

**Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento da esclerose múltipla primária progressiva**

---

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

## SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO</b>	<b>3</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE QUADROS</b>	<b>9</b>
<b>1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA</b>	<b>10</b>
1.1 Visão geral da doença	10
1.2 Epidemiologia	11
1.3 Etiologia e fatores de risco	12
1.4 Fisiopatologia	12
1.5 Diagnóstico	13
1.6 Impacto da doença	17
1.6.1. Qualidade de Vida	17
1.6.2. Impacto econômico	18
1.7 Abordagem terapêutica	18
1.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais	19
1.7.2 Limitações com o tratamento atual	19
2.1 Posologia e modo de administração	22
2.2 Mecanismo de ação	23
2.3 Preço do medicamento	23
<b>3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS</b>	<b>24</b>
3.1 Questão do Estudo	24
3.1.1 Intervenção	24
3.1.2 População	24

3.1.3	Comparação.....	25
3.1.4	Desfechos.....	25
3.2	Estratégia de busca .....	25
3.2.1	Fontes de dados .....	25
3.2.2	Vocabulário controlado .....	25
3.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	33
3.4	Critérios de qualidade .....	33
3.4.1	Avaliação crítica .....	33
3.4.2	Qualidade da evidência .....	34
3.5	Resultados da busca realizada.....	34
3.5.1	Seleção dos artigos .....	34
3.5.2	Descrição dos estudos selecionados.....	35
3.5.3	Análise da qualidade da evidência .....	44
3.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.....	45
3.6	Outras evidências científicas.....	50
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	59
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	74
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE .....	75
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	76
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	84

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACES

ABN	Academia Brasileira de Neurologia
ATS	Avaliao de Tecnologias em Sade.
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
CONITEC	Comisso Nacional de Incorporao de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination.</i>
EAs	Evento adversos
EASs	Eventos adversos srios
ECRs	Ensaio clnicos randomizados
EDSS	Escala Expandida de Estado de Incapacidade
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
ECTRIMS	<i>European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
EM	Esclerose mltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EM-PP	Esclerose mltipla primria progressiva
EMR	Esclerose mltipla recorrente
EM-RR	Esclerose mltipla remitente-recorrente
EM-SP	Esclerose mltipla secundariamente progressiva
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiana
ICMS	Imposto sobre a circulao de mercadorias e servios
IFN- $\beta$	Interferon beta
IgG	Imunoglobulina G
ITT	Inteno de tratar

LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
MFIS	<i>Modified Fatigue Impact</i>
MSIF	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
NEP	Evidência de progressão da doença
NEPAD	Evidência de progressão da doença ou de doença ativa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PF	Preço fábrica
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RM	Ressonância magnética
RR	<i>Risk ratio</i>
RRIs	Reações relacionadas à infusão
RRR	Redução do risco relativo
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
QALYs	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde.
SF-36	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SNC	Sistema nervoso central
SSS	Sistema suplementar de saúde
TMDs	Terapia modificadora da doença

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Intervenções para o tratamento de EM-PP. ....	20
Tabela 2. Características do Ocrevus®. Adaptado da bula. (69) .....	22
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.....	24
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	26
Tabela 5. Estratégias de busca.....	30
Tabela 6. Estudos incluídos para análise.....	35
Tabela 7. Desfechos exploratórios clínicos e de RM pré-especificados. Montalban, 2017. (73).....	39
Tabela 8. Eventos adversos (população de segurança). Montalban, 2017. (73).....	41
Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência. ....	44
Tabela 10. Estudo incluído para análise.....	45

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cursos típicos das formas recorrentes e progressiva da EM.....	11
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos clínicos. ....	35
Figura 3. Desfecho clínico primário (população por intenção de tratar). Montalban, 2017. (73).....	38
Figura 4. Desfecho clínico secundário (população por intenção de tratar). Montalban, 2017. (73).....	39



## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (33).....	14
Quadro 2. Critérios de McDonald de 2010 para o diagnóstico de esclerose múltipla com doença progressiva desde o início. Polman, 2011. (36) .....	15

## **1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

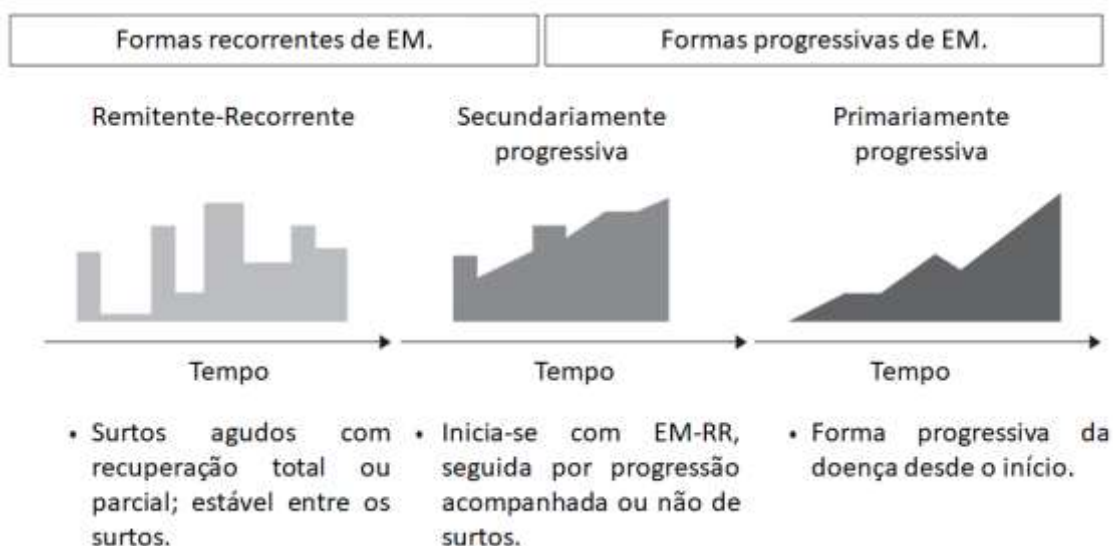
### **1.1 Visão geral da doença**

A esclerose múltipla (EM) é uma desordem autoimune, neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela desmielinização multifocal do sistema nervoso central (SNC), principalmente da substância branca, em indivíduos geneticamente suscetíveis. (1,2) A sintomatologia varia segundo o local das lesões neurológicas e com a intensidade do processo inflamatório. (1) Sintomas típicos incluem dormência, dor, fraqueza, distúrbios visuais (visão embaçada ou perda), comprometimento da marcha, alterações na coordenação motora, desequilíbrio, fadiga e disfunção vesical e intestinal. (3–6)

As formas clínicas da EM são definidas por suas manifestações clínicas em formas recorrentes ou progressivas. Além disso, todas as formas são categorizadas como ativa (com sinais clínicos e/ou subclínicos) ou não ativa, com base na presença ou ausência de surtos clínicos e/ou atividade na ressonância magnética (RM). (7,8)

Segundo a classificação atual, existem quatro formas de evolução clínica da EM: esclerose múltipla remitente-recorrente (EM-RR), esclerose múltipla primariamente progressiva (EM-PP), EM-PP com surto e esclerose múltipla secundariamente progressiva (EM-SP) (Figura 1). (2,8) A EM-RR é a forma mais comum, e estima-se que 85% dos pacientes são inicialmente diagnosticados com esta forma da doença. Estima-se ainda que 50% desses casos irão evoluir para a forma EM-SP. (9) Os demais pacientes (10-15%) são diagnosticados com as formas EM-PP e uma menor parte, com EM-PP com surto, respectivamente, que são os casos mais graves da doença. (9)

Na EM-PP os pacientes apresentam sintomas neurológicos gradualmente progressivos desde o início da doença. (10,11) Os sintomas mais comuns incluem questões relacionadas à mobilidade, fraqueza progressiva, espasticidade, dor, depressão, alterações cognitivas, constipação, disfunção de bexiga e intestinais, complicações respiratórias, osteoporose, fraturas e disfagia. Destaca-se que esses sintomas não são exclusivos das formas progressivas da EM, porém tendem a ser persistentes e de difícil manejo. (6)



EM: esclerose múltipla; EM-RR: esclerose múltipla remitente-recorrente.

**Figura 1. Cursos típicos das formas recorrentes e progressiva da EM.**

Fonte: Própria.

## 1.2 Epidemiologia

A EM apresenta uma grande variação de prevalência e incidência no mundo. De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (MSIF) para a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 2,3 milhões de pessoas no mundo tenham a doença, sendo a prevalência média global de 33 a cada 100.000 habitantes. (12) Entre 1997 e 2017, na América Latina e no Caribe, a taxa de prevalência de EM-PP variou de 0,13 a 1,1 a cada 100.000 habitantes, correspondendo a cerca de 10% dos casos reportados de EM. (13)

No Brasil, a taxa de prevalência da EM variou de 1,36 a 27,2 a cada 100.000 habitantes. (9,14) Em uma revisão sistemática brasileira realizada por Vasconcelos *et al.*, 2016 (15), dentre os 1.922 pacientes analisados, 11% apresentavam a forma clínica EM-PP.

Sabe-se que a EM é uma doença que acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada um homem. (12,16) Quanto à faixa etária, a mais afetada refere-se aos jovens adultos, com idade média de 30 anos, em idade ativa. (9,12) Entretanto, nos casos da EM-PP a incidência é semelhante em homens e mulheres, sendo que a idade média dos indivíduos acometidos se encontra entre 40 e 60 anos. (17)

### 1.3 Etiologia e fatores de risco

A etiologia da EM não é bem compreendida, entretanto estudos têm sugerido que uma resposta imune anormal a um patógeno, ou até mesmo o estresse, desencadeiam uma resposta autoimune em um indivíduo geneticamente suscetível. (18)

Os principais fatores de risco ambientais reportados para EM são a idade, residir em locais de baixa incidência de luz solar, deficiência de vitamina D, exposição à poluição atmosférica, tabagismo, estresse, condições de higiene, imunização, infecção por Epstein-Barr e demais infecções virais respiratórias (adenovírus) e gastrointestinais. (15,19,20) Entretanto, em revisão sistemática conduzida por Mckay *et al.*, 2015 (21), a infecção pelo vírus Epstein-Barr não foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento de EM-PP. Adicionalmente, foi constatado pelo mesmo estudo, que existe uma lacuna na elucidação dos fatores de risco dessa forma da doença. (21)

A suscetibilidade ao desenvolvimento da EM envolve herança genética complexa, e apesar de muitos casos acontecerem dentro de famílias, a herança não segue padrões mendelianos, o que é justificado pelo fato de se tratar de uma doença que envolve diversos genes e a interação entre eles. Diversos loci envolvidos na EM foram identificados ao longo de décadas, e entre eles estão o HLA I e II, IL7RA, CIITA e SOCS1. (22)

### 1.4 Fisiopatologia

A EM é caracterizada pela destruição da mielina mediada por células imunes, determinando a desmielinização de neurônios e a morte de oligodendrócitos, célula glial que participa ativamente na produção de mielina e mielinização de axônios adjacentes. A doença autoimune é mediada por linfócitos T auto-reativos, que são responsáveis pelo processo de iniciação e amplificação da resposta imune. (1) De modo geral, evidências demonstraram diferenças neuropatológicas entre as formas recorrentes e progressivas da doença, sendo a primeira mais caracterizada pelo processo inflamatório e a última, pela neurodegeneração. (23)

Na EM, a barreira hematoencefálica apresenta disfunção, o que permite a infiltração de linfócitos T CD4+, T CD8+, células B, linfócitos T  $\gamma\delta$ , monócitos e plasmócitos no parênquima cerebral. (1) A morte não-apoptótica dos oligodendrócitos leva à dispersão de centenas de camadas de mielina devido à ausência de suporte metabólico, o que leva a uma atividade intensa de macrófagos e da micróglia. A liberação de espécies

reativas de oxigênio por essas células, além de causar estresse oxidativo nos neurônios adjacentes, contribuem para a disfunção da barreira hematoencefálica. (24) Além disso, os neurônios desmielinizados ainda funcionais utilizam estratégias que aumentam drasticamente seu consumo de energia e, conseqüentemente, elevam a liberação de radicais livres. A consequência de todos esses processos é a neurodegeneração, que dependendo do local, poderá afetar uma ou mais funções, levando ao surgimento de sintomas clínicos. (1,24)

Na EM-PP, especificamente, observa-se maior atrofia da substância cinzenta do que em pacientes com EM-RR. Os danos permanentes observados nesses casos têm sido atribuídos às lesões na substância cinzenta, que consistem em degeneração axonal, perda da densidade das sinapses e redução da população de células gliais e neuronais. (25)

As células B também apresentam um papel importante na biologia da EM, sendo detectáveis no SNC dos pacientes e ausentes em indivíduos saudáveis. Na EM, as células B podem ativar células T pró-inflamatórias, secretar citocinas pró-inflamatórias, e seguindo a diferenciação em plasmócitos podem passar a produzir anticorpos contra a mielina. (26–31) Em estudos clínicos de fase II com indivíduos que apresentavam EM, o tratamento com anticorpos monoclonais que atuavam em linfócitos B CD20 positivos proporcionou uma redução acentuada na atividade da doença. Os efeitos benéficos ocorreram dentro de semanas de tratamento, indicando efeito direto nos linfócitos B. A descoberta do efeito da depleção de linfócitos B em pacientes com EM permitiu uma mudança de paradigma acerca do conhecimento da fisiopatologia inflamatória da doença, permitindo o desenvolvimento de novas terapias seletivas voltadas ao tratamento destes pacientes. (32)

## **1.5 Diagnóstico**

Os pacientes com EM são inicialmente diagnosticados com EM-PP em apenas 7 a 14% dos casos e, normalmente em torno dos 40 anos de idade. (19) De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM do Ministério da Saúde de 2018 (33), os critérios para diagnóstico da EM são predominantemente clínicos e este deve ser feito com base nos critérios de McDonald revisados e adaptados (Quadro 1).

**Quadro 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (33)**

<b>APRESENTAÇÃO CLÍNICA</b>	<b>DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA</b>
<b>a) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões</b>	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
<b>b) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão</b>	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio* ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; pelo menos 3 lesões periventriculares; pelo menos 1 lesão justacortical; pelo menos 1 lesão infratentorial); OU  RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU  aguardar novo surto.
<b>c) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões</b>	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU  aguardar novo surto.
<b>d) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão</b>	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido;  E

Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU aguardar novo surto.

EM: esclerose múltipla; RM: ressonância magnética. \*Uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo. Lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhoff. Uma lesão desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM.

A avaliação clínica é complementada pela análise de neuroimagem (RM) e devem ser realizados exames laboratoriais (anti-HIV, VDRL e dosagem sérica de B-12), com o objetivo de excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM. (33) Em alguns casos pode ser realizada a análise do líquido (para pesquisa de bandas oligoclonais como marcadores inflamatórios e/ou índice elevado de imunoglobulina G [IgG]) e do Potencial Evocado Visual (para avaliar lesões clínicas silenciosas das áreas visual, tronco cerebral e medula espinhal). (34,35)

Os critérios para o diagnóstico da EM-PP, especificamente, podem ser observados no Quadro 2. (36)

**Quadro 2. Critérios de McDonald de 2010 para o diagnóstico de esclerose múltipla com doença progressiva desde o início. Polman, 2011. (36)**

**EM-PP pode ser diagnosticada em pacientes com:**

1. Um ano de progressão da doença (determinado prospectivamente ou retrospectivamente)
2. Adicionados da presença de dois ou três dos seguintes critérios<sup>a</sup>:
  - A. Evidência de lesão disseminada no espaço no cérebro baseado em pelo menos uma lesão em T2<sup>b</sup> em pelo menos uma área característica para EM (periventricular, justacortical ou infratentorial).

B. Evidência de lesão disseminada no espaço na medula espinhal em pelo menos 2 lesões em T2<sup>b</sup> neste local.

C. Presença de exame laboratorial do fluido cérebro-espinhal com resultado positivo (com foco em evidências isoeletricas de bandas oligoclonais e/ou índice elevado de IgG).

<sup>a</sup>Caso o paciente apresente síndrome da medula espinhal ou do tronco cerebral, todas as lesões clínicas são descartadas dos critérios. <sup>b</sup>A amplificação das lesões por gadolínio não é necessário. EM-PP: esclerose múltipla primária progressiva; Ig: imunoglobulina.

Após o diagnóstico, para os casos confirmados para EM, deve ser realizada a determinação do estágio da doença, por meio da Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS). Esta é a medida padrão ouro de incapacidades utilizada em ensaios clínicos, e a escala mais difundida para avaliação da progressão da EM. (33) Baseia-se na medição do grau de mobilidade e do tipo de auxílio ao qual o paciente é dependente. É essencial que os pacientes portadores de EM consigam retardar o máximo possível a progressão da incapacidade, representada em graus crescentes na escala EDSS, para manter a sua mobilidade e funcionalidade de forma independente, assim uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). (11)

Uma vez que a incapacidade na EM acumulam-se ao longo do tempo, o diagnóstico da doença deve ser o mais acurado e precoce possível, permitindo o início imediato do tratamento e, conseqüentemente, o retardo no acúmulo das incapacidades e das exacerbações da sintomatologia da EM. (37) Desta forma, a identificação da doença em seu estágio inicial, bem como o encaminhamento ágil e adequado dos pacientes recém diagnosticados contribui para um melhor resultado terapêutico e prognóstico favorável dos pacientes. (33) Nesse cenário, destaca-se a importância de ter uma alternativa terapêutica com esquema posológico único que permita o tratamento precoce, necessário para se obter o melhor prognóstico de pacientes independentemente do tipo de EM. (33)



## 1.6 Impacto da doença

### 1.6.1. Qualidade de Vida

De modo geral, a EM apresenta impacto negativo substancial na QVRS, com pacientes apresentando escores significativamente menores do que o de pacientes com outras doenças crônicas. (38) A média do valor de utilidade para EM foi de 0,56, enquanto doença cardíaca isquêmica crônica apresentou 0,64, refluxo gastroesofágico 0,67, doença de Crohn 0,69, diabetes *mellitus* não insulino dependente 0,76 e colite ulcerativa 0,79. (38) Além da incapacidade, outros fatores afetam a qualidade de vida dos pacientes com EM, como por exemplo, a saúde mental, vitalidade, comprometimento cognitivo e fadiga. (39) Em pacientes com EM-PP, a progressão da incapacidade ocorre duas vezes mais rapidamente do que em pacientes com as formas recorrentes da doença, resultando em um maior impacto para os pacientes, seus respectivos cuidadores e para a sociedade em geral.

A EM geralmente é diagnosticada no início da fase adulta, no auge do desenvolvimento da carreira profissional. (40) Dados da literatura sugerem que até metade dos pacientes perdem o emprego dentro de cinco anos de diagnóstico (40), e que com cerca de 10 anos os pacientes encontram grandes dificuldades de se manterem empregados, sendo muitas vezes obrigados a se aposentar mais cedo que a população em geral. (41)

Comparado à população geral, a média da expectativa de vida em pacientes com EM é reduzida em 5 a 10 anos, o que indica que muitos pacientes vivem um longo período com uma significativa incapacidade, principalmente nos casos da doença primária progressiva. (19,39) Como resultado, aproximadamente um terço dos pacientes necessitam de cuidados, os quais são fornecidos na maioria das vezes informalmente por cuidadores não remunerados, como por exemplo, os familiares. (42) Estima-se que são gastas mais de quatro horas por dia em atividades de cuidado com o paciente ao longo de muitos anos. Dessa forma, os custos com a progressão da incapacidade na EM não são relacionados apenas aos pacientes, mas também aos seus familiares. (39)

A qualidade de vida dos cuidadores também costuma ser afetada, além do impacto no emprego e renda devido à demanda com os pacientes. (42) Dados da literatura indicam que cuidadores de pacientes com EM-PP reportaram um maior impacto na QVRS quando comparado aos cuidadores de pacientes com EM-RR e EM-SP. (43) Em um estudo norte americano, observou-se que 43,4% dos cuidadores perderam dias de trabalho durante o último ano devido às responsabilidades de cuidador.

Adicionalmente, a qualidade de vida de cuidadores do sexo feminino apresenta maior comprometimento do que a de cuidadores do sexo masculino, sendo reportados maiores níveis de estresse e maior uso de medicamentos voltados ao tratamento de estresse, ansiedade e transtornos de humor. Por outro lado, o impacto na qualidade de vida de cuidadores do sexo masculino é mais voltado ao comprometimento de aspectos físicos. (43)

### **1.6.2. Impacto econômico**

Na EM, como a população afetada encontra-se em faixa etária economicamente ativa, o impacto social e econômico da incapacidade é considerável (44), sendo observado em maior magnitude em indivíduos que apresentam as formas progressivas da doença, como EM-PP. (45) Complementarmente, a EM está relacionada a diversos custos diretos e indiretos, além de custos intangíveis relacionados à natureza da doença. (44)

Dados da literatura indicam que os custos com a EM são principalmente devido à progressão de pacientes a estágios graves de incapacidade. Comparada com a incapacidade moderada, a incapacidade grave é associada com custos mais elevados de hospitalização, consultas, testes laboratoriais e outros medicamentos, ainda que o custo com tratamento imunomodulatório seja baixo. (46) Em 2006, o custo médio do sistema de saúde *Medicare* por paciente com EM foi de U\$ 23.630,00 para as formas progressivas, não incluindo medicações administradas pelos próprios pacientes. (47) Em 2009, o custo médio total de tratamento da EM-PP por paciente na Alemanha foi de € 37.293. (48)

## **1.7 Abordagem terapêutica**

O ponto chave no tratamento da EM é minimizar os surtos, lesões e a atrofia cerebral em todos os estágios da doença, sendo especialmente importante no início da doença, quando é possível reduzir o número de novas lesões e a quantidade de inflamação cerebral. (39) Muitas terapias modificadoras de doença (TMDs) têm sido aprovadas para tratar as formas recorrentes da EM, entretanto a forma primária progressiva permanece sem uma terapia capaz de retardar a progressão da doença e a consequente incapacidade. (49)

### **1.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais**

#### **Agências nacionais:**

Até o momento, não estão disponíveis na literatura diretrizes brasileiras referentes ao tratamento da EM-PP. Na ausência de tratamentos disponíveis no Brasil, a recomendação da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) é que o manejo da EM-PP seja similar à conduta da EM antes da primeira TMD se tornar disponível, ou seja, focada no tratamento paliativo dos sintomas, reabilitação e suporte psicossocial dos pacientes. (49)

#### **Agências internacionais:**

##### **American Academy of Neurology**

De acordo com o *guideline* de 2018, ocrelizumabe é a única TMD a alterar a progressão da EM em indivíduos com a forma EM-PP. O *guideline* também cita o uso de rituximabe, porém os resultados dos estudos ainda são inconclusivos. Destaca-se ainda que fingolimode, acetato de glatirâmer e interferon(IFN)- $\beta$ -1b falharam em demonstrar efeito na progressão da incapacidade, porém apresentaram efeitos para desfechos de RM. (50)

Com base nesses achados a diretriz recomenda o uso de ocrelizumabe para o tratamento de indivíduos com EM-PP que possam se beneficiar desta terapia, exceto em casos em que os riscos de tratamento superem os benefícios do mesmo. (50)

##### **European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)/ European Academy of Neurology (EAN)**

Recomenda-se considerar o uso de ocrelizumabe no tratamento de pacientes que apresentem EM-PP. (51)

### **1.7.2 Limitações com o tratamento atual**

Até o momento, nenhum dos tratamentos atualmente disponíveis para EM apresentou impacto significativo na progressão clínica e/ou alcançou os desfechos primários dentro do contexto da EM-PP. Desta forma, atualmente no Brasil não existe nenhum tratamento disponível específico para a EM-PP. O tratamento atualmente realizado é

paliativo, associado à reabilitação e suporte psicossocial dos pacientes acometidos.  
(6)

Conforme apresentado na Tabela 1, a análise dos principais estudos de outras intervenções para o tratamento de pacientes adultos com EM-PP indicou que nenhum destes agentes apresentou resultado satisfatório. Adicionalmente, evidências indicaram que os medicamentos mitoxantrona (52) e IFN- $\beta$  (53) também não apresentaram eficácia no tratamento desta população de pacientes.

**Tabela 1. Intervenções para o tratamento de EM-PP.**

Estudo	Sumário do estudo
	Pacientes EM-PP: 100%
<b>INFORMS</b> (54–57)	Intervenção e comparador: Fingolimode <i>versus</i> placebo Eficácia: Fingolimode não diminuiu a progressão da doença.
	Pacientes EM-PP: 100%
<b>Leary et al.</b> (58)	Intervenção e comparador: IFNB-1a em duas doses <i>versus</i> placebo Eficácia: IFNB-1a não demonstrou eficácia para o desfecho primário ou para a maioria dos desfechos secundários.
	Pacientes EM-PP: 100%
<b>OLYMPUS</b> (59–61)	Intervenção e comparador: Rituximabe <i>versus</i> placebo Eficácia: o tempo até a progressão confirmada da doença não foi significativo. A análise de subgrupos sugeriu que a depleção seletiva de linfócitos B poderia afetar a progressão da doença em pacientes mais jovens, particularmente nos com lesões inflamatórias.
	Pacientes EM-PP: 100%.
<b>PROMISE</b> (62–65)	Intervenção e comparador: Acetato de glatirâmer <i>versus</i> placebo.

Eficácia: o estudo falhou em demonstrar o efeito do tratamento com acetato de glatirâmer *versus* placebo.

---

EM-PP: esclerose múltipla primária progressiva. IFN- $\beta$ : Interferon beta.

Na ausência de tratamento para a EM-PP diferentes medicamentos são utilizados *off-label*, potencialmente expondo os pacientes a riscos sem benefícios clínicos definidos e comprovados pela literatura científica. Tal fato também acarreta na ausência de diretrizes clínicas voltadas para esse grupo de pacientes, resultando em divergências nas opções terapêuticas adotadas em cada país.

Nesse contexto, a incorporação de ocrelizumabe ao rol de terapias disponíveis na Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), voltado ao tratamento de EM-PP, configura uma nova opção terapêutica para este grupo de pacientes, que no cenário atual não possuem outras alternativas de tratamento.

## 2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Ocrevus® (ocrelizumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20. (66,67) Segundo o registro nº 1010006660013 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ocrevus® (ocrelizumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com EMR; e de pacientes com EM-PP. (68,69)

Em 2017, o *U S Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de pacientes com EMR e EM-PP. (70) Já em 2018, a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de pacientes adultos com EMR que apresentam surtos seguidos de períodos com sintomas leves ou com ausência de sintomas; e de pacientes com EM-PP. (71)

As principais características de Ocrevus® (ocrelizumabe) encontram-se descritas na Tabela 2.

**Tabela 2. Características do Ocrevus®. Adaptado da bula. (69)**

<b>Classe medicamentosa</b>	Agente biológico (antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20).
<b>Apresentação</b>	Ocrevus®; caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL). Solução para diluição para infusão.
<b>Composição</b>	<b>Princípio ativo:</b> 300 mg de ocrelizumabe. <b>Excipientes:</b> acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial, alfa-alfa trealose dihidratada, polissorbato 20 e água para injetáveis.

### 2.1 Posologia e modo de administração

Ocrevus® (ocrelizumabe) deve ser administrado na dosagem inicial de 300 mg (infusão intravenosa), seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg. As doses subsequentes deverão ser de 600 mg (infusão intravenosa única) a cada seis meses. (69)

## **2.2 Mecanismo de ação**

O mecanismo preciso através do qual Ocrevus® (ocrelizumabe) exerce seu efeito terapêutico na EM ainda não está completamente elucidado. Contudo, sabe-se que este agente atua na depleção de células B CD20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. (72,73)

Acredita-se que a depleção de células B ocorra por três vias principais: citotoxicidade dependente de complemento, envolvendo macrófagos, células *natural killer* e células T citotóxicas, que levam a destruição de células B; citotoxicidade celular dependente de anticorpo, levando à lise de células B; e indução da apoptose de células B. (74)

## **2.3 Preço do medicamento**

O preço fábrica com 18% de ICMS de Ocrevus® (ocrelizumabe) 300 mg é de R\$ 29.511,08 por frasco.

### 3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

#### 3.1 Questão do Estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de pacientes em EM-PP.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

**Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>População</b>	Pacientes com EM-PP.
<b>Intervenção</b>	Ocrelizumabe (Ocrevus®).
<b>Comparador</b>	Sem restrição de comparadores.
<b>Desfecho</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

**Pergunta:** Ocrelizumabe (Ocrevus®) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com EM-PP?

##### 3.1.1 Intervenção

Ocrelizumabe (Ocrevus®).

##### 3.1.2 População

Pacientes adultos com EM-PP.



### **3.1.3 Comparação**

Sem restrição de comparadores.

### **3.1.4 Desfechos**

Avaliação clínica: eficácia, como progressão da incapacidade, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.

Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.

## **3.2 Estratégia de busca**

### **3.2.1 Fontes de dados**

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas que avaliaram ocrelizumabe (Ocrevus®) no tratamento de pacientes com EM-PP. As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2018 nas bases de dados: *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 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### **3.2.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 5.

**Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro para estudos econômicos
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Multiple Sclerosis, Chronic Progressive)	(ocrelizumab)	-
<b>PUBMED</b>	("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR "Chronic Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing" OR "Multiple Sclerosis, Remittent Progressive" OR "Remittent Progressive Multiple Sclerosis" OR "Progressive Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Secondary Progressive" OR "Secondary Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Primary Progressive" OR "Primary Progressive Multiple Sclerosis")	("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769")	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))
<b>LILACS</b>	("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" OR " Esclerosis Múltiple Crónica Progresiva" OR " Esclerose Múltipla	("ocrelizumab")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis"

Crônica Progressiva")

OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings"

Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em

				Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
--	--	--	--	---

<b>CRD</b>	-	(ocrelizumab)	-
<b>Embase</b>	'multiple sclerosis'/exp	'ocrelizumab'/exp	('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics'/exp OR 'health economics')

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

**Tabela 5. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR "Chronic Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing" OR "Multiple Sclerosis, Remittent Progressive" OR "Remittent Progressive Multiple Sclerosis" OR "Progressive Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Secondary Progressive" OR "Secondary Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Primary Progressive" OR "Primary Progressive Multiple Sclerosis") AND ("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769")

**Resultado: 61 títulos**

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR "Chronic Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing" OR "Multiple Sclerosis, Remittent Progressive" OR "Remittent Progressive Multiple Sclerosis" OR "Progressive Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Secondary Progressive" OR "Secondary Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Primary Progressive" OR "Primary Progressive Multiple Sclerosis") AND ("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

**Resultado: 2 títulos**

---

## LILACS

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" OR " Esclerosis Múltiple Crónica Progresiva" OR " Esclerose Múltipla Crônica Progressiva") AND ("ocrelizumab")

**Resultado: 0 títulos**

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" OR " Esclerosis Múltiple Crónica Progresiva" OR " Esclerose Múltipla Crônica Progressiva") AND ("ocrelizumab") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cossegueros" OR "Deducibles y Cosegueros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cossegueros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos

---

de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

**Resultados: 0 títulos**

#### CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(ocrelizumab)

**Resultados: 3 títulos**

#### COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)**

(Multiple Sclerosis, Chronic Progressive) AND (ocrelizumab)

**Resultados: 4 títulos**

#### EMBASE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

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

**Resultados: 387 títulos**

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

('multiple sclerosis'/exp AND 'ocrelizumab'/exp) AND ('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis')



OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

**Resultados: 49 títulos**

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

### **3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos**

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam as seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ECRs e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com EM-PP, que utilizassem ocrelizumabe como tratamento.

Não foram utilizados limites para desfechos na busca por evidências clínicas.

### **3.4 Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

#### **3.4.1 Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (75) as publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

### **3.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (75), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

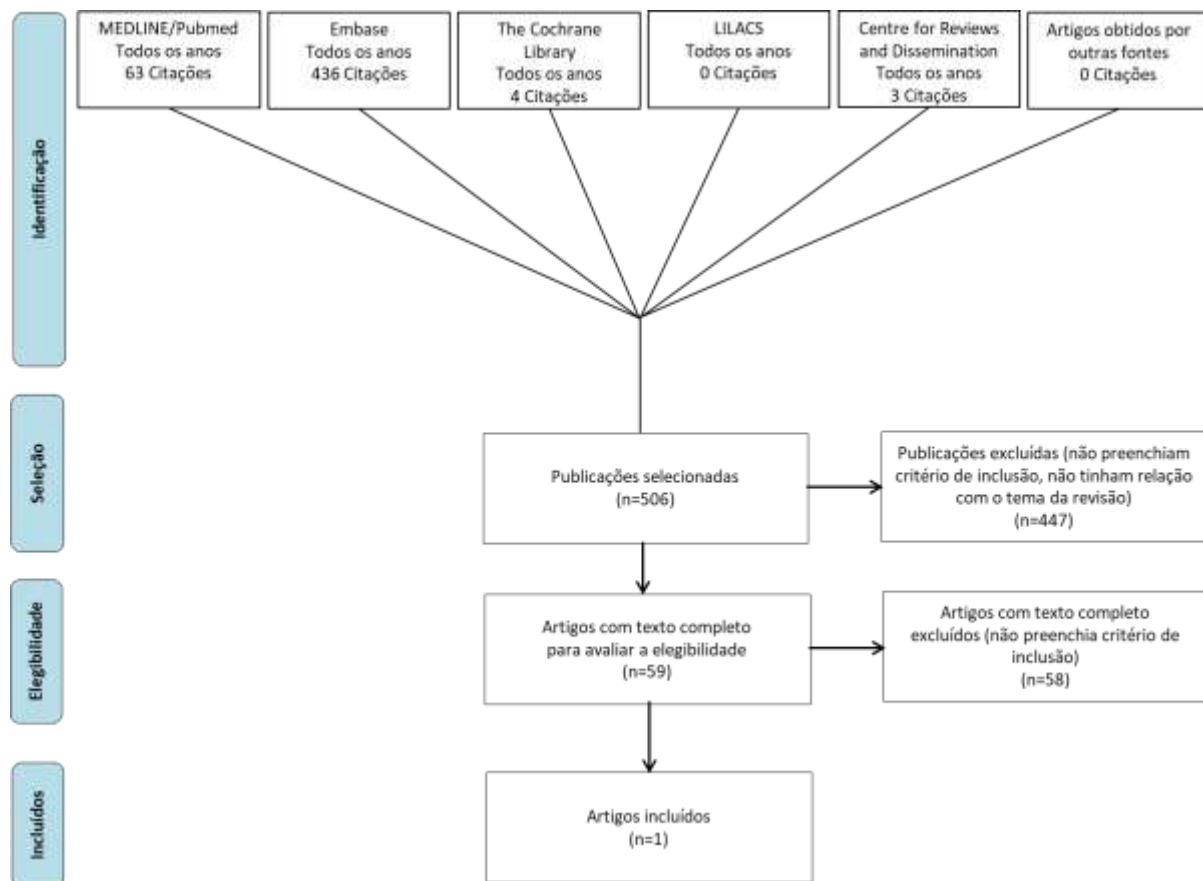
## **3.5 Resultados da busca realizada**

### **3.5.1 Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 506 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 59 estudos para leitura na íntegra. Desses, 1 estudo foi selecionado e incluído nesta revisão (Figura 2; Tabela 6).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo do estudo está apresentado na Tabela 10 com sua respectiva classificação para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 2).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.



**Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 6. Estudos incluídos para análise.**

Autor	Publicação	Ano	Referência
Montalban <i>et al.</i>	<i>New England Journal</i>	2017	(73)

### 3.5.2 Descrição dos estudos selecionados

#### Montalban 2017

Montalban *et al.*, 2017 (73), conduziram um estudo de fase III, randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, denominado ORATORIO, a fim de avaliar a eficácia e segurança do ocrelizumabe em pacientes com EM-PP.

Os critérios de elegibilidade do estudo incluíram pacientes entre 18 a 55 anos de idade, diagnosticados com EM-PP, com escore da EDSS de 3,0 a 6,5 no momento do *screening* (variação de 0 a 10, com maiores escores indicando maior incapacidade), escore do componente de funções piramidais da *Functional Systems Scale* de pelo menos 2 (variação de 0 a 6, com maiores escores indicando maior incapacidade), duração dos sintomas da EM menor que 15 anos nos pacientes com EDSS > 5,0 no momento do *screening*, ou menor que 10 anos nos pacientes com EDSS ≤ 5,0 no momento do *screening*, e um histórico documentado ou presença no momento do *screening* de um elevado índice IgG, ou pelo menos uma banda oligoclonal de IgG detectada no fluido cérebro-espinhal.

Os pacientes selecionados foram randomizados em uma proporção 2:1 para receber 600 mg de ocrelizumabe por infusão intravenosa (administrado como duas infusões de 300 mg com 14 dias de intervalo) ou placebo a cada 24 semanas.

O estudo foi guiado por evento, de modo que o tratamento duplo-cego foi administrado por no mínimo cinco doses (120 semanas) até a ocorrência de aproximadamente 253 eventos de progressão da incapacidade, que foram confirmados por pelo menos 12 semanas. Pacientes que completaram a fase cega foram considerados elegíveis para entrar na fase de extensão aberta do estudo. Pacientes que descontinuaram prematuramente ou que não quiseram entrar na fase de extensão aberta foram incluídos no seguimento de segurança.

O desfecho primário do estudo incluiu a porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada<sup>1</sup> em 12 semanas em uma análise de tempo até o evento. Caso o desfecho primário alcançasse um nível de significância de  $p < 0,05$ , desfechos secundários foram testados na seguinte ordem hierárquica, desde que cada desfecho precedente alcançasse nível de significância  $p < 0,05$ : porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas em uma análise de tempo até o evento, variação no desempenho do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés (*timed 25-foot walk*) desde o *baseline* até a semana 120, variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM do *baseline* até a semana 120, variação no volume cerebral da semana 24 até a semana 120 e variação no escore do resumo do componente físico do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*

---

<sup>1</sup> Definida como aumento de pelo menos 1 ponto no EDSS, em relação ao *baseline*, o qual foi sustentado em visitas subsequentes por pelo menos 12 semanas, se o escore no *baseline* foi de ≤ 5,5; ou um aumento de pelo menos 0,5 pontos, o qual foi sustentado em visitas subsequentes por pelo menos 12 semanas, se o escore no *baseline* foi de > 5,5.

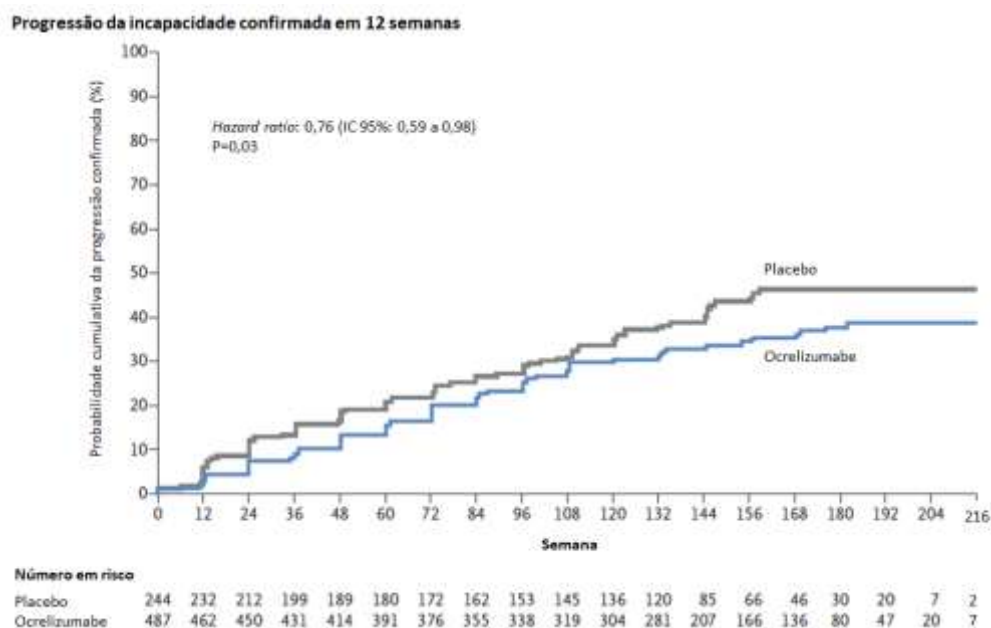
(SF-36) do *baseline* até a semana 120 (variação de 0 a 100, com escores mais altos indicando melhor qualidade de vida relacionada à saúde física). Todos os desfechos de eficácia foram analisados na população por intenção de tratar (ITT), e o perfil de segurança do medicamento e eventos adversos (EAs) também foram avaliados.

Adicionalmente foram avaliados 16 desfechos exploratórios, incluindo o tempo até o início da progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas, tempo até um aumento sustentado de pelo menos 20% no desempenho no Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés, tempo até um aumento sustentado de pelo menos 20% no desempenho no Teste dos 9 Pinos nos Buracos (*9-hole peg test*), número total de lesões em T2 (novas ou aumentadas) em relação ao *baseline* até a semana 120, farmacocinética, imunogenicidade e farmacodinâmica.

De março de 2011 a dezembro de 2012, um total de 732 pacientes foram randomizados (população ITT: 488 no grupo orelizumabe e 244 no grupo placebo). Do total de pacientes, 88,7% no grupo orelizumabe e 87,7% no grupo placebo não receberam TMD prévia.

Um total de 402 pacientes (82%) do grupo orelizumabe e 174 (71%) do grupo placebo completaram as 120 semanas do estudo. A duração mediana do estudo foi de 2,9 anos no grupo orelizumabe e de 2,8 anos no grupo placebo.

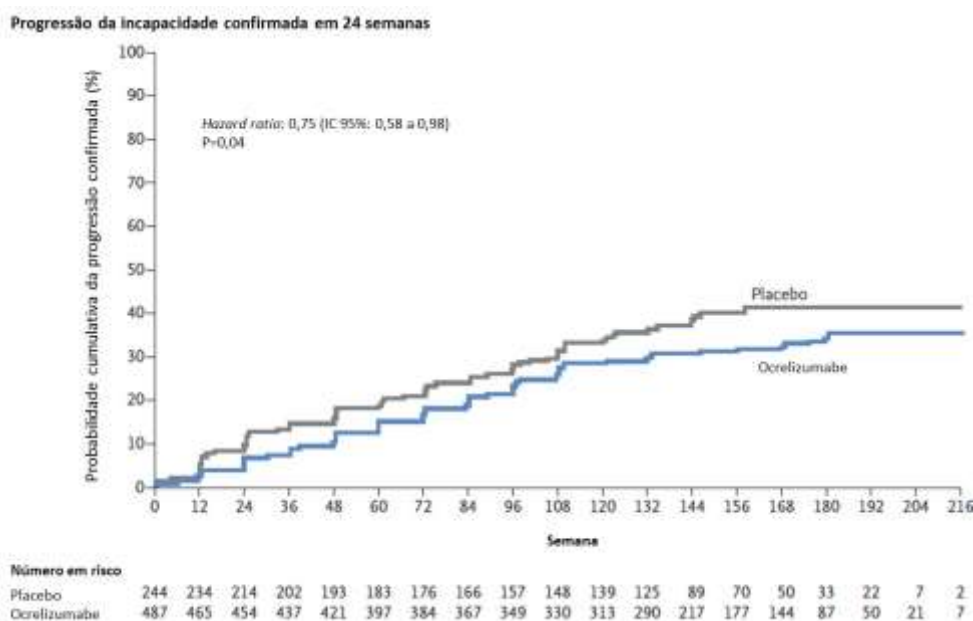
A porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 12 (desfecho primário) foi de 32,9% no grupo orelizumabe *versus* 39,3% do grupo placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,76; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,59 a 0,98; redução do risco relativo [RRR]: 24%;  $p=0,03$ ; Figura 3).



Os valores de p foram calculados com o teste *log-rank*. IC: intervalo de confiança.

**Figura 3. Desfecho clínico primário (população por intenção de tratar).  
Montalban, 2017. (73)**

A porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 24 foi de 29,6% no grupo ocrelizumabe e 35,7% no grupo placebo (HR: 0,75; IC 95%: 0,58 a 0,98; RRR: 25%; p=0,04; Figura 4).



Os valores de p foram calculados com o teste *log-rank*. IC: intervalo de confiança.

**Figura 4. Desfecho clínico secundário (população por intenção de tratar). Montalban, 2017. (73)**

A variação média do *baseline* até a semana 120 no desempenho do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés foi de 38,9% com ocrelizumabe *versus* 55,1% com placebo (redução relativa com ocrelizumabe: 29,3%; IC 95%: -1,6 a 51,5; p=0,04). Não houve diferença significativa entre os grupos para a variação no escore do resumo do componente físico do SF-36 do *baseline* até a semana 120 (variação média ajustada: -0,7 com ocrelizumabe e -1,1 com placebo; p=0,60).

A análise exploratória pré-especificada do desfecho composto de progressão da incapacidade confirmada na semana 12 e 24 e seus componentes foram significativamente favoráveis ao ocrelizumabe (Tabela 7).

Para os desfechos relacionados à RM, o volume total das lesões hiperintensas ponderadas em T2 do *baseline* até a semana 120 diminuiu com ocrelizumabe e aumentou com placebo (variação média percentual [IC 95%]: -3,37 [-4,99 a -1,72] *versus* 7,43 [4,97 a 9,94]; HR: 0,90 [IC 95%: 0,88 a 0,92]; p<0,001). A variação percentual média do volume cerebral da semana 24 a semana 120 foi menor para ocrelizumabe do que para o placebo (-0,90 *versus* -1,09; p=0,02), assim como a média ajustada do número de lesões hiperintensas em T2 (novas ou aumentadas) do *baseline* até a semana 120 (0,31 *versus* 3,88, respectivamente; p<0,001) (Tabela 7).

**Tabela 7. Desfechos exploratórios clínicos e de RM pré-especificados. Montalban, 2017. (73)**

		Placebo (N=244)		Ocrelizumabe (N=488)	
Desfechos		Confirmada na sem 12	Confirmada na sem 24	Confirmada na sem 12	Confirmada na sem 24
<b><i>Desfechos clínicos exploratórios</i></b>					
<b>Progressão da incapacidade (composto) *</b>					
<b>Pacientes com evento- n (%)</b>		171 (70,1)	155 (63,5)	287 (58,8)	251 (51,4)

<b>HR versus placebo (IC 95%)</b>	0,74 (0,61 a 0,89)	0,71 (0,58 a 0,87)
<b>Valor de p</b>	0,001	<0,001

#### **Progressão no T25FW em pelo menos 20%**

<b>Pacientes com evento - n (%)</b>	145 (59,4)	127 (52,0)	238 (48,8)	202 (41,4)
<b>HR versus placebo (IC 95%)</b>			0,75 (0,61 a 0,92)	0,73 (0,59 a 0,91)
<b>Valor de p</b>			0,005	0,006

#### **Progressão no 9HPT em pelo menos 20%**

<b>Pacientes com evento - n (%)</b>	66 (27,0)	57 (23,4)	83 (17,0)	69 (14,1)
<b>HR versus placebo (IC 95%)</b>			0,56 (0,41 a 0,78)	0,55 (0,38 a 0,77)
<b>Valor de p</b>			<0,001	<0,001

#### **Desfecho exploratório de RM- Lesões em T2 (novas/ aumentadas)<sup>t</sup>**

<b>Pacientes avaliáveis - n</b>	234	465
<b>Média do nº de lesões por RM (IC 95%)</b>	3,880 (2,841 a 5,299)	0,313 (0,246 a 0,397)
<b>Variação percentual (IC 95%)</b>		-91,9 (-88,9 a -94,2)
<b>Valor de p</b>		<0,001

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; 9HPT: Teste dos 9 Pinos nos Buracos; EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade; RM: ressonância magnética por imagem; T25FW: Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés;



\* Progressão EDSS ou progressão  $\geq 20\%$  no 9HTP; t: população ITT com médias e variações percentuais calculadas com base em uma regressão binomial negativa ajustada para contagem de lesões em T2 no *baseline*, região geográfica (US vs. não-US) e idade ( $\leq 45$  vs.  $> 45$  anos).

Um total de 725 pacientes (486 no grupo ocrelizumabe e 239 no grupo placebo) receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo e foram incluídos na análise de segurança. A porcentagem de pacientes que apresentou pelo menos um EA foi de 95,1% no grupo ocrelizumabe e de 90,0% no grupo placebo. EAs sérios (EASs) foram reportados por 20,4% e 22,2% dos pacientes, respectivamente (Tabela 8).

**Tabela 8. Eventos adversos (população de segurança). Montalban, 2017. (73)**

Evento	Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)	Atualização 2016*	
			Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)
<b>Qualquer EA - número de pacientes (%)</b>	462 (95,1)	215 (90,0)	462 (95,1)	216 (90,4)
<b>EA que levou a descontinuação do medicamento em estudo - número de pacientes (%)</b>	20 (4,1)	8 (3,3)	20 (4,1)	8 (3,3)
<b>Óbito - número de pacientes (%)</b>	4 (0,8)	1 (0,4)	4 (0,8)	3 (1,3)
<b>Reações relacionadas à infusão</b>				
<b><math>\geq 1</math> reação - número de pacientes (%)</b>	194 (39,9)	61 (25,5)	195 (40,1)	61 (25,5)

Evento	Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)	Atualização 2016*	
			Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)
<b>Número total de reações</b>	485	145	-	-
<b>Grau da reação - número de pacientes (%)</b>			-	-
<b>1: leve</b>	129 (26,5)	38 (15,9 )	-	-
<b>2: moderado</b>	59 (12,1)	19 (7,9)	-	-
<b>3: grave</b>	6 (1,2)	4 (1,7)	-	-
<b>4: risco de vida</b>	0	0	-	-
<b>5: óbito</b>	0	0	-	-
<b>Qualquer EAS - número de pacientes (%)</b>	99 (20,4)	53 (22,2 )	102 (21)	56 (23,4 )
<b>Infecções sérias - número de pacientes (%)</b>	30 (6,2)	30 (6,2)	30 (6,2)	16 (6,7)
<b>Neoplasias - número de pacientes (%)</b>	11 (2,3)	2 (0,8)	-	-
<b>Câncer de mama</b>	4 (0,8)¶	0	-	-
<b>Carcinoma de célula basal</b>	3 (0,6)	1 (0,4)	-	-
<b>Adenocarcinoma de colo do útero</b>	0	1 (0,4)	-	-
<b>Linfoma de grandes células anaplásico</b>	1 (0,2)	0	-	-

Evento	Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)	Atualização 2016*	
			Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)
<b>Adenocarcinoma endometrial</b>	1 (0,2)	0	-	-
<b>Histiocitoma fibroso maligno</b>	1 (0,2)	0	-	-
<b>Carcinoma de pâncreas metastático</b>	1 (0,2)	0	-	-

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; ¶ Dois eventos foram classificados como carcinoma de mama ductal invasivo e um como câncer de mama e carcinoma de mama invasivo. \* Dados atualizados segundo informações disponíveis em 20 de janeiro de 2016.

De modo geral, as taxas de EAs por 100 pacientes/ano não diferiu significativamente entre os grupos ocrelizumabe e placebo (260,5 [IC 95%: 252,2 a 269,1] e 267,0 [IC 95%: 254,7 a 279,8], respectivamente), sem aumento ao longo do tempo ou com doses subsequentes. EAs que levaram a descontinuação do tratamento ocorreram em 4,1% dos pacientes que receberam ocrelizumabe e 3,3% dos que receberam placebo.

O EA mais frequentemente reportado para ocrelizumabe foi reação relacionada à infusão: 39,9% dos pacientes reportaram pelo menos um evento desse, comparado a 25,5% dos pacientes do grupo placebo. Dois pacientes (0,4%) descontinuaram o tratamento com ocrelizumabe devido a reações relacionadas à infusão. Adicionalmente, infecções do trato respiratório superior foram mais frequentemente reportadas no grupo ocrelizumabe (10,9% *versus* 5,9%).

No total, 5 óbitos foram reportados: 4 (0,8%) no grupo ocrelizumabe devido a embolia pulmonar, pneumonia, carcinoma de pâncreas e pneumonia por aspiração e uma (0,4%) no grupo placebo em decorrência de um acidente de carro.

A porcentagem de pacientes que reportou qualquer tipo de infecção foi de 71,4% no grupo ocrelizumabe e de 69,9% no grupo placebo. A porcentagem de pacientes com infecções sérias foi similar entre os dois grupos de tratamento (6,2% no grupo

ocrelizumabe *versus* 5,9% no grupo placebo). Os achados observados para neoplasias encontram-se descritos na Tabela 8.

Foram observadas baixas incidências de anticorpos antagonistas ao medicamento em pacientes que receberam ocrelizumabe (1,9%; total de nove pacientes) e apenas um paciente desenvolveu anticorpos neutralizantes.

O estudo conclui que para pacientes com EM-PP, ocrelizumabe foi associado a menores taxas de progressão clínica e de RM quando comparado ao placebo.

### 3.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 9.

**Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.**

<b>Desfecho</b>	<b>Classificação</b>
<b>Progressão confirmada da incapacidade</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Variação no desempenho do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Variação no volume total de lesões em T2 na RM</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Variação no volume cerebral</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Qualidade de vida</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Perfil de segurança</b>	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

RM: ressonância magnética; SF-36: 36-Item Short Form Survey.

### 3.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 10. Estudo incluído para análise.

Autor, data		Montalban, 2017 (73)
País onde estudo foi realizado	Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, República Tcheca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Israel, Itália, Lituânia, México, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Peru, Polônia, Portugal, Romênia, Rússia, Espanha, Suíça, Ucrânia, Reino Unido e Estados Unidos.	
Desenho	ORATORIO: estudo de fase III, randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego e controlado por placebo.	
População	Pacientes entre 18 e 55 anos de idade, diagnosticados com EM-PP.	
Intervenção e comparadores	600 mg de ocrelizumabe por infusão intravenosa (administrado como duas infusões de 300 mg com 14 dias de intervalo) ou placebo a cada 24 semanas.	
Desfechos	<p><b>Desfecho primário:</b> porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas;</p> <p><b>Desfechos secundários:</b> porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, variação no desempenho do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés desde o <i>baseline</i> até a semana 120, variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM do <i>baseline</i> até a semana 120, variação no volume cerebral da semana 24 até a semana 120, variação no escore do resumo do componente físico do SF-36 do <i>baseline</i> até a semana 120 e perfil de segurança.</p>	

---

**Autor, data****Montalban, 2017 (73)**

---

- N=732 pacientes (488 no grupo ocrelizumabe e 244 no grupo placebo).
- 82% dos pacientes no grupo ocrelizumabe e 71% no grupo placebo completaram as 120 semanas do estudo.
  - Pacientes que receberam previamente terapia modificadora da doença:
    - Grupo ocrelizumabe: 88,7%
    - Grupo placebo: 87,7%
  - Mediana de duração do estudo:
    - Grupo ocrelizumabe: 2,9 anos
    - Grupo placebo: 2,8 anos

**Resultados****Eficácia:**

- Porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 12:
    - Grupo ocrelizumabe: 32,9%
    - Grupo placebo: 39,3%

HR: 0,76; IC 95%: 0,59 a 0,98; RRR: 24%; p=0,03
  - Porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 24:
    - Grupo ocrelizumabe: 29,6%
    - Grupo placebo: 35,7%

HR: 0,75; IC 95%: 0,58 a 0,98; RRR: 25%; p=0,04
-

- Variação média do *baseline* até a semana 120 no desempenho do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés:
    - Grupo ocrelizumabe: 38,9%
    - Grupo placebo: 55,1%Redução relativa com ocrelizumabe: 29,3%; IC 95%: -1,6 a 51,5; p=0,04
  - Variação no escore do resumo do componente físico do SF-36 do *baseline* até a semana 120:
    - Grupo ocrelizumabe: -0,7
    - Grupo placebo: -1,1p=0,60
  - Variação percentual média do volume total das lesões hiperintensas ponderadas em T2 do *baseline* até a semana 120:
    - Grupo ocrelizumabe: -3,4
    - Grupo placebo: 7,4p<0,001
    - Variação percentual média do volume cerebral da semana 24 a semana 120:
      - Grupo ocrelizumabe: -0,90
      - Grupo placebo: -1,09p=0,02
    - Média ajustada do número de lesões hiperintensas em T2 (novas ou aumentas):
-

---

**Autor, data**

**Montalban, 2017 (73)**

---

- Grupo ocrelizumabe: 0,31

- Grupo placebo: 3,88

p<0,001

**Segurança:**

- N=725 pacientes (486 no grupo ocrelizumabe e 239 no grupo placebo).

- Porcentagem de pacientes que apresentou pelo menos um EA:

- Grupo ocrelizumabe: 95,1%

- Grupo placebo: 90,0%

- EAS:

- Grupo ocrelizumabe: 20,4%

- Grupo placebo: 22,2%

- Taxas de EAs por 100 pacientes/ano:

- Grupo ocrelizumabe: 260,5 (IC 95%: 252,2 a 269,1)

- Grupo placebo: 267,0 (IC 95%: 254,7 a 279,8)

- EAs que levaram a descontinuação:

- Grupo ocrelizumabe: 4,1%

- Grupo placebo: 3,3%

---



<b>Autor, data</b>	<b>Montalban, 2017 (73)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Óbitos reportados:</li> <li>- Grupo ocrelizumabe: 0,8%</li> <li>- Grupo placebo: 0,4%</li> </ul>
<b>Limitação</b>	-
<b>Nível de evidência/Grau de recomendação</b>	1B/A
EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; EM-PP: esclerose múltipla progressiva primária; SF-36: <i>Study 36-Item Short-Form Health Survey</i> ; HR: <i>hazard ratio</i> ; IC: intervalo de confiança; RRR: redução do risco relativo; RM: ressonância magnética; HR: <i>hazard ratio</i> .	

### 3.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas provenientes de mídias não recomendadas. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

#### ORATORIO

##### Butzkueven 2018

Butzkueven *et al.*, 2018 (76), avaliaram o efeito de ocrelizumabe no tempo até o confinamento em cadeira de rodas, incluindo o período de extensão controlado do estudo ORATORIO (ORATORIO + ECP).

No ORATORIO + ECP, o uso de ocrelizumabe reduziu significativamente o risco do início da progressão confirmada em 24 semanas para EDSS $\geq$ 7,0 (HR: 0,54; IC 95%: 0,31 a 0,92; p=0,022). Os benefícios em longo prazo foram avaliados por meio da extrapolação dos dados, e observou-se uma mediana de tempo para a progressão confirmada em 24 semanas para EDSS $\geq$ 7,0 de 12,1 anos para placebo e 19,2 anos para ocrelizumabe (atraso esperado de 7,1 anos).

Conclui-se que ocrelizumabe atrasou significativamente o tempo para o confinamento em cadeira de rodas.

##### Fox 2018

Fox *et al.*, 2018 (77), observaram que, comparado ao placebo, o uso de ocrelizumabe reduziu em 37% (HR: 0,627; p=0,001) e 39% (HR: 0,607; p=0,002) o tempo para progressão da incapacidade em 12 e 24 semanas, respectivamente, para um aumento em pelo 15% no Teste dos 9 Pinos nos Buracos para as duas mãos. Para um aumento de pelo menos 20% no Teste dos 9 Pinos nos Buracos, o tempo para progressão confirmada em 12 e 24 semanas foi reduzido em 44% (HR: 0,561; p<0,001) e 45% (HR: 0,545; p<0,001), respectivamente. Resultados satisfatórios para ocrelizumabe também foram observados na avaliação de um aumento em pelo menos 25% no Teste dos 9 Pinos nos Buracos, com redução em 48% (HR: 0,520; p<0,001) e 49% (HR: 0,507; p<0,001) para a progressão confirmada em 12 e 24 semanas, respectivamente. Por fim, ao final das 120 semanas, o aumento no tempo do Teste dos 9 Pinos nos Buracos para ambas as mãos foi significativamente menor para ocrelizumabe *versus* placebo (p<0,001).

O estudo concluiu que o tratamento com ocrelizumabe reduziu o risco de progressão da incapacidade dos membros superiores na comparação com o placebo.

### **Fox 2018**

Uma análise adicional do efeito de ocrelizumabe no funcionamento das extremidades superiores em pacientes com EM-PP do estudo ORATORIO foi desenvolvida por Fox *et al.*, 2018 (77), utilizando limiares maiores para a progressão da incapacidade.

De acordo com os resultados, comparado ao placebo, ocrelizumabe reduziu o risco de progressão confirmada em 12 e 24 semanas para um aumento de pelo menos 35% no tempo do Teste dos 9 Pinos nos Buracos para as duas mãos em 49% (HR: 0,512;  $p=0,002$ ) e 41% (HR: 0,592;  $p=0,027$ ). Em pacientes com EDSS < 6 no *baseline*, a redução no risco de progressão confirmada com o uso de ocrelizumabe foi de 49% (HR: 0,515;  $p=0,039$ ) e 35% (HR: 0,655;  $p=0,26$ ), enquanto para pacientes com EDSS  $\geq 6$  os resultados foram de 41% (HR: 0,587;  $p=0,069$ ) e 35% (HR: 0,650;  $p=0,16$ ). Tendências semelhantes foram observadas nas análises de progressão confirmada em 12 e 24 semanas para o Teste dos 9 Pinos nos Buracos com um aumento de pelo menos 30%.

Os resultados desta análise *post hoc* indicaram que o tratamento com ocrelizumabe pareceu apresentar menor risco de progressão para incapacidade mais grave nas extremidades superiores na comparação com o placebo.

### **Montalban 2018**

Montalban *et al.*, 2018 (78), avaliaram o efeito de ocrelizumabe, do *baseline* até a semana 120, na proporção de pacientes sem evidência de progressão (NEP) no estudo ORATORIO. Pacientes com NEP foram definidos como aqueles sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e sem progressão confirmada em 12 semanas  $\geq 20\%$  no Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés e no Teste dos 9 Pinos nos Buracos. Para esta análise exploratória foram considerados 230 pacientes no braço placebo e 461 no braço ocrelizumabe.

Comparado ao placebo, ocrelizumabe aumentou significativamente a proporção de pacientes com NEP na semana 120 (risco relativo de ocrelizumabe *versus* placebo: 1,47 [IC 95%: 1,17 a 1,84];  $p=0,0006$ ). A proporção de pacientes tratados com ocrelizumabe e placebo com NEP até a semana 120 foi de 42,7% e 29,1%,

respectivamente, a qual representa um aumento relativo de 47% no grupo ocrelizumabe.

O estudo conclui que, comparado ao placebo, o tratamento com ocrelizumabe aumentou a proporção de pacientes com EM-PP com NEP em 120 semanas.

### **Wolinsky 2017**

Wolinsky *et al.*, 2017 (79), avaliaram os efeitos de ocrelizumabe *versus* placebo na progressão da incapacidade durante o período de extensão controlado do estudo ORATORIO (73).

Foram analisados dados de 488 pacientes tratados com ocrelizumabe e 244 com placebo. A redução do risco relativo com ocrelizumabe *versus* placebo observada no período de extensão controlado foi ligeiramente maior (25% [p=0,020] e 30% [p=0,005]) ao observado na fase duplo-cega. Aumentos comparáveis na redução do risco relativo do desfecho composto da progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas também foram observados durante o período de extensão controlado (27% [p<0,001] e 30% [p<0,001]).

O estudo concluiu que os benefícios clinicamente significativos em termos de redução da progressão da incapacidade observados para ocrelizumabe em pacientes com EM-PP no estudo ORATORIO foram mantidos com o tratamento contínuo.

### **De Seze 2017**

Uma subanálise do estudo ORATORIO (73) foi conduzida por De Seze *et al.*, 2017 (80), a fim de avaliar os efeitos do ocrelizumabe no SF-36 e na escala *Modified Fatigue Impact* (MFIS) em pacientes com EM-PP.

De acordo com os resultados, não houve diferença estatística no declínio do componente físico do SF-36 no grupo ocrelizumabe *versus* grupo placebo (média ajustada -0,688 *versus* -1,086 [p=0,56]). No entanto, ocrelizumabe melhorou significativamente o componente mental de SF-36 quando comparado ao grupo placebo (média ajustada 1,577 *versus* -1,483 [p=0,0006]), para análise do *baseline* até a semana 120. Para o mesmo período, ocrelizumabe também melhorou significativamente o escore total de MFIS (média ajustada -0,462 com ocrelizumabe *versus* 2,994 com placebo [p=0,0091]) e apresentou um efeito superior nos escores da subescala de MFIS (média ajustada para função física: -0,842 com ocrelizumabe

*versus* 0,798 com placebo [ $p=0,0149$ ]; função cognitiva: 0,432 *versus* 1,880 [ $p=0,0380$ ]; função psicossocial: -0,009 *versus* 0,378 [ $p=0,0411$ ]).

Como conclusão, comparado ao placebo, ocrelizumabe apresentou um efeito superior na fadiga e na melhora do componente de bem-estar mental da QVRS.

### **Miller 2017**

Miller *et al.*, 2017 (81), descreveram as variações na fadiga de pacientes com EM-PP participantes do estudo ORATORIO (73) com e sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, além do impacto de ocrelizumabe nestas medidas.

Os pacientes com progressão da incapacidade confirmada apresentaram aumento significativo na fadiga em relação ao *baseline*, comparado aos pacientes sem progressão da incapacidade confirmada (média ajustada [IC 95%]: 3,763 [1,479 a 6,047] *versus* -0,978 [-2,941 a 0,986];  $p=0,0003$ ). Um padrão similar foi observado entre as subescalas de MFIS: função física ( $p=0,0001$ ), função cognitiva ( $p=0,0241$ ) e função psicossocial ( $p=0,0042$ ). Em pacientes sem progressão da incapacidade confirmada, os que receberam tratamento com ocrelizumabe apresentaram uma redução significativamente maior da fadiga em relação ao *baseline* comparados aos tratados com placebo (médias ajustadas [IC 95%]: -2,849 [-4,848 a -0,850] *versus* 0,893 [-2,166 a 3,952];  $p=0,0337$ ). Em pacientes com progressão da incapacidade confirmada, o aumento da fadiga, em relação ao *baseline*, foi numericamente menor nos pacientes tratados com ocrelizumabe *versus* placebo (média ajustada [IC 95%]: 2,662 [-0,049 a 5,373] *versus* 4,864 [1,623 a 8,106];  $p=0,28$ ).

Concluiu-se que a progressão da incapacidade confirmada foi associada ao aumento da fadiga. Além disso, a redução significativa da fadiga reportada em pacientes sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, enquanto eram tratados com ocrelizumabe, sugere um efeito benéfico deste agente.

### **Giovannoni 2017**

Giovannoni *et al.*, 2017 (82), realizaram uma análise exploratória do estudo ORATORIO (73), a fim de avaliar a eficácia do ocrelizumabe no risco do paciente se tornar cadeirante, definido por um escore de EDSS  $\geq 7,0$ .

Por meio de uma análise de Kaplan-Meier foi estimado o risco de progressão confirmada em 12 e 24 semanas para EDSS  $\geq 7,0$  na população ITT e em pacientes com EDSS  $\leq 6$  no *baseline* (n=219 placebo e n=424 ocrelizumabe).

No estudo ORATORIO foi observada uma tendência de uma menor porcentagem de pacientes tratados com ocrelizumabe do que com placebo apresentarem progressão para EDSS  $\geq 7,0$  confirmada em 12 (5,1% *versus* 7,8%; HR: 0,58; p=0,074) e 24 semanas (4,7% *versus* 7,4%; HR: 0,59; p=0,091). Em pacientes com EDSS  $\leq 6,0$  no *baseline*, na comparação *versus* placebo, ocrelizumabe reduziu significativamente o risco de progressão para EDSS  $\geq 7,0$  confirmada em 12 (1,4% *versus* 4,1%; HR: 0,31; p=0,028) e 24 semanas (1,2% *versus* 4,1%; HR: 0,25; p=0,015).

Concluiu-se que, comparado ao placebo, o ocrelizumabe reduziu os riscos dos pacientes se tornarem cadeirantes, sendo esses resultados consistentes com os benefícios estabelecidos previamente para o ocrelizumabe em reduzir a progressão de incapacidade global nos pacientes com EM-PP.

### **Kappos 2017**

Kappos *et al.*, 2017 (83), realizaram uma análise do estudo ORATORIO (73), a fim de avaliar o impacto do ocrelizumabe na redução da progressão da incapacidade confirmada grave em pacientes com EM-PP.

Para essa análise foram estimados os riscos de progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas nas seguintes definições (aumento do escore EDSS, *baseline*): (1) aumento de  $\geq 1,5$  (caso escore do *baseline*  $\leq 5,5$ ) ou aumento de  $\geq 0,5$  (caso escore do *baseline*  $> 5,5$ ); (2) aumento de  $\geq 2$  (caso escore do *baseline*  $\leq 5,5$ ) ou aumento de  $\geq 0,5$  (caso escore do *baseline*  $> 5,5$ ); (3) aumento de  $\geq 2$  (caso escore do *baseline*  $\leq 5,5$ ) ou aumento de  $\geq 1,0$  (caso escore do *baseline*  $> 5,5$ ).

Comparado ao placebo, ocrelizumabe reduziu o risco de progressão da incapacidade confirmada, segundo a definição (1) na semana 12 com HR de 0,72 (IC 95%: 0,54 a 0,97; p=0,0296) e na semana 24 (HR: 0,73 [IC 95%: 0,54 a 1,00]; p=0,0497); segundo a definição 2, na semana 12 com HR de 0,73 (IC 95%: 0,52 a 1,01; p=0,0584) e na semana 24 (HR: 0,74 [IC 95%: 0,52 a 1,05; p=0,0861); e, segundo a definição (3) na semana 12 com HR de 0,52 (IC 95%: 0,34 a 0,81; p=0,0031) e na semana 24 (HR: 0,53 [IC 95%: 0,34 a 0,84]; p=0,0063).

Os autores concluíram que ocrelizumabe reduziu de forma consistente a probabilidade de eventos graves de progressão da incapacidade em pacientes com EM-PP.

### **Rammohan 2017**

Rammohan *et al.*, 2017 (84), realizaram uma análise que incluiu os estudos OPERA I e II (72) em pacientes com EM-RR e o estudo ORATORIO (73) em pacientes com EM-PP, a fim de avaliar infecções e infecções sérias nessas populações de pacientes tratados com ocrelizumabe.

No estudo ORATORIO, a proporção de pacientes que reportaram infecções foi de 69,8% e 67,8% nos grupos ocrelizumabe e placebo, respectivamente. As infecções comuns ( $\geq 10\%$  em cada grupo) que foram reportadas mais frequentemente no grupo ocrelizumabe foram infecções do trato respiratório superior e influenza. A maioria das infecções foram de gravidade leve a moderada e a taxa de pacientes que descontinuaram devido a infecções foi baixa (0,8% no grupo ocrelizumabe e 1,3% no grupo placebo). A proporção de pacientes com infecções sérias foi de 6,2% e 5,9% nos grupos ocrelizumabe e placebo, respectivamente. Não foram reportadas infecções oportunistas durante o período de tratamento controlado. Adicionalmente, foram reportados dois óbitos ( $< 1\%$ ) no grupo ocrelizumabe (pneumonia por aspiração e pneumonia, não relacionadas ao ocrelizumabe de acordo com o investigador).

Concluiu-se que a proporção de infecções sérias reportadas com ocrelizumabe foi considerada similar à observada com placebo, em pacientes com EM-PP.

### **Wolinsky 2017 a e b**

Wolinsky *et al.*, 2017 a (85) e 2017 b (86), conduziram uma análise *post-hoc* exploratória do estudo ORATORIO (73), com o objetivo de avaliar os efeitos do ocrelizumabe, do *baseline* até a semana 120, na proporção de pacientes sem evidência de progressão da doença ou de doença ativa (NEPAD) e sem evidência de progressão (NEP).

No estudo ORATORIO, 234 e 465 pacientes tratados com placebo e ocrelizumabe, respectivamente, foram avaliados para NEPAD, que foi definida como: ausência de evidência de progressão (sem progressão confirmada em 12 semanas de  $\geq 1/\geq 0,5$  pontos no EDSS caso o escore do *baseline* fosse de  $\leq 5,5/> 5,5$  pontos, respectivamente; sem progressão confirmada em 12 semanas  $\geq 20\%$  nos testes *timed 25-foot walk* e *9-hole peg test*) ausência de atividade cerebral na imagem de RM (sem lesões novas/aumentadas em T2 e sem lesões intensificadas por gadolínio em T1) e ausência de surto definido pelo protocolo.

Pacientes com NEP foram definidos apenas como: sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e sem progressão confirmada em 12 semanas  $\geq 20\%$  nos testes *timed 25-foot walk* e *9-hole peg*. Para NEP foram considerados 230 pacientes do grupo placebo e 461 do grupo ocrelizumabe.

Comparado ao placebo, ocrelizumabe aumentou a proporção de pacientes com NEPAD em 120 semanas (9,4% *versus* 29,9%; *risk ratio* [RR] ocrelizumabe *versus* placebo [IC 95%]: 3,15 [2,07 a 4,79];  $p < 0,0001$ ). Um efeito consistente do ocrelizumabe foi também observado nos três componentes do NEPAD.

Para a mesma comparação, ocrelizumabe aumentou significativamente a proporção de pacientes com NEP na semana 120 (risco relativo [IC 95%]: 1,47 [1,17 a 1,84];  $p = 0,0006$ ). A proporção de pacientes tratados com ocrelizumabe e placebo com NEP até a semana 120 foi de 42,7% e 29,1%, respectivamente, o qual representa um aumento relativo de 47% no grupo ocrelizumabe. Comparado ao placebo, ocrelizumabe ainda aumentou a proporção de pacientes sem progressão confirmada nos seguintes pares de componentes do NEP: EDSS-teste *timed 25-foot walk* (44,7% *versus* 31,3%; risco relativo [IC 95%]: 1,43 [1,15 a 1,78];  $p = 0,0007$ ), EDSS e teste *9-hole peg* (61,4% *versus* 53,5%; risco relativo [IC 95%]: 1,15 [0,99 a 1,32];  $p = 0,0506$ ) e teste *timed 25-foot walk* e teste *9-hole peg* (48,4% *versus* 36,1%; risco relativo [IC 95%]: 1,34 [1,10 a 1,63];  $p = 0,0024$ ).

Concluiu-se que, comparado ao placebo, ocrelizumabe aumentou em aproximadamente três vezes a proporção de pacientes com EM-PP que apresentaram NEPAD, e em 47% a proporção de pacientes com NEP.

### **Montalban 2016; de Seze 2016**

Montalban *et al.*, 2016 (87), avaliaram, a partir do estudo ORATORIO (73), o perfil e a ocorrência de sintomas associados às reações relacionadas à infusão (RRIs). Adicionalmente, De Seze *et al.*, 2016 (88), conduziram uma análise adicional das RRIs a partir do estudo ORATORIO (73), em pacientes com EM-PP, e dos estudos OPERA I e II (72), em pacientes com EM-RR.

Um total de 725 pacientes foram incluídos na análise de segurança do estudo ORATORIO: 239 no grupo placebo e 486 no grupo ocrelizumabe. Durante uma média de, aproximadamente, 3 anos de tratamento, a proporção de pacientes que apresentou pelo menos uma RRI foi de 25,5% ( $n = 61$ ) com placebo e de 39,9% ( $n = 194$ ) com ocrelizumabe, sendo a maioria de gravidade leve a moderada (93,4%



[n=57] e 96,9% [n=188], respectivamente). Os sintomas mais comuns associados às RRI foram desordens de pele e de tecido subcutâneo (45,9% [n=89] no grupo ocrelizumabe e 13,1% [n=8] no grupo placebo). Não houve risco de vida ou óbito associados à RRI. A incidência de RRI no grupo ocrelizumabe foi maior na primeira infusão (27,4%) e foi diminuindo nas doses subsequentes (11,6% na dose 2). De modo geral as RRI ocorreram, em sua maioria, durante a infusão no grupo ocrelizumabe (61,3% comparado a 37,7% no grupo placebo). Um paciente (0,2%) foi retirado do tratamento com ocrelizumabe devido à RRI, durante a primeira infusão.

Por sua vez, a análise adicional verificou que os sintomas de RRI mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram: prurido, *rash*, *flushing*, febre, cefaleia e irritação da garganta. RRI de grau 4 não foram reportados no estudo e as de grau 3 foram reportadas em 1,2% (n=6) dos pacientes no grupo ocrelizumabe *versus* 1,7% (n=4) no grupo placebo; sendo que 1 *versus* 4 pacientes reportaram após a primeira dose.

Em conclusão, as RRI foram, geralmente, de gravidade leve a moderada, ocorrendo mais comumente na primeira infusão.

### **Giovannoni 2016**

Giovannoni *et al.*, 2016 (89), conduziram uma análise exploratória do estudo ORATORIO (73), a fim de avaliar o efeito do ocrelizumabe na progressão da incapacidade confirmada nas semanas 12 e 24 em pacientes com EM-PP.

Comparado ao placebo, ocrelizumabe reduziu significativamente o risco de progressão da incapacidade confirmada nas semanas 12 e 24 em 24% (HR [IC 95%]: 0,76 [0,59 a 0,98];  $p=0,0321$ ) e em 25% (HR [IC 95%]: 0,75 [0,58 a 0,98];  $p=0,0365$ ), respectivamente. Ocrelizumabe *versus* placebo reduziu o risco da medida composta de progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas em 26% (HR [IC 95%]: 0,74 [0,61 a 0,89];  $p=0,0014$ ) e em 29% (HR [IC 95%]: 0,71 [0,58 a 0,87];  $p=0,0008$ ), respectivamente. Comparado ao placebo, ocrelizumabe também reduziu, de forma significativa e consistente, o risco de piora confirmada de  $\geq 20\%$  no teste *timed 25-foot walk* em 25% (HR [IC 95%]: 0,75 [0,61 a 0,92];  $p=0,0053$ ) em 12 semanas e 27% (HR [IC 95%]: 0,73 [0,59 a 0,91];  $p=0,0055$ ) em 24 semanas. Também foi observada diminuição do risco de piora confirmada de  $\geq 20\%$  do teste *9-hole peg* em 44% (HR [IC 95%]: 0,56 [0,41 a 0,78];  $p=0,0004$ ) e em 45% (HR [IC 95%]: 0,55 [0,38 a 0,77];  $p=0,0006$ ) em 12 e 24 semanas, respectivamente.

Concluiu-se que o tratamento com ocrelizumabe apresentou benefícios consistentes em relação à progressão da incapacidade, às funções dos membros superiores e deambulação.

### **Suh 2016**

Suh *et al.*, 2016 (90), conduziram a análise com o objetivo de determinar a custo-efetividade de ocrelizumabe, utilizando dados de pacientes com EM-PP do estudo ORATORIO (73).

Para a análise foi desenvolvido um modelo de Markov com um horizonte temporal *lifetime* e ciclos trimestrais sob a perspectiva do pagador. Os resultados foram apresentados em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), custos incrementais e razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Análises de sensibilidade foram conduzidas para confirmar a robustez dos resultados.

O modelo estimou que ocrelizumabe melhorou os QALYs em 8,97 *versus* ausência de tratamento, além de aumentar os custos em US\$ 1,35 milhões. Isso gera um RCEI para o ocrelizumabe de US\$ 150.485/QALY no caso base. Para atender os limiares de disposição a pagar de US\$ 50.000/QALY e US\$ 100.000/QALY, o custo do medicamento deveria ser de aproximadamente US\$ 18.348 e US\$ 33.840 por ano, respectivamente. A análise de sensibilidade demonstrou que a variação dos custos do medicamento foi o principal fator que influenciou a RCEI.

O modelo sugere que o ocrelizumabe pode se tornar uma importante opção terapêutica para os pacientes com EM-PP, sendo considerado uma alternativa custo-efetiva dependendo do preço de lançamento e do limiar de disposição a pagar. No caso base, o custo para o ocrelizumabe foi comparável aos medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da EM.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica e o perfil de segurança de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de EM-PP foi analisado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Ao todo, foi incluído 1 artigo completo que constitui a principal evidência científica clínica (73). Não foram incluídos estudos econômicos nesta revisão sistemática.

Em pacientes com EM-PP no estudo ORATORIO (73), ocrelizumabe apresentou proporções significativamente menores de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas, *versus* placebo. Ocrelizumabe também apresentou resultados favoráveis em relação ao placebo nos desfechos de velocidade de deambulação medida pelo Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés em 120 semanas. (73)

Em relação aos desfechos de RM, ocrelizumabe proporcionou diminuição significativa da variação no volume total de lesões hiperintensas em T2 em 120 semanas, além de também proporcionar menor variação das taxas de perda de volume cerebral entre 24 e 120 semanas *versus* placebo. (73) Adicionalmente, ocrelizumabe apresentou perfil de segurança favorável quando comparado ao placebo. (73) Atualizações recentes desse estudo reforçaram este achado.

Os benefícios clínicos observados para Ocrevus® (ocrelizumabe) em pacientes com EM-PP, combinado com o perfil de segurança favorável, corroboram a incorporação deste medicamento no rol da ANS como opção terapêutica para este grupo de pacientes, que no cenário atual não possuem outras alternativas de tratamento.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1180–8.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 493 de 23 de setembro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2010 p. 1–22.
3. Kalincik T. Multiple sclerosis relapses: Epidemiology, outcomes and management. A systematic review. *Neuroepidemiology*. 2015 May;44(4):199–214.
4. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. Vol. 6, *Lancet Neurology*. 2007. p. 903–12.
5. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):282–9.
6. Holland NJ, Schneider DM, Rapp R, Kalb RC. Meeting the Needs of People with Primary Progressive Multiple Sclerosis, Their Families, and the Health-Care Community. *Int J MS Care*. 2011;13(2):65–74.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
8. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl. 1):1–5.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2015 p. 1–27.
10. Havrdova E, Galetta S. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;(Suppl. 3):S3–7.
11. Gray O, Butzkueven H. Measurement of disability in multiple sclerosis. *Neurol Asia*. 2008;13:153–6.
12. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF; 2013. 28 p.
13. Rojas JI, Romano M, Patrucco L, Cristiano E. A systematic review about the

epidemiology of primary progressive multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:[Epub ahead of print].

14. Pereira ABCN da G, Sampaio Lacativa MC, Pereira FFC da C, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572–9.
15. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;151:24–30.
16. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
17. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: Progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1100–6.
18. Kalb R, Reitman N. Overview of Multiple Sclerosis. *Clinical Bulletin*. 2012.
19. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct;372(9648):1502–17.
20. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. *Front Neurol*. 2017;8(MAY):1–10.
21. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–11.
22. Bashinskaya V V, Kulakova OG, Boyko AN, Favorov A V, Favorova OO. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet*. 2015 Nov;134(11–12):1143–62.
23. Ciotti JR, Cross AH. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(5):12.
24. Miljković D, Spasojević I. Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(18):2286–334.
25. Choi SR, Howell OW, Carassiti D, Magliozzi R, Gveric D, Muraro PA, et al. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2012;135(10):2925–37.
26. Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment

of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 May;6(3):161–73.

27. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan S V. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Mar;78(11):823–32.
28. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(5):1175–89.
29. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):694–706.
30. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. EMA; 2015. p. 20.
31. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):452–61.
32. Hauser SL. The Charcot Lecture | Beating MS: A story of B cells, with twists and turns. *Mult Scler J*. 2015;21(1):8–21.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla: Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 41 p.
34. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1–2):17–28.
35. Awad A, Stüve O. Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis: new insights and therapeutic implications. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2010;16(5):166–180.
36. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
37. Waubant E. Improving outcomes in multiple sclerosis through early diagnosis and effective management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(5).

38. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
39. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Oxford PharmaGenesis Ltd; 2016. 86 p.
40. Kordovski VM, Frndak SE, Fisher CS, Rodgers J, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):409–13.
41. van der Hiele K, van Gorp DAM, Heerings MAP, van Lieshout I, Jongen PJ, Reneman MF, et al. The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurol*. 2015;15(1):134.
42. Hillman L. Caregiving in Multiple Sclerosis. Vol. 24, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013. p. 619–27.
43. McKenzie T, Quig ME, Tyry T, Marrie RA, Cutter G, Shearin E, et al. Care partners and multiple sclerosis: Differential effect on men and women. *Int J MS Care*. 2015;17(6):253–60.
44. Kanavos P, Tinelli M, Efthymiadou O, Visintin E, Grimaccia F, Mossman J. Towards better outcomes in multiple sclerosis by addressing policy change: The International Multiple Sclerosis Study (IMPrESS). 2016. 51 p.
45. Bøe Lunde HM, Telstad W, Grytten N, Kyte L, Aarseth J, Myhr KM, et al. Employment among patients with multiple sclerosis-A population study. *PLoS One*. 2014;9(7):e103317.
46. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):102.
47. Gilden DM, Kubisiak J, Zbrozek AS. The economic burden of Medicare-eligible patients by multiple sclerosis type. *Value Heal*. 2011 Jan;14(1):61–9.
48. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Mult Scler*. 2012;18(6 Suppl. 2):23–7.

49. Machado S. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações - Esclerose Múltipla. 2012.
50. Rae-Grant A, Day GS, Ann Marrie R, Rabinstein A, Cree BA, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(17):777–88.
51. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215–37.
52. Stüve O, Kita M, Pelletier D, Fox RJ, Stone J, Goodkin DE, et al. Mitoxantrone as a potential therapy for primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Jun;10 Suppl 1:S58-61.
53. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Brieva L, Aymerich F, Río J, et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2009 Oct;15(10):1195–205.
54. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1075–84.
55. Novartis Pharmaceuticals. FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Clinical Trials*. 2010.
56. Polman CH, Cree B, Freedman MS, Hartung HP, Holdbrook F, Kappos L, et al. Trial design and baseline data of the INFORMS (fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis) study. *Mult Scler*. 2012;18(Suppl. 4):43.
57. Miller D, Cree B, Dalton C, Freedman M, Hartung H, Kappos L, et al. Study Design and Baseline Characteristics of the INFORMS Study: Fingolimod in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2016;80(Suppl. 7):P07.116.
58. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003 Jan;60(1):44–51.
59. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a



randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460–71.

60. Hawker K, O'Connor P, Freedman M. Efficacy and safety of rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS): results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Neurology*. 2009;72(Suppl. 3):A254.
61. Genentech Inc. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Rituximab in Adults With Primary Progressive Multiple Sclerosis. Identifier: NCT00087529. In: *Clinicaltrials.gov*. 2004.
62. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14–24.
63. Koch M, Steinerman J, Knappertz V, Sasson N, Giovannoni G, Cutter G, et al. Comparative utility of different progression metrics in PPMS: re-analysis of the promise clinical trial dataset. *Neurology*. 2015;84(Suppl. 14):p7.237.
64. Wolinsky J. The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Mult Scler*. 2004;10(Suppl. 1):S65-72.
65. Wolinsky JS, Shochat T, Weiss S, Ladkani D. Glatiramer acetate treatment in PPMS: why males appear to respond favorably. *J Neurol Sci*. 2009;286(1–2):92–8.
66. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Kolb C, Hojnacki D, Minagar A, et al. Ocrelizumab: a B-cell depleting therapy for multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(9):1163–72.
67. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(1):44–52.
68. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro ANVISA nº 101000666 - Ocrevus. 2018.
69. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Ocrevus (ocrelizumabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2018. p. 15.
70. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ocrevus (ocrelizumab) [Bula]. 2017.

71. European Medicines Agency (EMA). Ocrevus (ocrelizumab) EMA/10371/2018. EMA; 2018. p. 1–3.
72. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–34.
73. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–20.
74. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch J V. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*. 2000;6(4):443–6.
75. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
76. Butzkueven H, Spelman T, Horakova D, Slee M, Hughes S, Solaro C, et al. Risk of Becoming Wheelchair-Confined in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: Data from the ORATORIO Trial and a Long-Term Real- World Cohort from MSBase Registry. *Eur J Neurol*. 2018;25(Suppl. 2):320–1.
77. Fox E, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky J. Effect of ocrelizumab on upper limb function in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in the oratorio study (ENCORE). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(6):e14.
78. Montalban X, Wolinsky J, Kappos L, Hauser SL, Giovannoni G, De Seze P, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult Scler J*. 2018;24(2):NP10.
79. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, Model F, Deol-Bhullar G, Garren H, et al. Sustained and durable reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis receiving ocrelizumab: Findings from the phase III ORATORIO study extended control period. *Mult Scler J*. 2017;23(3 Suppl. 1):656–7.
80. De Seze J, Montalban X, McDougall F, Julian L, Sauter A, Deol-Bhullar G, et al. Patient-reported outcomes in the phase III double-blind, placebo-controlled

ORATORIO study of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(Suppl. 1):84.

81. Miller D, Hauser S, Kappos L, Lublin F, Montalban X, McDougall F, et al. The association between confirmed disability progression and patient-reported fatigue in PPMS Patients in the ORATORIO study. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
82. Giovannoni G, De Seze J, Kappos L, Montalban X, Hauser SL, Belachew S, et al. An exploratory analysis of the risk of being restricted to wheelchair in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Eur J Neurol*. 2017;24(Suppl. 1):494.
83. Kappos L, Giovannoni G, De Seze J, Montalban X, Wolinsky J, Belachew S, et al. Impact of ocrelizumab on reducing more severe disability progression in primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2017;24(Suppl. 1):44.
84. Rammohan K, Hartung H, Arnold D, et al. Infections and serious infections with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;23(S1):31–2.
85. Wolinsky JS. Evaluation of no evidence of progression (NEP) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2017;23(Suppl. 1):17.
86. Wolinsky J, Montalban X, Kappos L, Hauser S, Giovannoni G, De Seze J, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO Trial. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
87. Montalban X, Arnold D, Bar-or A, De Seze J, Giovannoni G, Hemmer B, et al. Infusion-related reactions in the Phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO study of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis (PPMS). *Eur J Neurol*. 2016;23(Suppl. 2):410.
88. De Seze J Bar-Or A, Giovannoni G, Hartung H-P, Hauser SL, Hemmer B, Kappos L, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky J, Chin P, Li C, Mairon N, Napieralski J, Comi G ADL. Infusion-related reactions with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. *Mult Sclerosis Conf 32nd Congr Eur Comm Treat Res Mult Sclerosis,ECTRIMS*. 2016;22:351.

89. Giovannoni G, Arnold DL, Bar-Or A, De Sèze J, Hemmer B, Montalban X, et al. An exploratory analysis of 12-and 24-week composite confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2016;22(Suppl. 3):371–2.
90. Suh K, Carlson JJ, Garrison LP. Projecting the potential cost effectiveness of ocrelizumab versus standard care in primary progressive multiple sclerosis patients under alternative pricing scenarios. *Value Heal*. 2016;19(3):A62–3.
91. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 62 p.
92. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer: relatório de recomendação. Brasília; 2017.
93. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E, Grand'Maison F, Hoffmann M, Izquierdo G, et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Dec;12(6):769–74.
94. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016 Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.
95. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Mak*. 2016;36(2):253–63.
96. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.
97. Ministério da Saúde. (Brasil). ANS TABNET – Informações em Saúde Suplementar. 2015.
98. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional brasileira. 2014.
99. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE - Projeção populacional brasileira. 2014.

100. ANS. Taxa de crescimento (%) do número de beneficiários em relação a dezembro do ano anterior (Brasil - 2008-2018). Sist Informações Benef. 2018;
101. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):789–800.
102. Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. *CNS Drugs*. 2018;32(3):269–87.
103. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(5):473–83.
104. Aschenbrenner D. New drug therapies for multiple sclerosis. *Am J Nurs*. 2017;117(7):22.
105. Kister I, Spelman T, Patti F, Duquette P, Trojano M, Izquierdo G, et al. Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy. *J Neurol Sci*. 2018;391:72–6.
106. Cree B. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis – No. *Mult Scler J*. 2018;24(9):1159–61.
107. Piehl F, Hillert J. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis – Yes. *Mult Scler J*. 2018;24(9):1159–61.
108. Wallin MT. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis – No. *Mult Scler J*. 2018;24(9):1159–61.
109. Juanatey A, Blanco-García L, Téllez N. Ocrelizumab: Its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018;66(12):423–33.
110. Kappos L, Montalban X, Hauser SL, Julian L, Manfrini M, Belachew S, et al. Prespecified Subgroup Analyses of Ocrelizumab Efficacy in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis From the Phase III ORATORIO Study. *Eur J Neurol*. 2018;25(Suppl. 2):431.
111. Wolinsky J, Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Julian L, Manfrini M, et al. Prespecified Subgroup Analyses of Ocrelizumab Efficacy in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis From the Phase III ORATORIO Study. In:

2018 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC). 2018. p. DX42.

112. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Koendgen H, Li C, Marcillat C, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P676.
113. Wormser D, Engel P, Hahn K, Bader-weder S, Didden E, Evershed J. Design of the Ocrelizumab Pregnancy Registry to Assess Maternal, Fetal and Infant Outcomes in Women With Multiple Sclerosis Who Were Exposed to Ocrelizumab During, or Within 6 Months Before, Pregnancy. *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P4.367.
114. Kadish R, Robertson D, Sweeney M. Fatal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis following treatment with ocrelizumab. *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P5.353.
115. Xie Q, Li X, Sun J, Yuan B, Li Y, Wang L, et al. A meta-analysis to determine the efficacy and tolerability of anti-B-cell monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3061–6.
116. Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis (Review) Filippini. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(4):CD012200.
117. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Koendgen H, Li C, Marcillat JS, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(Suppl. 2):334.
118. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Guittari CJ, Koendgen H, Li C, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;23(3 Suppl. 1):324–5.
119. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Guittari CJ, Koendgen H, Li C, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018;24(2):NP13.
120. Stokmaier D, Winthrop K, Chognot C, Evershed J, Manfrini M, McNamara J, et al. Effect of Ocrelizumab on Vaccine Responses in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2018;90(Suppl.15):S36.002.

121. Margulis A V, Andrews EB, Magyari M, Evershed J, Garas M, Wang Q, et al. Design of a Multi-Source Post-Marketing Study to Evaluate Pregnancy and Infant Outcomes in Women With Multiple Sclerosis Who Were Exposed to Ocrelizumab During, or Within 6 Months Before, Pregnancy. In: 70th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. 2018. p. P372.
122. Benedict R, Seze J De, Hauser S, Kappos L, Wolinsky J, Zheng H. Impact of Ocrelizumab on Cognition in Patients at Increased Risk of Progressive Disease. *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P1.420.
123. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Voumvourakis K, Hadjigeorgiou GM, Heliopoulos I, Karapanayiotides T, et al. Commentary on: Comparing the efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;21:117–9.
124. Kuhelj R, Deol-bhullar G, Garas M. Open-label phase III extension studies to evaluate the long-term safety and efficacy of ocrelizumab in relapsing MS and primary progressive MS. *Eur J Neurol*. 2016;23(Suppl. 2):200.
125. Arnold D, Kappos L, Hauser S, Montalban X, Traboulsee A, Wolinsky J. Brain MRI Activity and Atrophy Measures in Patients Receiving Continuous Ocrelizumab or Switching From Interferon Beta-1a to Ocrelizumab Therapy in the Open-Label Extension Period of the Phase III Trials of Ocrelizumab in Patients With Relapsing Multiple . *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):S6.002.
126. Bar-Or A, Gelfand J, Fiore D, Harp C, Ma X, Herman A, et al. Interim Analysis of the OBOE (Ocrelizumab Biomarker Outcome Evaluation) Study in Multiple Sclerosis (MS). *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):S24.002.
127. Wolinsky J, Kappos L, Montalban X, Chognot C, Koendgen H, Li C. Routine Laboratory Measures in the Controlled-Treatment Period of Phase III Ocrelizumab Trials in Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis (P5.425). *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P5.425.
128. Elliott C, Wolinsky J, Hauser S, Kappos L, Barkhof F, Model F, et al. Ocrelizumab May Reduce Tissue Damage in Chronic Active Lesions as Measured by Change in T1 Hypo-Intensity of Slowly Evolving Lesions in Patients With Primary Progressive Multiple. *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P3.376.
129. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Chin P, Green MC, Koendgen H, et al. Incidence rates of malignancies in patients with multiple sclerosis in clinical trials

and epidemiological studies. *Mult Scler J.* 2017;23(Suppl. 3):331–2.

130. Montalban X, Bar-Or A, De Seze J, Giovannoni G, Hemmer B, Rammohan K, et al. Evaluation of no evidence of progression using composite disability outcome measures, in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. In: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2016. p. 50.
131. Moss BP, Utigard E, Baldassari LE, Cohen JA, Ontaneda DD. Real-world experience with ocrelizumab. *Mult Scler J.* 2018;24(1):31.
132. Fox E, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky J, et al. Effect of ocrelizumab on severe progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis in oratorio. *Mult Scler J.* 2018;24(1 Suppl. 1):33–4.
133. Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky JS, Belachew S, et al. Effect of Ocrelizumab on Upper Extremity Function in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Study. 2017;(October):2017.
134. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol.* 2017;8:1–12.
135. Vukusic S, Kappos L, Wray S, Bader-Weder S, Buffels R, Masterman D, et al. An update on pregnancy outcomes following ocrelizumab treatment in patients with multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Mult Scler J.* 2018;24(2):NP13.
136. Hauser S, Seze J, Kappos L, Montalban X, Pozzilli C, et al. Ocrelizumab Safety in Patients with Multiple Sclerosis : Updated Analyses with a Focus on Infusion-Related Reactions. In: *Actrims 2018.* San Diego; 2018.
137. Filippini G. Ocrelizumab appears to reduce relapse and disability in multiple sclerosis but quality of evidence is moderate. *Evid Based Med.* 2017;22(6):215–6.
138. Vermersch P, Harp C, Herman A, Koendgen H, Li C, Shi B, et al. T-cell population changes and serious infection rates in the controlled periods of the pivotal phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2017;23(3 Suppl. 1):318–9.
139. Montalban X, Rammohan K, Giovannoni G, De Seze J, Bar-Or A, Arnold D, et



- al. Baseline demographics and disease characteristics from ORATORIO, a phase III trial evaluating ocrelizumab in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(Suppl. 14):P7.017.
140. Gajofatto A, Turatti M, Benedetti MD. Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(4):393–406.
141. Montalban X, Arnold DL, Bar-Or A, De Sèze J, Giovannoni G, Hemmer B, et al. Evaluation of no evidence of progression using composite disability outcome measures, in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2016;22(Suppl. 3):50–1.
142. Kappos L, Hauser S, Montalban X, Buffels R, Chin P, Li C, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
143. Zanganeh N, Selva S, Nair K V, Machtinger JM, Vollmer T, Alvarez E. Cytokine changes induced by antiCD20 Infusions: A Comparison of Rituximab Versus Ocrelizumab. *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P1.378.
144. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2014.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<b><i>Cochrane Library</i></b>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
<b>PubMed</b>	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
<b>LILACS</b>	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
<b>CRD</b>	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE
<b>Embase</b>	<a href="http://www.embase.com/">http://www.embase.com/</a>	RESTRITO

---

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

**ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

### ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Como critérios de exclusão para os estudos de eficácia e segurança foram definidos, por exemplo: revisões narrativas e artigos sobre medicamentos que não o de interesse. Documentos oriundos de congresso, ou outras mídias eletrônicas, relacionados com assuntos gerais da doença também foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Rae-Grant	2018	(101)	Estudo de interesse será incluído individualmente.
2. Faissner	2018	(102)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
3. Stahnke	2018	(103)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
4. Aschenbrenner	2018	(104)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
5. Kister	2018	(105)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
6. Cree	2018	(106)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico

do Ministério da Saúde. (75)

<b>7. Piehl</b>	2018	(107)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>8. Wallin</b>	2018	(108)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>9. Juanatey</b>	2018	(109)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>10. Kappos a</b>	2018	(110)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>11. Wolinsky</b>	2018	(111)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>12. Hauser</b>	2018	(112)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>13. Butzkueven</b>	2018	(76)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>14. Wormser</b>	2018	(113)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)

<b>15. Kadish</b>	2018	(114)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>16. Xie</b>	2017	(115)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>17. Filippini</b>	2017	(116)	Intervenção e população não estão de acordo com a pergunta PICO.
<b>18. Hauser a</b>	2018	(117)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>19. Hauser b</b>	2018	(118)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>20. Hauser c</b>	2018	(119)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>21. Stokmaier</b>	2018	(120)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>22. Margulis</b>	2018	(121)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>23. Benedict</b>	2018	(122)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico

			do Ministério da Saúde.(75)
<b>24. Tsivgoulis</b>	2018	(123)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>25. Kuhelj</b>	2016	(124)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>26. Arnold</b>	2018	(125)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>27. Bar-Or</b>	2018	(126)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>28. Wolinsky</b>	2018	(127)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>29. Elliot</b>	2018	(128)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>30. Hauser</b>	2017	(129)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>31. Montalban</b>	2016	(130)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)

<b>32. Moss</b>	2018	(131)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>33. Fox</b>	2018	(77)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>34. Fox</b>	2017	(132)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>35. Fox</b>	2018	(133)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>36. Weideman</b>	2017	(134)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>37. Vukusic</b>	2018	(135)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>38. Hauser d</b>	2018	(136)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>39. Filipini</b>	2017	(137)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>40. Vermersch</b>	2017	(138)	Mídia não recomendada (resumo de



congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)

<b>41. Montalban</b>	2015	(139)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>42. Rammohan</b>	2017	(84)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>43. Gajofatto</b>	2017	(140)	Estudo de interesse será incluído individualmente.
<b>44. Kappos</b>	2017	(83)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>45. Giovannoni</b>	2017	(82)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>46. Miller</b>	2017	(81)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>47. Wolinsky a</b>	2017	(85)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>48. Wolinsky b</b>	2017	(86)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para

Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)

<b>49. Wolinsky c</b>	2017	(79)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>50. De Seze</b>	2017	(80)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>51. De Sèze</b>	2016	(88)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>52. Montalban a</b>	2016	(141)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>53. Giovannoni a</b>	2016	(89)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>54. Montalban b</b>	2016	(87)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(75)
<b>55. Suh</b>	2016	(90)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>56. Kappos</b>	2017	(142)	Mídia não recomendada (resumo de

congresso) pela Diretriz Metodológica para  
Elaboração de Pareceres Técnico-Científico  
do Ministério da Saúde. (75)

<b>57. Montalban</b>	2018	(78)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
<b>58. Zanganeh</b>	2017	(143)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)

---

#### ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (75)

##### Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Montalban, 2017 (73)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(x) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação

Parâmetros	Montalban, 2017 (73)
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> (X) Sim <input type="checkbox"/> ( ) Não <input type="checkbox"/> ( ) Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> (X) Sim <input type="checkbox"/> ( ) Não <input type="checkbox"/> ( ) Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	<b>Em 120 semanas:</b> Ocrelizumabe: 17,6%; placebo: 28,7%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> (x) Sim <input type="checkbox"/> ( ) Não <input type="checkbox"/> ( ) Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> ( ) Não se aplica
10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> ( ) Sim <input type="checkbox"/> ( ) Não <input checked="" type="checkbox"/> (X) Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> ( ) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (144)