempo de infusão pode ser mais longo se a infusão for interrompida ou retardada.

Se uma infusão planejada de ocrelizumabe for omitida, deve-se administrá-la assim que possível, não aguardando até a próxima dose programada. Depois, deve-se redefinir o cronograma de dosagem para administrar a próxima dose sequencial seis meses depois que a dose omitida for administrada. As doses de ocrelizumabe devem ter um intervalo de pelo menos cinco meses (OCREVUS, 2019).

Patente: Patente Nacional PI 0316779-8 A2 com data de primeiro depósito em 16/12/2003 e última data da concessão em 28/04/2020, com validade de 10 anos.

Contraindicações: Ocrelizumabe é contraindicado para pacientes com:

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

Cuidados e Precauções: Ocrelizumabe pode causar reações à infusão. Para reduzir a frequência e a gravidade, deve-se administrar a pré-medicação (ex. metilprednisolona ou um corticosteroide 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 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 e/ou administração de tratamento sintomático.

Além disso, ocrelizumabe pode causar infecções, devendo-se postergar a administração até que a infecção seja resolvida; na ocorrência de herpes; leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), o seu uso deve ser suspenso e uma avaliação diagnóstica apropriada deve ser realizada. Ocrelizumabe não deve ser administrado em pacientes com o vírus da hepatite B (HBV) ativo confirmado por resultados positivos nos testes de HBsAg e anti-HB. Para pacientes negativos para o antígeno de superfície [HBsAg] e positivos para o anticorpo antinuclear de HB [HBcAb+] ou que são portadores de HBV [HBsAg+], consultar um especialista em doenças hepáticas antes de iniciar e durante o tratamento. Após uma terapia imunossupressora ou ao iniciar uma terapia imunossupressora após ocrelizumabe, deve-se considerar o potencial de efeitos imunossupressores aumentados, já que o medicamento não foi estudado em combinação com outras terapias para EM.

Ocrelizumabe não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação de um profissional de saúde e nem em mulheres com potencial de engravidar, devendo a mesma estar em uso de contraceptivo durante o uso do medicamento e até seis meses após a interrupção. A segurança e a eficácia de ocrelizumabe não foram estabelecidas para pacientes pediátricos e com idade de 65 anos ou mais (OCREVUS, 2019).

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 5\%$) nos estudos clínicos com controle ativo e controle com placebo foram infecções do trato respiratório superior, reações à infusão, depressão, infecções do trato respiratório inferior, dor nas costas, infecções associadas ao vírus do herpes e dor nas extremidades (OCREVUS, 2019).

5.1. Preço proposto para incorporação

No relatório de solicitação de incorporação, o demandante propôs um preço para incorporação considerando a paridade de custo de tratamento atual do natalizumabe. Isso resultou em um custo de tratamento anual de R\$ 22.568,16 (R\$ 5.642,04 por frasco ampola) que, com acréscimo de carga tributária se eleva para R\$ 31.234,69 (tributação do Imposto sobre a Circulação de Produtos e Serviços – ICMS – à alíquota de 17% e do Programa de Integração Social – PIS – e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social – COFINS – com uma alíquota de 12%).

Considerando a posologia recomendada do ocrelizumabe em bula, equivalente a quatro frascos-ampola ao ano, inferiu-se que o custo estimado por ampola seria de R\$ 5.642,04 sem incidir impostos e de R\$ 7.808,67 com impostos (Quadro 02).

QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.

| APRESENTAÇÃO | Preço proposto para a incorporação* | [Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica] [(PMVG 0%/PF 0%)] ** | Preço praticado em compras públicas*** |
|---|--|---|--|
| Ocrelizumabe caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL). | R\$ 5.642,04 (sem impostos) R\$ 7.808,67 (com impostos) | R\$ 19.616,67/ R\$ 24.569,98 | R\$24.240,86 |

*Preço do tratamento anual apresentado pelo demandante (equiparação com o natalizumabe) dividido por quatro ampolas (quantidade recomendada na bula do medicamento).

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, ICMS 0% [02/01/2020]. [acessar em: [http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos.](http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos)]

*** Registro do menor preço de compras públicas do medicamento ocrelizumabe no painel de preços. Acesso em 06/01/2020. Disponível em: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do ocrelizumabe, para o tratamento de pacientes adultos com EMRR em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 01.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

| | |
|---------------------------------|---|
| População | Pacientes adultos com EMRR |
| Intervenção (tecnologia) | Ocrelizumabe |
| Comparação | Natalizumabe |
| Desfechos (Outcomes) | Taxa anualizada de surtos, taxa de pacientes livres de surtos, progressão da incapacidade confirmada, melhora da incapacidade confirmada, desfechos de ressonância magnética (RM), qualidade de vida relacionada à saúde e segurança. |
| Tipo de estudo | Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. |

Pergunta: O uso do ocrelizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com EMRR quando comparado ao natalizumabe?

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase (Anexo A). Além disso, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. O demandante selecionou 759 títulos, incluindo duplicatas (Anexo B) e, por fim, incluiu três estudos, de acordo com os critérios de elegibilidade:

- Meta-análises, RS, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais;
- Pacientes adultos com EMRR, que utilizaram ocrelizumabe como tratamento;
- Comparações diretas e indiretas com natalizumabe.

E de exclusão:

- Estudos com natalizumabe em posologia *off-label* como comparador;
- Estudos com pacientes adultos de EMPP que utilizaram ocrelizumabe como tratamento;
- Estudos sem comparação direta ou indireta de ocrelizumabe com natalizumabe.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Por meio de avaliação crítica do relatório do demandante foram consideradas adequadas a pergunta PICO, a estratégia de busca realizada, os critérios de elegibilidade definidos, a seleção dos estudos, além da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Entendeu-se que a solicitação demanda a incorporação do ocrelizumabe para a mesma linha do natalizumabe no PCDT vigente, ou para aqueles com contra-indicação a ele.

Com base na pergunta PICO estruturada pelo demandante e apresentada acima foram selecionadas três referências, avaliadas nessa análise crítica (Quadro 03).

QUADRO 3. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE.

| ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE | AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC | |
|--------------------------------------|--|---------------------|
| | INCLUÍDOS | EXCLUÍDOS - MOTIVOS |
| Li et al. 2019 | X | |
| McCool et al. 2019 | X | |
| Lucchetta et al. 2018 | X | |

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante (Apêndice A).

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos dois estudos, além dos três selecionados pelo demandante: Lucchetta et al., 2019 e Xu et al., 2018 (Apêndice B).

6.2.1. Evidência clínica

Foram incluídas cinco revisões sistemáticas com meta-análise em rede comparando medicamentos modificadores da doença (MMD) em pacientes com EMRR (Quadro 04).

QUADRO 4. ESTUDOS INCLUÍDOS NO RELATÓRIO.

| Autor | Tipo de estudo | Ano |
|------------------|--|------|
| Xu et al. | Revisão sistemática com meta-análise em rede | 2018 |
| Lucchetta et al. | Revisão sistemática com meta-análise em rede | 2018 |
| Li et al. | Revisão sistemática com meta-análise em rede | 2019 |
| McCool et al. | Revisão sistemática com meta-análise em rede | 2019 |
| Lucchetta et al. | Revisão sistemática com meta-análise em rede | 2019 |

6.2.2. Descrição dos estudos incluídos

Xu et al., 2018

Xu e colaboradores realizaram uma RS para investigar a eficácia e a segurança de MMD para o tratamento da EMRR. Nesta, foram incluídos estudos comparando natalizumabe, alentuzumabe, daclizumabe, ocrelizumabe, betainterferona ou placebo, gerando uma classificação relativa dos tratamentos. O desfecho primário de eficácia foi a taxa anualizada de surtos e o de segurança foi a proporção de pacientes com qualquer evento adverso (EA) grave. Os desfechos secundários incluíram a porcentagem de pacientes sem surtos, a incidência de pacientes com lesões hipertensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro, proporção de pacientes com qualquer tipo de evento adverso e taxa de descontinuação devido a EA.

Uma meta-análise em rede comparando todas as intervenções com dados diretos e indiretos foi realizada. Betainterferona foi o tratamento de comparação mais comum (comparado com outros seis regimes) e nenhuma comparação direta entre os medicamentos biológicos foi realizada. Um total de 12 estudos, incluindo 8.259 pacientes, avaliaram a taxa anualizada de surtos e 14 estudos com 9.412 pacientes a taxa de incidência de EA graves.

Limitações: Foram incluídos estudos com a população diferente dos critérios de inclusão da pergunta de pesquisa (Pacientes com EM primariamente progressiva (EMPP)) também foram incluídos. O estudo relata uma heterogeneidade

na definição de EA grave nos estudos incluídos e a duração de quatro dos 14 estudos foi de seis meses, o que pode influenciar na taxa anualizada de surtos encontrada.

Lucchetta et al., 2018

Lucchetta e colaboradores conduziram uma RS com meta-análise em rede para avaliar a eficácia e segurança de todos os MMD no tratamento de pacientes com EMRR. Foram incluídos na RS ECR de fase II ou mais, inclusive estudos *post hoc*, que avaliaram a eficácia, segurança ou qualidade de vida (QV) dos MMD como monoterapia (comparação direta ou *versus* placebo) em adultos com EMRR. Os MMD selecionados para análise foram alentuzumabe, azatioprina, cladribina, daclizumabe, fumarato dimetila, fingolimode, glatirâmer, betainterferonas, natalizumabe, ocrelizumabe, rituximabe e teriflunomida. Os desfechos avaliados foram a taxa anualizada de surto, a progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas), a melhora confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas), a descontinuação do tratamento por eventos adversos e a alteração na QV. Tanto meta-análises em pares quanto meta-análises em rede foram conduzidas, usando modelos fixos e randômicos. Também foram realizadas análises de sensibilidade, porém não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos diferentes cenários explorados.

Após a busca sistemática na literatura, foram incluídos 40 ECR na RS e 37 na meta-análise, com um total de 29.150 participantes. Ao todo, 15 dosagens aprovadas de MMD foram identificadas, com 16 ECR comparando terapias ativas, 14 comparando diferentes doses de MMD e 10 avaliando o tratamento ativo contra placebo. Nenhum estudo avaliando azatioprina ou rituximabe cumpriu os critérios de inclusão e pode ser incluído na RS. A maioria dos estudos teve um seguimento de 96 semanas. Não foi possível meta-analisar os desfechos de melhora da incapacidade, nem o de alteração da QV.

Limitações: Os únicos estudos que avaliaram o ocrelizumabe foram dois ECR: um de fase II que o comparou com o placebo e a betainterferona, e outro de fase III, comparando-o apenas com a betainterferona. Assim, não houve comparação direta entre ocrelizumabe e natalizumabe, o que pode gerar incertezas nas estimativas de efeito. Adicionalmente, diversos estudos incluídos na RS e na meta-análise não relatavam se os pacientes incluídos eram ou não virgens de tratamento, o que poderia ser um fator de confusão na análise dos resultados.

Li et al., 2019

Li e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados para comparar a eficácia e a aceitabilidade de MMD em pacientes com EMRR. Os MMD analisados foram betainterferona 1b (Betaseron), betainterferona 1a (Avonex), acetato de glatiramer, mitoxantrona, betainterferona 1a (Rebif), natalizumabe, fingolimode, teriflunomida, dimetilfumarato, peginterferon beta-1a (Plegridy), alentuzumabe e ocrelizumabe. O período de acompanhamento foi de 24 meses. Se o acompanhamento do estudo fosse maior que 24 meses, análises de subconjunto foram realizadas. Se menor, buscou-se por mais resultados de 24 meses, excluindo os ensaios com *cross-over*. Os desfechos primários foram taxa de surto, medida pelo número total de participantes que

tiveram pelo menos um surto nos 24 meses, e a descontinuação do tratamento, medido por meio do número de pacientes que se retiraram do estudo devido a EA ao longo dos 24 meses. O secundário, número de participantes que tiveram progressão da incapacidade em 24 meses, definido por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) para pacientes com pontuação inicial de 1,0 ou mais e um aumento de pelo menos 0,5 para participantes com pontuação inicial de 5,5 ou mais, sustentada por três ou seis meses. O desfecho de segurança foi o número de participantes com eventos adversos graves ao longo de 24 meses. As meta-análises pareadas foram conduzidas usando modelo de efeitos fixos e aleatórios.

Vinte e três estudos, realizados entre 1987 e 2018, com 14.096 participantes foram incluídos na análise. Dos participantes, 10.298 foram alocados para o grupo de MMD e 3.798 do placebo. A maioria dos estudos foi conduzida na Europa e América do Norte, apenas um na Ásia. Da amostra, 70% eram do sexo feminino e idade média variando de 18 a 55 anos. A média de EDSS dos participantes no estudo variou de 0 a 5.

Limitações: O objetivo desta meta-análise foi avaliar dois anos de acompanhamento, mantendo outros estudos fora da análise. Além disso, sendo a EMRR uma doença crônica, esse estudo demonstra apenas os dois primeiros anos de acompanhamento. Poucos estudos publicados avaliam a eficácia a médio e longo prazo dos MMD.

McCool et al., 2019

McCool e colaboradores realizaram uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise em rede para avaliar a eficácia e segurança do ocrelizumabe comparado com outros MMD para o tratamento de pacientes com EMRR. Um total de 33 ensaios clínicos randomizados, comparando o ocrelizumabe a outros 12 regimes de tratamento (alantuzumabe, natalizumabe, cladribina, daclizumabe, fingolimode, fumarato dimetila, betainterferon 1a, betainterferon 1b, pegylated betainterferon 1a, acetato de glatirâmer e teriflunomida) foram incluídos. Os desfechos de eficácia de interesse para a meta-análise em rede foram a progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas e a taxa anualizada de surtos. Os principais desfechos de segurança incluíram EA graves e descontinuação devido a um EA. Além desses, também avaliaram a progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas, a proporção de pacientes livres de surtos e qualquer causa de descontinuação. Todos os desfechos foram analisados usando abordagem Bayesiana padrão e análises de *Intention to treat* (ITT) foram conduzidas, quando disponíveis.

Limitações: Os autores relataram limitações acerca dos resultados de segurança da meta-análise, visto que os ensaios clínicos não foram estatisticamente idealizados para analisar segurança, os eventos incluídos foram registrados apenas durante o período experimental. Os resultados meta-analisados são de estudos conduzidos nos últimos 30 anos, tendo a história natural da doença mudado, o que pode resultar em taxas de surto diferentes. Ademais, o curto prazo dos estudos pode não ser relevante para avaliação dos desfechos a longo prazo.

Lucchetta et al., 2019

Lucchetta e colaboradores conduziram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, com meta-análise em rede, com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis acerca da segurança dos MMD disponíveis para tratamento da EMRR. Foram incluídos na RS estudos que avaliassem adultos diagnosticados com EMRR em uso de qualquer dos seguintes medicamentos em monoterapia: alemtuzumabe, cladribina, fumarato de dimetila, fingolimode, acetato de glatirâmer (nas apresentações de 20 e 40 mg), betainterferona-1a (30 mg e 44mcg), betainterferona-1b, interferona peguilado, natalizumabe, ocrelizumabe e teriflunomida (7 e 14 mg). Os desfechos avaliados foram estritamente de segurança. Foram considerados elegíveis estudos observacionais de coorte e caso-controle, e ensaios clínicos controlados de fase II ou superior (inclusive análises *post hoc*). As meta-análises em rede foram realizadas em estrutura *Bayesiana*, e foram testados tanto modelos fixos quanto randômicos. Especificamente para a comparação natalizumabe *versus* fingolimode, apenas o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi avaliado e os dados da meta-análise foram provenientes exclusivamente de ECR.

Limitações: Foram excluídos da RS estudos com acompanhamento longo (>162 semanas), sem explicação do motivo de se realizar essa restrição. Considerando que a EMRR é uma doença crônica, espera-se que estudos mais longos possam elucidar melhor os efeitos do tratamento (em termos de eficácia e segurança) em longo prazo. Adicionalmente, um importante desfecho de segurança relatado nos ECR do ocrelizumabe é a incidência de neoplasias. Muito embora o estudo pivotal do medicamento (Hauser et al., 2017) tenha sido incluído na RS de Lucchetta et al. (2019), não é relatado esse evento adverso para o ocrelizumabe, nem mesmo no material suplementar do artigo que apresenta uma meta-análise para esse desfecho.

As características gerais dos estudos incluídos estão apresentadas no quadro 05.

QUADRO 5. CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS RS COM META-ANÁLISES EM REDE INCLUÍDAS

| Estudos incluídos | Intervenções | População | Desfechos |
|--|--|--------------------|--|
| Xu et al., 2018 14 ECR 9.412 pacientes | 7 regimes de tratamento: <ul style="list-style-type: none"> • natalizumabe • natalizumabe+betainterferona • alentuzumabe • daclizumabe • ocrelizumabe • betainterferona • placebo | Pacientes com EMRR | <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • taxa anualizada de surtos; • proporção de pacientes com EA graves. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • % de pacientes sem surtos; • incidência de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro; • proporção de pacientes com qualquer EA • incidência de descontinuação devido a EA |

| | | | |
|--|---|---------------------------|---|
| <p>Lucchetta et al., 2018 40 ECR 29.150 pacientes</p> | <p>13 regimes de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● alentuzumabe ● azatioprina ● cladribina ● daclizumabe ● fumarato dimetila ● fingolimode ● glatirâmer ● betainterferonas ● natalizumabe ● ocrelizumabe ● rituximabe ● teriflunomida ● placebo | <p>Pacientes com EMRR</p> | <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● taxa anualizada de surtos ● alteração na QV <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas) ● melhora confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas) ● descontinuação do tratamento por EA |
| <p>Li et al., 2019 23 ECR 14.096 pacientes</p> | <p>12 regimes de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● alentuzumabe ● ocrelizumabe ● mitoxantrona ● natalizumabe ● fingolimode ● peginterferon beta 1A ● fumarato dimetila ● teriflunomida ● acetate de glatiramer ● IFN beta 1a ● IFN beta 1b ● placebo | <p>Pacientes com EMRR</p> | <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● taxa de surto em 24 meses ● descontinuação do tratamento por EA em 24 meses <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● progressão da incapacidade em 24 meses ● EA graves ao longo de 24 meses |
| <p>McCool et al., 2019 33 ECR</p> | <p>13 regimes de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● alentuzumabe ● natalizumabe ● ocrelizumabe ● cladribina ● daclizumabe ● fingolimode ● dimetil fumarato ● betainterferon 1a ● betainterferon 1b ● pegylated betainterferon 1a ● acetato de glatiramer ● teriflunomida ● placebo | <p>Pacientes com EMRR</p> | <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● taxa anualizada de surtos ● progressão confirmada da incapacidade (12 semanas) ● eventos adversos graves ● descontinuação devido a EA <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● progressão confirmada da incapacidade (24 semanas) ● Proporção de pacientes sem surtos ● qualquer causa dedescontinuação do tratamento |
| <p>Lucchetta et al., 2019 33 ECR 14 coortes 26.892 participantes</p> | <p>15 regimes de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● alentuzumabe ● natalizumabe ● ocrelizumabe ● cladribina ● fingolimode ● fumarato dimetila ● betainterferona 1a 30 mg ● betainterferona 1a 44 mcg ● betainterferon 1b ● peg-betainterferona | <p>Pacientes com EMRR</p> | <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● descontinuação do tratamento por eventos adversos em 96 semanas |



| | | | |
|--|--|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • acetato de glatiramer 20 mg • acetate de glatirâmer 40 mg • teriflunomida 7 mg • teriflunomida 14 mg • placebo | | |
|--|--|--|--|

EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente; RM: ressonância magnética; QV: qualidade de vida.

6.2.3. Resultados dos desfechos avaliados

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os desfechos primários: taxa anualizada de surto, taxa de surto em 24 meses e eventos adversos (EA) graves; e secundários: porcentagem de pacientes sem surtos, número de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro, proporção de pacientes com qualquer tipo de EA e taxa de incidência de descontinuação devido a EA..

6.2.3.1. Desfechos primários

- Taxa anualizada de surtos

No estudo de Xu e colaboradores (2018), o ocrelizumabe apresentou efeito protetor para a taxa anualizada de surtos com diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao placebo [Risco Relativo (RR) 0,13; Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,09-0,20] e à betainterferona (RR 0,45; IC95% 0,36-0,56). O natalizumabe em relação ao ocrelizumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa neste desfecho (RR 0,90; IC95% 0,55-1,48). Os rankogramas (*rankings* baseados em probabilidade) mostraram que o natalizumabe associado à betainterferona-1a apresentou melhor desempenho em termos de diminuição da taxa anualizada de surto, seguido por alentuzumabe, natalizumabe, daclizumabe, ocrelizumabe, betainterferona-1a e placebo.

A meta-análise em rede do estudo de Lucchetta e colaboradores (2018) para a taxa anualizada de surtos incluiu 32 estudos (n=38.298 pacientes-ano). Todas as terapias foram estatisticamente superiores ao placebo. O natalizumabe apresentou melhor desempenho para esse desfecho, em comparação ao ocrelizumabe (RR 0,84; IC95% 0,65-1,10), porém não houve diferença estatisticamente significativa. Na análise SUCRA, o natalizumabe apresentou maior probabilidade de ser a melhor alternativa (96%) quando comparado ao ocrelizumabe (85%).

McCool et al (2019) incluiu 17 diferentes tratamentos, de 30 estudos, para avaliação desse desfecho. Na comparação do ocrelizumabe com o natalizumabe também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (RR 1,07; IC95% 0,77- 1,46) (Quadro 06).

QUADRO 6. DESFECHO TAXA ANUALIZADA DE SURTO

| Estudo | Taxa anualizada de surto |
|------------------------|-------------------------------------|
| Xu et al (2018) | RR (Nat/Ocre) 0,90; IC95% 0,55-1,48 |
| Lucchetta et al (2018) | RR (Nat/Ocre) 0,84; IC95% 0,65-1,10 |

| | |
|---------------------|--------------------------------------|
| McCool et al (2019) | RR (Ocre/Nat) 1,07; IC95% 0,77- 1,46 |
|---------------------|--------------------------------------|

- Taxa de surto em 24 meses

Na meta-análise pareada conduzida por Li et al (2019), ocrelizumabe apresentou efeito protetor para a taxa de surtos, sem diferença estatisticamente significativa quando comparado ao natalizumabe (RR 0,96; IC95% 0,74-1,25).

- Eventos adversos graves

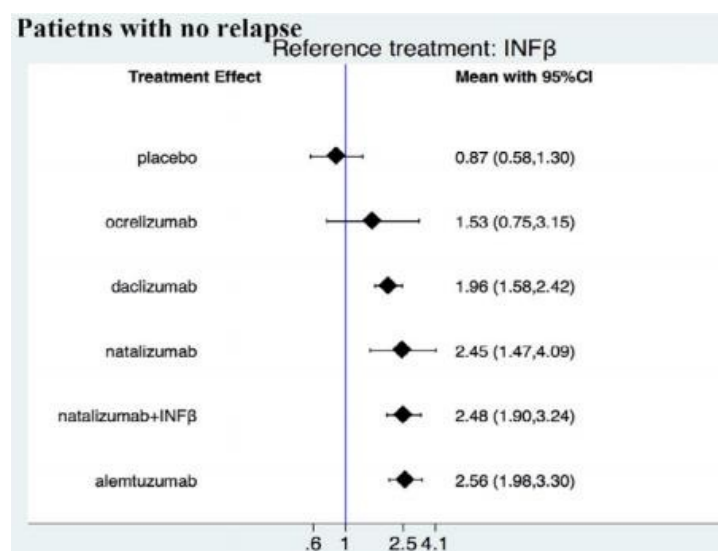
No estudo de Xu et al. (2018) todos os tratamentos com MMD tiveram taxa de incidência de EA graves semelhantes, exceto o placebo, que apresentou uma tendência de EA mais graves. Quando se comparou o natalizumabe com o ocrelizumabe também não foram observadas diferenças (RR 1,06; IC95% 0,57-1,96). Li et al (2019) avaliaram EA graves ao longo de 24 meses, não encontrando diferença estatisticamente significativa quando se comparou o natalizumabe com o ocrelizumabe (RR 1,01; IC95% 0,37-2,79). A comparação entre o ocrelizumabe e outros MMD na meta-análise de McCool et al (2019) mostrou que não há evidência de diferença entre eles quanto ao risco de EA.

6.2.3.2. Desfechos secundários

- Porcentagem de pacientes sem surtos

Em Xu et al (2018), os pacientes que receberam MMD, com exceção do ocrelizumabe, tiveram mais chances de estarem livres de surtos quando comparados com a betainterferona (Figura 02). O placebo e o ocrelizumabe não apresentaram diferença estatisticamente significativa (RR 0,87; IC95% 0,58-1,3 e RR 1,53; IC95% 0,75-3,15, respectivamente).

FIGURA 2. META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO PORCENTAGEM DE PACIENTES SEM SURTOS.



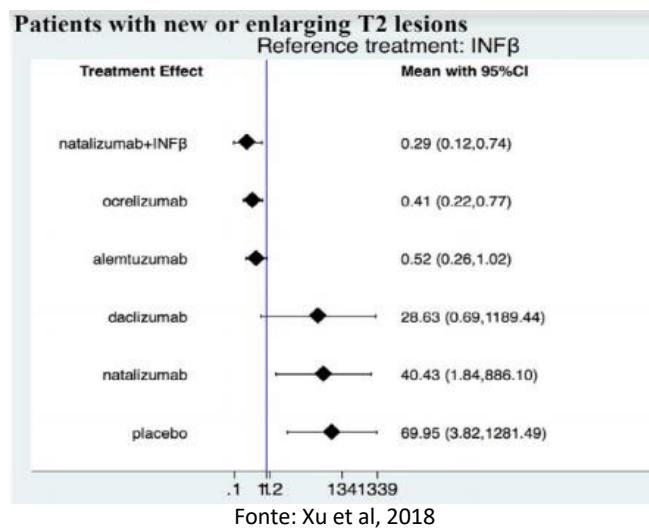
Fonte: Xu et al, 2018

Na meta-análise conduzida por McCool et al (2019), o ocrelizumabe apresentou maior chance de pacientes sem surtos em relação ao natalizumabe, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (OR 1,61; IC95% 0,84-3,25).

- Número de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro

No estudo de Xu e colaboradores (2018), o ocrelizumabe mostrou um efeito protetor para o aumento ou desenvolvimento de novas lesões em T2 quando comparado à betainterferona (RR 0,41; IC95% 0,22-0,77), enquanto o natalizumabe apresentou um risco 40 vezes maior de aumento ou desenvolvimento de novas lesões em T2 quando comparado à betainterferona (RR 40,43; IC95% 1,84-886,1) (Figura 03).

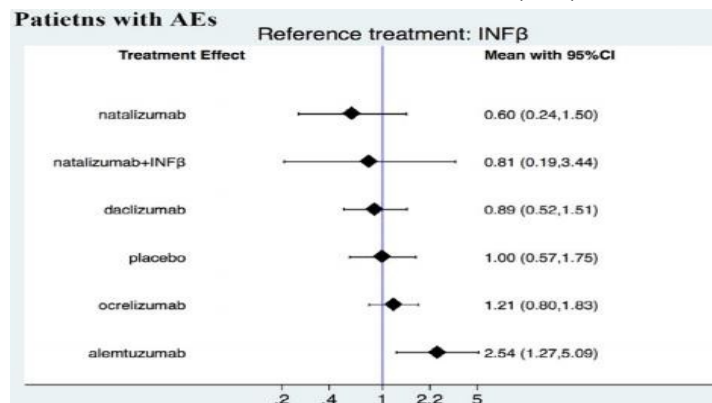
FIGURA 3. META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO - LESÕES HIPERINTENSAS NOVAS OU AUMENTADAS EM T2.



- Proporção de pacientes com qualquer tipo de EA

Em Xu et al (2018), a maioria dos regimes de tratamento não apresentou diferença estatisticamente significativa no risco de EA, com exceção do alemtuzumabe, que apresentou risco significativamente maior (RR 2,54; IC95% 1,27-5,09) (Figura 04).

FIGURA 4. META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO QUALQUER TIPO DE EA.

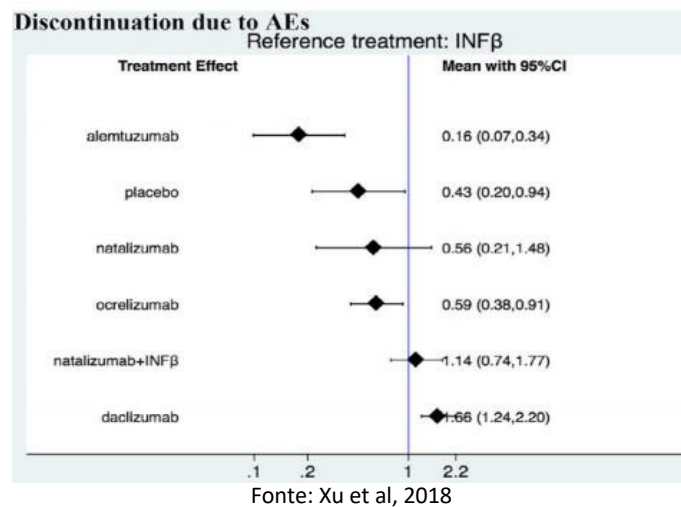


Fonte: Xu et al, 2018

- Descontinuação do tratamento devido a EA

No estudo de Xu et al (2018), o ocrelizumabe apresentou um efeito protetor em relação à descontinuação devido a EA (RR 0,59; IC95% 0,39-0,91). O natalizumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado à betainterferona (RR 0,56; IC95% 0,21-1,48) (Figura 05).

FIGURA 5. META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO - DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO DEVIDO A EA.



A meta-análise em rede realizada por Lucchetta e colaboradores (2018) para o desfecho descontinuação do tratamento por EA incluiu 17 estudos com 12.221 pacientes. De uma forma geral, todos os MMD apresentaram segurança equiparável. O ocrelizumabe apresentou menor risco de descontinuação do tratamento por EA quando comparado ao natalizumabe (RR 1,50; IC95% 0,28-5,70), sem diferença estatisticamente significativa. Os resultados das meta-análises em pares confirmaram os resultados obtidos na meta-análise em rede.

Li et al (2019) não observaram diferenças estatisticamente significantes durante os 24 meses de acompanhamento entre ocrelizumabe e natalizumabe na descontinuação do tratamento (RR 0,86; IC95% 0,20-3,70).

McCool et al (2019) não observou evidência de diferença entre ocrelizumabe e quaisquer outros tratamentos na descontinuação do tratamento devido a EA.

O estudo de Lucchetta e colaboradores (2019) não identificou diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e ocrelizumabe para desfecho de descontinuação do tratamento em decorrência de eventos adversos (RR 1,24; IC95% 0,29 - 6,31).

- Progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas)

A meta-análise em rede conduzida por Lucchetta et al (2018) para o desfecho progressão da incapacidade em 12 semanas (n= 16 estudos; 13.510 pacientes) revelou que o ocrelizumabe foi mais eficaz que o natalizumabe, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa (HR 1,40; IC95% 0,68-2,8). As análises de progressão da incapacidade em 24 semanas (n= 16 ensaios; 13.410 pacientes) apresentaram o contrário, superioridade do natalizumabe em comparação ao ocrelizumabe (HR 0,91; IC95% 0,50-1,70), sem diferença estatística.

A meta-análise de Li et al. (2019) avaliou a progressão da incapacidade apenas em três meses, já que em seis meses havia dados inadequados para realizá-lo. Em três meses não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre o ocrelizumabe e o natalizumabe (RR 0,74; IC95% 0,40-1,38).

Ao avaliar a progressão da incapacidade do ocrelizumabe em relação ao natalizumabe, a meta-análise conduzida por McCool et al (2019) também não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em 12 e 24 semanas [(HR 0,67; IC95% 0,38- 1,18) e (HR 0,97; IC95% 0,44-2,07), respectivamente].

6.2.4. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

O risco de viés das RS incluídas foi avaliado por meio da ferramenta AMSTAR 2 (SHEA et al., 2017). As revisões de Xu et al. (2018), Li et al. (2019) e Lucchetta et al. (2019) apresentaram qualidade criticamente baixa e McCool et al. (2019) baixa. Já o estudo de Lucchetta et al. (2018) apresentou qualidade alta por atender os critérios da ferramenta utilizada de forma satisfatória (Apêndice C).

6.2.5. Conclusão das evidências

Foram incluídas cinco RS com meta-análise em rede avaliando a eficácia e segurança de MMD no tratamento da EMRR. Nenhuma comparação direta entre natalizumabe e ocrelizumabe foi encontrada, portanto, foram consideradas evidências indiretas para comparar os dois tratamentos.

Com relação aos desfechos primários, tanto para a taxa anualizada de surto, quanto para a incidência de EA graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre ocrelizumabe e natalizumabe. O desfecho de porcentagem de pacientes sem surtos não evidenciou vantagem para o ocrelizumabe quando comparado aos demais tratamentos. Já na avaliação da segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para a descontinuação por EA.

O risco de viés dos estudos foi avaliado pela ferramenta AMSTAR 2, e como resultado, Xu et al. (2018), Li et al. (2019), e Lucchetta et al. (2019) apresentaram qualidade criticamente baixa, McCool et al. (2019) baixa, enquanto Lucchetta et al. (2018) apresentou alta qualidade metodológica.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (BRASIL, 2014) (Quadro 707).

QUADRO 7. CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

| PARÂMETRO | ESPECIFICAÇÃO | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| Tipo de estudo | Custo-minimização | Adequado. As evidências sugerem que a eficácia de ocrelizumabe é semelhante à de natalizumabe nos principais desfechos. |
| Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador) | Ocrelizumabe x Natalizumabe | De acordo. |
| População em estudo e subgrupos | Pacientes adultos com EMRR, de acordo com as características dos pacientes incluídos no estudo OPERA. | De acordo. |
| Desfecho(s) de saúde utilizados | Eficácia | Adequado. Assumiu-se a equivalência de eficácia, avaliada por meio de desfechos primários e secundários das evidências incluídas. |
| Horizonte temporal | 12 meses | De acordo. No entanto, a avaliação apresentada compreende ao primeiro ano e aos anos subsequentes. |
| Taxa de desconto | Não se aplica | Adequado. |
| Perspectiva da análise | SUS | Adequado. |
| Medidas da efetividade | Desfechos primários e secundários provenientes dos estudos incluídos | Como foi conduzida uma análise de custo-minimização, considerou-se a ausência de diferença estatisticamente significativa entre o natalizumabe e o ocrelizumabe quanto aos desfechos avaliados pelos estudos incluídos. |
| Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades) | Não se aplica | De acordo. |
| Estimativa de recursos despendidos e de custos | Custos médicos diretos (TMD, pré-medicação, administração, monitoramento, EA e surtos de EM) | De acordo. |
| Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável) | Real | Adequado. |
| Método de modelagem | Não se aplica | De acordo. |
| Pressupostos do modelo | Não se aplica | De acordo. |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio | Determinística | De acordo. Cenário alternativo considerando a incidência de impostos sobre o ocrelizumabe |

O demandante realizou uma análise de custo-minimização, considerando a equivalência de eficácia entre o natalizumabe e o ocrelizumabe, com horizonte temporal de 12 meses. Para o cálculo do custo total de tratamento, foram incluídos os custos dos medicamentos, da pré-medicação, da administração, do monitoramento, dos custos de manejo dos EA e dos surtos na EM.

7.2.1. Estimativa de recursos e custos

- Custo dos medicamentos

Para a incorporação de ocrelizumabe, o demandante definiu um custo anual de R\$ 22.568,16 sem impostos ou R\$ 31.234,69 com impostos PIS/COFINS e ICMS 17%. Para natalizumabe, que tem isenção de impostos, foi obtido o custo anual de tratamento de R\$22.568,16, utilizando o valor de negociação mais recente entre o governo federal e o fabricante (R\$ 1.880,68 por frasco-ampola x 12 meses) (Quadro 08).

QUADRO 8. CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO COM OS MEDICAMENTOS.

| | Ocrelizumabe | Natalizumabe |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| Tratamento anual sem impostos | R\$ 22.568,16 | R\$ 22.568,16 |
| Tratamento anual com impostos | R\$ 31.234,69 | - |

- Custo da pré-medicação

A bula do ocrelizumabe recomenda uma pré-medicação antes de cada administração do medicamento. A dose recomendada de metilprednisolona é de 100mg via IV, a de difenidramina adotada foi de 30 mg via IV (a bula recomenda de 10 a 50 mg), além de uma dose média de paracetamol de 2.750 mg (Quadro 09).

QUADRO 9. CUSTO ANUAL DE PRÉ-MEDICAÇÃO.

| | Ocrelizumabe (1º ano) | Ocrelizumabe (anos subsequentes) | Natalizumabe |
|-----------------|-----------------------|----------------------------------|--------------|
| Metilprednisona | R\$ 26,64 | R\$ 7,10 | - |
| Difenidramina | R\$ 0,66 | R\$ 17,76 | - |
| Paracetamol | R\$ 37,96 | R\$ 0,44 | - |
| Total | R\$ 26,64 | R\$ 25,30 | |

- Custo da administração

O custo da administração considerado pelo demandante levou em conta o mesmo custo da APAC do “Procedimento 03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo - 1º linha”, que é comprado de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, sendo o valor da APAC para cobertura dos custos da administração IV no valor de R\$34,00. Entretanto, a pactuação dos medicamentos do componente especializado ocorre de maneira distinta dos medicamentos oncológicos. O procedimento do SIGTAP para administração de medicamentos do componente

especializado é “03.01.10.001-2 – Administração de Medicamentos na Atenção Especializada”, equivalente a R\$ 0,63 (Quadro 10).

QUADRO 10. CUSTO COM A ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESTIMADO PELO DEMANDANTE.

| | Ocrelizumabe (1º ano) | Ocrelizumabe (anos subsequentes) | Natalizumabe |
|--|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Custo anual Procedimento 03.04.02.042-7 | 3 administrações: R\$ 102,00 | 2 administrações: R\$ 68,00 | 12 administrações: R\$ 408,00 |
| Custo anual Procedimento 03.01.10.001-2 | 3 administrações: R\$ 1,89 | 2 administrações: R\$ 1,26 | 12 administrações: R\$7,56 |

Como há uma grande amplitude entre os dois custos, o custo da administração não foi imputado no modelo de forma a evitar as possíveis incertezas associadas.

- Custo do monitoramento

O demandante também imputou custos com o monitoramento dos pacientes, incluindo exames clínicos necessários para a avaliação do estado de saúde do paciente. No modelo, para o ocrelizumabe foram imputados apenas o custo de testes para a determinação de infecção ativa por hepatite B (Quadro 11). Já para o início do natalizumabe, considerou o custo de monitoramento frequente de parâmetros sanguíneos, devido ao risco de LEMP (Quadro 12).

QUADRO 11. CUSTO COM MONITORAMENTO DO OCRELIZUMABE APRESENTADO PELO DEMANDANTE.

| Custo com monitoramento - ocrelizumabe | Frequência | Quantidade | Custo unitário | Custo Total |
|--|------------|------------|----------------|-------------------|
| HBsAg | 100% | 1 | R\$ 18,55 | R\$ 18,55 |
| Anti-HBs | 100% | 1 | R\$ 18,55 | R\$ 18,55 |
| Anti-HBs IgM | 100% | 1 | R\$ 18,55 | R\$ 18,55 |
| Anti-HBc total | 100% | 1 | R\$ 18,55 | R\$ 18,55 |
| HbeAg | 100% | 1 | R\$ 18,55 | R\$ 18,55 |
| Anti-HBe | 100% | 1 | R\$ 18,55 | R\$ 18,55 |
| Consulta médica | 100% | 2 | R\$ 10,00 | R\$ 20,00 |
| TOTAL (primeiro ano) | | | | R\$ 131,30 |
| TOTAL (anos subsequentes) | | | | R\$ 20,00 |

QUADRO 12. CUSTO COM MONITORAMENTO DO NATALIZUMABE APRESENTADO PELO DEMANDANTE.

| Custo com monitoramento - natalizumabe | Frequência | Quantidade | Custo unitário | Custo Total |
|---|------------|------------|----------------|-------------|
| Consulta médica | 100% | 4 | R\$ 10,00 | R\$ 40,00 |
| Hemograma completo | 100% | 12 | R\$ 4,11 | R\$ 49,32 |
| Dosagem de fosfatase alcalina | 100% | 1 | R\$ 2,01 | R\$ 2,01 |
| Gama GT | 100% | 1 | R\$ 3,51 | R\$ 3,51 |
| Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica | 100% | 1 | R\$ 2,01 | R\$ 2,01 |
| Dosagem de transaminase glutamico- piruvica | 100% | 1 | R\$ 2,01 | R\$ 2,01 |
| Dosagem de bilirrubinas | 100% | 1 | R\$ 2,01 | R\$ 2,01 |
| anti-JCV | 100% | 2 | R\$ 9,25 | R\$ 18,50 |
| RMN (anual - todos os pacientes) | 100% | 1 | R\$ 268,75 | R\$ 268,75 |
| RMN (a cada 6 meses - alto risco LEMP) | 50% | 1 | R\$ 268,75 | R\$ 134,38 |

| | | | | |
|-----------------------------|--|--|--|-------------------|
| TOTAL (primeiro ano) | | | | R\$ 522,50 |
|-----------------------------|--|--|--|-------------------|

- Custos de manejo dos eventos adversos

O demandante definiu os custos de manejo de EA por meio de *microcosting*, considerando apenas os cinco EA mais frequentes, que ocorreram em mais de 10% dos pacientes (Quadro 13).

QUADRO 13. CUSTO DE MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS.

| Custo com manejo de eventos adversos | % EA - Ocrelizumabe | % EA - Natalizumabe | Custo por evento | Ocrelizumabe | Natalizumabe |
|---|---------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| Reação infusional | 34% | - | R\$ 10,00 | R\$ 3,40 | - |
| Nasofaringite | 15% | - | R\$ 10,00 | R\$ 1,50 | - |
| Infecção do trato respiratório superior | 15% | - | R\$ 26,44 | R\$ 3,97 | - |
| Infecção do trato urinário | 12% | 20% | R\$ 35,36 | R\$ 4,24 | R\$ 7,07 |
| Cefaleia | 11% | 38% | R\$ 52,88 | R\$ 5,82 | R\$ 20,09 |
| Depressão | - | 19% | R\$ 22,60 | - | R\$ 4,29 |
| Artralgia | - | 19% | R\$ 20,63 | - | R\$ 3,92 |
| Fadiga | - | 27% | R\$ 29,60 | - | R\$ 7,99 |
| TOTAL | | | | R\$ 18,93 | R\$ 43,37 |

- Custo de manejo dos surtos na EM

Para o custo com manejo de surto, o demandante utilizou o procedimento do DATASUS “03.03.04.028-9: Tratamento de Surto de Esclerose Múltipla”, imputando um surto ao ano para cada paciente, independente do tratamento, referente a R\$ 492,75. No entanto, apesar dos estudos incluídos (meta-análises em rede) mostrarem que não há diferença na taxa anualizada de surto entre as duas intervenções, os ensaios clínicos pivotais dos medicamentos relatam uma taxa anualizada de surto menor que 100% para ambos. Assim, considerou-se na análise a frequência de tratamento de surto a partir da taxa anualizada de surto do estudo Polman et al (2006) para o natalizumabe, equivalente a 23%, e de 16% para o ocrelizumabe, proveniente do estudo Hauser et al (2017) (Quadro 14).

QUADRO 14. CUSTO DE MANEJO DE SURTOS RELACIONADOS À ESCLEROSE MÚLTIPLA.

| | Frequência | Custo unitário | Custo Total |
|--------------|------------|----------------|-------------|
| Natalizumabe | 23% | R\$ 492,75 | R\$ 113,33 |
| Ocrelizumabe | 16% | R\$ 492,75 | R\$ 78,84 |

7.2.2. Resultado da avaliação econômica

A partir dos dados de custo, o cálculo total de tratamento realizado pelo demandante foi de R\$ 23.351,09 para o ocrelizumabe no primeiro ano, e de R\$ 23.193,14 nos anos subsequentes. Já para o natalizumabe, o tratamento anual foi de R\$ 24.034,78 (Quadro 15).

QUADRO 15. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO DAS DUAS INTERVENÇÕES.

| | Ocrelizumabe | | Natalizumabe |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Primeiro ano | Anos subsequentes | |
| Custos com TMD | R\$ 22.568,16 | R\$ 22.568,16 | R\$ 22.568,16 |
| Custos com pré-medicação | R\$ 37,96 | R\$ 25,30 | - |
| Custos com administração | R\$ 102,00 | R\$ 68,00 | R\$ 408,00 |
| Custos com monitoramento | R\$ 131,30 | R\$ 20,00 | R\$ 522,50 |
| Custos com eventos adversos | R\$ 18,93 | R\$ 18,93 | R\$ 43,37 |
| Custos com surtos relacionados a EM | R\$ 492,75 | R\$ 492,75 | R\$ 492,75 |
| Total | R\$ 23.351,09 | R\$ 23.193,14 | R\$ 24.034,78 |

A diferença de custo entre o ocrelizumabe e o natalizumabe foi de R\$ - 683,69 no primeiro ano e R\$ - 841,64 nos anos seguintes (Quadro 16).

QUADRO 16. CUSTO INCREMENTAL.

| | Custo total 1º ano | Custo total anos subsequentes |
|------------------|---------------------|-------------------------------|
| Ocrelizumabe | R\$ 23.351,09 | R\$ 23.193,14 |
| Natalizumabe | R\$ 24.034,78 | R\$ 24.034,78 |
| Diferença | R\$ - 683,69 | R\$ - 841,64 |

Quando o custo com a administração foi desconsiderado e o custo com surtos relacionados à EM foi recalculado, o custo do ocrelizumabe passou para R\$ 22.835,18 no primeiro ano e R\$ 22.711,23 nos anos subsequentes, e natalizumabe para R\$ 23.247,36 (Quadro 17).

QUADRO 17. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO DAS DUAS INTERVENÇÕES.

| | Ocrelizumabe | | Natalizumabe |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Primeiro ano | Anos subsequentes | |
| Custos com TMD | R\$ 22.568,16 | R\$ 22.568,16 | R\$ 22.568,16 |
| Custos com pré-medicação | R\$ 37,96 | R\$ 25,30 | - |
| Custos com administração | - | - | - |
| Custos com monitoramento | R\$ 131,30 | R\$ 20,00 | R\$ 522,50 |
| Custos com eventos adversos | R\$ 18,93 | R\$ 18,93 | R\$ 43,37 |
| Custos com surtos relacionados à EM | R\$ 78,84 | R\$ 78,84 | R\$ 113,33 |
| Total | R\$ 22.835,18 | R\$ 22.711,23 | R\$ 23.247,36 |

A diferença de custo entre o ocrelizumabe e o natalizumabe foi de R\$ - 412,18 no primeiro ano e R\$ - 536,13 nos anos seguintes (Quadro 18).

QUADRO 18. CUSTO INCREMENTAL.

| | Custo total 1º ano | Custo total anos subsequentes |
|------------------|---------------------|-------------------------------|
| Ocrelizumabe | R\$ 22.835,18 | R\$ 22.711,23 |
| Natalizumabe | R\$ 23.247,36 | R\$ 23.247,36 |
| Diferença | R\$ - 412,18 | R\$ - 536,13 |

7.2.3. Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística, o demandante considerou um cenário com a incidência de impostos (ICMS, PIS/COFINS) sobre o ocrelizumabe (Quadro 19). Considerando a incidência de impostos do ocrelizumabe, o custo incremental calculado pelo demandante foi de R\$ 7.982,84 no primeiro ano e R\$ 7.824,89 nos anos subsequentes. Desconsiderando o custo da administração e recalculando o manejo de surto, a diferença passou para R\$ 8.254,35 no primeiro ano e R\$ 8.130,40 nos anos subsequentes (Quadro 20).

QUADRO 19. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE CONSIDERANDO O CUSTO DO OCRELIZUMABE COM IMPOSTOS.

| | Ocrelizumabe | | Natalizumabe |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Primeiro ano | Anos subsequentes | |
| Custo anual de tratamento DEMANDANTE | R\$ 32.017,62 | R\$ 31.859,67 | R\$ 24.034,78 |
| Custo anual de tratamento RECALCULADO | R\$ 31.501,71 | R\$ 31.377,76 | R\$ 23.247,36 |

QUADRO 20. CUSTO INCREMENTAL.

| | Demandante | | Recalculado | |
|------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| | Custo total 1º ano | Custo total anos subsequentes | Custo total 1º ano | Custo total anos subsequentes |
| Ocrelizumabe | R\$ 32.017,62 | R\$ 31.859,67 | R\$ 31.501,71 | R\$ 31.377,76 |
| Natalizumabe | R\$ 24.034,78 | R\$ 24.034,78 | R\$ 23.247,36 | R\$ 23.247,36 |
| Diferença | R\$ 7.982,84 | R\$ 7.824,89 | R\$ 8.254,35 | R\$ 8.130,40 |

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar o impacto financeiro decorrente da incorporação de ocrelizumabe como opção de tratamento da EMRR para o sistema de saúde, o demandante realizou uma análise de Impacto Orçamentário (IO). Nesta avaliação, a análise foi realizada comparando os cenários **com** e **sem** a incorporação de ocrelizumabe para o tratamento da EMRR, como alternativa ao natalizumabe. A análise foi realizada na perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de cinco anos.

Primeiramente, com relação ao uso do ocrelizumabe, os seguintes cenários foram definidos:

- **Cenário base:** é o cenário atual e considera 100% dos pacientes elegíveis ao tratamento utilizando apenas o natalizumabe.
- **Cenário alternativo:** considera uma adoção gradual do ocrelizumabe após sua incorporação ao SUS, com uma difusão da tecnologia ao longo de cinco anos.

A determinação da população elegível foi realizada por meio do levantamento do número de pacientes tratados com natalizumabe no SUS, utilizando dados do DATASUS. Foi analisada uma série histórica de 2011 a 2019 de pacientes

em uso de natalizumabe (novos e que já estavam em tratamento previamente), independente da linha de tratamento, para não subdimensionar a população elegível. Para cálculo do IO, os pacientes elegíveis foram projetados para os anos de 2019 a 2023. Uma regressão linear foi usada para estimar a linha de tendência de novos pacientes; já para a linha de tendência de pacientes em tratamento, foi escolhida uma regressão logarítmica (Quadro 21).

QUADRO 21. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL (2019-2023) CALCULADA PELO DEMANDANTE.

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| Em tratamento com natalizumabe | 2.061 | 2.160 | 2.250 | 2.334 | 2.411 |
| Iniciando tratamento com natalizumabe | 285 | 312 | 339 | 366 | 393 |
| Sem resposta a outras linhas de tratamento | 542 | 567 | 592 | 617 | 642 |
| TOTAL | 2.888 | 3.039 | 3.181 | 3.317 | 3.446 |

A difusão do ocrelizumabe considerou uma adoção gradual do medicamento após sua incorporação ao SUS, refletindo a migração da parcela da população elegível, atualmente em tratamento com natalizumabe (Tabela 2).

TABELA 2. DIFUSÃO DA TECNOLOGIA AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL NOS CENÁRIOS PROPOSTOS.

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|----------------------------|------|------|------|------|------|
| Cenário base | | | | | |
| Ocrelizumabe | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Natalizumabe | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Cenário alternativo | | | | | |
| Ocrelizumabe | 49% | 53% | 57% | 59% | 62% |
| Natalizumabe | 51% | 47% | 43% | 41% | 38% |

Dessa forma, a população elegível estimada para o tratamento com ocrelizumabe pode variar de 1.453 pacientes no primeiro ano até 1.322 indivíduos em 2023 (tabela 3). Essa estimativa, entretanto, está sujeita a muitas incertezas. Considerando que os medicamentos dividiriam a mesma linha de tratamento, e que o demandante assume equivalência terapêutica entre ambos, poderia se esperar que o *market share* fosse de até 50% entre as tecnologias. Porém, devido aos riscos relacionados à segurança do natalizumabe (risco associados ao desenvolvimento de LEMP – indivíduos com mais de 2 anos de tratamento, anti-JCV positivo e uso prévio de imunossupressor), é provável que após dois anos de tratamento os pacientes troquem de medicamento, podendo usar tanto o ocrelizumabe, quanto qualquer outro medicamento disponível nas outras linhas. Assim, é possível que a estimativa não retrate a realidade, podendo, inclusive, superestimar a população elegível ao ocrelizumabe.

TABELA 3. NÚMERO DE PACIENTES ELEGÍVEIS AO TRATAMENTO EM CADA CENÁRIO PROPOSTO.

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Cenário base | | | | | |
| Ocrelizumabe | - | - | - | - | - |
| Natalizumabe | 2.888 | 3.039 | 3.181 | 3.317 | 3.446 |
| Cenário alternativo | | | | | |
| Ocrelizumabe | 1.453 | 1.609 | 1.802 | 1.973 | 2.124 |
| Natalizumabe | 1.435 | 1.435 | 1.379 | 1.344 | 1.322 |

Com relação aos custos, foram considerados os custos médicos diretos decorrentes do tratamento com natalizumabe e ocrelizumabe (Quadro 22).

QUADRO 22. CUSTOS MÉDICOS DIRETOS ASSOCIADOS À INCORPORAÇÃO DO OCRELIZUMABE.

| | Ocrelizumabe | | Natalizumabe |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Primeiro ano | Anos subsequentes | |
| Custos com TMD | R\$ 22.568,16 | R\$ 22.568,16 | R\$ 22.568,16 |
| Impostos | R\$ 8.666,53 | R\$ 8.666,53 | R\$ 0,00 |
| Custos com pré-medicação | R\$ 37,96 | R\$ 25,30 | R\$ 0,00 |
| Custos com administração | R\$ 102,00 | R\$ 68,00 | R\$ 408,00 |
| Custos com monitoramento | R\$ 131,30 | R\$ 20,00 | R\$ 522,50 |
| Custos com eventos adversos | R\$ 18,93 | R\$ 18,93 | R\$ 43,37 |
| Custos com tratamento de surtos | R\$ 492,75 | R\$ 492,75 | R\$ 492,75 |
| TOTAL (sem impostos) | R\$ 23.351,09 | R\$ 23.193,14 | R\$ 24.034,78 |
| TOTAL (com impostos) | R\$ 32.017,62 | R\$ 31.859,67 | R\$ 24.034,78 |

Para o cálculo dos gastos com tratamento de surtos relacionados à EMRR, o demandante considerou que 100% dos pacientes em tratamento (tanto com natalizumabe quanto com ocrelizumabe) apresentariam um surto por ano (R\$ 492,75 por paciente/ano), acarretando um custo total acumulado de R\$ 7,82 milhões em cinco anos em qualquer um dos cenários propostos. No entanto, estudos demonstram que os pacientes em tratamento com natalizumabe e ocrelizumabe apresentam uma taxa de surto anual de 23% (POLMAN et al, 2006) e 16% (HAUSER et al, 2017), respectivamente. Dessa forma, aplicando as devidas taxas ao cálculo dos gastos, obtém-se um custo total acumulado em cinco anos de R\$1.798.678,51 no cenário base e de R\$1.490.212,08 no cenário alternativo para o tratamento dos surtos.

Adicionalmente, conforme já exposto na seção 8 deste relatório, item “Custo da administração”, considera-se que existe grande incerteza em relação aos custos decorrentes da administração dos medicamentos. Por esse motivo, optamos por explorar um cenário sem incluir este parâmetro. A análise exploratória demonstrou uma redução de custos de R\$ 12,5 milhões no cenário base e R\$ 9,84 milhões em cinco anos no cenário alternativo sem incidência de impostos.

Assim, considerando todos os parâmetros propostos pelo demandante, o resultado da análise de IO está apresentado no Quadro 23. Além dos dois cenários de utilização dos medicamentos propostos, o demandante apresentou um cenário com e outro sem incidência de impostos para o ocrelizumabe, sob a justificativa de que o natalizumabe tem isenção tributária.

Para o cenário sem incidência de impostos, estima-se que os gastos após a incorporação do ocrelizumabe sejam de R\$ 68,4 milhões no primeiro ano e 374,6 milhões acumulados em cinco anos, assumindo a adoção gradativa da tecnologia (Quadro 23). Isso representa uma “economia” de até R\$ 7,2 milhões em comparação aos custos decorrentes do uso de natalizumabe exclusivamente.

Já no cenário com incidência de impostos para o ocrelizumabe, os gastos após a incorporação variam de R\$ 78.735.841,46 no primeiro ano a R\$ 449,6 milhões acumulados em cinco anos, considerando a difusão no mercado. Em comparação com o cenário base, que assume uso exclusivo do natalizumabe, estima-se um custo incremental em decorrência da incorporação do ocrelizumabe de R\$ 68,2 milhões acumulados em cinco anos.

QUADRO 23. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO APRESENTADA PELO DEMANDANTE, EM CINCO ANOS, NOS TRÊS CENÁRIOS PROPOSTOS, CONSIDERANDO TODOS OS PRESSUPOSTOS DESCRITOS ANTERIORMENTE.

| Impacto orçamentário | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total acumulado |
|---|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Cenário SEM incidência de impostos para o ocrelizumabe | | | | | | |
| Cenário base (só natalizumabe) | R\$ 69.411.388,26 | R\$ 73.042.384,09 | R\$ 76.465.941,65 | R\$ 79.715.309,19 | R\$ 82.816.331,09 | R\$ 381.451.354,29 |
| Cenário alternativo | R\$ 68.430.300,54 | R\$ 71.715.674,09 | R\$ 74.979.796,83 | R\$ 78.081.769,53 | R\$ 81.052.545,23 | R\$ 374.260.086,22 |
| Custo incremental | - R\$ 981.087,72 | - R\$ 1.326.710,00 | - R\$ 1.486.144,82 | - R\$ 1.633.539,66 | - R\$ 1.763.785,86 | - R\$ 7.191.268,07 |
| Cenário COM incidência de impostos para o ocrelizumabe | | | | | | |
| Cenário base (natalizumabe) | R\$ 69.411.388,26 | R\$ 73.042.384,09 | R\$ 76.465.941,65 | R\$ 79.715.309,19 | R\$ 82.816.331,09 | R\$ 381.451.354,29 |
| Cenário alternativo | R\$ 78.735.841,46 | R\$ 85.660.120,86 | R\$ 90.596.883,89 | R\$ 95.180.833,22 | R\$ 99.460.254,95 | R\$ 449.633.934,38 |
| Custo incremental | R\$ 9.324.453,20 | R\$ 12.617.736,77 | R\$ 14.130.942,24 | R\$ 15.465.524,03 | R\$ 16.643.923,86 | R\$ 68.182.580,09 |

Considerando as possíveis incertezas imputadas no modelo apresentado, principalmente em função dos custos médicos diretos relacionados à administração dos medicamentos e da alta incidência de surtos proposta pelo demandante, apresentamos outro cenário de estimativa do IO. Nessa análise, o custo das administrações não foi considerado e foi aplicada a taxa de surto anual ajustada para cada medicamento. O gasto estimado sob esses parâmetros, no cenário com isenção de impostos, é de R\$ 66,6 milhões (cenário alternativo) no primeiro ano. Quando se avalia o custo total acumulado em cinco anos, prevê-se um gasto de até R\$ 364,4 milhões em decorrência da incorporação de ocrelizumabe. Esse resultado representa uma eventual redução de despesas na ordem de R\$ 4,5 milhões em cinco anos, quando comparado ao cenário utilizando apenas o natalizumabe (Quadro 24). A estimativa de gastos para o primeiro ano após a incorporação de ocrelizumabe, no cenário com incidência de impostos, é de R\$ 77,9 milhões, atingindo um valor acumulado em cinco anos de R\$ 443,7 milhões (Quadro 24). Como esperado, ao contrário do resultado encontrado para o cenário sem impostos, a incidência de impostos sobre o ocrelizumabe estima um custo incremental de R\$ 68,3 milhões acumulados em cinco anos, em comparação ao cenário utilizando apenas o natalizumabe.

QUADRO 24. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REESTRUTURADA, SEM INCIDÊNCIA DOS CUSTOS RELACIONADOS À ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS E COM IMPUTAÇÃO DAS TAXAS DE SURTO AJUSTADAS.

| Impacto orçamentário | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total acumulado |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Cenários SEM incidência de impostos para o ocrelizumabe | | | | | | |
| Cenário base (natalizumabe) | R\$ 67.137.360,78 | R\$ 70.649.399,41 | R\$ 73.960.795,78 | R\$ 77.103.708,87 | R\$ 80.103.136,36 | R\$ 368.954.401,19 |
| Cenário alternativo | R\$ 66.545.886,32 | R\$ 69.808.334,97 | R\$ 73.018.613,47 | R\$ 76.067.121,51 | R\$ 78.983.114,43 | R\$ 364.423.070,70 |
| Custo incremental | - R\$ 591.474,46 | - R\$ 841.064,43 | - R\$ 942.182,31 | - R\$ 1.036.587,36 | - R\$ 1.120.021,93 | - R\$ 4.531.330,50 |
| Cenários COM incidência de impostos para o ocrelizumabe | | | | | | |
| Cenário base (natalizumabe) | R\$ 67.137.360,78 | R\$ 70.649.399,41 | R\$ 73.960.795,78 | R\$ 77.103.708,87 | R\$ 80.103.136,36 | R\$ 368.954.401,19 |
| Cenário alternativo | R\$ 77.995.510,61 | R\$ 84.451.561,61 | R\$ 89.327.622,67 | R\$ 93.854.378,65 | R\$ 98.079.638,70 | R\$ 443.708.712,23 |
| Custo incremental | R\$ 10.858.149,83 | R\$ 13.802.162,20 | R\$ 15.366.826,89 | R\$ 16.750.669,78 | R\$ 17.976.502,34 | R\$ 74.754.311,04 |

Por último, é apresentada uma análise exploratória, levando em consideração apenas os custos diretos relacionados à aquisição dos medicamentos. Considerando que o ocrelizumabe dividirá o mercado diretamente com o natalizumabe, já disponível no SUS há sete anos, espera-se que o cenário alternativo represente uma estimativa mais próxima da realidade, uma vez que prevê a difusão gradativa do ocrelizumabe no mercado brasileiro. Estima-se, nesse cenário, um gasto que varia de R\$ 77,6 milhões no primeiro ano a R\$ 96,2 milhões no quinto ano após a incorporação da nova tecnologia, com um total acumulado em cinco anos de R\$ 435,7 milhões (com incidência de impostos). Esse valor representa um custo incremental de R\$ 77,5 milhões em relação ao custo de aquisição do natalizumabe exclusivamente. É importante ressaltar que essa comparação só faz sentido no cenário com incidência de impostos sobre o ocrelizumabe, já que sem a incidência de impostos o custo de aquisição dos dois medicamentos seria o mesmo, considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação do ocrelizumabe (Quadro 25).

QUADRO 25. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DECORRENTE EXCLUSIVAMENTE DO CUSTO DE AQUISIÇÃO DOS MEDICAMENTOS, COM INCIDÊNCIA DE IMPOSTOS SOBRE O OCRELIZUMABE.

| Impacto orçamentário | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total acumulado |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Cenário base - só natalizumabe | | | | | | |
| Natalizumabe | R\$ 65.175.864,29 | R\$ 68.585.294,61 | R\$ 71.799.944,66 | R\$ 74.851.033,87 | R\$ 77.762.829,58 | R\$ 358.174.967,01 |
| TOTAL | R\$ 65.175.864,29 | R\$ 68.585.294,61 | R\$ 71.799.944,66 | R\$ 74.851.033,87 | R\$ 77.762.829,58 | R\$ 358.174.967,01 |
| Cenário alternativo – Market-share | | | | | | |
| Natalizumabe | R\$ 32.790.554,69 | R\$ 32.273.125,17 | R\$ 31.132.120,34 | R\$ 30.324.054,19 | R\$ 29.828.057,74 | R\$ 156.347.912,13 |
| Ocrelizumabe | R\$ 44.821.780,15 | R\$ 50.256.616,21 | R\$ 56.284.911,38 | R\$ 61.626.043,37 | R\$ 66.342.481,56 | R\$ 279.331.832,67 |
| TOTAL | R\$ 77.612.334,84 | R\$ 82.529.741,38 | R\$ 87.417.031,72 | R\$ 91.950.097,56 | R\$ 96.170.539,30 | R\$ 435.679.744,80 |
| Custo incremental | R\$ 12.436.470,55 | R\$ 13.944.446,77 | R\$ 15.617.087,06 | R\$ 17.099.063,69 | R\$ 18.407.709,72 | R\$ 77.504.777,79 |

7.2.1. Conclusão da análise de impacto orçamentário

Acredita-se, dentre os cenários propostos, que o cenário alternativo seja o que mais se aproxima da realidade e, portanto, melhor estime o impacto financeiro da incorporação do ocrelizumabe no SUS. Nesse cenário, considerando todos os custos médicos diretos, os gastos decorrentes da incorporação podem variar de R\$ 374.260.086,22 (sem impostos) a R\$ 449.633.934,38 (com impostos) acumulados em cinco anos. O valor recalculado, com o objetivo de reduzir as incertezas do modelo, estima que os gastos após a incorporação do ocrelizumabe variem entre R\$ 364.423.070,70 (sem impostos) e R\$ 443.708.712,23 (com impostos) em cinco anos. Por último, considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos, projeta-se que em cinco anos a incorporação de ocrelizumabe tenha um gasto estimado de R\$ 435.679.744,80 (com impostos), o que representaria um impacto orçamentário de R\$ 77,5 milhões para o sistema de saúde.

8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O CADTH, do Canadá, recomendou o reembolso do ocrelizumabe para pacientes adultos com EMRR com atividade da doença definida por características clínicas e de imagem, sob algumas condições. Essas incluem pacientes sob cuidados

médicos de um especialista com experiência em EM e redução do preço do medicamento de pelo menos 50% (CADTH, 2017).

O NICE, do Reino Unido, recomendou o ocrelizumabe para o tratamento da EMRR em adultos com doença ativa definida por características clínicas e de imagem, desde que o alentuzumabe esteja contraindicado e se o fabricante prover o medicamento conforme acordo comercial (NICE, 2018).

O PBAC, da Austrália, recomendou a listagem do ocrelizumabe para o tratamento da EMRR por meio de uma análise de custo-minimização com o medicamento fingolimode, a qual considerou uma eficácia comparativa não inferior. Também foi recomendado que o mesmo deveria estar disponível apenas através do programa de medicamentos altamente especializados (do inglês: *Highly Specialized Drugs Program*) (PBAC, 2017).

O SMC, da Escócia, aceitou o ocrelizumabe para uso restrito de pacientes com EMRR com a doença ativa. Ainda, o aceite foi limitado a pacientes que não podem fazer uso do outro medicamento recomendado, o alentuzumabe (SMC, 2018).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contraindicação ao natalizumabe. Utilizaram-se os termos “*multiple sclerosis, relapsing-remitting*”, “*relapsing-remitting multiple sclerosis*”, “*remitting relapsing multiple sclerosis*”, “*multiple sclerosis*”, “*relapsing-remitting*” e “*sclerosis*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram os medicamentos contemplados no PCDT da Esclerose Múltipla.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **seis** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contraindicação ao natalizumabe (Quadro 26).

QUADRO 26. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE-RECURRENTE (EMRR) EM ALTERNATIVA OU CONTRAINDICAÇÃO AO NATALIZUMABE.

| Nome do Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de eficácia | Aprovação para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente |
|-------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|--|
| Evobrutinibe | Inibidor da BTK | Oral | Fase 3ª | <u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro |

| | | | | |
|-----------------------|-------------------------|-------------|---------------------|--|
| Fumarato de diroximel | Não está claro | Oral | Fase 3 ^b | Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2019) |
| Ofatumumabe | Inibidor de CD-20 | Subcutânea | Fase 3 ^a | Anvisa, EMA e FDA Sem registro |
| Ozanimode | Agonista de S1P1 e S1P5 | Oral | Fase 3 ^c | Anvisa, EMA e FDA Sem registro |
| Siponimode | Agonista de S1P1 e S1P5 | Oral | Fase 3 ^a | Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2019) |
| Ublituximabe | Inibidor de CD-20 | Intravenosa | Fase 3 ^b | Anvisa, EMA e FDA Sem registro |

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 17/6/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CD-20 – proteína encontrada na superfície dos linfócitos B; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; BTK - tirosina quinase de Bruton; S1P1 – esfingosina-1-fosfato tipo 1; S1P5 – esfingosina-1-fosfato tipo 5.

^a Recrutando; ^b Ativo, não recrutando; ^c Concluído.

É importante informar que a patente do medicamento natalizumabe foi concedida pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 10/12/2019 e estará vigente até o dia 10/12/2029 (PI0814252-1).

10. IMPLEMENTAÇÃO

A administração do ocrelizumabe deve ser realizada sob rigorosa supervisão de um profissional de saúde experiente, com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves, como reações infusionais que podem comprometer a vida do paciente.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EM é uma doença autoimune, crônica e debilitante que causa desmielinização, inflamação e gliose, afetando principalmente pessoas jovens, entre 30 e 50 anos. Por esse motivo, pode resultar em graves consequências para os domínios físico e cognitivo dos pacientes acometidos. Atualmente, no Brasil, há diversos MMD incorporados no SUS para o tratamento da EM. O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, que atua na depleção de células B CD-20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. É um medicamento que necessita de acompanhamento ativo de profissionais de saúde durante e após a infusão, por apresentar diversos riscos relacionados à sua administração. Além disso, apresenta risco de infecções, herpes e leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Na análise das evidências, foram identificadas cinco RS com meta-análise em rede avaliando a eficácia e segurança do ocrelizumabe no tratamento da EMRR, e nenhuma comparação direta entre o natalizumabe e o ocrelizumabe foi encontrada. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na taxa anualizada de surtos e na incidência de EA graves entre ocrelizumabe e natalizumabe, demonstrando não haver superioridade entre eles. Com relação à

segurança, os resultados encontrados para o desfecho de descontinuação devido a EA não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos.

O demandante realizou uma análise de custo-minimização, considerando a equivalência de eficácia entre o natalizumabe e o ocrelizumabe, com horizonte temporal de 12 meses, no entanto, também apresentou o custo dos anos subsequentes. O cálculo do custo total de tratamento apresentado pelo demandante (medicamento e custos médicos diretos) foi de R\$ 23.351,09 para o ocrelizumabe no primeiro ano, e de R\$ 23.193,14 nos anos subsequentes. Já para o natalizumabe, o tratamento anual apresentou um custo de R\$ 24.034,78. Quando o custo com a administração foi desconsiderado e o custo com surtos relacionados à EM foram recalculados, o custo do ocrelizumabe passou para R\$ 22.835,18 no primeiro ano e R\$ 22.711,23 nos anos subsequentes, e natalizumabe para R\$ 23.247,36. Na análise de sensibilidade determinística, considerando um cenário com a incidência de impostos (ICMS, PIS/COFINS) sobre o ocrelizumabe, o custo incremental em relação ao natalizumabe calculado pelo demandante foi de R\$ 7.982,84 no primeiro ano e R\$ 7.824,89 nos anos seguintes. Desconsiderando o custo da administração e recalculando o manejo de surto, a diferença passou para R\$ 8.254,35 no primeiro ano e R\$ 8.130,40 nos anos subsequentes.

Quanto ao IO, o demandante apresentou diferentes cenários, sendo o cenário que descreve a adoção gradual do ocrelizumabe no SUS ao longo de cinco anos o que provavelmente mais se aproxima da realidade. Nesse cenário, considerando todos os custos médicos diretos, os custos podem variar de R\$ 374.260.086,22 (sem impostos) a R\$ 449.633.934,38 (com impostos) acumulados em cinco anos. O valor recalculado, com o objetivo de reduzir as incertezas do modelo, estima que os custos variem entre R\$ 364.423.070,70 (sem impostos) e R\$ 443.708.712,23 (com impostos) em cinco anos. Por último, considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos, projeta-se que em cinco anos a incorporação de ocrelizumabe tenha um custo de R\$ 435.679.744,80 (com impostos), o que representa um impacto orçamentário de R\$ 77,5 milhões para o sistema de saúde.

Todas as agências avaliadas recomendaram o ocrelizumabe para o tratamento exclusivo da EMRR, com doença ativa definida por características clínicas e de imagem. Foram relatadas, ainda, condições para a recomendação relacionadas à redução do preço, inclusão em programas especiais de fornecimento de medicamentos e contraindicação a outros tratamentos.

Dessa forma, de acordo com as evidências apresentadas, entende-se que há equivalência entre o natalizumabe e ocrelizumabe em termos de eficácia. Assumindo a proposta do demandante de equivalência de preço entre as duas tecnologias, que incorre na isenção de impostos sobre o ocrelizumabe, a incorporação do novo medicamento pode ser uma alternativa ao natalizumabe para pacientes intolerantes, sem resposta ou com contraindicação às tecnologias atualmente disponíveis no SUS. Cabe ressaltar, entretanto, que a segurança do ocrelizumabe, uma das supostas vantagens do medicamento em relação ao natalizumabe, ainda não está elucidada em longo prazo.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 88ª reunião ordinária, no dia 09 de julho de 2020, recomendou a não incorporação no SUS de ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contraindicação ao natalizumabe. A decisão se deve ao fato de os medicamentos apresentarem equivalência terapêutica e preços diferentes. Apesar de ter sido feita proposta, por parte da empresa, de doação de doses do medicamento que poderia equiparar os gastos do SUS com a compra dos mesmos, a operacionalização da proposta, tendo em vista o arcabouço legal e logístico do SUS, é inviável. Dessa forma, com os preços propostos, o medicamento não apresenta relação de custo-efetividade que justifique sua incorporação ao rol de medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da EMRR.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 36 foi realizada entre os dias 04/08/2020 e 24/08/2020. Foram recebidas 5.601 contribuições, sendo 190 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5.411 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 190 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 40 não foram analisadas por tratarem-se de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente do analisado ou por não conter informação (em branco).

13.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (92%), predominando profissionais de saúde (70%) e familiares, amigos ou cuidadores (21%) (Tabela 4).

TABELA 4. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 36 DE ACORDO COM A ORIGEM.

| Característica | Número absoluto (%) |
|---|---------------------|
| Pessoa física | 174 (92) |
| Paciente | 10 (6) |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 36 (21) |
| Profissional de saúde | 121 (70) |
| Interessado no tema | 7 (4) |
| Pessoa jurídica | 16 (8) |
| Empresa | 1 (6) |
| Empresa fabricante da tecnologia avaliada | 1 (6) |
| Instituição de ensino | 5 (31) |
| Sociedade médica | 3 (19) |
| Outra | 2 (13) |

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (56%), faixa etária de 40 a 59 anos (47%) e da região Sudeste (54%) (Tabela 5).

TABELA 5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 36 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

| Característica | Número absoluto (%) |
|---------------------|---------------------|
| Sexo | |
| Feminino | 97 (56) |
| Masculino | 77 (44) |
| Cor ou Etnia | |
| Amarelo | 2 (1) |
| Branco | 118 (68) |
| Indígena | 0 (0) |
| Pardo | 48 (28) |
| Preto | 6 (3) |
| Faixa etária | |
| Menor de 18 anos | 1 (1) |



| | |
|----------------------------|----------|
| 18 a 24 anos | 6 (3) |
| 25 a 39 anos | 65 (37) |
| 40 a 59 anos | 81 (47) |
| 60 anos ou mais | 21 (12) |
| Regiões brasileiras | |
| Norte | 30 (16) |
| Nordeste | 32 (17) |
| Sul | 15 (8) |
| Sudeste | 102 (54) |
| Centro-oeste | 11 (6) |

13.1.2 Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 94 alusivas às evidências clínicas sobre ocrelizumabe para o tratamento da EMRR. Dessas, 89 contribuições foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, três neutras e duas a favor.

Quanto às evidências científicas, foram recebidas 217 citações de artigos e referências. Dessas, sete eram relacionadas ao estudo pivotal OPERA, não incluído na análise crítica por conta do comparador utilizado, cinco ao estudo de extensão *open-label* do OPERA, nove relacionados à EMPP e oito de estudos já incluídos na revisão sistemática realizada. Após remoção de duplicatas, permaneceram 122.

Os assuntos mais abordados eram sobre a segurança do ocrelizumabe em relação ao natalizumabe, a soroconversão do JCV, risco de LEMP, quando há a necessidade de troca do natalizumabe, impacto na vida do paciente, sua efetividade e alternativa para pacientes com alta atividade. Foram consideradas citações de artigos completos/resumos de congresso ou referências que corroboravam os comentários feitos nas contribuições. Entretanto, é importante ressaltar que **nenhum desses estudos correspondeu à pergunta PICO estruturada na demanda.**

Alternativa ao Natalizumabe

Alguns comentários das contribuições falavam acerca da ausência de alternativa de medicamentos de alta eficácia além do natalizumabe no PCDT atual, conforme o exemplo a seguir:

“O ocrelizumabe entraria como única alternativa de tratamento de alta eficácia além do natalizumabe.”

Foram citados os protocolos de tratamento farmacológico para EM do ECTRIMS (MONTALBAN et al, 2018) e da *Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (MARQUES et al, 2018), os quais colocam o ocrelizumabe como uma alternativa para o tratamento de pacientes com a doença ativa.

Alternativa para troca do Natalizumabe

Diversos comentários abordavam a necessidade de alternativas para pacientes sem resposta ou contra-indicação para a continuação do tratamento com o natalizumabe, como por exemplo:

“(..) A opção atual de trocar por fingolimode leva a queda da eficácia e já foi demonstrado na série sueca, país em que terapias anti-CD20 são o tratamento mais prescrito para esclerose múltipla, que a troca de natalizumabe por terapia anti-CD20 é superior a troca por fingolimode tanto em termos de tolerância quanto de eficácia.”

Alguns artigos/resumos avaliando ou relatando a troca do natalizumabe por fingolimode foram citados, a fim de sustentar a argumentação dos contribuintes de que essa troca poderia implicar em risco de reativação da doença no período de *wash-out* (COHEN et al, 2014; GUGER et al, 2019). Também foram citados relatos sobre a troca de natalizumabe para o ocrelizumabe, sugerindo que ocrelizumabe pode ser considerado uma escolha com baixo risco de reativação da doença em pacientes previamente tratados com natalizumabe (MANCINELLI et al, 2020; LEVIN et al, 2020; SMOOT et al, 2019; ELLWARDT et al, 2020), além de um estudo no mesmo sentido sobre a troca de natalizumabe para MMCD de alta eficácia vs. moderada (HERSH et al., 2020).

Soroconversão vírus JC

Outro assunto discutido nas contribuições foi a maior possibilidade de soroconversão do anti-JCV em pacientes em uso de natalizumabe, em comparação ao ocrelizumabe, argumento que foi sustentado por alguns trabalhos anexados no formulário técnico-científico (FRAGOSO et al, 2019; REMPE et al, 2020). Entretanto, nenhuma comparação (direta ou indireta) entre natalizumabe e ocrelizumabe foi identificada. O comentário a seguir exemplifica esse tópico:

“Natalizumabe está associado a maior risco de LEMP em pacientes JC positivos, e isso inclui tanto os pacientes que já eram positivos quanto os que eram negativos e positivaram com o uso da medicação. Trata-se de risco maior que em todas as outras medicações para tratamento de EM até o momento, seguindo evidência científica.”

Segurança

A segurança foi um dos aspectos mais citados nas contribuições, seja sobre a segurança do ocrelizumabe a longo prazo, seja sobre o risco de LEMP. Foram relatados trabalhos avaliando a segurança do natalizumabe e do ocrelizumabe (NG et al, 2020; HAUSER et al, 2020; OSHIMA et al, 2019; OLIVEIRA et al, 2015), e os resultados foram consistentes com os já apresentados neste relatório. Contribuições nesse sentido podem ser exemplificadas:

“Outro aspecto que deve ser levado em consideração, é que apesar de não existirem estudos de comparação direta, diversos estudos que realizaram comparação indireta dos medicamentos alvo, demonstram equivalência com relação a perfil de eficácia e segurança, com vantagem do Ocrelizumabe no que tange a questão da leucoencefalopatia multifocal progressiva.”

“(...)Por fim, um acompanhamento de maior longo prazo de pacientes com ocrelizumabe mostra que os efeitos adversos são os mesmos encontrados nos estudos iniciais, ou seja, especialmente

infusionais e, principalmente, na primeira aplicação, havendo pouquíssimos casos de LEMP descritos e, praticamente, todos decorrentes do uso prévio de natalizumabe.”

Início do tratamento com drogas de alta eficácia

Algumas contribuições também mencionaram o uso de drogas de alta eficácia, como o comentário a seguir:

“a maioria dos consensos internacionais sugerem que o tratamento com drogas de maior eficácia quando do diagnóstico é mais eficaz para prevenir um maior acúmulo de incapacidades a longo prazo”

Um estudo foi anexado para sustentar a argumentação, avaliando o desempenho de medicamentos de alta eficácia (rituximabe, ocrelizumabe, mitoxantrona, alentuzumabe e natalizumabe) em desfechos clínicos (HE et al., 2020), entretanto os resultados corroboram a equivalência terapêutica entre natalizumabe e ocrelizumabe. Quanto ao eventual benefício do início precoce dos medicamentos de alta eficácia, não foi possível inferir se a antecipação do uso é realmente superior em relação aos de moderada e baixa eficácia, uma vez que esses medicamentos não foram avaliados.

Impacto na vida dos pacientes

Além dos assuntos abordados anteriormente, discutiu-se muito sobre impacto da EM e do seu tratamento da vida dos pacientes, com a sustentação de um estudo (NEUBERGER et al, 2020).

“... em esclerose múltipla, ter uma alternativa mais segura que a outra, e que possa reduzir a atividade de doença na mesma medida, além de prevenir incapacidades, tendo-se o benefício, como no ocrelizumabe, de menor impacto no monitoramento e também em perdas de dias de trabalho, como acontece, invariavelmente, com o Natalizumabe, devido à posologia deste, leva a concluir que sim, um medicamento com eficácia parecida merece ser incorporado, visando redução dos custos com monitoramento, e redução do impacto do monitoramento e da posologia da medicação no dia-a-dia dos pacientes. Tenho pacientes que não conseguem emprego pois falam que precisam de uma folga por mês para a infusão do medicamento, e não conseguem...”

13.1.3 Avaliação Econômica

Houve 63 contribuições que versaram sobre a análise da avaliação econômica, 59 contrárias à recomendação inicial da Conitec, 2 neutras e 2 favoráveis. Essas contribuições basearam-se nos seguintes fundamentos:

Custos indiretos

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltaram e anexaram estudos em relação a existência de custos significativos na perspectiva social associados à incapacidade gerada pela evolução da esclerose múltipla, como por exemplo custos com previdência, absenteísmo no trabalho, perda de produtividade, gastos com cuidador, gastos de transporte e logística (DA SILVA et al, 2016; ESTRUTTI et al, 2018; CORTESI et al, 2019; KOBELT et al, 2019; KARAMPAMPA et al, 2020; MAGUIRE et al, 2020; NESS et al, 2020). Apesar de extremamente relevantes no contexto

de doenças degenerativas crônicas, tais custos não foram considerados no modelo apresentado devido à adoção da perspectiva do SUS (BRASIL, 2014a). Contudo, ressaltou-se a necessidade de considerá-los na presente discussão, dada sua relevância na vida dos pacientes, familiares e cuidadores. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“Além dos custos diretos da medicação e da estrutura diretamente envolvida no seu uso, os custos indiretos também devem ser avaliados (Artigo 1), incluindo absenteísmo no trabalho, aposentadoria precoce por incapacidade (Artigo 2), número de internações (Artigo 3) e custos com reabilitação, além de necessidade de cuidador, já que a EM é uma doença crônica que se não tratada adequadamente, apresenta risco potencial de incapacidade precoce...”

Custo do tratamento

Algumas contribuições basearam-se na proposta do demandante de paridade de custos entre o ocrelizumabe e o natalizumabe. Contudo, os dados apresentados até o momento indicam que a paridade só ocorreria em um cenário de redução de impostos. Além disso, foram ressaltados os custos com administração entre as duas tecnologias avaliadas. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“Seria uma SUBSTITUIÇÃO de terapia, ou seja, o paciente que já faz uso de Natalizumabe, iria mudar para o Ocrelizumabe, com equivalência econômica. Lembrar que o Natalizumabe é MENSAL e o Ocrelizumabe é SEMESTRAL, devendo isso ser considerando no valor do tratamento ANUAL.”

“Valor pareável ao das infusões de Tysabry, saliento também uma maior economia, uma vez que o paciente recebe menos infusões durante sua terapia se comparada ao Natalizumabe.”

Custo decorrente de episódios de LEMP

Algumas contribuições ressaltaram a necessidade de se considerar na avaliação econômica os custos associados aos episódios de LEMP, como com internações ou monitoramento, que teriam potencial de serem reduzidos com o uso de ocrelizumabe. Tal argumento pode ser exemplificado pela seguinte contribuição:

“Temos uma incidência alta de pacientes com índices elevados de JC positivo que contraindica o uso de Natalizumabe, e o Ocrelizumabe é uma excelente droga pra termos no Arsenal terapêutico do PCDT para tratar esses pacientes. Isso significa menor custo de internação - menos surtos menor gasto com imagens de Ressonância que tem que ser computado nessa avaliação. Paciente em uso de Natalizumabe e índice elevado de JC, é obrigatório a avaliação clínica e radiológica trimestral deste paciente, este custo é elevado. Sendo que muitos serviços não conseguem seguir tal recomendação e elevam o risco do paciente contrair LEMP.”

Judicialização

Ainda, algumas das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltaram que a não incorporação do ocrelizumabe pode provocar um aumento com os gastos em judicialização na área da saúde, para ter acesso ao ocrelizumabe. Tal argumento pode ser exemplificado pela seguinte contribuição:

“A presente decisão da CONITEC indeferindo a demanda de incorporação do ocrelizumabe para tratamento da EMRR, traz em si o conseqüente aumento da judicialização da saúde para atender a real necessidade de nossos pacientes ”

13.1.4 Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 45 contribuições a respeito da análise de impacto orçamentário, todas contrárias à recomendação inicial da Conitec. Destas, somente foram analisadas 41 contribuições por apresentarem argumentação técnico-científica.

Cerca de um terço das contribuições a respeito do impacto orçamentário abordava a possibilidade de paridade de preço entre ocrelizumabe e natalizumabe, se confirmada a hipótese de isenção de impostos sobre o primeiro. Adicionalmente, foram abordados aspectos relacionados aos custos indiretos do tratamento, custos de administração e monitoramento, e população atualmente não atendida pelos medicamentos disponíveis no SUS. Os tópicos mais abordados serão descritos com mais detalhes a seguir.

Custos semelhantes

Parte das contribuições sobre a análise de impacto orçamentário defendia a inexistência de impacto financeiro para o sistema, já que haveria paridade de custo se considerado o preço do ocrelizumabe proposto no relatório do demandante. Entretanto, conforme mencionado anteriormente, **os dados apresentados até o momento indicam que a paridade só ocorreria em um cenário de redução de impostos**, porém muitos contribuintes consideram já existir a paridade de preços e a isenção tributária.

“Se incorporar não irá onerar SUS pois a Roche equiparou preço da medicação conforme foi apresentado na reunião a Conitec!”

“Ao comparar o Natalizumabe e o Ocrelizumabe, o custo da droga ao ano será o mesmo; segundo o laboratório divulgou para os médicos.”

“Ademais, fica claro na proposta encaminhada que o custo do ocrelizumabe foi erroneamente avaliado, uma vez que foi oferecida uma proposta em que haverá o fornecimento pela fabricante de dois frascos de ocrelizumabe para cada dois frascos comprados pelo governo federal. Isso torna o custo do ocrelizumabe exatamente igual ao do natalizumabe e, provavelmente, um dos mais, ou mesmo, o mais barato do mundo.”

“Na forma colocada pelo proponente, a medicação se equipara em custo ao natalizumabe, não havendo portanto impacto orçamentário relevante (...).”

Inclusive, em mais de uma contribuição, foi anexado um artigo de avaliação econômica que identificou redução no impacto orçamentário no cenário de utilização do ocrelizumabe. Porém, nesse estudo italiano os autores esclarecem que “o custo dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) foi estimado como custo anual do tratamento, com base no preço de fábrica. O custo final dos MMCD foi estimado incluindo os descontos estatutários e ocultos”. Ou seja, assim como no presente relatório, a redução no impacto financeiro ocorreu apenas mediante a incidência de descontos, os quais não foram elucidados no estudo (CORTESE et al, 2019).

Custos indiretos

Assim como na avaliação econômica, a existência de custos indiretos que poderiam alterar o impacto orçamentário calculado foi argumentada em algumas contribuições. Com relação aos custos sociais, foram anexados estudos que evidenciaram o potencial de incapacidade da EM e a taxa de desemprego e absenteísmo dos indivíduos portadores da doença (DA SILVA 2016; ESTRUTTI 2019; NEUBERGER 2020). Conforme mencionado anteriormente, muito embora seja relevante a discussão desses tópicos, ao adotar a perspectiva do SUS esses custos não são considerados, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b). Um exemplo de contribuição sobre esse assunto foi:

“Como integrante de centro de atendimento de pacientes de Esclerose Múltipla, da santa casa de belo horizonte e consultora científica de uma ONG especializada no assunto, a AMIGOS MÚLTIPLOS, fico extremamente incomodada em ver análises econômicas e de impacto orçamentário que não contemplam custos sociais e de impacto em qualidade de vida e de custos com previdência em pacientes de Esclerose Múltipla. Portanto, como estes custos não são avaliados, fica impossível defender uma medicação sob a outra, entendendo que a câmara técnica da conitec se propõe a avaliar apenas o que lhe compete em termos orçamentários, sem avaliar custos inclusive não mensuráveis, como o custo social da doença mal controlada.”

Também argumentaram a possibilidade de redução de custos médicos diretos, decorrente do esquema posológico do ocrelizumabe, que possui menos administrações, além da redução de custos com o tratamento de surtos e hospitalização. Ressalta-se, entretanto, que esses custos foram considerados na análise de impacto orçamentário, e os resultados estão apresentados no Quadro 23 do presente relatório.

“Ressalto que devemos levar em conta não somente os valores absolutos de custo dos medicamentos, mas também os custos indiretos, tais como necessidade de infusões, hospitalizações por surtos, custo relativos a reabilitação, possíveis sequelas, dentre outros.”

“O Ocrevus não apresentará um impacto orçamentário pois haverá menos monitorização dos pacientes. Como Ocrevus reduz os surtos e com maior segurança, os custos serão

reduzidos devido a diminuição das internações, uso de medicamentos pra o controle dos surtos. Ele também possibilitará menos gastos com as infusões por ser somente 2 por ano.”

Demanda não atendida

Algumas contribuições também abordaram o fato de a população elegível ser, na realidade, menor do que a calculada, uma vez que os pacientes que se beneficiaram do tratamento seriam aqueles falhados ou com contraindicação ao natalizumabe. Os argumentos relatam que, atualmente, esses pacientes representam uma demanda não atendida no SUS. Muito embora essa possa ser uma realidade, a demanda proposta pelo fabricante não foi direcionada a essa população específica e, por isso, a população elegível foi considerada segundo a demanda de incorporação.

“Reforço que o impacto será pequeno na proposta de incorporação para uso na contra-indicação ao natalizumabe pois a quantidade de pacientes compõe um número pequeno considerando que na nossa população somente cerca de metade das pessoas tem anticorpo contra JCV.”

“Percebo que Ocrevus é uma grande opção terapêutica para os pacientes de EM devido a sua eficácia e segurança comprovada proporcionando uma melhor adesão ao paciente devido a sua posologia. Temos mais de 115 pacientes com JC positivo na Unicamp sem opção de tratamento, a incorporação de Ocrevus irá atender uma necessidade não atendida.”

13.1.5 Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Houve 190 contribuições sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo 176 contrárias, nove não concordando e nem discordando e cinco a favor. Somente 134 contribuições foram analisadas por descreveram os motivos pela concordância ou discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec. Quanto às concordâncias, ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se essas contribuições são desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec, podendo ser representada pela seguinte contribuição:

“Nos casos graves de EMRR com indicação para uso de anticorpo monoclonal e na impossibilidade do uso de natalizumabe, por intolerância, falhas terapêuticas ou contraindicações às tecnologias disponíveis no SUS, a alternativa do uso do ocrelizumabe se faz necessária. Recomendado por agência reguladoras europeias e dos EEUU, poderia ser incorporada ao arsenal terapêutico do SUS.”

Nas discordâncias, os assuntos mais abordados estavam relacionados à ausência de alternativa no PCDT para tratamento de pacientes com contraindicação ou sem resposta ao natalizumabe na alta atividade da doença, incluindo pacientes JCV+, os quais apresentam alto risco de LEMP, além dos aspectos citados nas seções anteriores.

13.1.6 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas

Representantes de universidades, hospitais, associações de pacientes, instituições e empresas contribuíram como pessoa jurídica. Das 16 recebidas, 15 discordam da recomendação preliminar e 1 não concorda e nem discorda. A maior parte das contribuições corrobora os assuntos citados nas seções anteriores, relatando a necessidade de alternativas quando o paciente não pode fazer uso do natalizumabe, por risco de LEMP e reações alérgicas, ou quando apresentar falha terapêutica ao natalizumabe. Quanto ao impacto orçamentário, destacaram os custos indiretos e diretos, além da possível economia gerada pelo ocrelizumabe em um cenário de preço sem incidência de impostos.

Uma das contribuições recebida relata que entende que a demanda é composta por duas situações independentes, porém complementares. A primeira seria a aprovação do ocrelizumabe como alternativa (ou seja, uma igual possibilidade de uso) nos casos de indicação ao natalizumabe segundo o atual PCDT, e a segunda seria a aprovação do ocrelizumabe para pacientes que manifestam evidências de contraindicação ao natalizumabe.

Para a primeira situação, argumenta, dentre outras coisas, que os dois medicamentos apresentam eficácia similar, mas que o ocrelizumabe apresenta melhor perfil de segurança, citando a revisão sistemática e meta-análise em rede apresentada na seção de evidência científicas deste relatório (McCool et al., 2019). No entanto, o estudo de McCool et al. (2019), ao comparar os dois medicamentos, não relatou diferença estatisticamente significativa nos principais desfechos de segurança.

Para a segunda situação, argumenta que o próprio PCDT vigente alerta para pacientes portadores de anticorpos anti-JCV, que tenham feito uso de imunossupressores ou que fazem uso do natalizumabe por mais de 2 anos. E que natalizumabe pode ser usado em pacientes com índice de anticorpos contra JCV acima de 0,9 apenas quando a chance de benefício suplantar o risco de LEMP.

Também foram recebidas contribuições do demandante e da empresa fabricante do Natalizumabe.

- Demandante

O demandante discordou da recomendação inicial e apresentou alguns esclarecimentos para contribuir à análise da Conitec.

Quanto às evidências científicas, argumentou que a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) é uma doença grave e fatal. Relata que a associação entre o LEMP e pacientes com EM teve início em um estudo de fase 3 de natalizumabe. Ao mesmo tempo, afirma que, após 41 meses de mercado do ocrelizumabe, em todos os casos confirmados de LEMP em pacientes em uso de ocrelizumabe, oito eram “*carry over*” e 1 “*non carry over*”. E que a LEMP é um risco identificado para o uso de natalizumabe, que há evidência científica sobre potencial relação causal com o medicamento.

Em relação ao custo dos medicamentos, a empresa argumenta que a maior carga tributária sobre o ocrelizumabe prejudica a equidade competitiva. Assim, entende que deveria ser considerado o cenário de equidade tributária, ou seja,

do preço do ocrelizumabe sem a incidência dos tributos nas análises econômicas (ICMS - estadual, PIS/COFINS - federal). No entanto, vale ressaltar que esse cenário, se ocorrer, usualmente se dá após a incorporação no sistema.

Neste, observa-se uma diferença negativa entre o custo anual do tratamento com ocrelizumabe, em relação ao natalizumabe, representando uma possível economia de R\$ 683,69 no primeiro ano e R\$ 841,64 na análise calculada pelo demandante e R\$ 412,18 e R\$ 536,13 na análise recalculada. No entanto, considerando o preço do ocrelizumabe com incidência de impostos, observa-se um custo incremental de cerca de R\$ 8 mil ao ano na análise de custo-minimização.

De acordo com o demandante, os direcionadores de economia de ocrelizumabe estão no menor número de infusões ao ano em relação ao natalizumabe (2 vs. 12, respectivamente); menor custo de monitoramento dos pacientes e menor custo para manejo de eventos adversos.

Quanto ao impacto orçamentário, o demandante optou por manter o *market-share* apresentado e reforçou que a proposta de incorporação de ocrelizumabe trará uma redução efetiva de custos para o SUS. Ressalta-se, entretanto, que essa redução é observada quando se considera o preço do ocrelizumabe sem a isenção de impostos, conforme ressaltado no relatório; não sendo observada quando o preço do ocrelizumabe com a incidência de impostos é levado em consideração. Na análise exploratória do impacto orçamentário, considerando apenas o custo dos medicamentos, relata ter sido apresentado apenas o cenário com o preço do ocrelizumabe com incidência de impostos. No texto do relatório isso foi justificado, uma vez que no cenário sem incidência de impostos o impacto orçamentário decorrente apenas da aquisição dos medicamentos seria nulo.

O demandante ainda argumenta que a informação referente aos gastos após a incorporação de ocrelizumabe não traduz a economia que essa incorporação trará ao SUS, citando a seguinte frase do relatório: *“O valor recalculado, com o objetivo de reduzir as incertezas do modelo, estima que os gastos após a incorporação do ocrelizumabe variem entre R\$ 364.423.070,70 (sem impostos) e R\$ 443.708.712,23 (com impostos) em cinco anos”*. Destaca-se que esses valores correspondem ao custo estimado total do cenário que considera o *market share* do ocrelizumabe e natalizumabe, e não ao custo incremental (ou economia) decorrente da incorporação. A citada economia está destacada no mesmo quadro (Quadro 24 deste relatório), quando se considera o preço do ocrelizumabe sem a incidência de impostos. Esta economia, contudo, não é observada no cenário em que o ocrelizumabe apresenta a incidência de impostos.

Reforça ainda que uma eventual incorporação do ocrelizumabe poderia representar um ganho para a logística e assistência farmacêutica, pela frequência de dispensação e adesão do paciente, além do armazenamento do medicamento. Entende-se a relevância dos argumentos, mas o relatório de demanda de incorporação não trouxe o detalhamento desses custos para que fossem levados em consideração na análise crítica.

Para finalizar, em relação à Viabilidade Operacional, esclarece que o modelo proposto não requer controle e gestão paciente a paciente, na qual haveria cessão não onerosa pela empresa (doação de quantitativo adicional) (Figura 6).

FIGURA 6. EXEMPLO DE MODELO DE AQUISIÇÃO E BONIFICAÇÃO APRESENTADO.

| ITEM | DESCRIÇÃO / ESPECIFICAÇÃO | UNIDADE DE MEDIDA | QUANTIDADE | VALOR UNITÁRIO em R\$ |
|-------|---------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1 | OCRELIZUMABE 30MG/ML | FRASCO-AMPOLA | 50 (Adquirido) | R\$11.284,08 |
| 2 | OCRELIZUMABE 30MG/ML | FRASCO-AMPOLA | 50 (cessão não onerosa)* | 0,00 |
| TOTAL | | FRASCO-AMPOLA | 100 | R\$564.204,00 |

*CESSÃO NÃO ONEROSA, pela Roche, sem quaisquer ônus para o Ministério da Saúde, de 50 frascos-ampola de ocrelizumabe 30mg/ml.

Em resposta à recomendação preliminar, alega que “...está aberta a discutir qual a melhor forma de registrar e assegurar tal garantia e que atenda às necessidades do Ministério da Saúde.”

- Empresa fabricante do natalizumabe

A empresa fabricante do natalizumabe afirmou não concordar e nem discordar da recomendação inicial, argumentando ter apresentado a contribuição exclusivamente para esclarecer alguns temas: segurança do natalizumabe e potencial risco de LEMP, tempo de utilização do natalizumabe e comparação inadequada entre natalizumabe e ocrelizumabe.

Quanto à segurança do natalizumabe e potencial risco de desenvolvimento de LEMP, a empresa afirma que o menor risco de LEMP é de 0,1/1.000, conforme a bula do medicamento e que, para mitigar o risco de desenvolvimento de LEMP pelos pacientes, desenvolveu um algoritmo que permite aos médicos estratificarem o risco de desenvolvimento de LEMP pelos pacientes, personalizando para cada pacientes a estimativa de risco para o desenvolvimento de LEMP.

Em relação ao tempo de utilização do natalizumabe, afirmou não haver menção que após dois anos de uso de natalizumabe deva-se descontinuar o tratamento com o medicamento e que a advertência correta sobre a utilização de natalizumabe quanto ao risco de LEMP, de acordo com a sua bula, é:

“Pacientes que tenham todos os 3 fatores de risco para desenvolver LMP (resultado positivo para anticorpo anti-JCV e tratamento acima de 2 anos e uso de terapia anterior com imunossupressor) apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LMP. Em pacientes considerados de alto risco, o tratamento com natalizumabe deve ser continuado somente se os benefícios superarem os riscos.”

Quanto à comparação da incidência de LEMP, a empresa alega que a informações comparativas de incidência de LMP entre Natalizumabe e Ocrelizumabe devem levar em conta o tempo de exposição aos medicamentos.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 5.411 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 3.260 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente do analisado ou por não conter informação (em branco).

13.2.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas (99,8%), predominando familiar, amigo ou cuidador de paciente (48,9%) e interessado no tema (27,6%). Com relação às contribuições de pessoa jurídica, todos os participantes representavam grupos, associação, organização de pacientes (100%) (Tabela 6).

TABELA 6. CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 36 DE ACORDO COM A ORIGEM.

| Característica | Número absoluto (%) |
|--|---------------------|
| Pessoa física | 5398 (99,8) |
| Paciente | 873 (16,2) |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 2639 (48,9) |
| Profissional de saúde | 396 (7,3) |
| Interessado no tema | 1490 (27,6) |
| Pessoa jurídica | 13 (0,2) |
| Grupos/associação/organização de pacientes | 13 (100) |

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (71%), de cor branca (67%), faixa etária de 25 a 39 anos (44%) e da região Sudeste (67%) (Tabela 7).

TABELA 7. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 36 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

| Característica | Número absoluto (%) |
|---------------------|---------------------|
| Sexo | |
| Feminino | 3847 (71) |
| Masculino | 1551 (29) |
| Cor ou Etnia | |
| Amarelo | 106 (2) |
| Branco | 3593 (66,6) |
| Indígena | 12 (0,2) |
| Pardo | 1341 (24,8) |
| Preto | 346 (6,4) |
| Faixa etária | |
| Menor de 18 anos | 57 (1) |
| 18 a 24 anos | 687 (13) |



| | |
|----------------------------|-----------|
| 25 a 39 anos | 2399 (44) |
| 40 a 59 anos | 1796 (33) |
| 60 anos ou mais | 459 (9) |
| Regiões brasileiras | |
| Norte | 56 (1) |
| Nordeste | 925 (17) |
| Sul | 439 (8) |
| Sudeste | 3636 (67) |
| Centro-oeste | 354 (7) |

13.2.2 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 50 contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foram analisadas somente 43 contribuições por apresentarem argumentação. Os aspectos positivos registrados se basearam principalmente em relatos de melhora do quadro clínico após uso do ocrelizumabe, remissão dos sintomas e controle da doença, destacando o benefício para os pacientes que apresentavam contraindicação para o uso de natalizumabe, ou após ausência de resposta com outras opções terapêuticas. A comodidade posológica e boa adesão devido ao ciclo semestral de utilização do medicamento também foi citada como aspecto positivo. Estes argumentos podem ser exemplificados pelos comentários a seguir:

“Pacientes que não estavam tendo melhoras com o Natalizumabe e até com outras medicações apresentaram melhoras já na primeira aplicação voltando inclusive a se alimentar sozinha.”

“É um medicamento sem efeitos colaterais durante a infusão. Por ser aplicado de 6 em 6 meses representa uma comodidade posológica. Melhora da qualidade de vida do paciente.”

“Este medicamento possibilitou-me manter o tratamento em 02 casos de EM-RR de alta atividade, que apresentavam JC vírus positivo, com contraindicação ao uso de natalizumab e alemtuzumab.”

Em 18 comentários alegaram-se não ter efeitos negativos significativos. Já aqueles que descreveram efeitos negativos, os principais abordavam reações de febre e vômito, sonolência e fadiga, ou intercorrências durante a infusão. Alguns comentários ressaltaram ainda a necessidade de internação hospitalar para infusão do medicamento, visando a segurança do paciente, como aspecto negativo.

“Necessidade de aplicação endovenosa, em centro de infusão de imunobiológicos.”

“o único efeito negativo, são intercorrências que os pacientes podem apresentar durante a infusão”

“Pode provocar febre e vomito.”

“Não se aplica. Inconveniente de realizar a medicação com o paciente hospitalizado. Porém, isto confere mais segurança ao tratamento. “

Houve nove contribuições sobre experiências profissionais com as tecnologias avaliadas que foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec, sendo três duplicatas. No entanto, ao avaliar os comentários, observa-se que essas contribuições são discordantes com a recomendação preliminar da Conitec, podendo ser representadas pelos seguintes argumentos:

“são drogas diferenciadas para pacientes com perfis distintos, a melhora funcional do paciente é o que realmente interessa, recoloca o paciente novamente dentro das suas funções e evitando então suas internações, melhorando a qualidade de vida.”

“O EDSS apresenta muito favorável ao paciente que utiliza o medicamento em questão.”

Houve quatro contribuições de experiências profissionais que não concordaram nem discordaram da recomendação da Conitec. Os argumentos apresentavam as mesmas justificativas que os apresentados anteriormente.

Foram recebidas 47 contribuições sobre experiências profissionais com outras tecnologias que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foram analisadas somente 45 contribuições por apresentarem argumentação. As tecnologias mencionadas incluíram natalizumabe, fingolimode, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila, interferon, e terapias não medicamentosas. As argumentações podem ser exemplificadas pelos comentários abaixo:

“Betainterferonas (bom perfil de segurança), glatirâmer (bom perfil de segurança, boa tolerabilidade), teriflunomida (via de administração), fumarato de dimetila (efeitos colaterais contornáveis, boa eficácia, via de administração), fingolimode (efeitos colaterais contornáveis, boa eficácia, via de administração), alentuzumabe (eficácia), ocrelizumabe (bom perfil de segurança, boa tolerabilidade, eficácia), natalizumabe (boa tolerabilidade, boa eficácia)”.

“todos tem seus efeitos positivos. Porém os interferons, o glatiramer, o fumarato de dimetal, fingolimode e a teriflunomida, são medicamentos de baixa eficácia quando comparados ao ocrelizumabe, sendo assim, não são indicadosl em casos agressivos e de mal prognóstico.”

Houve 16 contribuições sobre experiências profissionais com outras tecnologias que foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foi analisada somente uma contribuição por apresentar argumentação que se baseou nos seguintes fundamentos:

“incorporação de Ocrelizumabe para o tratamento de Esclerose Múltipla pois existem alternativas já incorporadas no SUS com custo menor e eficácia semelhante. Além disso se tem Rituximab que tem um mecanismo de ação semelhante, é 5 vezes mais barato, já existe no SUS, é mais seguro (especialmente para a era do covid), e é utilizado pelos neurologistas mesmo sendo off-label. Portanto eu como cidadão e pagador de impostos acredito que podemos ter verbas direcionadas para outros lugares dentro do SUS. Existem mais de 120 artigos comparando Rituximab e Ocrelizumab para o tratamento da esclerose múltipla e 80% destes afirmam não haver diferença entre as drogas, 10% em favor do uso de rituximabe e 10% a favor do uso de Ocrelizumab. Tais argumentos estão no arquivo anexado.”

13.2.3 Experiência como paciente

Foram recebidas 191 contribuições sobre experiências de pacientes com as tecnologias avaliadas que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foram analisadas somente 78 contribuições por se tratar de experiência com o ocrelizumabe, e apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Ocrevus - Impediu o avanço de quadro preexistente, bem como impediu novo surto. Também melhorou minha ressonância magnética. Minhas lesões perderam intensidade de brilho e/ou regrediram.”

Houve 25 contribuições sobre experiências de pacientes com as tecnologias avaliadas que foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec, no entanto, ao avaliar os comentários, observa-se que essas contribuições são discordantes com a recomendação preliminar da Conitec, podendo ser representadas pelos seguintes argumentos:

“É uma nova medicação que pacientes com esclerose múltipla precisa. Eu mesma comecei a usar e estou muito bem com ele. Precisamos desse novo medicamento para termos uma boa qualidade de vida, na falta de eficiência do Natalizumabe”

“Eu só paciente faz 12 anos e 8 meses, fiz transplante de células tronco e agora a única medicação que eu posso tomar é o Ocrelizumab, tomei uma vez em agosto do ano passado e senti uma melhora bem positiva.”

Foram recebidas 612 contribuições sobre experiências de pacientes com outras tecnologias que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec. Todas as contribuições descreveram efeitos positivos e negativos relacionados a outras tecnologias, como benefícios clínicos e reações adversas. Estes argumentos podem ser exemplificados pelo comentário abaixo:

“Betaferon me estabilizou no início da doença e me manteve relativamente bem por 6 anos, apesar ter uma média de 2 surtos por ano nesse período. Infelizmente nessa época só havia os interferons e o copaxone disponíveis pelo SUS. Copaxone zero efeitos



colaterais, mas não conseguiu controlar a EM. Gylenia única vantagem que vi era porque era via oral, mas não controlou a doença e eu tinha muitos efeitos colaterais. Tysabri excelente medicação, talvez a melhor que eu tenha tomado. Me trouxe de volta à estabilidade de surtos e reduziu significativamente a quantidade deles. Durante os 3 anos que tomei, tive apenas um surto leve e um outro surto leve no período de wash out. Tecfidera outra medicação que tem sido excelente para mim. Uso oral que facilita o dia a dia e até agora nenhum surto.”

Houve 65 contribuições sobre experiências de pacientes com outras tecnologias que foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec, no entanto, ao avaliar os comentários, observa-se que essas contribuições são discordantes com a recomendação preliminar, podendo ser representadas pelos seguintes argumentos:

“É uma nova medicação que pacientes com esclerose múltipla precisa. Eu mesma comecei a usar e estou muito bem com ele. Precisamos desse novo medicamento para termos uma boa qualidade de vida, na falta de eficiência do Natalizumabe”

“O Natalizumabe é uma medicação de alta eficácia, porém, com risco associado quando o paciente testa positivo para John Cunningham Virus (JC), pois aumenta a chance do desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). O Ocrelizumabe, também de alta eficácia, é uma alternativa para quem possui níveis de JCV altos, já que seu mecanismo de ação não age contra todos os anticorpos do sistema nervoso central, com baixíssimos índices de falha terapêutica.”

13.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável

Foram recebidas 108 contribuições sobre experiências de familiar, cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, no entanto, a maior parte das contribuições relatava experiências com outras tecnologias. Assim, foram avaliadas somente 48 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam no benefício clínico e no perfil de segurança da tecnologia avaliada, como por exemplo:

“Minha mãe faz uso, ela teve poucos efeitos colaterais, bem toleráveis (dor de cabeça e um pouco de desconforto abdominal). Outros medicamentos semelhantes que ela tentou foram muito agressivos nos efeitos colaterais e reação alérgica bem grave. Quanto ao resultado, muito positivo, parou a evolução da doença. E notei melhora nos movimentos dos braços, na fala mais articulada, as funções cognitivas em geral tiveram melhora. Minha mãe toma esta medicação a apenas 18 meses e notei a melhora gradual desde que iniciou.”

Houve sete contribuições sobre experiências de familiar, cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas que foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foi avaliada somente uma contribuição por apresentar argumentação que se baseou no seguinte fundamento:



“Outros medicamentos com eficácia semelhante no mercado e aprovado pelo SUS. Medicamento caro, e existe muita pressão da Roche sobre médicos e pacientes para Judicialização da medicação. Nosso médico contou que seu representante faz isso. E efeitos semelhantes a outros medicamentos da própria Roche e já no SUS o Rituximabe. EU como cidadão não quero ver meu imposto sendo gasto em um medicamento mais caro e nem entrar com processo judicial para prejudicar outros pacientes.”

Foram recebidas 193 contribuições sobre experiências de familiar, cuidador ou responsável com outras tecnologias que foram contrárias à recomendação inicial, no entanto, foram avaliadas somente 177 contribuições por apresentarem aspectos positivos ou negativos relacionados ao uso destas tecnologias. Os argumentos principais foram:

“Aumentar para o maior número possível de opções, visto que os pacientes se adaptam de forma distinta a cada medicamento.”

“É de importância vital para tratamento de pessoas com ESCLEROSE MÚLTIPLA, pois a ausência desse medicamento pode afetar muito o tratamento de pessoas com essa enfermidade.”

Houve 12 contribuições sobre experiências de familiar, cuidador ou responsável com outras tecnologias que foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec, no entanto, ao avaliar os comentários, observa-se que essas contribuições são discordantes com a recomendação preliminar da Conitec, podendo ser representadas pelos seguintes argumentos:

“Minha filha, que é portadora de EM, está sendo medicada com o natalizumabe e está se dando muito bem. Foi o melhor medicamento desde o diagnóstico da doença há 8 anos. Mais um medicamento tão eficaz quanto o natalizumabe na lista de medicamentos, nos dá um conforto enorme, pois não sabemos até quando o natalizumabe fará efeito na minha filha. Seria muito importante termos o ocrelizumabe na lista, pois quanto mais remédios eficazes no tratamento da EM melhor para os pacientes e para nós, pais. Que já sofremos bastante por nossa filha. Queremos o melhor para ela e para todos portadores desta doença. Contamos com a compreensão e compaixão de vocês para incluir este medicamento na lista.”

13.2.5 Outras contribuições

Além das contribuições de pessoas físicas foram recebidas 13 contribuições de pessoas jurídicas classificadas como grupos/associação/organização de pacientes que foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec, sendo que uma das contribuições não continha informação (espaço em branco). Os comentários basearam-se principalmente na melhora dos pacientes após uso do ocrelizumabe, sobretudo dos pacientes que apresentavam contra-indicação para o uso de natalizumabe, ou após ausência de resposta com outras opções terapêuticas, além da comodidade posológica e boa adesão, podendo ser representados pelos seguintes argumentos:



“Discordamos, pois este medicamento deverá ser mais uma opção de tratamento a portadores que necessitam, oferecendo maiores oportunidades de ao tratamento aumentando as possibilidades de recuperação.”

“Não concordamos com a recomendação, haja visto que percebemos melhora significativa em vários pacientes frequentadores da associação. Houve melhoras em disfunção miccional e fecal, diminuição de infecções urinárias e ginecológicas, melhora na marcha, memória, deglutição e aspectos psicológicos, haja visto que, por se tratar se uma infusão semestral, proporciona qualidade de vida considerável ao paciente, não precisando o mesmo se submeter a injeções diárias de medicamentos.”

13.2.6 Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 5.411 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo 4.782 (88%) contrárias e 316 (6%) à favor. Outras 313 opiniões não concordaram nem discordaram com a recomendação. Somente 2.154 opiniões descreveram os motivos pela concordância ou discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec.

As concordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas e podem ser representados pela seguinte contribuição:

“incorporação de Ocrelizumabe para o tratamento de Esclerose Multipla pois existem alternativas já incorporadas no SUS com custo menor e eficácia semelhante. Além disso se tem Rituximab que tem um mecanismo de ação semelhante, é 5 vezes mais barato, já existe no SUS, é mais seguro (especialmente para a era do covid), e é utilizado pelos neurologistas mesmo sendo off-label. Portanto eu como cidadão e pagador de impostos acredito que podemos ter verbas direcionadas para outros lugares dentro do SUS. Existem mais de 120 artigos comparando Rituximab e Ocrelizumab para o tratamento da esclerose múltipla e 80% destes afirmam não haver diferença entre as drogas, 10% em favor do uso de rituximabe e 10% a favor do uso de Ocrelizumab. Tais argumentos estão no arquivo anexado.”

Foram recebidas 316 contribuições que concordaram com a recomendação inicial da Conitec. Contudo, ao avaliar o comentário, observa-se apenas 2 concordâncias com a recomendação preliminar da Conitec, sendo o restante discordante, podendo ser representadas pelos seguintes argumentos:

“O Natalizumabe é uma medicação de alta eficácia, porém, com risco associado quando o paciente testa positivo para John Cunningham Virus (JC), pois aumenta a chance do desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). O Ocrelizumabe, também de alta eficácia, é uma alternativa para quem possui níveis de JCV altos, já que seu mecanismo de ação não age contra todos os anticorpos do sistema nervoso central, com baixíssimos índices de falha terapêutica.”

“É um tratamento vital para as pessoas que tiverem falha terapêutica nos outros remédios. Por terem muitos efeitos colaterais, muitos remédios não podem mais ser usados.”

As discordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições anteriores: a maior parte dos comentários ressaltou a importância da tecnologia avaliada como alternativa terapêutica para os pacientes que apresentaram falha ou que apresentam contraindicações para as demais opções terapêuticas disponíveis. Grande parte destes comentários ressaltou também a necessidade de uma outra opção para os pacientes com alto risco de LMP e que, por esse motivo, não podem utilizar o natalizumabe.

Um comentário abordou o benefício da maior comodidade posológica do ocrelizumabe com relação ao natalizumabe, o que poderia facilitar o acesso do paciente e impactar na adesão ao tratamento e nas questões logísticas, como armazenamento.

“A comodidade posológica deste medicamento em comparação ao natalizumabe é expressiva...”

As justificativas das demais contribuições discordantes da recomendação inicial mencionavam o direito dos pacientes ao acesso aos medicamentos pelo SUS, como cidadãos, e a impossibilidade de arcarem com os custos com o tratamento.

13.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o Plenário considerou que não foram adicionadas novas informações acerca do custo da tecnologia que alterassem a recomendação inicial. Dessa forma, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros da Conitec presentes na 90ª reunião ordinária, no dia 03 de setembro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do ocrelizumabe para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente como alternativa ou contraindicação ao natalizumabe. Argumentaram, principalmente, quanto a proposta de paridade de custos entre ocrelizumabe e natalizumabe, que foi condicionada à isenção de impostos e bonificação de doses do ocrelizumabe. Quanto a isenção de impostos, os membros discutiram que não há atualização da lista desde 2014, não sendo recomendável fazer as estimativas econômicas com as isenções. Além disso, a proposta de bonificação não fornece uma garantia a longo prazo. Nesse sentido, e considerando que existem incorporadas outras alternativas para a EMRR, não se justifica a incorporação de uma tecnologia mais onerosa que não apresente evidência de superioridade terapêutica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 555/2020.



15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 41, DE 21 DE SETEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de não incorporar o ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.210621/2019-49, 0016767351.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

16. REFERÊNCIAS

ANNIBALI et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev.* 26, 221–228 (2015).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. 132 p. : il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. –Brasília : Ministério da Saúde, 2014b. 76 p. : il.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).

BRASIL. Portaria conjunta nº 7, de 3 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/10/PCDT-Esclerose-Mltipla.pdf>

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). DRUG REIMBURSEMENT RECOMMENDATION ocrelizumab (Ocrevus) — Notice of Final Recommendation — November 21, 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf

CLYNES RA, TOWERS TL, PRESTA LG, RAVETCH JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nature Medicine* 2000;6:443–6. doi:10.1038/74704.

COHEN, Mikael et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA neurology*, v. 71, n. 4, p. 436-441, 2014.

COMINI-FROTA et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* 75, 57–65 (2017).

CORTESI, Paolo Angelo et al. The Value and Sustainability of Ocrelizumab in Relapsing Multiple Sclerosis: A Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis. *Farneconomia. Health economics and therapeutic pathways*, v. 20, n. 1, 2019.

DA SILVA, Nilceia Lopes et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC health services research*, v. 16, n. 1, p. 102, 2016.

ELLWARDT, Erik et al. Ocrelizumab initiation in patients with MS: A multicenter observational study. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, v. 7, n. 4, 2020.

ESTRUTTI, Carolina Martines et al. Employment status of people diagnosed with multiple sclerosis in Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 77, n. 5, p. 341-345, 2019.

- FRAGOSO, Yara Dadalti et al. Seroconversion of JCV antibodies is strongly associated to natalizumab therapy. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 61, p. 112-113, 2019.
- GAJOFATTO, A; BENEDETTI, M. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* 3, 545 (2015).
- HAUSER, SL et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 376;3. January 19, 2017.
- HAUSER, S. L.; GOODIN, D. Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harisson*. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).
- GUGER, Michael et al. Switching from natalizumab to fingolimod treatment in multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *Journal of Neurology*, v. 266, n. 11, p. 2672-2677, 2019.
- HAUSER, Stephen L. et al. Five-years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*, 2020.
- HE, Anna et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 4, p. 307-316, 2020.
- HERSH, Carrie M. et al. Effect of switching from natalizumab to moderate-vs high-efficacy DMT in clinical practice. *Neurology: Clinical Practice*, 2020.
- KARAMPAMPA, Korinna et al. Healthcare, Sickness Absence, and Disability Pension Cost Trajectories in the First 5 Years After Diagnosis with Multiple Sclerosis: A Prospective Register-Based Cohort Study in Sweden. *Pharmacoeconomics-open*, v. 4, n. 1, p. 91-103, 2020.
- KOBELT, Gisela et al. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PloS one*, v. 14, n. 1, p. e0208837, 2019.
- LEVIN, Seth N. et al. Switching from natalizumab to ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, p. 1352458520927631-1352458520927631, 2020.
- LI, HUIHUI et al. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of neurology*, p. 1-10, 2019.
- LUCCHETTA, RC et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS drugs*, p. 1-14, 2018.
- LUCCHETTA, RC et al. Disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS drugs*, v. 32, n. 9, p. 813-826, 2018.
- MACHADO et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).
- MAGUIRE, Rebecca; MAGUIRE, Phil. Caregiver Burden in Multiple Sclerosis: Recent Trends and Future Directions. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 20, p. 1-9, 2020.

- MANCINELLI, Chiara Rosa et al. Switching to ocrelizumab in RRMS patients at risk of PML previously treated with extended interval dosing of natalizumab. *Multiple Sclerosis Journal*, p. 1352458520946017, 2020.
- MARQUES, Vanessa Daccach et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 76, n. 8, p. 539-554, 2018.
- MCCOOL, R et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, v. 29, p. 55-61, 2019.
- MEASE, P. (2008) B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol* 35: 1245–1255. PM: 18609733
- MONTALBAN, Xavier et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 24, n. 2, p. 96-120, 2018.
- MSIF, Atlas of MS, 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. London: Multiple Sclerosis International Federation. <<http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>>
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA254]. Published date: 25 April 2012. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254>
- NESS, Nils Henning et al. Real World Evidence on the Societal Economic Relapse Costs in Patients with Multiple Sclerosis.
- NEUBERGER, E. et al. PND122 COMPARING WORK PRODUCTIVITY AND ACTIVITY IMPAIRMENT OUTCOMES AMONG PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS TREATED WITH OCRELIZUMAB VS OTHER DISEASE-MODIFYING THERAPIES. *Value in Health*, v. 23, p. S283, 2020.
- NETTER, F. H; ROYDEN, J. (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. in In: NETTER, H. et al. Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso -Cérebro -Parte I. 2. ed.Rio de Janeiro: Elsevier. 247–272 (2014).
- NG, Huah Shin; ROSENBULT, Constanza Luzon; TREMLETT, Helen. Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2020.
- OCREVUS: Ocrelizumabe. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2019. Bula de remédio.
- OLIVEIRA, E. & SOUZA, N. Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências* 6, 114–118 (1998).
- OLIVEIRA, Enedina Maria Lobato de et al. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience from two Brazilian MS centers. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 73, n. 9, p. 736-740, 2015.
- OSHIMA, Yasuo et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 25, n. 8, p. 1141-1149, 2019.
- PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). PBAC Meetings - Positive recommendations. July 2017.

PEREIRA et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4, 572–579 (2015).

POLMAN et.al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006; 354:899-910.

REMPE, Torge et al. Ocrelizumab treatment is not associated with an increase in anti-JCV antibody index (295). 2020.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Medicine: ocrelizumab (brand name: Ocrevus®) for relapsing remitting multiple sclerosis - resubmission. Decision explained. SMC2121. 10 de dezembro de 2018

SMOOT, Kyle et al. Evaluating the Efficacy and Safety of Transitioning Patients from Natalizumab to Ocrelizumab (OCTAVE)(P3. 2-056). 2019.

SORENSEN, Per Soelberg; BLINKENBERG, Morten. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic advances in neurological disorders*, v. 9, n. 1, p. 44-52, 2016.

TABANSKY et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol. Res.* 63, 58–69 (2015).

XU, Xinghua et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, v. 25, p. 322-328, 2018.

APÊNDICES

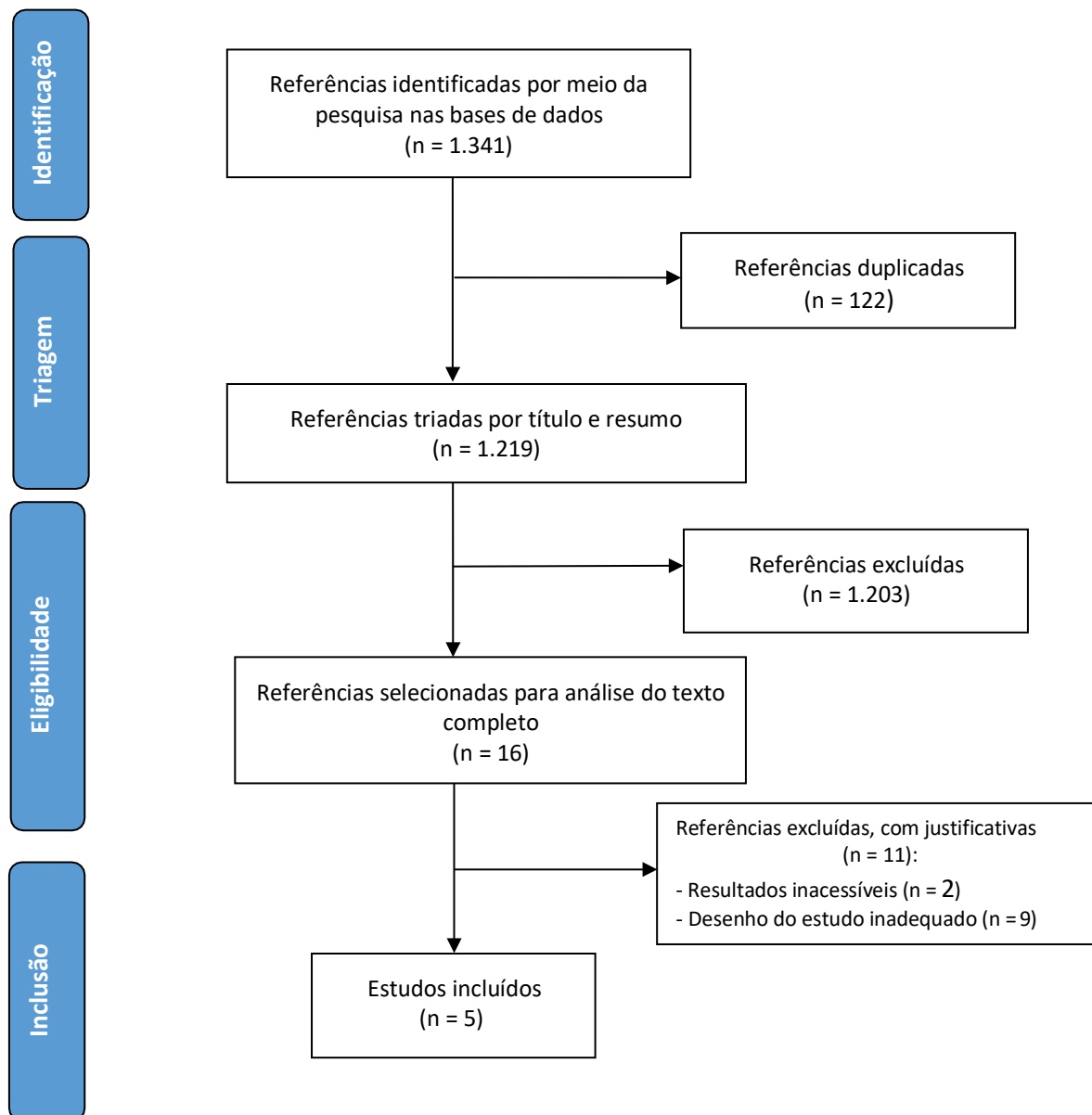
Apêndice A - Estratégia de busca.

Quadro 27. Estratégia de busca realizada em 06/01/2020.

| Base de dados | Estratégia de busca | Número de artigos recuperados |
|-----------------------------|--|-------------------------------|
| MEDLINE (via PubMed) | ((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR (Multiple Sclerosis OR Sclerosis, Multiple OR Sclerosis, Disseminated OR Disseminated Sclerosis OR MS (Multiple Sclerosis) OR Multiple Sclerosis, Acute Fulminating))) AND (("ocrelizumab" [Supplementary Concept]) OR (R 1594 OR R1594 OR R-1594 OR PR 070769 OR PR070769 OR PR-070769)) | 226 |
| COCHRANE | #1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees #2 Chronic Progressive Multiple Sclerosis OR Secondary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Secondary Progressive OR Remittent Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing OR Multiple Sclerosis, Remittent Progressive OR Progressive Relapsing Multiple Sclerosis OR Primary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Primary Progressive #3 #1 OR #2 #4 ocrelizumab #5 R 1594 OR R1594 OR R-1594 OR PR 070769 OR PR070769 OR PR- 070769 #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 | 90 |
| LILACS | tw:((tw:((mh:(esclerose múltipla)) OR (tw:(esclerose disseminada)) OR (tw:(esclerose múltipla aguda fulminante)) OR (tw:(ms (esclerose múltipla)))))) AND (tw:(ocrelizumab))) | 1 |
| EMBASE | Set#: S1 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis") Set#: S2 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("ocrelizumab") Set#: S3 Searched for: S2 AND S1 | 1024 |
| Total | | 1341 |

Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências.

Figura 06. Fluxograma da seleção das evidências



Apêndice C – Qualidade metodológica dos estudos incluídos

| Critérios Amstar 2 | Atendido? | | | | |
|--|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| | Lucchetta et al., 2018 | Xu et al., 2018 | Li et al., 2019 | Lucchetta et al., 2019 | McCool et al., 2019 |
| 1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão abrange os componentes do PICO? | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 2. O relato da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da sua realização e uma justificativa para qualquer desvio do protocolo? | SIM | NÃO | NÃO | SIM | NÃO |
| 3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão? | SIM | NÃO | NÃO | NÃO | SIM |
| 4. Os autores utilizaram uma estratégia de busca abrangente? | SIM | PARCIALMENTE | PARCIALMENTE | PARCIALMENTE | PARCIALMENTE |
| 5. Os autores realizaram a seleção dos estudos de forma duplicada? | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 6. Os autores realizaram a extração de dados de forma duplicada? | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? | SIM | NÃO | NÃO | SIM | SIM |
| 8. Os autores descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado? | SIM | PARCIALMENTE | PARCIALMENTE | SIM | NÃO |
| 9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão? | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO |
| 11. Se a metanálise foi justificada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 12. Se a metanálise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências? | SIM | NÃO | SIM | SIM | SIM |
| 13. Os autores levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão? | SIM | NÃO | SIM | NÃO | SIM |
| 14. Os autores forneceram uma explicação e uma discussão satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? | SIM | SIM | SIM | NÃO | SIM |
| 15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? | SIM | SIM | SIM | NÃO | SIM |
| 16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão? | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM |
| QUALIDADE DA REVISÃO | ALTA | CRITICAMENTE BAIXA | CRITICAMENTE BAIXA | CRITICAMENTE BAIXA | BAIXA |



ANEXOS

Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante

| | | |
|---------------|--------------------------|-------------------|
| EMBASE | 'multiple sclerosis'/exp | 'ocrelizumab'/exp |
|---------------|--------------------------|-------------------|

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Tabela 6. Estratégias de busca.

| |
|--|
| PUBMED § ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES ("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating") AND ("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769") Resultado: 218 títulos |
|--|

| |
|---|
| LILACS · ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES ("Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" OR "Esclerose Múltipla") AND ("ocrelizumab") Resultado: 1 título |
|---|

| |
|---|
| CRD · ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES (Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab) Resultados: 3 títulos |
|---|



COCHRANE

· ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)

(Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab)

Resultados: 5 títulos

EMBASE

· ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES

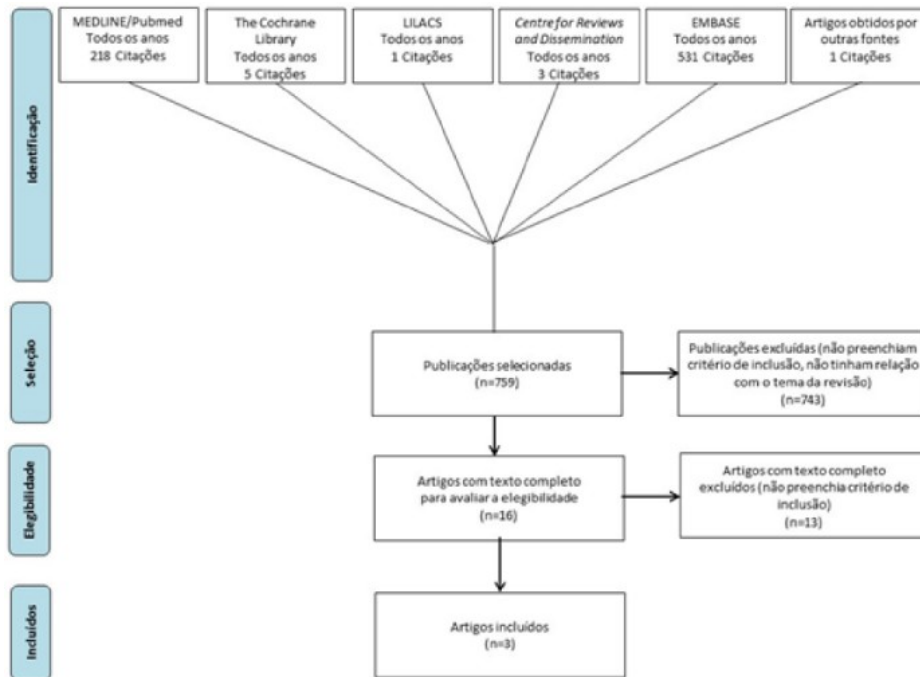
multiple sclerosis'/exp AND 'ocrelizumab'/exp AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

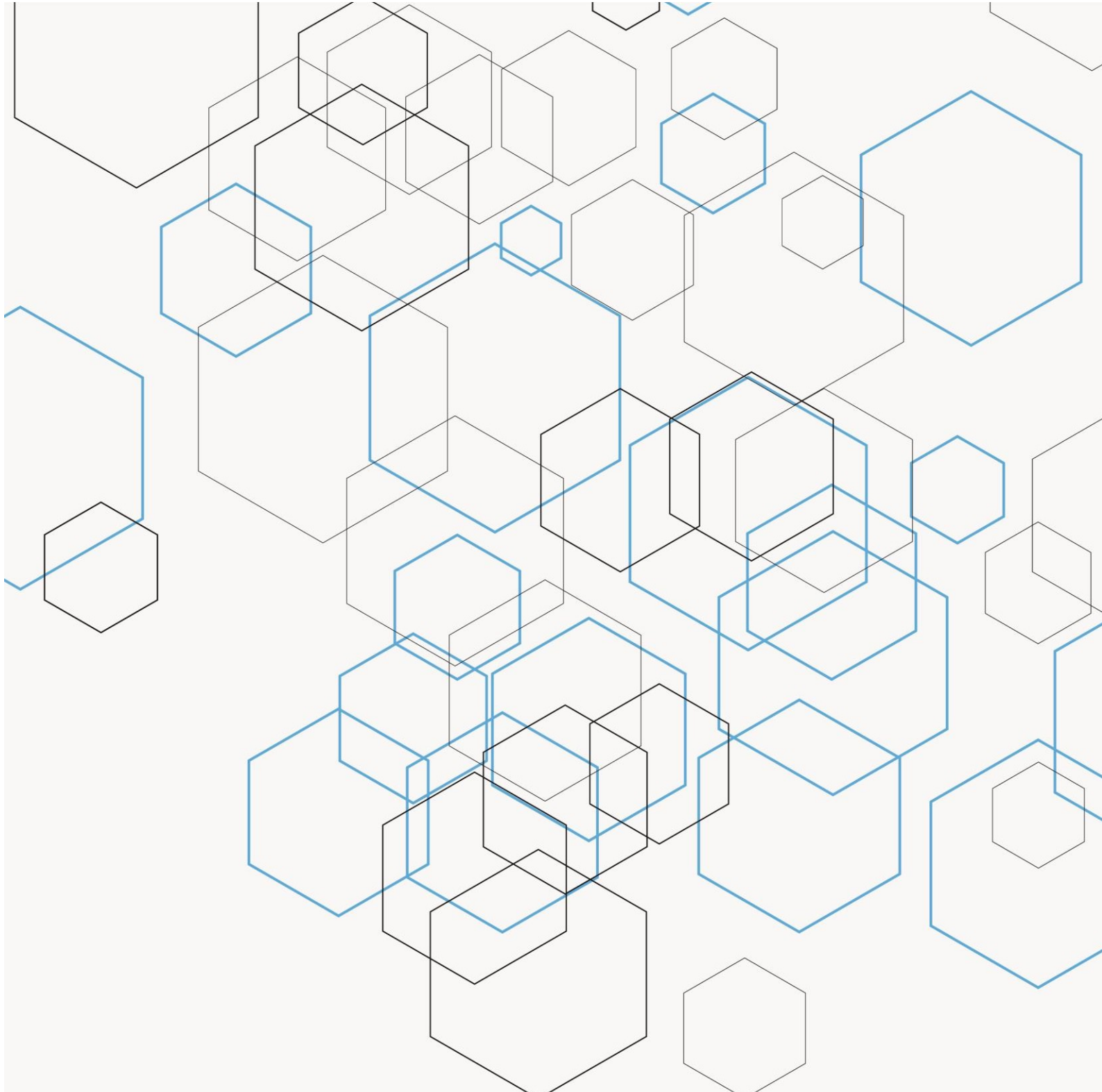
Resultados: 531 títulos

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante.

Figura 07. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante.





Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

70
**Governo
Federal**