

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – ocrelizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH c/ IVA	Titular de AIM
5737523	Ocrevus	Frasco para injetáveis contendo 1 unidade de 10 ml; Concentrado para solução para perfusão; 300 mg/10 ml	*	*	Roche Registration GmbH

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 07/01/2020

Data de autorização de utilização: 30/12/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Imunomoduladores

Código ATC: L04AA36 ocrelizumab

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Ocrevus é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla por surtos (EMS) com doença ativa, definida clínica ou imagiologicamente;

Ocrevus é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) inicial em termos e duração da doença e nível de incapacidade, e com características imagiológicas de atividade inflamatória.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Na fase de avaliação farmacoterapêutica o medicamento Ocrevus (DCI: ocrelizumab) demonstrou:

- Sugestão de valor terapêutico acrescentado menor em relação a interferão beta-1a, teriflunomida, dimetilfumarato e acetato de glatirâmico no tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla por surtos (EMS) com doença ativa, definida clínica ou imagiologicamente;
- Sugestão de equivalência terapêutica em relação a natalizumab e valor terapêutico acrescentado menor em relação a fingolimod no tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla por surtos (EMS) com doença ativa, definida clínica ou imagiologicamente;
- Sugestão de valor terapêutico acrescentado menor em relação aos melhores cuidados de suporte no tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) inicial em termos de duração da doença e nível de incapacidade, e com características

imagiológicas de atividade inflamatória;

Na avaliação económica, os resultados de custo-efetividade incrementais e da minimização de custos associados à introdução do medicamento ocrelizumab no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O ocrelizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20, que se liga ao antígeno de superfície CD20 das células B, promovendo a destruição das células B, conduzindo a alterações duradouras na imunidade adaptativa. Este medicamento é administrado por infusão endovenosa, na dose inicial de 600 mg administrada em duas infusões endovenosas de 300 mg com intervalo de duas semanas, seguido de uma dose de manutenção de 600 mg cada 6 meses</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p><u>Esclerose Múltipla por Surtos (EMS) previamente não tratada</u>: interferão beta-1a, teriflunomida, dimetilfumarato, acetato de glatirâmero.</p> <p><u>Esclerose Múltipla por Surtos (EMS) previamente tratada</u>: fingolimod, natalizumab</p> <p><u>Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP)</u>: melhores cuidados de suporte</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p><u>Esclerose Múltipla por Surtos (EMS)</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Na população com EMS <u>previamente não tratada</u>: O medicamento Ocrevus (DCI: ocrelizumab) demonstrou sugestão de valor terapêutico acrescentado menor face a interferão beta-1a, teriflunomida, dimetilfumarato, e acetato de glatirâmero;○ Na população com EMS <u>previamente tratada</u>: O medicamento Ocrevus (DCI: ocrelizumab) demonstrou sugestão de valor terapêutico acrescentado menor em relação ao fingolimod, e de comparabilidade em relação ao natalizumab. <p>Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dois estudos com um desenho semelhante, de fase 3, randomizados, em dupla ocultação, que incluíram 1.209 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, em que cerca de 70% dos doentes eram naíves para tratamento, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ocrelizumab [n=604], ou interferão beta-1-a (n=605), indicou que o ocrelizumab reduziu a taxa de surtos anualizada, reduziu a percentagem de doentes com progressão da doença, sem diferenças na toxicidade.

- Uma meta-análise em rede que incluiu 46 estudos randomizados, avaliando uma população mista (maioritariamente doentes naïves), de doentes com esclerose múltipla com surtos, e que comparou ocrelizumab com acetato de glatirâmero, teriflunomida, e demetilfumarato indicou:
 - Que o ocrelizumab, em comparação com teriflunomida 7 mg reduziu a taxa de surtos, e reduziu a progressão da incapacidade confirmada às 12 e às 24 semanas, sem aumento da toxicidade;
 - Que o ocrelizumab em comparação com teriflunomida 14 mg reduziu a taxa de surtos, e reduziu a progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas, sem diferenças na progressão da incapacidade confirmada às 24 e na toxicidade;
 - Que o ocrelizumab em comparação com dimetilfumarato reduziu a taxa de surtos, e reduziu a progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas, sem diferenças na progressão da incapacidade confirmada às 24 e na toxicidade;
 - Que o ocrelizumab em comparação com acetato de glatirâmero reduziu a taxa de surtos, e reduziu a progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas, sem diferenças na progressão da incapacidade confirmada às 24 e na toxicidade;
- Uma meta-análise em rede que incluiu 46 estudos randomizados, avaliando uma população mista (doentes naïves e previamente tratados, mas maioritariamente naïves para tratamento) de doentes com esclerose múltipla com surtos, sugeriu que:
 - O ocrelizumab, em comparação com o fingolimod, reduziu a taxa de surtos, e a progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas, não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à progressão da incapacidade confirmada às 24 semanas e mostrou superioridade em relação a toxicidade (sem diferença nos eventos adversos graves, e superioridade em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos);
 - O ocrelizumab, em comparação com natalizumab, não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação a nenhum dos *outcomes* avaliados.

Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP)

O medicamento Ocrevus (DCI: ocrelizumab) demonstrou sugestão de valor terapêutico acrescentado menor face a melhores cuidados de suporte.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

	<ul style="list-style-type: none">Um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 732 doentes adultos, com esclerose múltipla progressiva primária, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ocrelizumab, na dose de 600 mg cada 24 semanas, endovenoso [n=488], ou placebo (n=244), durante pelo menos 120 semanas, sugeriu que o ocrelizumab reduziu em 6% a percentagem de doentes com progressão da incapacidade confirmada às 12 e às 24 semanas, e reduziu o risco de aumento de 20% no tempo a percorrer o <i>timed 25-foot walk</i>. <p>O tratamento com ocrelizumab esteve associado a um maior número de neoplasias (2,3% vs 0,8%), recomendando-se que esta questão seja monitorizada.</p>
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<p><u>Esclerose Múltipla por Surtos (EMS) previamente não tratada</u>: ocrelizumab vs interferão beta-1a, teriflunomida, dimetilfumarato, acetato de glatirâmero.</p> <p><u>Esclerose Múltipla por Surtos (EMS) previamente tratada</u>: ocrelizumab vs fingolimod, natalizumab</p> <p><u>Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP)</u>: ocrelizumab vs melhores cuidados de suporte</p>
Tipo de análise	<p>Análise de custo-utilidade: EMS previamente não tratada e EMPP (as medidas de consequências principais foram os anos de vida ajustados pela qualidade)</p> <p>Análise de minimização de custo: EMS previamente tratada</p>
Vantagem económica	<p>De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental, da minimização de custos e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.</p>

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- RCM do medicamento Ocrevus (DCI: ocrelizumab);
- Relatório Farmacoterapêutico do Ocrevus (DCI: ocrelizumab e recomendação da CE-CATS, INFARMED I.P.;
- Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017; 376: 209-220

-
4. Larson RD. Psychometric Properties of the Modified Fatigue Impact Scale. *Int J MS Care* 2013; 15: 15-20;
 5. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 221-234
 6. Systematic review and network meta-analysis of treatments for relapsing multiple sclerosis. York Health Economics Consortium (YHEC) and Quantics Consulting Ltd (Quantics) in association with Hoffmann La Roche (Roche). October 20th 2017;
 7. Pinheiro J et al. EMCode: Conhecer e desmistificar a esclerose múltipla em Portugal. (estudo não publicado). Disponível em [<https://www.dgs.pt/?cr=20273>]
 8. National Clinical Guideline Centre (UK). Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Oct.