

Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento das formas recorrentes da esclerose múltipla

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

SUMÁRIO

SUMÁRIO	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE QUADROS.....	9
RESUMO EXECUTIVO.....	10
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA ..	13
1.1. Visão geral da doença.....	13
1.2. Epidemiologia.....	14
1.3. Etiologia e fatores de risco.....	15
1.4. Fisiopatologia.....	15
1.5. Diagnóstico.....	16
1.6. Impacto da doença.....	19
1.6.1. Qualidade de vida.....	19
1.6.2. Impacto econômico	22
1.7. Abordagem terapêutica	24
1.7.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais	24
1.7.2. Limitações com o tratamento atual	28
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	30
2.1 Posologia e modo de administração.....	30
2.2 Mecanismo de ação	31
2.3 Preço do medicamento	31

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	32
3.1 Questão do Estudo	32
3.1.1. Intervenção	32
3.1.2. População.....	32
3.1.3. Comparação.....	33
3.1.4. Desfechos.....	33
3.2. Estratégia de busca	33
3.2.1. Fontes de dados	33
3.2.2. Vocabulário controlado	33
3.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	41
3.4. Critérios de qualidade.....	42
3.4.1. Avaliação crítica	42
3.4.2. Qualidade da evidência	42
3.5. Resultados da busca realizada.....	42
3.5.1. Seleção dos artigos	42
3.5.2. Descrição dos estudos selecionados.....	44
3.5.3. Análise da qualidade da evidência	52
3.6. Outras evidências científicas.....	53
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	88
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	107
ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE.....	108
ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	109
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	113

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ABN	Academia Brasileira de Neurologia
aOR	<i>odds ratio</i> ajustado
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde.
COSAUDE	Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination.</i>
DCNI	Departamento Científico de Neuroimunologia
DP	Desvio-padrão
EAs	Evento adversos
EASs	Eventos adversos sérios
ECRs	Ensaio clínico randomizados
EDSS	Escala Expandida de Estado de Incapacidade
EM	Esclerose múltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMR	Esclerose múltipla recorrente
EM-PP	Esclerose múltipla primariamente progressiva
EM-RR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EM-SP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions Questionnaire</i>
GLA	Acetato de glatirâmer
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança

ICr	Intervalo de credibilidade
IFN- β 1a	Interferon beta 1a
IgG	Imunoglobulina G
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
LMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MSIF	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
MTR	<i>Magnetization transfer ratio</i>
OLE	Estudo aberto
OMS	Organização Mundial da Saúde
RM	Ressonância magnética
RR	<i>Risk ratio</i>
RRIs	Reações relacionadas à infusão
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde.
SF-36	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SNC	Sistema nervoso central
SSS	Sistema de saúde suplementar
TMDs	Terapias modificadoras da doença
VFM	<i>Volume fraction of myelin</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas para cada nível de EDSS. Adaptado de Silva, 2016. (6).....	18
Tabela 2. Custo médio anual (USD) para esclerose múltipla de acordo com o nível de incapacidade. Adaptado de Silva, 2016 (6).....	22
Tabela 3. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para tratamento da EM-RR. (24)	24
Tabela 4. Características do Ocrevus®. Adaptado da bula. (60)	29
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.....	31
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	34
Tabela 7. Estratégias de busca.....	38
Tabela 8. Estudos incluídos para análise.	42
Tabela 9. Resultados da metanálise em rede para os desfechos avaliados. Adaptado de Lucchetta, 2018. (66)	45
Tabela 10. Resultados do caso base da metanálise em rede para cada desfecho.	49
Tabela 11. Classificação da qualidade da evidência.	51
Tabela 12. Características dos pacientes no <i>baseline</i>. Hauser, 2017. (9)	54
Tabela 13. Desfechos secundários de RM. Hauser, 2017. (9).....	58
Tabela 14. Eventos adversos (população de segurança).* Hauser, 2017. (9)	61
Tabela 15. Proporção de pacientes com ausência de evidência de atividade da doença (e seus componentes individuais) em todos os períodos dos estudos OPERA I e II agrupados (população mITT). Havrdová, 2018. (133)	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cursos típicos das formas recorrentes e progressiva da EM.....	13
Figura 2. Recomendações de tratamento segundo o consenso do Grupo de Estudo do Departamento Científico de Neuroimunologia (DCNI). Comini-Frota, 2017 (52).....	26
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudo.....	42
Figura 4. Desfechos clínicos secundários. Hauser, 2017. (9)	56
Figura 5. Proporção de pacientes com NEDA durante (a) semanas 0 a 96 e (b) semanas 24 a 96, do <i>re-baseline</i> até a semana 24. Havrdová, 2018. (133)	65
Figura 6. Taxa anualizada de surto em 5 anos de tratamento (10)	76
Figura 7. Tempo até a confirmação de progressão da incapacidade em pelo menos 24 semanas	76
Figura 8. OPERA I e II, taxa anualizada de surtos em dois anos. Adaptado de Thomas, 2017. (148).....	85

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (24).....	16
--	-----------

RESUMO EXECUTIVO

Esclerose Múltipla: A esclerose múltipla é uma desordem autoimune, neurodegenerativa e progressiva, que é diagnosticada principalmente no início da fase adulta. A média da expectativa de vida dos pacientes é reduzida em 5 a 10 anos, fazendo com que os pacientes vivam muitos anos com incapacidades significativas (1,2). No Brasil, a taxa de prevalência variou de 1,36 a 27,2 a cada 100 mil habitantes (3,4). A esclerose múltipla é considerada a principal causa de incapacidade em adultos em idade produtiva (5), sendo que cerca de 55% dos pacientes apresentam impacto em suas atividades habituais como consequência da doença e que até metade dos pacientes perdem o emprego dentro de cinco anos de diagnóstico (6, 7).

O tratamento da esclerose múltipla tem como objetivo minimizar os surtos, lesões e a atrofia cerebral em todos os estágios da doença, sendo especialmente importante no início, quando é possível reduzir o número de novas lesões e a inflamação cerebral (7). Atualmente o único tratamento modificador de doença disponível para o tratamento da esclerose múltipla no Rol de Procedimentos obrigatórios da ANS é o natalizumabe, o qual é recomendado apenas para pacientes que já tenham apresentado falha terapêutica ao IFN- β e ao acetato de glatirâmer.

O uso de terapias de alta eficácia nas primeiras linhas de tratamento é essencial para conter a progressão da doença nos estágios iniciais, de modo a minimizar o impacto da patologia na qualidade de vida dos seus pacientes (8). Por este motivo, este dossiê apresenta as evidências clínicas e econômicas de OCREVUS® (ocrelizumabe) no tratamento das formas recorrentes da esclerose múltipla, desde a fase inicial até as etapas mais avançadas do tratamento.

Descrição da tecnologia: OCREVUS® (ocrelizumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado antagonista seletivo de linfócitos B CD-20 positivos, indicado para o tratamento de pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla. OCREVUS® (ocrelizumabe) deve ser administrado por infusão intravenosa, sob a posologia de 600 mg a cada 24 semanas (administrado como duas infusões de 300 mg nos dias 1 e 15 para a primeira dose, e como dose única subsequentemente).

Eficácia & Segurança: A eficácia e segurança de OCREVUS® (ocrelizumabe) foram avaliadas em dois ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e duplo-cegos, controlados por IFN- β 1a 44 μ g, denominados OPERA I e OPERA II (9).

Foram incluídos um total de 1.656 pacientes e a análise inicial foi realizada após 96 semanas de tratamento. OCREVUS® (ocrelizumabe) reduziu em 46% a taxa anualizada de surtos (*hazard ratio* [HR]: 0,54 [0,40-0,72]), comparado a IFN-β 1a. OCREVUS® (ocrelizumabe) reduziu em 40% o risco da progressão da incapacidade após 12 e 24 semanas de tratamento e melhorou em 33% a incapacidade dos pacientes em 12 semanas de tratamento. Ainda, os pacientes tratados com OCREVUS® (ocrelizumabe) apresentaram melhora estatisticamente significativa em todos os desfechos relacionados à ressonância magnética, comparado a IFN-β 1a (9). Em análises realizadas após 3 e 5 anos de tratamento, os resultados de melhor eficácia na redução da taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade foram sustentados para os pacientes tratados com OCREVUS® (ocrelizumabe) (10,11).

A ocorrência de eventos adversos sérios foi mais baixa nos pacientes tratados com OCREVUS® (ocrelizumabe), do que nos pacientes tratados com IFN-β 1a. Os eventos adversos mais comuns nos pacientes tratados com OCREVUS® (ocrelizumabe) foram reação relacionada à infusão, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, cefaleia e infecção do trato urinário (9).

Avaliação Econômica: Comparado ao natalizumabe, única terapia atualmente disponível no Rol de Procedimentos da ANS para o tratamento da esclerose múltipla, o OCREVUS® (ocrelizumabe) apresentou maior efetividade, associada a um custo adicional. Frente à melhor performance em evitar a progressão de incapacidade e redução da taxa anualizada de surtos, o OCREVUS® (ocrelizumabe) apresentou 0,41 anos de vida ajustados à qualidade (QALYs) incrementais. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 565.388 por QALY ganho.

Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi conduzida considerando três populações distintas elegíveis ao tratamento com OCREVUS® (ocrelizumabe). Para pacientes já previamente tratados com IFN-β e acetato de glatirâmer, considerou-se o natalizumabe como comparador, conforme a presente indicação da DUT nº. 65. Para pacientes virgens de tratamento e pacientes que tenham falhado após o uso de uma primeira terapia, consideraram-se apenas os custos de manejo da doença como comparador, uma vez que não há tratamento medicamentoso incorporado ao Rol de procedimentos para estas populações.

Estimou-se que haverá, no máximo, 1.334 pacientes a serem tratados no Sistema de Saúde Suplementar por ano, dos quais 51,8% serão virgens de tratamento, 37,0% já terão falhado a um primeiro tratamento e 11,2% serão refratários a IFN-β e acetato de glatirâmer. O impacto orçamentário da incorporação de OCREVUS® (ocrelizumabe),

em 5 anos, para cada uma destas populações, foi estimado em R\$ 49,2 milhões, R\$ 72,5 milhões e R\$ 16,2 milhões, respectivamente.

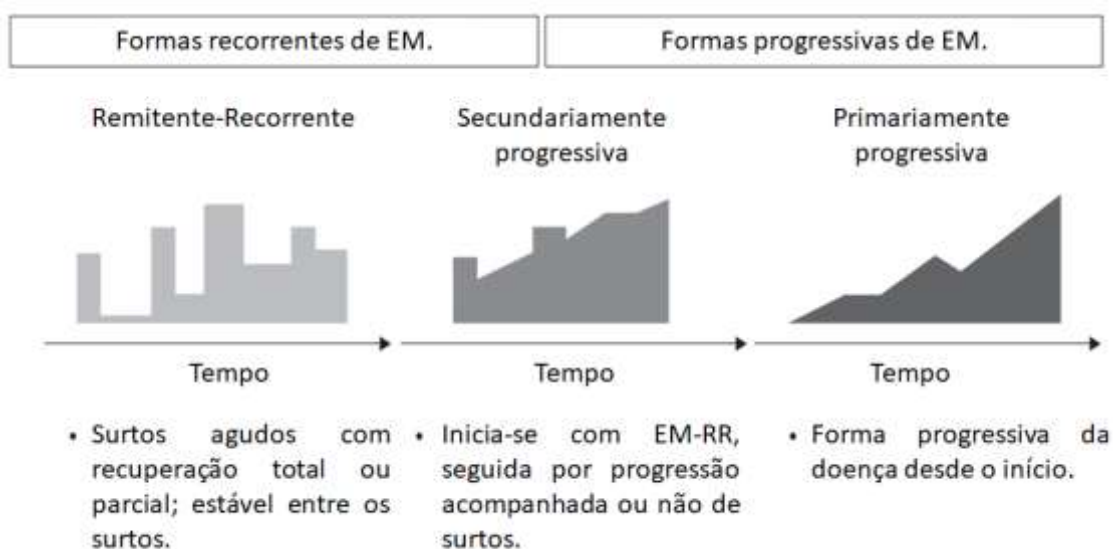
Conclusão: OCREVUS® (ocrelizumabe) é uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla. Sua incorporação ao Rol de Procedimentos de Obrigatórios do Sistema de Saúde Suplementar, conforme a sugestão de DUT anexa a este dossiê, representa um grande avanço na melhora da qualidade de vida dos pacientes com esclerose múltipla.

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1. Visão geral da doença

A esclerose múltipla (EM) é uma doença 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 de acordo com o local das lesões neurológicas e com a intensidade do processo inflamatório. (1) Sintomas típicos incluem dormência, dor, fraqueza, perda da visão, comprometimento da marcha, alterações na coordenação motora, desequilíbrio, fadiga e disfunção da bexiga. (12–14)

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 eventos clínicos e/ou subclínicos) ou não ativa, com base na presença ou ausência de surtos clínicos e/ou atividade na ressonância magnética (RM). (15,16) 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). (2,16) A EM-RR é a forma mais comum, 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. (4)



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

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

Fonte: Própria.

A EM-RR é caracterizada por episódios alternados e definidos de ataques inflamatórios (surto), que podem durar dias, semanas ou meses, e resultam em incapacidade neurológica com uma recuperação completa ou parcial. Os surtos ocorrem em intervalos aleatórios e podem não deixar sequelas neurológicas, mas a recuperação tende a diminuir com surtos repetidos, resultando em acúmulo de danos neurológicos e consequentes incapacidades. (17,18) Entre os surtos ocorrem os períodos de remissão, que são caracterizados pela falta de progressão da doença. (19) As remissões podem ser completas, com o desaparecimento de todos os sintomas, ou incompleta com alguns sintomas persistentes e que podem se tornar permanentes. (20) Destaca-se que a EM-RR é precedida por um período assintomático de duração desconhecida antes do primeiro ataque clínico, conhecido como uma síndrome clinicamente isolada. (19)

A forma clínica EM-SP ocorre uma vez que os pacientes com EM-RR não recuperam das lesões axonais que experimentaram durante os surtos. Os pacientes apresentam um gradual e constante agravamento dos sintomas neurológicos ao longo de meses ou anos, com ou sem ataques de surtos. (21)

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 EM (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 33 a cada 100.000 habitantes. (22,23) Destaca-se que a EM pode ser considerada uma doença rara¹, uma vez que no Brasil a taxa de prevalência da EM variou de 1,36 a 27,2 a cada 100.000 habitantes. (3,24)

No Brasil, a taxa de prevalência da EM variou de 1,36 a 27,2 a cada 100.000 habitantes. (3,4) Em uma revisão sistemática brasileira realizada por Vasconcelos *et*

¹ Definida como aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 habitantes. (173)

al., 2016 (25), dentre os 1.922 pacientes analisados, 81% apresentavam a forma clínica EM-RR.

Genericamente, a doença apresenta maior frequência em países de clima frio do que em países de clima tropical. Diversos autores observaram uma variação na incidência de acordo com a localização geográfica e a presença de fatores ambientais de risco. (22,26,27) Acerca de diferenças na incidência entre os gêneros, a EM é uma doença que acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada um homem. (28,29) Quanto à faixa etária, observa-se que a EM geralmente é diagnosticada no início da fase adulta, com uma média de idade para o início da doença de 30 anos. (30)

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, desencadeia uma resposta autoimune em um indivíduo geneticamente suscetível. (22,26)

Os principais fatores de risco ambientais reportados são a idade, residir em locais de baixa incidência de luz solar, deficiência de vitamina D, poluição atmosférica, tabagismo, estresse, condições de higiene, imunização, infecção por Epstein-Barr e demais infecções virais respiratórias (adenovírus) e gastrointestinais. (20,25,31)

A suscetibilidade ao desenvolvimento da doença 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. Entretanto, estima-se que mais de 100 *loci* estejam envolvidos na fisiopatologia da EM. (32)

1.4. Fisiopatologia

A EM é caracterizada pela destruição da mielina mediada por células imunes, que ocasiona 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 autorreativos, 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. (33)

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 causarem estresse oxidativo nos neurônios adjacentes, contribuem para a disfunção da barreira hematoencefálica. (34) 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. (1,34)

As células B também tem 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. (35–40) 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. (41)

1.5. Diagnóstico

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM de 2018 (24), os critérios para diagnóstico da EM são predominantemente clínicos e 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. (24)

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA
a) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
b) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão	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.
c) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões	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.
d) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão	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. (24) 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). (42,43)

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 EM. (24) 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). (18)

Uma vez que as incapacidades da 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. (8) Desta forma, a identificação da doença em seu estágio inicial, assim como o encaminhamento ágil e adequado dos pacientes recém diagnosticados contribui para um melhor resultado terapêutico e prognóstico favorável dos pacientes. (24) 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. (24)

1.6. Impacto da doença

1.6.1. Qualidade de vida

De modo geral, a EM apresenta impacto negativo substancial na qualidade de vida, com pacientes apresentando escores de QVRS significativamente menores do que o de pacientes com outras doenças crônicas. 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. (44)

No Brasil, o estudo transversal desenvolvido por Silva *et al.*, 2016 (6), indicou que a maioria dos pacientes com EM apresentou pelo menos uma limitação em todos os domínios avaliados pelo *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire* (EQ-5D) (exceto para autocuidado, no qual 63% dos pacientes afirmaram não ter problemas). Adicionalmente, observou-se que os escores de utilidade diminuíram conforme o aumento do nível da incapacidade (0,73 leve, 0,49 moderada e 0,30 grave) e que 51% da amostra total de pacientes perceberam algum grau de impacto da fadiga nas atividades diárias (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas para cada nível de EDSS. Adaptado de Silva, 2016. (6)

	Leve (EDSS 0-3) (N=84) N (%)	Moderado (EDSS 4-6,5) (N=91) N (%)	Grave (EDSS 7-9) (N=33) N (%)	Total (N=210) ^a N (%)	Valor de p*
EQ-5D					
Mobilidade					<0,001

	Leve (EDSS 0-3) (N=84) N (%)	Moderado (EDSS 4-6,5) (N=91) N (%)	Grave (EDSS 7-9) (N=33) N (%)	Total (N=210) ^a N (%)	Valor de p*
Sem problemas	56 (66,7)	7 (7,7)	-	64 (30)	
Algum problema	28 (33,3)	83 (91,2)	22 (66,7)	134 (64)	
Problema grave	-	1 (1,1)	11 (33,3)	12 (6)	
Cuidados pessoais					<0,001
Sem problemas	77 (91,7)	51 (56,0)	4 (12,1)	133 (63)	
Algum problema	7 (8,3)	40 (44,0)	18 (54,5)	66 (31)	
Problema grave	-	-	11 (33,3)	11 (5)	
Atividades habituais					<0,001
Sem problemas	52 (61,9)	17 (18,7)	2 (6,1)	72 (34)	
Algum problema	31 (36,9)	68 (74,7)	15 (45,5)	115 (55)	
Problema grave	1 (1,2)	6 (6,6)	16 (48,5)	23 (11)	
Dor/Mal-estar					0,001
Sem problemas	39 (46,4)	21 (23,1)	7 (21,2)	68 (32)	
Algum problema	43 (51,2)	57 (62,6)	26 (78,8)	126 (60)	
Problema grave	2 (2,4)	12 (13,2)	-	15 (7)	
Sem informações	-	1 (1,1)	-	1(1)	
Ansiedade/depressão					0,148
Sem problemas	35 (41,7)	30 (33,0)	15 (45,5)	80 (38)	

	Leve (EDSS 0-3) (N=84) N (%)	Moderado (EDSS 4-6,5) (N=91) N (%)	Grave (EDSS 7-9) (N=33) N (%)	Total (N=210) ^a N (%)	Valor de p*
Algun problema	42 (50,0)	45 (49,5)	17 (51,5)	106 (51)	
Problema grave	7 (8,3)	16 (17,6)	1 (3,0)	24 (11)	
EQ-VAS (Média [DP])	82,5 (13,7)	65,8 (18,5)	59,1 (17,5)	71,6 (18,9)	<0,001
Escala Modificada do Impacto da Fadiga (MFIS-BR)					<0,001
Ausente	56 (67)	33 (36)	11 (33)	102 (49)	
Presente – baixo	17 (20)	34 (37)	16 (48)	67 (32)	
Presente-elevado	11 (13)	24 (26)	6 (18)	41 (19)	

EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade (baseia-se na medição do grau de mobilidade e do tipo de auxílio ao qual o paciente é dependente, a progressão da incapacidade é representada em graus crescentes na escala); DP: desvio padrão; EQ-5D: EuroQoL-5D.

* Teste Qui-Quadrado de Pearson para variáveis categóricas ou teste ANOVA/Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

^a No caso de dois pacientes, as informações sobre os níveis de EDSS não estavam disponíveis e seus dados estão incluídos apenas na análise total.

A EM geralmente é diagnosticada no início da fase adulta, no auge do desenvolvimento da carreira profissional. É considerada a principal causa de incapacidade em adultos em idade produtiva (5), sendo que cerca de 55% dos pacientes apresentam impacto em suas atividades habituais como consequência da doença. (6) Dados da literatura sugerem que até metade dos pacientes perdem o emprego dentro de cinco anos de diagnóstico (45), e que com cerca de 10 anos após o diagnóstico, os pacientes encontram grandes dificuldades de se manterem

empregados, e muitas vezes são obrigados a se aposentar mais cedo que a população em geral. (46)

Para o Brasil, Silva *et al.*, 2016 (6), reportaram que 34% (n=210) dos pacientes avaliados estavam empregados, sendo que licenças devido à doença foram necessárias para 37% desses pacientes, com uma média anual de duração de 141,7 dias. Com relação à aposentadoria, 37% dos pacientes da amostra se aposentaram mais cedo devido à EM, depois de uma média de 3,9 anos do diagnóstico. Entre esses pacientes, a média de idade da aposentadoria foi de 39 anos.

Comparado à população geral, a média da expectativa de vida de pacientes com EM é reduzida em 5 a 10 anos, o que indica que muitos pacientes vivem um longo período com uma significativa incapacidade. (7,20) 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. (47) Estima-se que são gastas mais de quatro horas por dia em atividades de cuidado com o paciente ao longo de muitos anos (7,47), principalmente quando a atividade é realizada para pacientes em estágio avançado da doença (8 a 12 horas/dia em atividades de cuidado). (47) Dessa forma, os custos com a progressão da incapacidade na EM não são relacionados apenas aos pacientes, mas também aos seus familiares. (7)

A qualidade de vida dos cuidadores também costuma ser afetada, além do impacto no emprego e renda devido à demanda com os pacientes. (47) 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 sua vez, o impacto na qualidade de vida de cuidadores do sexo masculino é mais voltado ao comprometimento de aspectos físicos. (48)

1.6.2. Impacto econômico

Na EM, como a população afetada encontra-se na faixa etária economicamente ativa, o impacto social e econômico da incapacidade ocasionada pela doença é considerável. De modo geral, a EM está relacionada a diversos custos diretos e indiretos, além de custos intangíveis relacionados a natureza da doença. (49) Dados

da literatura indicam que os custos com a EM são principalmente devido a progressão de pacientes a estágios graves de incapacidade. (6)

Comparada com a incapacidade moderada, a incapacidade grave é associada a custos mais elevados de hospitalização, consultas, testes laboratoriais e outros medicamentos, ainda que o custo com tratamento imunomodulatório seja baixo. (6) Na Irlanda, segundo O'Connell *et al.*, 2014 (50), o custo total do tratamento de um surto de EM variou de € 503 a € 8.862. Surto de baixa intensidade variaram entre € 0 e € 1.317, surtos de média intensidade entre € 658 e € 4.563, e surtos de alta intensidade entre € 1.512 e € 38.587.

Em 2006, o custo médio do sistema de saúde *Medicare* por paciente com EM foi de U\$ 23.630,00 para as formas progressivas e de U\$ 5.887,00 para pacientes com a forma EM-RR. Tais valores não incluem medicações administradas pelo próprio paciente. Dentre os com EM-RR, os gastos mensais do *Medicare* por paciente foram de U\$ 1.418,00 para pacientes com surto, U\$ 608,00 para pacientes remitentes e U\$ 331 para pacientes com doença estável, demonstrando vantagens financeiras na manutenção da estabilidade da doença. (51)

No Brasil, segundo o estudo de Silva *et al.*, 2016 (6), a média total de custos diretos por ano foi de USD 19.012,32 (desvio padrão [DP]: 10.466,07) por paciente. O custo com terapias modificadoras de doença (TMDs) representou aproximadamente 90% dos custos totais para pacientes com doença leve e moderada, e 54% para pacientes com doença grave (seguido por custos médicos e não médicos diretos financiados pelo paciente [27%] e custos médicos diretos [exceto TMDs] financiados pelo sistema de saúde [19%]). Hospitalização foi observada para 26% dos pacientes avaliados, com duração média de 9,02 dias (DP: 9,09), enquanto 23% passaram pelo departamento de emergência pelo menos uma vez em um intervalo de 12 meses. Na Tabela 2 estão representados custos médios anuais segundo o nível de EDSS. (6)

Tabela 2. Custo médio anual (USD) para esclerose múltipla de acordo com o nível de incapacidade. Adaptado de Silva, 2016 (6).

	Leve	Moderado	Grave
Medicamentos para o tratamento de esclerose	17.283,59	17.409,30	10.545,01

múltipla			
Recursos financiados pelo paciente	720,68	1.020,37	5.317,9
Recursos financiados pelo sistema de saúde, com exceção de tratamentos de esclerose múltipla	470,8	941,17	3.682,67

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, quando é possível reduzir o número de novas lesões e a inflamação cerebral. (7) Um grande número de TMDs têm sido aprovadas para tratar as formas recorrentes da EM. Estes agentes atuam diretamente no curso da doença, reduzindo os surtos, retardando a progressão da incapacidade, reduzindo o número de novas lesões e a taxa de atrofia cerebral. (7)

1.7.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

Agências nacionais:

Estão disponíveis as recomendações do PCDT do Ministério da Saúde de 2018 (24) e do consenso da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (52) para o tratamento das formas recorrentes da EM (EMR).

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde:

Segundo o PCDT de 2018 (24), são recomendados para o tratamento de primeira linha o acetato de glatirâmer (GLA), interferon beta (IFN- β) 1a ou 1b ou teriflunomida, que são igualmente eficazes no controle das recidivas, sendo a escolha definida pela via de administração, intervalo ou perfil de segurança. A azatioprina deve ser utilizada

em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz. (24)

Para os casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão às opções terapêuticas indicadas na primeira linha de tratamento, recomenda-se a troca por qualquer outro medicamento de primeira linha ou o uso de fumarato de dimetila. Já em caso de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento de primeira linha, deve-se substituir o medicamento por outro de primeira linha, ou por fumarato de dimetila, ou por fingolimode. (24)

Para a terceira linha de tratamento, em casos de falha terapêutica após a segunda linha, é recomendado o uso de fingolimode, caso este não tenha sido utilizado anteriormente. Como quarta linha recomenda-se a utilização de natalizumabe, para os casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode. (24) Destaca-se que natalizumabe deve ser administrado sem qualquer associação com outro imunomodulador ou imunossupressor para evitar casos de reações adversas graves, como LEMP. (24)

A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada entre 3 a 5 dias, devendo-se suspender o uso de outros medicamentos nesse período. (24)

Os medicamentos recomendados pelo PCDT, assim como sua posologia encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para tratamento da EM-RR. (24)

Medicamento	Dosagem	Posologia
IFN-β 1a	22 mcg	Subcutânea / 3 vezes por semana
	44 mcg	Subcutânea / 3 vezes por semana
	30 mcg	Intramuscular/1 vez por semana
IFN-β 1b	300 mcg	Subcutânea/a cada 48h
Acetato de glatirâmer	20 mg	Subcutânea/1 vez ao dia

Medicamento	Dosagem	Posologia
Teriflunomida*	14mg	Via oral / 1 vez ao dia
Azatioprina	2mg/kg/dia	Via oral/ 1 vez ao dia
Fingolimode*	0,5 mg	Via oral / 1 vez ao dia
Fumarato de dimetila*	120 mg	Via oral/ 2 vezes ao dia por 7 dias
	240 mg	Via oral/ 2 vezes ao dia (após os 7 dias)
Metilprednisolona	1g/dia	Intravenosa/ apenas durante 3-5 dias
Natalizumabe	300 mg	Intravenoso/ 1 vez ao mês

IFN-β: Interferon beta.

Academia Brasileira de Neurologia:

As recomendações segundo o consenso da ABN (52) podem ser observadas na Figura 2. O uso de IFN e GLA é recomendado no primeiro evento desmielinizante, adicionalmente, a teriflunomida pode ser utilizada como uma alternativa de uso oral. Fumarato de dimetila, natalizumabe ou fingolimode podem ser iniciados a qualquer momento, inclusive como primeira escolha.

Para a segunda linha de tratamento é recomendado o uso de natalizumabe e fingolimode, sendo que a decisão para escolha de um ou outro deve considerar a atividade da doença e riscos para o desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e linfopenia. (52) Destaca-se, que após dois anos, natalizumabe deve ser trocado por outro agente com o objetivo de prevenir a LMP. Se a doença estiver sob controle recomenda-se a utilização de fingolimode ou fumarato de dimetila. (52)

Por fim, destaca-se que independente da via adotada e dos agentes escolhidos, cerca de 10% dos pacientes irão progredir. Para esses pacientes sugere-se, entre outras opções, a utilização de novos agentes terapêuticos como ocrelizumabe, daclizumabe e rituximabe, sendo este último *off label*. (52)

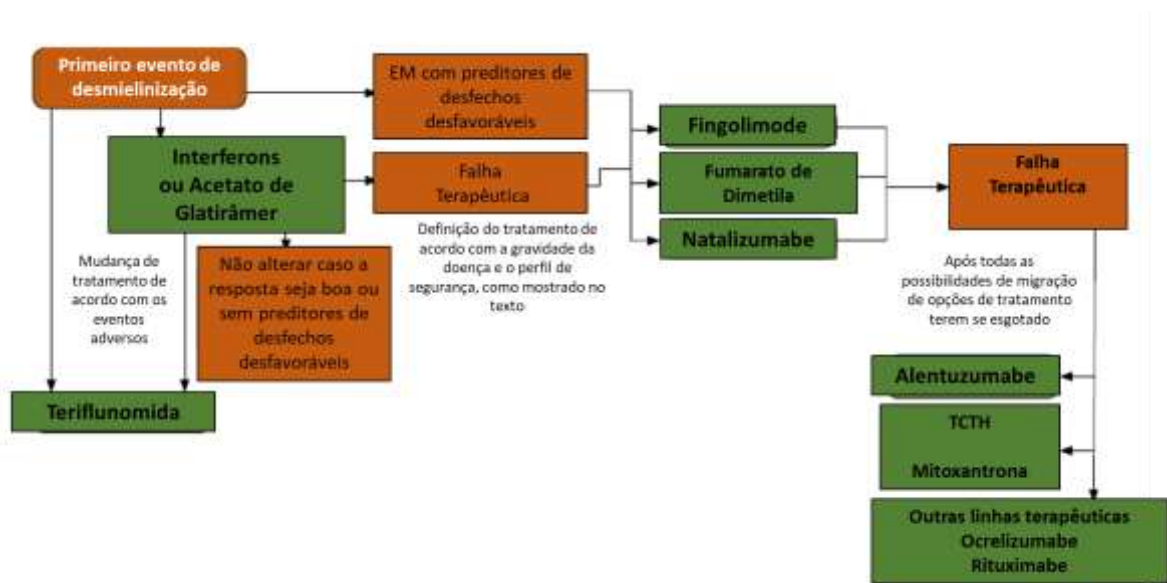


Figura 2. Recomendações de tratamento segundo o consenso do Grupo de Estudo do Departamento Científico de Neuroimunologia (DCNI). Comini-Frota, 2017 (52).

Agências internacionais:

American Academy of Neurology

Recomenda-se o uso de TMDs em pacientes com EMR que apresentaram recidivas clínicas recentes ou atividade da doença observada por RM. Os medicamentos alemtuzumabe, fingolimode ou natalizumabe são recomendados para o tratamento de pacientes com EM ativa. A azatioprina ou cladribina podem ser utilizadas em pacientes sem acesso a TMDs aprovados. (53)

Ocrelizumabe é recomendado como uma das alternativas terapêuticas para pacientes que devem realizar *switch* entre TMDs. De acordo com as recomendações, evidências científicas demonstraram que ocrelizumabe, alemtuzumabe, natalizumabe e fingolimode são mais eficazes do que as TMDs auto injetáveis previamente aprovadas. (53)

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

Recomenda-se o início precoce do tratamento com TMDs em pacientes com EM-RR ativa. A escolha dentre os medicamentos disponíveis (IFN- β 1b, IFN- β 1a, peguinterferona β 1a, GLA, teriflunomida, fumarato de dimetila, cladribina, fingolimode, daclizumabe, natalizumabe, ocrelizumabe e alentuzumabe) dependerá de fatores como características dos pacientes e comorbidades, atividade/gravidade da doença, perfil de segurança e disponibilidade do tratamento. (54)

Ocrelizumabe é recomendado como uma das alternativas terapêuticas para pacientes com EM-RR ativa. Recomenda-se que a escolha do tratamento considere as características e comorbidades do paciente, gravidade e atividade da doença, perfil de segurança e disponibilidade do tratamento. (54)

1.7.2. Limitações com o tratamento atual

A eficácia, tolerabilidade e perfil de segurança das TMDs atualmente disponíveis para o tratamento de EM são muito variadas, sendo observados desde combinações de eficácia modesta e perfil de segurança favorável, até opções terapêuticas mais eficazes que apresentam altos riscos de desenvolvimento de eventos adversos sérios (EASs). (55)

Atualmente, no sistema de saúde suplementar (SSS), o natalizumabe é recomendando conforme indicação do PCDT do Ministério da Saúde para EM (para casos de falha terapêutica ao GLA e IFN- β [1a ou 1b]). (24,56) Porém, segundo o consenso da ABN (52), após dois anos de tratamento, o natalizumabe deve ser trocado por outro agente com o objetivo de prevenir a LMP. Adicionalmente, destaca-se que independente da via adotada e dos agentes escolhidos, cerca de 10% dos pacientes irão progredir. Para esses pacientes sugere-se, entre outras opções, a utilização de novos agentes terapêuticos como ocrelizumabe. (52)

Evidências demonstram que estratégias terapêuticas que consistem na intervenção precoce, com monitorização regular e troca de tratamento em tempo oportuno, visando maximizar a saúde cerebral em longo prazo, proporcionam a redução de ocorrência de surtos e de progressão de incapacidades em pacientes com EM, consequentemente evitando os custos em longo prazo inerentes a esses eventos. (7)

Nesse contexto, a incorporação de ocrelizumabe ao rol de terapias disponíveis no SSS para o tratamento da EMR, como EM-RR, configura uma nova alternativa terapêutica para este grupo de pacientes.

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. (57,58) Segundo o registro nº 101000666 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ocrevus® (ocrelizumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com EMR; e de pacientes com EM-PP. (59,60)

Em 2017, o *U S Food and Drug Administration* aprovou o uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de pacientes com EMR e EM-PP. (61) 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 mais brandos ou com ausência de sintomas; e de pacientes com EM-PP. (62)

Tabela 4. Características do Ocrevus®. Adaptado da bula. (60)

Classe medicamentosa	Agente biológico (antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20).
Apresentação	Ocrevus®; caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL). Solução para diluição para infusão.
Composição	Princípio ativo: 300 mg de ocrelizumabe. Excipientes: 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. (60)

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. (9,63)

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. (64)

2.3 Preço do medicamento

O preço fábrica (PF) 18% de ICMS aprovado para Ocrevus® 300 mg/10 mL é de R\$ 29.511,08.

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 ocrelizumabe no tratamento pacientes adultos com EMR.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes adultos com EMR.
I – Intervenção	Ocrelizumabe (Ocrevus®).
C	– Natalizumabe.
Comparação	
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia e segurança. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

EMR: esclerose múltipla recorrente.

Pergunta: O uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) para o tratamento de pacientes adultos com EMR é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao natalizumabe?

3.1.1. Intervenção

Ocrelizumabe (Ocrevus®).

3.1.2. População

Pacientes adultos com EMR.

3.1.3. Comparação

Natalizumabe.

3.1.4. Desfechos

Avaliação clínica: eficácia mensurada através de taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade confirmada e outros desfechos relevantes utilizados em ensaios clínicos; segurança.

Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental ou 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 EMR. 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) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (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 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro para estudos econômicos
BIBLIOTECA COCHRANE	(Multiple Sclerosis)	(ocrelizumab)	-
PUBMED	("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating")	("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.))
LILACS	("Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" 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" 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
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")

CRD

(Multiple Sclerosis)

(ocrelizumab)

-

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

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating") AND ("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769")

Resultado: 133 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating") AND ("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769")) 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: 4 títulos

LILACS

• **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" OR "Esclerose Múltipla") AND ("ocrelizumab")

Resultado: 1 título

• **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

("Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" OR "Esclerose Múltipla") 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 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 Costos 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")

Resultados: 1 título

CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab)

Resultados: 3 títulos

COCHRANE

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

(Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab)

Resultados: 5 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 EMR, que utilizassem ocrelizumabe como tratamento;
- Comparações diretas e indiretas com natalizumabe.

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 (65) 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, (65), 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, 148 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 31 estudos para leitura na íntegra. Desses, 2 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 3; Tabela 8).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo dos estudos estão apresentados na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** 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.

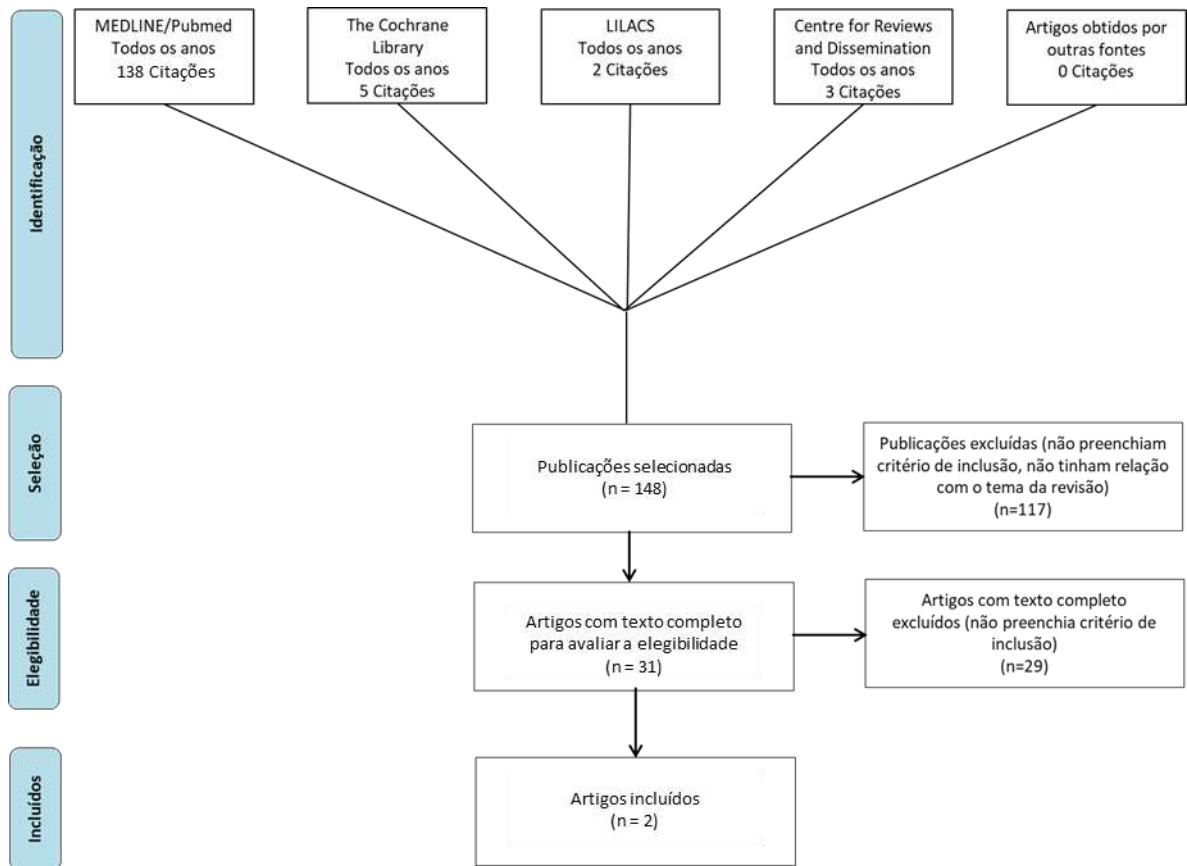


Figura 3. Fluxograma de seleção de estudo.

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

Tabela 8. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Lucchetta <i>et al.</i>	<i>CNS Drugs</i>	2018	(66)
McCool <i>et al.</i>	<i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i>	2019	(115)

3.5.2. Descrição dos estudos selecionados

Lucchetta 2018

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1A/A

Lucchetta *et al*, 2018 (66), conduziram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis dos desfechos clínicos para TMDs, utilizados no tratamento de pacientes adultos com EM-RR.

Foram conduzidas buscas eletrônicas nas bases de dados PubMed e Scopus, sem restrição temporal ou de idioma, até maio de 2017. Ainda, consultou-se a base de dados *Clinical Trials* e as listas de referência das revisões e dos estudos incluídos. Os critérios de inclusão consistiram em estudos randomizados (fase II ou posterior, incluindo análises *post hoc*), que avaliassem a eficácia, segurança e qualidade de vida do tratamento com TMDs em monoterapia (*head-to-head* ou *versus* placebo), em pacientes adultos diagnosticados com EM-RR. Foram excluídos estudos com seguimento inferior a 12 semanas ou que avaliaram outras formas da doença.

Os desfechos avaliados incluíram: taxa anualizada de surtos, progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas, progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 12 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 24 semanas, descontinuação por EAs (DEAs) e variação na qualidade de vida mensurada pelo *Short Form-36 items or 12 items* (SF-36 ou SF-12).

Foram incluídas 49 publicações (9,67–114) que representaram 40 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática e 37 incluídos na metanálise (sendo três estudos para ocrelizumabe – Kappos *et al.*, 2011 (97), OPERA I e II (9)). Os estudos incluídos foram publicados entre 1995 e 2017.

Oito estudos incluíram apenas pacientes virgens de tratamento, enquanto um estudo avaliou apenas pacientes previamente tratados e 15 não reportaram essa informação. A maioria dos estudos apresentou um seguimento de 96 semanas.

A avaliação da qualidade metodológica indicou que a melhora da incapacidade e progressão da incapacidade em 12 semanas foram mais frequentemente associadas a um “baixo risco de viés”, enquanto “alguma preocupação” com viés apareceu com mais frequência para progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, e “alto risco” foi associado com desfechos de qualidade de vida e taxa anualizada de surtos.

Na metanálise em rede (NMA) para a taxa anualizada de surtos foram incluídos 32 estudos (n=38.298 pacientes-ano). Todos os tratamentos foram considerados estatisticamente superiores ao placebo (Tabela 9). Segundo a *surface under the cumulative ranking analysis* (SUCRA), alentuzumabe 12 mg apresentou a maior probabilidade de ser a melhor alternativa para esse desfecho (probabilidade de 96%). Natalizumabe foi considerado a melhor alternativa terapêutica para tal desfecho (probabilidade de 96%), seguido do ocrelizumabe (85%). Por sua vez, a teriflunomida e IFN- β 1a 30 μ g foram consideradas as piores opções terapêuticas (23% e 7%, respectivamente).

A NMA para o desfecho de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas (n=16 estudos; 13.510 pacientes) demonstrou que alentuzumabe 12 mg e ocrelizumabe foram significativamente mais eficazes que as demais terapias (94% e 88%, respectivamente), enquanto IFN- β 1b 250 μ g e GLA foram consideradas as piores opções terapêuticas (20% e 24%, respectivamente) para este desfecho.

Por sua vez, a análise do desfecho de progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas (n=16 estudos; 13.410 pacientes) demonstrou que IFN- β 1b 250 μ g foi considerado a opção terapêutica mais eficaz (93%) juntamente com alentuzumabe 12 mg (76%), enquanto IFN- β 1a 30 μ g e GLA 40 mg foram considerados as piores opções terapêuticas (22% e 5%, respectivamente). Excluindo o estudo INCOMIN (96) (considerado um *outlier* nesta análise), natalizumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe foram considerados as opções terapêuticas mais eficazes (87%, 82% e 77%, respectivamente).

Considerando o desfecho de DEAs em 96 semanas (n=17 estudos com 12.221 pacientes), ocrelizumabe foi considerado a melhor opção (67%), além de alentuzumabe 12 mg (85%), enquanto IFN- β 44 μ g foi considerada a pior opção terapêutica (22%) na análise SUCRA.

Não foi possível desenvolver metanálises em rede referentes aos desfechos de melhora da progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas e variação na qualidade de vida. Vale ressaltar que os achados na NMA foram confirmados na metanálise em pares.

Tabela 9. Resultados da metanálise em rede para os desfechos avaliados. Adaptado de Lucchetta, 2018. (66)

Ocrelizumabe <i>versus</i>	ARR HR (ICr 95%)	DAEs em 96 semanas RR (ICr 95%)	DPC-12 HR (ICr 95%)	DPC-24 HR (ICr 95%)	DPC-24 excluindo INCOMIN HR (ICr 95%)
Natalizumabe*	0,84 (0,65 a 1,10)	1,50 (0,28 a 5,70)	1,40 (0,68 a 2,80)	0,91 (0,50 a 1,70)	0,91 (0,50 a 1,70)
Fingolimode	0,80 (0,63 a 1,00)	0,73 (0,23 a 3,40)	0,52 (0,28 a 1,00)	0,75 (0,40 a 1,40)	0,74 (0,40 a 1,40)
Acetato de Glatirâmer	0,55 (0,45 a 0,66)	0,70 (0,23 a 2,10)	0,48 (0,24 a 0,99)	0,68 (0,41 a 1,10)	0,68 (0,41 a 1,10)
Fumarato de dimetila	0,78 (0,61 a 0,99)	0,76 (0,24 a 3,00)	0,65 (0,32 a 1,30)	0,90 (0,46 a 1,80)	0,90 (0,46 a 1,70)
IFN-β 1a 44 µg	0,55 (0,47 a 0,63)	0,54 (0,27 a 1,10)	0,64 (0,48 a 0,85)	0,63 (0,45 a 0,88)	0,63 (0,45 a 0,88)
IFN-β 1a 30 µg	0,44 (0,36 a 0,54)	0,76 (0,22 a 3,40)	0,54 (0,33 a 0,90)	0,59 (0,33 a 1,00)	0,59 (0,34 a 1,00)
Teriflunomida	0,55 (0,42 a 0,70)	-	-	-	-
Placebo	0,37 (0,31 a 0,46)	0,98 (0,35 a 3,70)	0,39 (0,20 a 0,75)	0,51 (0,28 a 0,89)	0,51 (0,29 a 0,89)

*Resultado da comparação natalizumabe *versus* ocrelizumabe. HR: *hazard ratio*; ICr: intervalo de credibilidade de 95%. ARR: taxa anualizada de surtos; RR: risco relativo; DAEs: descontinuação por eventos adversos; DPC: progressão confirmada da incapacidade; IFN-β: betainterferona. Em negrito estão representados os resultados significativos.

Concluiu-se que ocrelizumabe e natalizumabe, além de alentuzumabe, foram consideradas as melhores opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com EM-RR. Vale ressaltar que não foram observadas diferenças significativas entre os resultados terapêuticos de ocrelizumabe e natalizumabe para tais desfechos. Adicionalmente, considerando os desfechos de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e DEAs em 96 semanas, ocrelizumabe apresentou resultados melhores frente ao natalizumabe.

McCool 2019 – Network meta-analysis:

Nível de evidência/Grau de recomendação: 1A/A

Foi desenvolvida uma revisão sistemática com NMA com o objetivo de comparar indiretamente a eficácia e segurança de ocrelizumabe *versus* tratamentos disponíveis para o manejo de EMR. (115).

Buscas eletrônicas foram conduzidas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, Embase e *Cochrane Library*, registros de ensaios clínicos, *websites* de congressos relevantes e de agências de ATS até outubro de 2014, com atualizações em novembro de 2016 e julho de 2017.

Foram incluídos ECRs com pelo menos 75% dos pacientes com EMR, que tivessem avaliado os tratamentos aprovados para essa indicação: ocrelizumabe (600 mg); IFN- β 1a subcutâneo (22-44 mcg) ou intramuscular (30 mcg); IFN- β 1b (250 a 500 mcg); peguinterferona (125mg); GLA (20mg ou 40mg); natalizumabe (300 mg); teriflunomida (7 ou 14 mg); fingolimode (0,5 mg); fumarato de dimetila (240 mg); daclizumabe (150 mg); alentuzumabe (12 mg); e cladribina (3,5 mg/kg ou 5,25 mg/kg doses cumulativas)².

Foram identificados 46 estudos elegíveis (68,69,71,72,74,76,78,79,81,83,85,87,91–97,101–103,106,107,109,110,112–114,116–132) dentre os quais 33 apresentaram dados apropriados para a NMA. Destaca-se, que só foram incluídos estudos que consideraram definições similares para cada um dos desfechos incluídos na NMA (taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, proporção de pacientes que permaneceram livres de surtos, EASs, descontinuação do tratamento por todas as causas e descontinuação devido aos EAs).

Os resultados de ocrelizumabe *versus* os comparadores de interesse estão representados na Tabela 10. Ocrelizumabe foi mais efetivo em reduzir o risco de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas na comparação com todos outros tratamentos (incluindo placebo). Para a comparação *versus* natalizumabe não foi observado resultado significativo. Em relação à progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, ocrelizumabe apresentou resultado numericamente

² Serão descritos apenas os resultados referentes aos comparadores disponíveis no SUS.

melhor que os demais comparadores, sendo a redução do risco significativa para a comparação com placebo e IFN- β 1a (44 mcg subcutâneo).

Para a taxa anualizada de surtos, ocrelizumabe foi mais efetivo quando comparado ao placebo, fumarato de dimetila, fingolimode, GLA 20 mg, IFN- β 1a (30 mcg intramuscular e 44 mcg subcutâneo) e teriflunomida 14 mg. Para a comparação *versus* natalizumabe não foi observada diferença significativa. Resultado semelhante foi observado para a proporção de pacientes livres de surtos.

Analisando os desfechos de segurança, a NMA sugeriu que não existem evidências acerca da diferença entre ocrelizumabe e os demais tratamentos para EMR, incluindo placebo, considerando os desfechos de descontinuação do tratamento por EAs ou devido aos EASs. Entretanto, os pacientes que receberam ocrelizumabe apresentaram menor chance de descontinuarem o tratamento por todas as causas quando comparado aos pacientes que receberam IFN- β 1a (44 mcg subcutâneo) e uma maior chance na avaliação *versus* natalizumabe.

A análise de sensibilidade indicou que os resultados apresentados no caso base eram robustos. A avaliação da heterogeneidade mostrou que a maioria das comparações par a par indicaram um $I^2 \leq 40\%$ (heterogeneidade considerada como “pode não ser importante”). Adicionalmente, não foram observadas evidências de inconsistência.

Na ausência de comparações *head-to-head* com todas as opções terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento da EMR, esta NMA fornece uma importante evidência comparativa da eficácia e segurança de ocrelizumabe. De acordo com os resultados, ocrelizumabe apresentou perfil de eficácia superior ou comparável as demais opções terapêuticas, além de um perfil de segurança satisfatório.

Tabela 10. Resultados do caso base da metanálise em rede para cada desfecho.

Ocrelizumabe versus	Taxa anualizada de surtos <i>Rate ratio</i> (ICr 95%)	Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas <i>Hazard ratio</i> (ICr 95%)	Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas <i>Hazard ratio</i> (ICr 95%)	Proporção de pacientes livres de surtos <i>Odds ratio</i> (ICr 95%)	Eventos adversos sérios <i>Odds ratio</i> (ICr 95%)	Descontinuação devido a eventos adversos <i>Odds ratio</i> (ICr 95%)	Descontinuação por todas as causas <i>Odds ratio</i> (ICr 95%)
Placebo	0,34 (0,26, 0,43)	0,38 (0,24, 0,61)	0,45 (0,23, 0,84)	4,90 (3,12, 8,10)	0,61 (0,31, 1,19)	1,45 (0,66, 3,30)	0,74 (0,47, 1,17)
IFN-β 1a (30 mcg IM)	0,41 (0,32, 0,52)	0,51 (0,32, 0,81)	0,67 (0,36, 1,20)	3,65 (2,31, 6,06)	0,88 (0,45, 1,71)	0,95 (0,41, 2,23)	0,63 (0,38, 1,05)
IFN-β 1a (44 mcg SC)	0,53 (0,44, 0,64)	0,60 (0,44, 0,83)	0,60 (0,41, 0,88)	2,06 (1,43, 2,96)	0,78 (0,50, 1,20)	0,56 (0,30, 1,01)	0,54 (0,39, 0,74)
IFN-β 1a (22 mcg SC)	-	0,56 (0,33, 0,94)	-	2,51 (1,32, 4,83)	-	0,76 (0,21, 2,89)	0,51 (0,26, 1,04)
Teriflunomida (14 mg)	0,51 (0,38, 0,66)	0,55 (0,32, 0,95)	0,57 (0,27, 1,16)	2,75 (1,58, 5,05)	0,57 (0,28, 1,19)	0,85 (0,37, 2,05)	0,76 (0,47, 1,25)

Ocrelizumabe versus	Taxa anualizada de surtos <i>Rate ratio</i> (ICr 95%)	Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas <i>Hazard ratio</i> (ICr 95%)	Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas <i>Hazard ratio</i> (ICr 95%)	Proporção de pacientes livres de surtos <i>Odds ratio</i> (ICr 95%)	Eventos adversos sérios <i>Odds ratio</i> (ICr 95%)	Descontinuação devido a eventos adversos <i>Odds ratio</i> (ICr 95%)	Descontinuação por todas as causas <i>Odds ratio</i> (ICr 95%)
Acetato de glatirâmer (20 mg)	0,51 (0,40, 0,64)	0,50 (0,29, 0,85)	0,60 (0,33, 1,07)	2,55 (1,61, 4,23)	0,90 (0,47, 1,74)	0,93 (0,39, 2,08)	0,95 (0,60, 1,49)
Fumarato de dimetila (240 mg)	0,67 (0,50, 0,89)	0,58 (0,34, 0,99)	0,66 (0,32, 1,33)	2,36 (1,38, 4,28)	0,80 (0,39, 1,68)	1,06 (0,44, 2,63)	0,88 (0,53, 1,45)
Fingolimode (0,5 mg)	0,73 (0,54, 0,96)	0,53 (0,32, 0,88)	0,67 (0,32, 1,36)	1,86 (1,11, 3,31)	0,67 (0,32, 1,40)	1,40 (0,56, 3,60)	0,98 (0,59, 1,63)
Natalizumabe (300 mg)	1,07 (0,77, 1,46)	0,67 (0,38, 1,18)	0,97 (0,44, 2,07)	1,61 (0,84, 3,25)	0,83 (0,37, 1,93)	1,11 (0,27, 4,30)	2,99 (1,58, 5,75)

IFN-β: interferon beta. SC: subcutâneo; IM: intramuscular; ICr: intervalo de credibilidade; Resultados maiores do que 1 representam maiores chances do desenvolvimento do desfecho com ocrelizumabe.

3.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 11.

Tabela 11. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Taxa anualizada de surtos	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Progressão da incapacidade confirmada	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

3.6. Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO e provenientes de mídias não recomendadas ou ainda não publicadas. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

OPERA I e OPERA II

Hauser 2017

Hauser *et al.*, 2017 (9), desenvolveram dois estudos clínicos de fase III, multicêntricos, randomizados, duplo-cego, *double-dummy*, com comparador ativo e de grupos paralelos (OPERA I e OPERA II), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de ocrelizumabe, comparado ao IFN- β 1a subcutâneo em pacientes com EM-RR. Os dois estudos utilizaram protocolos idênticos, mas foram conduzidos independentemente em centros diferentes.

Os critérios de elegibilidade do estudo incluíram pacientes entre 18 a 55 anos de idade, diagnosticados com EM, com escore EDSS de 0 a 5,5 no momento do *screening* (variação de 0 a 10, com maiores escores indicando maior incapacidade), pelo menos dois surtos clínicos documentados dentro dos dois anos anteriores, ou um surto clínico dentro de um ano antes do *screening*, RM do cérebro mostrando anormalidades consistentes com EM, e ausência de piora neurológica por pelo menos 30 dias antes do *screening* e *baseline*.

Os pacientes selecionados foram randomizados em uma proporção 1:1 para receber 600 mg de ocrelizumabe por infusão intravenosa a cada 24 semanas (administrado como duas infusões de 300 mg nos dias 1 e 15 para a primeira dose, e como dose única subsequentemente) ou IFN- β 1a 44 μ g administrado por via subcutânea, três vezes por semana, ao longo de um período de 96 semanas de tratamento. Os pacientes de ambos os grupos receberam um placebo subcutâneo ou intravenoso.

Como desfecho primário foi considerado a taxa anualizada de surtos em 96 semanas. Também foram avaliados 10 desfechos secundários ordenados hierarquicamente: (1)

proporção de pacientes com progressão da incapacidade confirmada³ em 12 semanas (em uma análise agrupada de tempo até o evento para ambos os estudos até a semana 96), (2) média total (cumulativa) do número total de lesões intensificadas por gadolínio identificadas em T1 nas imagens de RM nas semanas 24, 48 e 96, (3) número total de lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 nas imagens de RM nas semanas 24, 48 e 96, (4) análise agrupada da proporção de pacientes com melhora da incapacidade confirmada em 12 semanas até a semana 96, (5) análise agrupada de tempo até o evento da taxa de progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas até a semana 96, (6) número de novas lesões hipointensas em T1 nas semanas 24, 48 e 96, (7) variação no escore do *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) do *baseline* até a semana 96, (8) variação percentual no volume cerebral da semana 24 até a semana 96, (9) variação no escore do resumo do componente físico do SF-36 do *baseline* até a semana 96 e (10) a proporção de pacientes com escore EDSS de pelo 2 no *baseline*, que não apresentaram evidência de atividade da doença⁴ na semana 96. Desfechos secundários adicionais incluíram farmacocinética, farmacodinâmica, imunogenicidade de ocrelizumabe e perfil de segurança.

Todos os desfechos de eficácia foram analisados na população com intenção de tratar (ITT), ou para o desfecho de ausência de evidência de atividade da doença, em uma população ITT modificada (exclusão de pacientes que foram descontinuados do estudo por outras razões que não falha de eficácia ou óbito e aqueles que não apresentaram evidência de atividade clínica da doença no momento da descontinuação do tratamento).

Ao todo, 1.656 pacientes foram randomizados (população ITT), com 821 pacientes no estudo OPERA I (n=410 ocrelizumabe e n=411 IFN-β 1a) e 835 no OPERA II (n=417 ocrelizumabe e n=418 IFN-β 1a). Os dados referentes ao uso de terapia prévia para os pacientes avaliados encontram-se descritos na Tabela 12.

³ Definida como um aumento no escore EDSS, em relação ao *baseline*, de pelo menos 1 ponto (ou 0,5 pontos se o escore EDSS no *baseline* >5,5), o qual foi sustentado por pelo menos 12 semanas.

⁴ Definida como ausência de surtos, ausência de progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas, ausência de lesões novas ou aumentadas em T2, e ausência de lesões intensificadas por gadolínio em T1.

Tabela 12. Características dos pacientes no *baseline*. Hauser, 2017. (9)

		OPERA I		OPERA II	
		Ocrelizumabe (N=410)	IFN-β 1a (N=411)	Ocrelizumabe (N=417)	IFN-β 1a (N=418)
Sem TMD prévia					
nº/nº total (%)¹		301/408 (73,8)	292/409 (71,4)	304/417 (72,9)	314/417 (75,3)
TMD prévia					
nº/nº total (%)²		107/408 (26,2)	117/409 (28,6)	113/417 (27,1)	103/417 (24,7)
Interferon		81/408 (19,9)	86/409 (21,0)	80/417 (19,2)	75/417 (18,0)
Acetato de glatirâmer		38/408 (9,3)	37/409 (9,0)	39/417 (9,4)	44/417 (10,6)
Natalizumabe		0/408	1/409 (0,2)	1/417 (0,2)	0/417
Fingolimode		1/408 (0,2)	0/409	4/417 (1,0)	0/417
Fumarato de dimetila		1/408 (0,2)	0/409	0/417	0/417
Outros		2/408 (0,5)	3/409 (0,7)	1/417 (0,2)	1/417 (0,2)

TMD: terapia modificadora da doença; ¹ Os dados incluem pacientes que não foram tratados com nenhuma TMD nos dois anos anteriores ao *screening*. ²Dados referentes ao tratamento prévio foram coletados apenas dois anos antes do *screening*. Os pacientes podem ser contabilizados em diferentes categoriais. Tratamento com ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclosporina ou metotrexato com dois anos antes do *screening* foi considerado um critério de exclusão. Pacientes tratados com natalizumabe foram elegíveis para o estudo apenas se a duração do tratamento foi menor que um ano. Outros inclui: imunoglobulina intravenosa, micofenolato mofetil e azatioprina.

Nos estudos OPERA I e II, 89,3% e 86,3% dos pacientes no grupo ocrelizumabe e 82,7% e 76,6% no grupo IFN-β 1a, respectivamente, completaram as 96 semanas de tratamento. Para a análise agrupada, que incluiu 827 pacientes tratados com

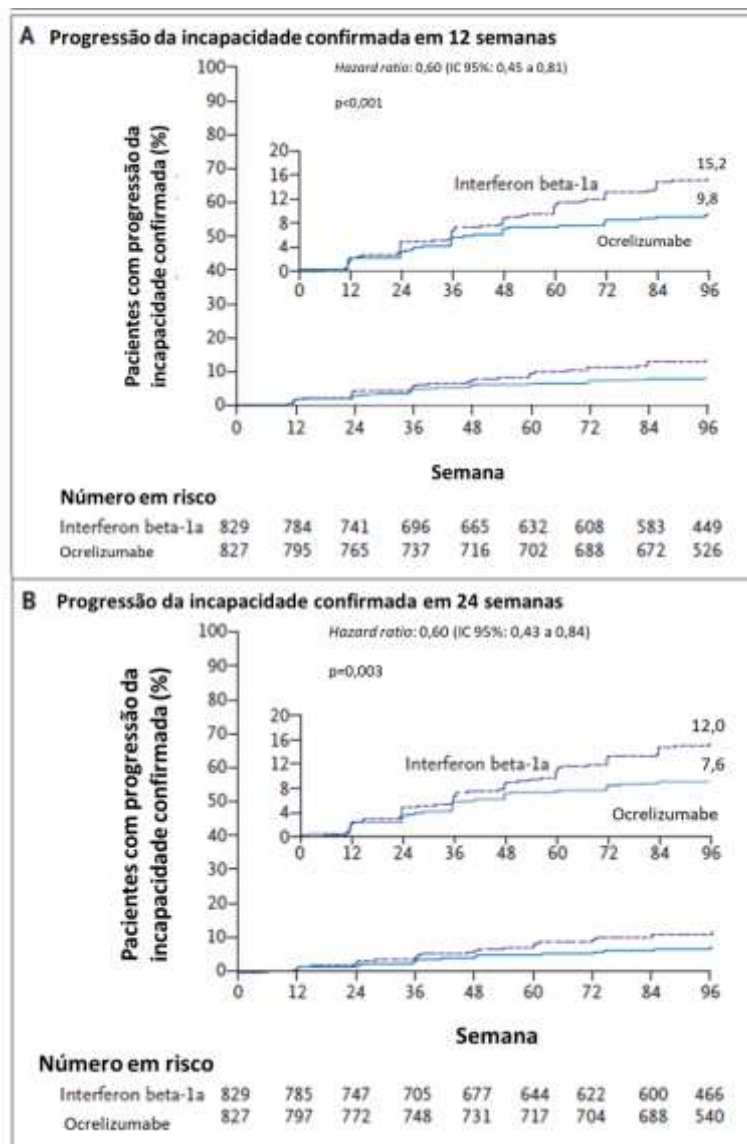
ocrelizumabe e 829 tratados com IFN- β 1a, todos os desfechos primários e secundários favoreceram significativamente o ocrelizumabe.

Surtos:

A taxa anualizada de surtos em 96 semanas foi de 0,16 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,12 a 0,20) no grupo ocrelizumabe e 0,29 (IC 95%: 0,24 a 0,36) no grupo IFN- β 1a no estudo OPERA I e de 0,16 (IC 95%: 0,12 a 0,20) e 0,29 (IC 95%: 0,23 a 0,36), respectivamente, no OPERA II. Estes achados indicam uma taxa anualizada de surtos 46% (*hazard ratio* [HR]: 0,54 [IC 95%: 0,40 a 0,72]) e 47% (HR: 0,53 [IC 95%: 0,40 a 0,71]) menor para ocrelizumabe no OPERA I e OPERA II, respectivamente, quando comparado ao IFN- β 1a ($p < 0,001$ para ambas as comparações).

Progressão da incapacidade:

Na análise agrupada pré-especificada, o percentual de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas foi de 9,1% para ocrelizumabe, comparado a 13,6% no grupo IFN- β 1a (risco 40% menor com ocrelizumabe; HR: 0,60 [IC 95%: 0,45 a 0,81]; $p < 0,001$) (Figura 4A). Ao longo das 96 semanas de estudo, a taxa de progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas foi de 6,9% para ocrelizumabe *versus* 10,5% para IFN- β 1a (risco 40% menor com ocrelizumabe; HR: 0,60 [IC 95%: 0,43 a 0,84]; $p = 0,003$) (Figura 4B). Os efeitos de ocrelizumabe no risco para a progressão da incapacidade confirmada nos estudos OPERA I e II separadamente foram consistentes com a análise agrupada pré-especificada.



Os números mostrados nas curvas representam estimativas Kaplan-Meier do risco do evento em 96 semanas. As inserções representam os mesmos dados no eixo y expandido.

Figura 4. Desfechos clínicos secundários. Hauser, 2017. (9)

A melhora da incapacidade confirmada em 12 semanas foi alcançada por 20,7% dos pacientes no grupo ocrelizumabe *versus* 15,6% no grupo IFN- β 1a (taxa de melhora 33% maior com ocrelizumabe; p=0,02) na análise agrupada. Destaca-se que na análise individual dos estudos, resultados significativos para este desfecho foram observados apenas no OPERA I.

Desfechos de RM:

Os desfechos relacionados à RM encontram-se descritos na Tabela 13. De modo geral, ocrelizumabe apresentou um número 94% e 95% menor de lesões intensificadas por gadolínio em T1, quando comparado ao IFN-β 1a nos estudos OPERA I e II, respectivamente. Adicionalmente, para a mesma comparação, ocrelizumabe apresentou um número 77% e 83% menor na avaliação do número total de lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2, respectivamente, e um número 57% e 64% menor para a média total do número de novas lesões hipointensas em T1, respectivamente.

Outros desfechos:

A diferença na variação média ajustada para o escore MSFC do *baseline* até a semana 96 entre ocrelizumabe e IFN-β 1a foi de 0,04 (IC 95%: -0,04 a 0,12) no OPERA I ($p=0,33$; primeiro valor não significativo na análise hierárquica⁵) e 0,11 (IC 95%: 0,03 a 0,18) no OPERA II ($p=0,004$).

A variação no escore do resumo do componente físico do SF-36 do *baseline* até a semana 96 indicou uma diferença de 0,69 (IC 95%: -0,41 a 1,80) e 1,16 (IC 95%: 0,05 a 2,27) entre os grupos de tratamento para os estudos OPERA I e OPERA II, respectivamente. Com relação à ausência de atividade da doença por 96 semanas, esta foi observada em 47,9% dos pacientes no grupo ocrelizumabe e 29,2% dos pacientes no grupo IFN-β 1a no OPERA I, e por 47,5% e 25,1%, respectivamente, no OPERA II ($p<0,001$ para a diferença entre os grupos em ambos os estudos; resultado considerado como não confirmatório).

⁵ Com o resultado da falha na análise estatística hierárquica, todos os valores de p subsequentes para os desfechos secundários foram considerados não confirmatórios, incluindo variação no componente físico do SF-36 e a medida de ausência de evidência de atividade da doença.

Tabela 13. Desfechos secundários de RM. Hauser, 2017. (9)

	OPERA I			OPERA II		
	Ocrelizumabe (N=410)	IFN-β 1a (N=411)	Valor de p	Ocrelizumabe (N=417)	IFN-β 1a (N=418)	Valor de p
Número cumulativo de lesões intensificadas por gadolínio em T1 nas imagens de RM na semana 96*						
Qualquer lesão- % de pacientes	8,3	30,2		9,8	36,1	
Média do nº de lesões por <i>scan</i> (IC 95%)	0,02 (0,01 a 0,03)	0,29 (0,20 a 0,41)		0,02 (0,01 a 0,04)	0,42 (0,31 a 0,56)	
<i>Rate ratio</i> (IC 95%)	0,06 (0,03 a 0,10)		<0,001	0,05 (0,03 a 0,09)		<0,001
Número total de lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 nas imagens de RM na semana 96*						
Qualquer lesão- % de pacientes	38,3	61,3		39,1	62,0	
Média do nº de lesões por <i>scan</i> (IC 95%)	0,32 (0,26 a 0,41)	1,41 (1,12 a 1,78)		0,33 (0,26 a 0,41)	1,90 (1,54 a 2,36)	
<i>Rate ratio</i> (IC 95%)	0,23 (0,17 a 0,30)		<0,001	0,17 (0,13 a 0,23)		<0,001
Novas lesões hipointensas em T1 nas imagens de RM na semana 96*						
Média do nº de lesões por <i>scan</i> (IC 95%)	0,42 (0,34 a 0,52)	0,98 (0,78 a 1,24)		0,45 (0,36 a 0,56)	1,26 (1,00 a 1,57)	
<i>Rate ratio</i> (IC 95%)	0,43 (0,33 a 0,56)		<0,001	0,36 (0,27 a 0,47)		<0,001

Variação do volume cerebral da semana 24 a 96

Variação percentual média (IC 95%)	- 0,57 (-0,66 a -0,49)	-0,74 (-0,83 a - 0,65)	-0,64 (-0,73 a -0,54)	-0,75 (-0,85 a - 0,65)
Diferença na taxa de perda de volume cerebral	22,8%	0,004§	14,9%	0,09§

IC: intervalo de confiança; RM: ressonância magnética; IFN: interferon; *O número total de lesões foi calculado como a soma do número individual de lesões nas semanas 24, 48 e 96, dividido pelo número total de RM do cérebro. §Não confirmatório, como uma consequência na falha na análise estatística hierárquica.

Segurança:

Um total de 80,1% (327/408) dos pacientes no grupo ocrelizumabe reportaram EAs no OPERA I, comparado a 80,9% (331/409) no grupo IFN- β 1a (Tabela 14). Para o OPERA II, os valores correspondentes foram de 86,3% (360/417) e 85,6% (357/417), respectivamente. Os EAs mais comuns para pacientes tratados com ocrelizumabe foram reação relacionada à infusão, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, cefaleia e infecção do trato urinário, enquanto para IFN- β 1a foram *influenza-like illness*, eritema no local da injeção, cefaleia, infecção do trato urinário e infecção do trato respiratório superior. EASs foram reportados por 6,9% dos pacientes tratados com ocrelizumabe e 7,8% dos tratados com IFN- β 1a no OPERA I e 7,0% e 9,6% no OPERA II, respectivamente.

Ao todo foram observados três óbitos, incluindo uma morte no grupo ocrelizumabe (suicídio no OPERA II) e duas no grupo IFN- β 1a (um suicídio no OPERA I e uma morte por íleo paralisado no OPERA II).

Anticorpos contra o ocrelizumabe foram desenvolvidos em 0,4% (3/825) dos pacientes que receberam ocrelizumabe nos dois estudos, com anticorpos neutralizadores em um paciente do OPERA II. Entre os dois estudos, anticorpos neutralizadores para IFN- β 1a foram detectados em 21,3% dos pacientes.

Infecções e infecções graves:

Infecções foram reportadas em 56,9% dos pacientes no grupo ocrelizumabe e em 54,3% dos pacientes no grupo IFN- β 1a no OPERA I, e em 60,2% e 52,5%, respectivamente, no OPERA II (Tabela 14). As infecções mais comuns (reportadas em $\geq 10\%$ dos pacientes em ambos os grupos e estudos) foram: infecção do trato respiratório superior (15,2% ocrelizumabe *versus* 10,5% IFN- β 1a), nasofaringite (14,8% *versus* 10,2%) e infecções do trato urinário (11,6% *versus* 12,1%).

Infecções graves foram reportadas em 1,3% e 2,9% dos pacientes nos grupos ocrelizumabe e IFN- β 1a, respectivamente.

Reações relacionadas à infusão:

Pelo menos uma reação relacionada à infusão foi observada em 34,3% dos pacientes no grupo ocrelizumabe *versus* 9,9% no grupo IFN- β 1a (administradas infusões de placebo) (Tabela 14). A maioria dos casos foram de gravidade leve a moderada e

reportados na primeira infusão da dose 1, sendo gerenciadas com ajustes na infusão e tratamento dos sintomas. Os principais sintomas com o uso de ocrelizumabe incluíram prurido, *rash*, irritação na garganta e *flushing*.

Malignidades:

Ao longo das 96 semanas de acompanhamento, quatro malignidades (0,5%) dos pacientes foram reportadas no grupo ocrelizumabe e duas (0,2%) no grupo IFN- β 1a. Adicionalmente, entre as datas de corte dos dois estudos e 30 de junho de 2016, cinco novos casos foram detectados em pacientes em uso de ocrelizumabe.

Tabela 14. Eventos adversos (população de segurança).* Hauser, 2017. (9)

Evento	OPERA I		OPERA II		Atualização**	
	Ocrelizuma be (N=408)	IFN- β 1a (N=409)	Ocrelizuma be (N=417)	IFN- β 1a (N=417)	Ocrelizuma be (N=825)	IFN- β 1a (N=826)
Qualquer EA	327 (80,1)	331 (80,9)	360 (86,3)	357 (85,6)	688 (83,4)	689 (83,4)
EA que levou a descontin uação do tratamento	13 (3,2)	26 (6,4)	16 (3,8)	25 (6,0)	-	-
Pelo menos uma reação relacionad a à infusão	126 (30,9)	30 (7,3)	157 (37,6)	50 (12,0)	283 (34,3)	82 (9,9)
Infecções†	232 (56,9)	222	251 (60,2)	219	-	-

Evento	OPERA I		OPERA II		Atualização**	
	Ocrelizuma be (N=408)	IFN-β 1a (N=409)	Ocrelizuma be (N=417)	IFN-β 1a (N=417)	Ocrelizuma be (N=825)	IFN-β 1a (N=826)
		(54,3)		(52,5)		
Infecções ou infestações por classe de sistema de órgãos	231 (56,6)	216 (52,8)	251 (60,2)	217 (52,0)	483 (58,5)	434 (52,5)
Infecções por herpes						
Herpes zoster	9 (2,2)	4 (1,0)	8 (1,9)	4 (1,0)	17 (2,1)	8 (1,0)
Herpes oral	9 (2,2)	8 (2,0)	15 (3,6)	9 (2,2)	25 (3,0)	18 (2,2)
Neoplasias‡	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	-	-
Óbito§	0	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (<1)	2 (<1)
Qualquer EASs	28 (6,9)	32 (7,8)	29 (7,0)	40 (9,6)	58 (7,0)	73 (8,8)
Infecções ou infestações graves¶	5 (1,2)	12 (2,9)	6 (1,4)	12 (2,9)	11 (1,3)	24 (2,9)

EA: evento adverso; EASs: evento adverso sério; IFN: interferon; Resultados como número de pacientes (%); * São mostrados dados coletados durante o período de tratamento duplo-cego e controlado. A população de segurança incluiu todos os pacientes que receberam qualquer medicamento em estudo. Os dados de pacientes que foram randomizados e receberam tratamento diferente do pretendido inicialmente estão resumidos de acordo com o tratamento que realmente receberam. Os pacientes que não foram randomizados, mas que receberam o medicamento em estudo foram incluídos na população de segurança, e seus dados estão resumidos de acordo com o tratamento que realmente receberam. † As infecções foram identificadas tanto como EAs como definido no *Medical Dictionary for Regulatory Activities* na classe de sistemas de órgãos “infecções e infestações”, quanto como um EA com informações do patógeno. ‡ As neoplasias relatadas no estudo OPERA I foram carcinoma ductal invasivo mamário (em dois pacientes) e câncer renal (em um paciente) no grupo ocrelizumabe, e linfoma de células do manto (em um paciente) no grupo IFN-β 1a. As neoplasias relatadas no estudo OPERA II foram melanoma maligno (em um pacientes) no grupo ocrelizumabe e carcinoma de células escamosas (em um paciente) no grupo IFN-β 1a. § Os óbitos que ocorreram durante os estudos foram por suicídio (um paciente no grupo ocrelizumabe no estudo OPERA II e um paciente do grupo IFN-β 1a no estudo OPERA I) e devido a íleo mecânico (um paciente do grupo IFN-β 1a no estudo OPERA II). ¶ Infecções e infestações sérias relatadas no grupo ocrelizumabe foram apendicite (em três pacientes), celulite (em dois pacientes), pielonefrite (em dois pacientes) e sepse biliar, infecções relacionadas a dispositivos, infecções por herpes simplex, pneumonia, e infecções do trato respiratório superior (cada uma em um paciente). Infecções e infestações sérias relatadas no grupo interferon beta-1a foram apendicite (em três pacientes), abscesso de membros, celulite no local da injeção, pneumonia e infecção do trato urinário (cada uma em dois pacientes) e tonsilite aguda, abscesso anal, colecistite infecciosa, cistite, enterocolite infecciosa, gastrite viral, gastroenterite, abscesso perianal, artrite séptica estafilocócica, sepse estafilocócica, infecção dental, infecção viral, e pericardite viral (cada uma em um paciente). ** Dados atualizados segundo informações disponíveis em 20 de janeiro de 2016.

O estudo conclui que, comparado ao IFN-β 1a, ocrelizumabe foi associado a menores taxas de atividade da doença e progressão da incapacidade entre pacientes com EM-RR ao longo de um período de 96 semanas.

Havrdová 2018

Havrdová *et al.*, 2018 (133), conduziram uma análise agrupada dos estudos OPERA I e II (9) com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe na ausência de evidência de atividade da doença em pacientes com EM-RR.

Nos estudos OPERA I e II (9), a população ITT agrupada consistiu em 1.656 pacientes (n=829 no grupo IFN- β 1a; n=827 no grupo ocrelizumabe). A população modificada (mITT) de referência, utilizada na análise de ausência de evidência de atividade da doença, foi de 759 pacientes no grupo IFN- β 1a e 761 no grupo ocrelizumabe.

Na análise agrupada dos estudos OPERA I e II (9), a proporção relativa dos pacientes com ausência de evidência de atividade da doença aumentou em 75% (47,7% *versus* 27,1%; $p<0,001$) com ocrelizumabe *versus* IFN- β 1a, ao longo de 96 semanas (Figura 5a). Seguido do *re-baselining* na semana 24, a proporção relativa de pacientes com ausência de evidência de atividade da doença foi 72% maior (72,2% *versus* 41,9%; $p<0,001$) com ocrelizumabe *versus* IFN- β 1a, entre as semanas 24 e 96 (Figura 5b).

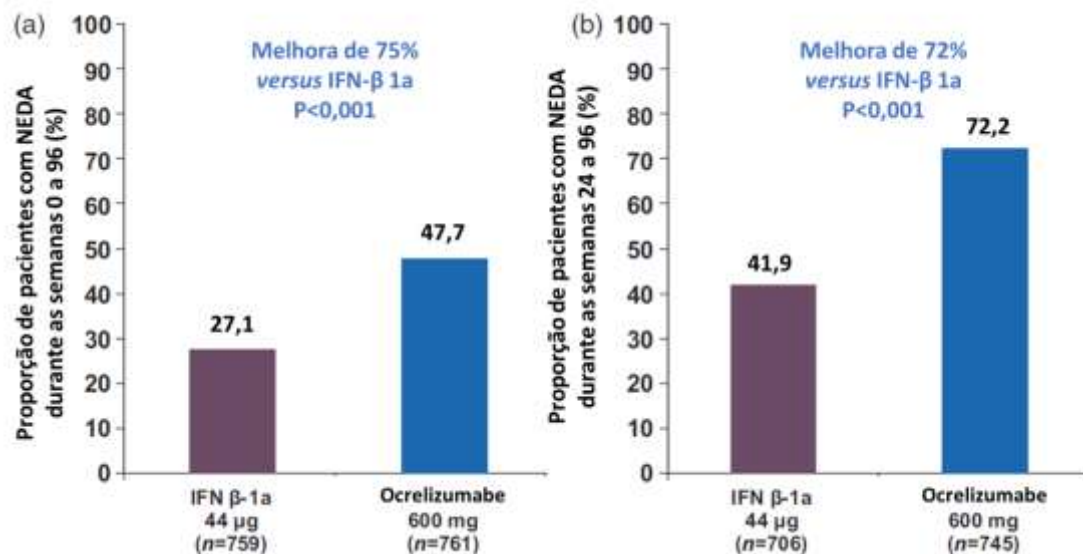


Figura 5. Proporção de pacientes com NEDA durante (a) semanas 0 a 96 e (b) semanas 24 a 96, do *re-baseline* até a semana 24. Havrdová, 2018. (133)

Comparado usando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por estudo, região geográfica (Estados Unidos *versus* restante do mundo) e escore EDSS do *baseline* (<4,0 *versus* ≤ 4,0). Semanas 24-96: RM na semana 48, semana 96 e *scans* não programados após a semana 24 antes da semana 96 foram utilizados na definição de NEDA; tal fato implica que a análise do período da semana 24-96 foi baseada em dois exames de RM. Semanas 24-96: Os dados foram *re-baselined* para a semana 24, ou seja, todos os componentes do NEDA, incluindo a progressão da incapacidade confirmada na semana 12, foram definidos em relação à semana 24. EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade; IFN-β: betainterferona; RM: ressonância magnética; NEDA: ausência de evidência de atividade da doença.

Durante as 96 semanas, uma diferença significativa na proporção de pacientes sem atividade da doença foi observada para cada componente individual do desfecho de ausência de evidência de atividade da doença, incluindo a progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, em pacientes tratados com ocrelizumabe *versus* IFN-β 1a (p<0,001; Tabela 15).

Tal fato refletiu na proporção de pacientes que não apresentaram piora da incapacidade e da atividade clínica da doença (sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e sem surtos: ocrelizumabe 73,8% *versus* IFN-β 1a 59,4%; p<0,001). Refletiu, ainda, na proporção de pacientes que não apresentaram

achados na RM cerebral que indiquem atividade da doença (ausência de lesões novas ou aumentadas em T2 e ausência de lesões intensificadas por gadolínio em T1: ocrelizumabe 62,2% *versus* IFN- β 1a 37,6%; $p < 0,001$; Tabela 15). Seguido o *re-baselining* na semana 24, resultados similares foram obtidos para os componentes individuais do desfecho de ausência de evidência de atividade da doença entre as semanas 24 e 96, assim como para a combinação pareada dos desfechos clínicos e de RM. Tais desfechos observados em cada período dos estudos OPERA I e II (9) estão representados na Tabela 15.

Tabela 15. Proporção de pacientes com ausência de evidência de atividade da doença (e seus componentes individuais) em todos os períodos dos estudos OPERA I e II agrupados (população mITT). Havrdová, 2018. (133)

	Períodos do estudo (semanas)											
	0 a 96		0 a 24		0 a 48		24 a 48 ^a		24 a 96 ^a		48 a 96 ^b	
	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE
Proporção de pacientes com NEDA, %	27,1	47,7	45,7	60,8	34,9	54,6	59,0	85,8	41,9	72,2	57,3	81,8
(n/N)^c	(206/759)	(363/761)	(356/779)	(478/786)	(268/769)	(424/777)	(429/727)	(662/772)	(296/706)	(538/745)	(388/677)	(602/736)
Risco relativo (IC)	1,75 (1,53–2,01)		1,33 (1,21–1,46)		1,56 (1,39–1,76)		1,45 (1,36–1,55)		1,72 (1,56–1,90)		1,43 (1,33–1,54)	
Valor p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Proporção de	59,4	73,8	83,2	88,9	70,8	81,8	81,1	89,1	66,2	76,5	76,3	83,3

Períodos do estudo (semanas)												
	0 a 96		0 a 24		0 a 48		24 a 48 ^a		24 a 96 ^a		48 a 96 ^b	
	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE
pacientes sem CDP e sem surto, %												
(n/N)	(431/72 6)	(556/75 3)	(624/75 0)	(676/760)	(522/737)	(619/757)	(579/71 4)	(673/755)	(461/696)	(569/744)	(514/67 4)	(613/73 6)
Risco relativo (IC)	1,25 (1,16–1,34)		1,07 (1,03–1,11)		1,16 (1,09–1,22)		1,10 (1,05–1,15)		1,16 (1,08–1,24)		1,10 (1,04–1,15)	
Valor p	p<0,001		P=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Proporção de pacientes sem surto, %	67,3	80,0	87,3	92,5	77,4	87,6	87,2	94,4	75,1	85,4	83,9	89,4

	Períodos do estudo (semanas)											
	0 a 96		0 a 24		0 a 48		24 a 48 ^a		24 a 96 ^a		48 a 96 ^b	
	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE
(n/N)	(511/75 9)	(609/76 1)	(680/77 9)	(727/786)	(595/769)	(681/777)	(634/72 7)	(729/772)	(530/70 6)	(636/745)	(568/67 7)	(659/73 7)
Risco relativo (IC)	1,19 (1,12–1,26)		1,06 (1,02–1,10)		1,13 (1,08–1,19)		1,08 (1,05–1,12)		1,14 (1,08–1,20)		1,07 (1,02–1,11)	
Valor p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Proporçã o de pacientes sem CDP, %												
(n/N)	(625/75 9)	(675/76 1)	(742/77 9)	(755/786)	(701/769)	(722/777)	(676/72 7)	(730/772)	(607/706)	(664/745)	(613/67 7)	(683/73 6)
Risco relativo	1,08 (1,03–1,12)		1,01 (0,99–1,03)		1,02 (0,99–1,05)		1,02 (0,99–1,04)		1,04 (1,00–1,08)		1,03 (1,00–1,06)	

		Períodos do estudo (semanas)											
		0 a 96		0 a 24		0 a 48		24 a 48 ^a		24 a 96 ^a		48 a 96 ^b	
		IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE
(IC)													
Valor p		p<0,001		P=0,42		P=0,18		P=0,19		P=0,057		P=0,082	
Proporção de pacientes sem atividade da doença na RM, %													
(n/N)		(279/742)	(469/754)	(389/754)	(502/760)	(328/749)	(484/760)	(485/715)	(720/756)	(376/701)	(688/742)	(472/675)	(713/735)
Risco relativo (IC)		1,65 (1,48–1,84)		1,28 (1,17–1,39)		1,45 (1,32–1,60)		1,40 (1,33–1,48)		1,73 (1,61–1,86)		1,39 (1,32–1,46)	

	Períodos do estudo (semanas)											
	0 a 96		0 a 24		0 a 48		24 a 48 ^a		24 a 96 ^a		48 a 96 ^b	
	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE
Valor p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Proporção o de pacientes sem lesões novas ou amentada s em T2, %	39,1	62,8	54,0	67,4	46,7	64,9	69,7	95,9	56,1	94,5	71,5	98,2
(n/N)	(297/759)	(478/761)	(421/779)	(530/786)	(359/769)	(504/777)	(506/727)	(740/772)	(396/706)	(704/745)	(484/677)	(723/736)
Risco relativo (IC)	1,60 (1,44–1,78)		1,25 (1,15–1,35)		1,39 (1,27–1,52)		1,38 (1,31–1,45)		1,68 (1,57–1,80)		1,37 (1,31–1,44)	

	Períodos do estudo (semanas)											
	0 a 96		0 a 24		0 a 48		24 a 48 ^a		24 a 96 ^a		48 a 96 ^b	
	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE
Valor p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Proporção de pacientes sem lesões em T1, %	69,7	95,0	84,7	97,7	78,0	96,9	86,1	98,8	78,6	98,5	86,7	99,5
(n/N)	(529/759)	(723/761)	(660/779)	(768/786)	(600/769)	(753/777)	(626/727)	(763/772)	(555/706)	(734/745)	(587/677)	(733/737)
Risco relativo (IC)	1,36 (1,30–1,43)		1,15 (1,12–1,19)		1,24 (1,19–1,29)		1,15 (1,11–1,18)		1,25 (1,21–1,30)		1,15 (1,11–1,18)	
Valor p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

CDP: progressão da incapacidade confirmada; IC: intervalo de confiança; IFN-β: betainterferona; RM: ressonância magnética; OCRE: ocrelizumabe; mITT: população com intenção de tratar modificada; NEDA: ausência de evidência de atividade da doença. ^aSemanas 24-48 e 24-96: dados foram *re-baselined* para a semana 24. Por exemplo, todos os componentes do NEDA, incluindo a progressão da incapacidade

confirmada na semana 12, foram definidos em relação à semana 24. ^bSemanas 48-96: Dados foram *re-baselined* para a semana 48. Por exemplo, todos os componentes do NEDA, incluindo a progressão da incapacidade confirmada na semana 12, foram definidos em relação à semana 48. ^cn/N: n é o número de pacientes com manutenção do *status* “sem evento” para os respectivos desfechos representados na tabela;

as proporções são baseadas no N.

Adicionalmente, cerca de 66,4% e 24,3% dos pacientes dos grupos ocrelizumabe e IFN- β 1a, respectivamente, que apresentavam atividade da doença durante as semanas 0 a 24, alcançaram o *status* de ausência de evidência de atividade da doença durante as semanas 24 a 96 (aumento relativo com ocrelizumabe: 177%; $p<0,001$); enquanto 82,8% *versus* 44,0% alcançaram tal desfecho entre as semanas 24 e 48 (aumento relativo: 88%; $p<0,001$).

A proporção de pacientes com ausência de evidência de atividade da doença nas semanas 0 a 24 que mantiveram tal desfecho entre as semanas 24 a 96 foi de 75,9% *versus* 61,5%, nos grupos ocrelizumabe e IFN- β 1a, respectivamente (aumento relativo com ocrelizumabe: 23%; $p<0,001$); enquanto 87,6% *versus* 75,7% mantiveram tal desfecho durante as semanas 24 a 48 (aumento relativo com ocrelizumabe: 16%; $p<0,001$).

Por sua vez, entre os pacientes dos grupos ocrelizumabe e IFN- β 1a que apresentavam atividade da doença entre as semanas 24 e 48, 77,2% *versus* 38,3%, respectivamente, alcançaram ausência de evidência de atividade da doença entre as semanas 48 e 96 (aumento relativo com ocrelizumabe: 106%; $p<0,001$). Ainda, entre tais pacientes com ausência de evidência de atividade da doença entre as semanas 24 e 48, 82,5% *versus* 69,9% mantiveram tal desfecho entre as semanas 48 e 96 (aumento relativo com ocrelizumabe: 18%; $p<0,001$).

Os autores concluíram que ocrelizumabe apresentou resultados de eficácia melhores e consistentes *versus* IFN- β 1a no manejo do desfecho de ausência de evidência de atividade da doença, em todos os períodos analisados dos estudos OPERA I e II. Em contraste com os pacientes tratados com IFN- β 1a, a maioria dos pacientes com atividade precoce da doença alcançaram o *status* de ausência de evidência de atividade da doença quando tratados com ocrelizumabe.

Naismith, 2017

Naismith *et al.*, 2017 (11), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar os resultados preliminares de taxa anualizada de surtos em 144 semanas, entre pacientes com EM-RR que participaram dos estudos OPERA I e II (9) e ingressaram neste estudo de extensão aberta (OLE).

Durante os estudos OPERA I e II, os pacientes receberam 600 mg de ocrelizumabe a cada 24 semanas, ou IFN β -1a três vezes na semana, ao longo de 96 semanas. Já no OLE, os pacientes do grupo IFN β -1a passaram a receber ocrelizumabe.

Os pacientes dos estudos OPERA I (352 de 410 pacientes do grupo ocrelizumabe e 326 de 411 pacientes do grupo IFN β -1a) e OPERA II (350 de 417 pacientes do grupo ocrelizumabe e 297 de 418 pacientes do grupo IFN β -1a) ingressaram no estudo OLE. No momento da análise, 317 (90,1%) e 322 (92,0%) pacientes de tratamento contínuo com ocrelizumabe e 307 (94,2%) e 268 (90,2%) pacientes que trocaram para o tratamento com ocrelizumabe nos estudos OPERA I e II, respectivamente, apresentaram ≥ 48 semanas de seguimento no estudo OLE (total de 144 semanas). Entre os grupos, os pacientes receberam uma mediana de duas doses de ocrelizumabe. Dentre os pacientes que trocaram de IFN β -1a para ocrelizumabe, a melhora da taxa anualizada de surto não ajustada foi de 0,245 e 0,254 ao longo de 96 semanas dos estudos OPERA I e II, respectivamente, para 0,092 e 0,115 no estudo OLE. Dentre os pacientes em tratamento contínuo com ocrelizumabe, a taxa anualizada de surtos não ajustada foi de 0,136 e 0,138 ao nos estudos OPERA I e II, respectivamente; durante o OLE, tais taxas foram de 0,118 e 0,100.

Os autores concluíram que, em pacientes com tratamento contínuo com ocrelizumabe, os desfechos de taxas anualizadas de surto permaneceram favoráveis no estudo OLE. Os pacientes que passaram a receber ocrelizumabe rapidamente experimentaram desfechos de taxas anualizadas de surtos consistentes com os pacientes que receberam tratamento contínuo.

Hauser 2018

Hauser *et al.*, 2018 (10) avaliaram a eficácia de manter o tratamento com ocrelizumabe após três e cinco anos de acompanhamento *open-label* no estudo OLE.

Nos pacientes tratados com ocrelizumabe desde o início do tratamento, a taxa anualizada de surto se manteve consistentemente baixa ao longo dos três anos de seguimento do estudo OLE, o que demonstra a eficácia sustentada de ocrelizumabe após cinco anos de tratamento.

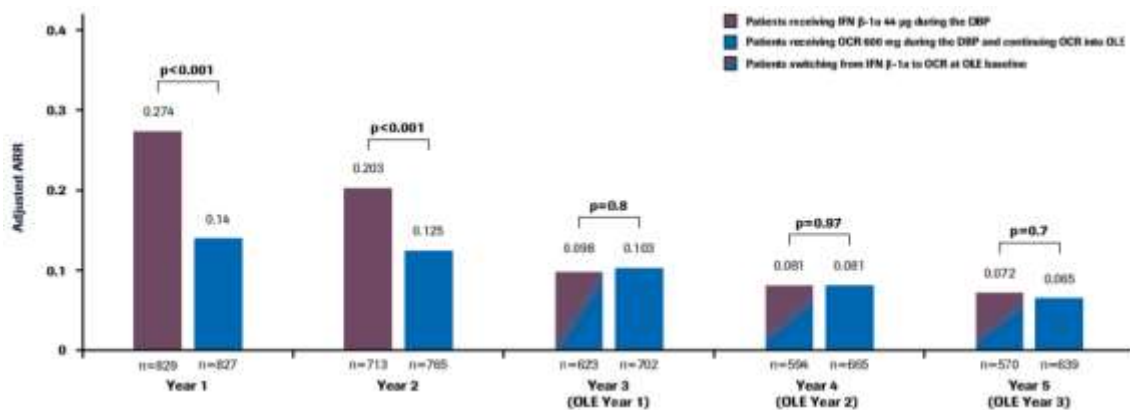


Figura 6. Taxa anualizada de surto em 5 anos de tratamento (10)

Notas: ARR: taxa anualizada de surto; IFNβ-1a: betainterferona 1a; DBP: período duplo-cego; OCR: ocrelizumabe; OLE: extensão *open-label* dos estudos OPERA I e II.

Para a progressão confirmada da incapacidade em pelo menos 24 semanas, os resultados apresentados pelos pacientes que mantiveram o tratamento com ocrelizumabe desde o início foram estatisticamente superiores aos pacientes que haviam sido tratados inicialmente com IFNβ-1a (HR: 0,60 [95% IC: 0,43 – 0,84; p=0,003]).

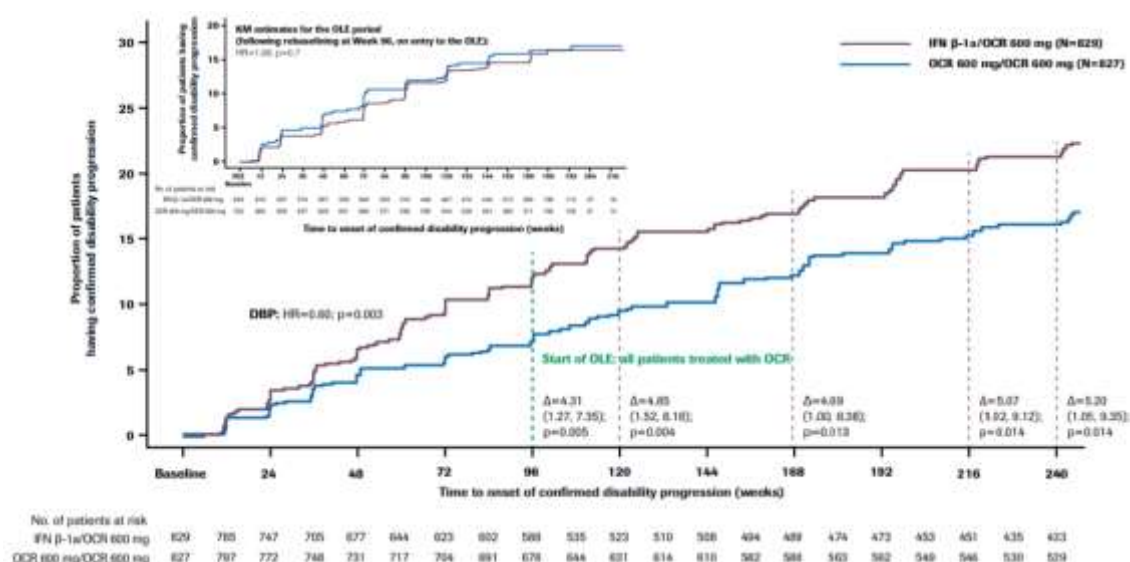


Figura 7. Tempo até a confirmação de progressão da incapacidade em pelo menos 24 semanas

Notas: CPD: confirmação de progressão de incapacidade; DBP: período duplo-cego; HR: *hazard ratio*; INF: interferon; KM: Kaplan-Meier; OCR: ocrelizumabe; OLE: extensão *open-label*.

Havrdova, 2017 a,b

Havrdova *et al.*, 2017 (134), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe *versus* IFN β -1a na proporção de pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II (9), sem evidência de atividade da doença, ao longo de 96 semanas.

Foi observado que o ocrelizumabe (n=740) aumentou a proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença em 82% *versus* IFN β -1a (n=753; 39,3% *versus* 21,5%; *risk ratio* [RR] [IC 95%]: 1,82 [1,55 a 2,14]; p<0,0001).

Em um segundo momento, Havrdova *et al.*, 2017 (135), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a proporção de pacientes com EM-RR precoce participantes dos estudos OPERA I e II (9), sem evidência de atividade da doença após o tratamento com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a.

Cerca de 26,7% (221/827) e 24,8% (206/829) dos pacientes tratados com ocrelizumabe e IFN β -1a, respectivamente, apresentaram EM-RR precoce. Em 96 semanas, uma maior proporção de pacientes não apresentou evidência de atividade da doença com o tratamento com ocrelizumabe (47,6% [IC 95%: 40,6 a 54,6%]) *versus* IFN β -1a (28,0% [IC 95%: 21,8 a 34,9%]), representando um aumento de 76% (p<0,0001).

Os autores concluíram que, em pacientes com EM-RR e EM-RR precoce, ocrelizumabe aumentou a proporção de pacientes que não apresentaram evidência de atividade da doença *versus* IFN β -1a, refletindo os benefícios da intervenção precoce com ocrelizumabe no curso da doença.

Traboulsee, 2017 a

Traboulsee *et al.*, 2017 (136), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de ocrelizumabe na proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença no momento da avaliação dos estudos OPERA I e II. (9)

A proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença aumentou em 75% no grupo ocrelizumabe *versus* IFN β -1a ao longo de 96 semanas (47,7% *versus* 27,1%; $p < 0,0001$). A proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença foi 33% maior com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a da semana 0 a semana 24 (60,8% *versus* 45,7%) e 72% maior da semana 24 a 96 (72,2% *versus* 41,9%; ambos $p < 0,0001$, análise do *re-baseline*). Entre os pacientes com evidência de atividade da doença entre as semanas 0 e 24, 66,4% *versus* 24,3% dos pacientes não apresentaram evidência de atividade da doença nos grupos ocrelizumabe *versus* IFN β -1a, respectivamente, durante as semanas 24 e 96 (aumento relativo com ocrelizumabe: 177%; $p < 0,0001$).

Os autores concluíram que uma maior proporção de pacientes não apresentou evidência de atividade da doença na primeira RM (semana 24) com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a. Após o *re-baseline*, 72% dos pacientes tratados com ocrelizumabe não apresentaram evidência de atividade da doença entre as semanas 24 e 96, representando um aumento relativo de 72% comparado com IFN β -1a. Em contraste com IFN β -1a, a maioria dos pacientes com evidência de atividade da doença no início do estudo passaram a não apresentar tais evidências após o tratamento com ocrelizumabe.

Hauser, 2017

Hauser *et al.*, 2017 (137), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a dinâmica de início do efeito do ocrelizumabe no risco de surtos ao longo do tempo, e na taxa de surtos no momento da avaliação *versus* IFN β -1a nos estudos OPERA I e II. (9)

Na análise agrupada, ocrelizumabe diminuiu a taxa anualizada de surtos em 96 semanas, em relação ao *baseline*, em 46,5% *versus* IFN β -1a (0,156 *versus* 0,291; $p < 0,0001$). A análise de Kaplan-Meier demonstrou que ocrelizumabe reduziu a probabilidade cumulativa de surtos *versus* IFN β -1a já em oito semanas de tratamento (HR: 0,02 *versus* 0,04; $p = 0,0142$). As reduções da taxa anualizada de surtos com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a também foram observadas nos períodos entre *baseline* e oito semanas (0,12 *versus* 0,27; $p = 0,0045$), *baseline* e semana 24 (0,18 *versus* 0,30; $p = 0,0009$) e *baseline* e semana 48 (0,16 *versus* 0,30; $p < 0,0001$).

Os autores concluíram que ocrelizumabe reduziu a ocorrência de surtos *versus* IFN β -1a ao longo de 96 semanas, com reduções significativas sendo observadas desde a semana oito de tratamento.

Kolind, 2017

Kolind *et al.*, 2017 (138), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de ocrelizumabe e IFN β -1a nos desfechos de RM relacionados à mielina ao longo de dois anos, em pacientes com EM-RR do estudo OPERA II. (9)

Cinquenta e seis pacientes com EM-RR realizaram RM nas semanas 0, 24, 48 e 96 do estudo OPERA II. (9) Um subgrupo de pacientes (n=53) foi submetido à técnica *volume fraction of myelin* (VFM) e outro subgrupo (n=37), à técnica *magnetization transfer ratio* (MTR). As médias de VFM e MTR foram calculadas em cada momento de avaliação para toda a substância branca de aparência normal, e para os seguintes quatro segmentos da substância branca: corpo caloso, trato corticoespinal, e fascículo longitudinal superior e inferior.

Todas as regiões mostraram interações entre as visitas de avaliação e os grupos de tratamento para VFM, indicando efeito favorável do tratamento para o ocrelizumabe *versus* IFN β -1a (o valor p ao longo das regiões variou de 0,01 a 0,04). Comparado com os controles saudáveis ao longo de 96 semanas, o VFM para ocrelizumabe aumentou ou permaneceu estável em todas as regiões (+0,8% [desvio padrão: 0,7%] ao longo da substância branca de aparência normal), enquanto diminuiu no grupo IFN β -1a (-1,1% [0,8%] na substância branca de aparência normal). Os resultados MTR demonstraram padrão similar (substância branca de aparência normal no grupo ocrelizumabe: +0,2% [0,3%]; grupo IFN β -1a: -0,7% [0,3%]).

Os autores concluíram que as variações longitudinais ao longo das regiões da substância branca permitiram a formulação da hipótese de que ocrelizumabe previne a perda difusa de mielina na substância branca de aparência normal, ao longo de dois anos.

Traboulsee, 2017 b

Traboulsee *et al.*, 2017 (139), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de ocrelizumabe *versus* IFN β -1a nos desfechos de imagens cerebrais de RM em pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II. (9)

Cerca de 26,7% (221/827) e 24,8% (206/829) dos pacientes dos grupos ocrelizumabe e IFN β -1a, respectivamente, apresentaram EM-RR precoce. Ao longo de 96 semanas,

ocrelizumabe foi associado a uma redução de 90,8% do número de lesões intensificadas por gadolínio em T1 *versus* IFN β -1a (0,015 *versus* 0,164; $p < 0,0001$) e de 74,3% no número de lesões novas ou aumentadas em T2 (0,386 *versus* 1,504; $p < 0,0001$). Da semana 24 à 96, a taxa de perda de volume cerebral total foi reduzida em 25,8% com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a (-0,691% *versus* -0,931%; $p = 0,004$).

Os autores concluíram que ocrelizumabe reduziu a atividade das lesões cerebrais visualizadas por RM e a taxa de perda de volume cerebral *versus* IFN β -1a em pacientes com EM-RR.

De Seze, 2016; Selmaj, 2016

De Seze *et al.*, 2016 (140) e Selmaj *et al.*, 2016 (141), conduziram uma análise das reações relacionadas à infusão (RRIs) a partir dos estudos OPERA I e II (9), em pacientes com EM-RR.

Nos estudos OPERA I e II, foram incluídos 825 pacientes no grupo ocrelizumabe e 826 no grupo IFN β -1a para as análises de segurança. Nesse estudo, a proporção de pacientes que reportou pelo menos um RRI foi de 34,3% no grupo ocrelizumabe *versus* 9,7% no grupo IFN β -1a (ao longo de 96 semanas). A maioria dos RRIs foi de gravidade leve a moderada (ocrelizumabe: 92,6% [n=262] *versus* IFN β -1a: 98,8% [n=79]). Os sintomas RRIs mais frequentes ($\geq 10\%$) no grupo ocrelizumabe foram prurido, *rash*, irritação na garganta e *flushing*. (140,141)

Os RRIs mais frequentes ocorreram durante a infusão (80,6% *versus* 46,3% no grupo IFN β -1a) e foram solucionados com ajustes de infusão e tratamento sintomático (em 65,4% *versus* 42,5% no grupo IFN β -1a). Um paciente tratado com ocrelizumabe apresentou RRI séria na primeira infusão, e broncoespasmo potencialmente letal. A descontinuação do tratamento devido a RRIs durante a primeira infusão ocorreu em 11 pacientes (1,3%) no grupo ocrelizumabe. (141)

Foi observada maior incidência de RRIs na primeira infusão de ocrelizumabe (27,5%; n=227), que diminuiu nas doses subsequentes (segunda dose: 13,7%; n=107). (140,141) RRIs de grau 3 foram observados em 2,4% (n=20) dos pacientes no grupo ocrelizumabe *versus* 0,1% do grupo IFN β -1a (n=1); seis pacientes *versus* zero reportaram após a primeira dose. (140)

Em conclusão, as RRI reportadas foram, geralmente, de gravidade leve a moderada, ocorrendo mais comumente na primeira infusão e foram manejáveis com pré-medicação, ajustes na infusão e tratamentos sintomáticos.

Hartung 2016

Hartung *et al.*, 2016 (142), realizaram uma análise que incluiu pacientes com EM-RR dos estudos OPERA I e II (9) e pacientes com EM-PP do estudo ORATORIO (63), a fim de avaliar infecções e infecções sérias nessas populações de pacientes tratados com ocrelizumabe. Serão descritos apenas resultados referentes aos pacientes com EM-RR.

No *pool* de análises dos estudos OPERA (9), as proporções de pacientes que reportaram infecção foram de 58,4% e 52,4% nos grupos ocrelizumabe e IFN β -1a, respectivamente. Infecções comuns ($\geq 10\%$ em cada grupo) reportadas mais frequentemente no grupo ocrelizumabe incluíram infecções do trato respiratório superior e nasofaringite. A maioria das infecções foi de gravidade leve a moderada, sendo recuperadas no tratamento. Dois pacientes tratados com ocrelizumabe ($< 1\%$; ambos não sérios) foram retirados do estudo devido a infecções. As proporções de pacientes com qualquer infecção séria foram de 1,3% no grupo ocrelizumabe e 2,9% no grupo IFN β -1a. Não foram reportadas infecções oportunistas ou óbitos relacionados a infecções.

Concluiu-se que a proporção de infecções sérias foi numericamente menor em pacientes tratados com ocrelizumabe quando comparado ao IFN β -1a, no manejo de pacientes com EM-RR.

Giovannoni, 2016

Giovannoni *et al.*, 2016 (143) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe na proporção de pacientes sem evidência da atividade da doença participantes dos estudos OPERA I e II. (9)

No *pool* de análises dos estudos OPERA, a proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença aumentou em 75% no grupo ocrelizumabe *versus* grupo IFN β -1a, ao longo de 96 semanas (47,7% *versus* 27,1%; $p < 0,0001$). Em 48 semanas, comparado com IFN β -1a, a proporção de pacientes sem evidência de atividade da

doença foi 57% maior no grupo ocrelizumabe, em relação ao *baseline* (53,5% *versus* 34,0%), e 47% maior da semana 48 a semana 96 (85,9% *versus* 58,6%; $p<0,0001$). Adicionalmente, a proporção de pacientes com tal desfecho foi 36% maior no grupo ocrelizumabe em 24 semanas, em relação ao *baseline* (58,3% *versus* 42,8% no grupo IFN β -1a) e 76% maior da semana 24 a semana 96 (75,5% *versus* 42,9%; ambos $p<0,0001$). Nos grupos ocrelizumabe e IFN β -1a, respectivamente, 79,8% *versus* 44,4% dos pacientes com evidência de atividade da doença durante as semanas 0 a 48 não apresentaram tal desfecho durante as semanas 48 a 96 (aumento relativo com ocrelizumabe: 84%; $p<0,0001$).

Os autores concluíram que uma maior proporção de pacientes não apresentou evidência da atividade da doença na primeira RM em 24 semanas com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a. A partir das semanas 24 e 96, o tratamento com ocrelizumabe aumentou a proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença em 76%, em relação ao grupo IFN β -1a.

Traboulsee, 2016

Traboulsee *et al.*, 2016 (144), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe *versus* IFN β -1a no alcance de ausência de evidência de atividade da doença em pacientes com EM-RR ao longo de 96 semanas dos estudos OPERA I e II. (9)

Em 96 semanas, 47,9% e 47,5% dos pacientes do grupo ocrelizumabe *versus* 29,2% e 25,1% do grupo IFN β -1a não apresentaram evidência de atividade da doença nos estudos OPERA I (aumento de 64%; $p<0,0001$) e OPERA II (aumento de 89%; $p<0,001$), respectivamente. Cerca de 80,4% e 78,9% dos pacientes dos grupos ocrelizumabe *versus* 66,7% e 64,5% dos grupos IFN β -1a apresentaram tal desfecho sem surtos; 92,4% e 89,4% dos grupos ocrelizumabe *versus* 87,8% e 84,9% dos grupos IFN β -1a apresentaram tal desfecho sem progressão da incapacidade confirmada; 91,7% e 90,2% dos grupos ocrelizumabe *versus* 69,8% e 63,9% dos grupos IFN β -1a apresentaram tal desfecho sem lesões intensificadas por gadolínio em T1; e 61,7% e 60,9% do grupo ocrelizumabe *versus* 38,7% e 38,0% do grupo IFN β -1a apresentaram tal desfecho sem lesões novas ou aumentadas em T2.

Os autores concluíram que ocrelizumabe resultou, de forma consistente, no aumento da proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença em comparação

com IFN β -1a em 96 semanas, sem lesões novas ou aumentadas em T2 em quase todos os pacientes após 24 semanas.

Arnold 2016

Arnold *et al.*, 2016 (145), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe *versus* IFN β -1a nos marcadores cerebrais de neurodegeneração da RM em pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II. (9)

Comparado com IFN β -1a, o grupo ocrelizumabe diminuiu a taxa de perda de volume cerebral em 23,5% ($p < 0,0001$) e 23,8% ($p = 0,0001$) em 96 semanas em relação ao *baseline* nos estudos OPERA I e II, respectivamente, e em 22,8% ($p = 0,0042$) e 14,9% ($p = 0,0900$) da semana 24 a semana 96, respectivamente. Os pacientes do grupo ocrelizumabe apresentaram menor média percentual de perda de volume da substância cinza cortical comparado com IFN β -1a em 96 semanas, em relação ao *baseline*, com diferença média de 0,273% ($p = 0,0005$) e 0,516% ($p < 0,0001$) nos estudos OPERA I e II, respectivamente. No estudo OPERA I, os pacientes do grupo ocrelizumabe também apresentaram menor média percentual de perda de volume da substância branca cortical comparado com IFN β -1a em 96 semanas, em relação ao *baseline*, com diferença média de 0,261% ($p = 0,0024$); entretanto, no estudo OPERA II, não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,2748$).

Os autores concluíram que a taxa de neurodegeneração mensurada pela perda de volume cerebral (substância cinza, branca ou volume total) visualizada na RM foi reduzida no grupo ocrelizumabe *versus* IFN β -1a, em pacientes com EM-RR, ao longo de 96 semanas.

Lublin, 2016

Lublin *et al.*, 2016 (146), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe nas incapacidades clínicas de pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II (9), *versus* IFN β -1a.

Comparado com IFN β -1a, ocrelizumabe diminuiu o risco de progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas em 40% cada ($p = 0,0006$ e $p = 0,0025$, respectivamente). Comparado com IFN β -1a, maiores proporções de pacientes tratados com ocrelizumabe apresentaram melhora dos escores EDSS (20,2% [$n = 146$]

versus 15,0% [n=98]; *odds ratio* ajustado [aOR]: 1,288; p=0,0866). Uma quantidade significativamente menor de pacientes do grupo ocrelizumabe apresentou piora dos escores EDSS comparado com IFN β -1a (10,1% [n=73] *versus* 16,6% [n=109]; aOR: 0,575; p=0,0009).

Os autores concluíram que o *pool* de análises dos estudos OPERA I e II demonstrou maior proporção de pacientes tratados com ocrelizumabe com melhora do *status* de incapacidade, e menor proporção de pacientes com piora significativa das incapacidades ao longo de 96 semanas, comparado com o grupo IFN β -1a.

Song, 2016

Song *et al.*, 2016 (147), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a prevalência no *baseline* e a incidência no pós-*baseline* de anticorpos contra o ocrelizumabe, em pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II. (9)

De modo geral, >96% dos pacientes tratados com ocrelizumabe foram avaliados para a presença de anticorpos contra ocrelizumabe. As prevalências de anticorpos contra ocrelizumabe no *baseline*, antes da realização da infusão, foram de 0,3% (1/396) no estudo OPERA I e 1,0% (4/402) no estudo OPERA II, valores esperados segundo a especificidade do teste. As incidências de anticorpos contra ocrelizumabe emergentes do tratamento foram de 0,2% (1/402) e de 0,5% (2/405) nos estudos OPERA I e II, respectivamente, no pós-*baseline*. Entre os pacientes positivos para anticorpos contra ocrelizumabe, um paciente testou positivo para a presença de anticorpos neutralizadores.

Os autores concluíram que foi observada baixa incidência de imunogenicidade nos grupos ocrelizumabe dos estudos OPERA I e II.

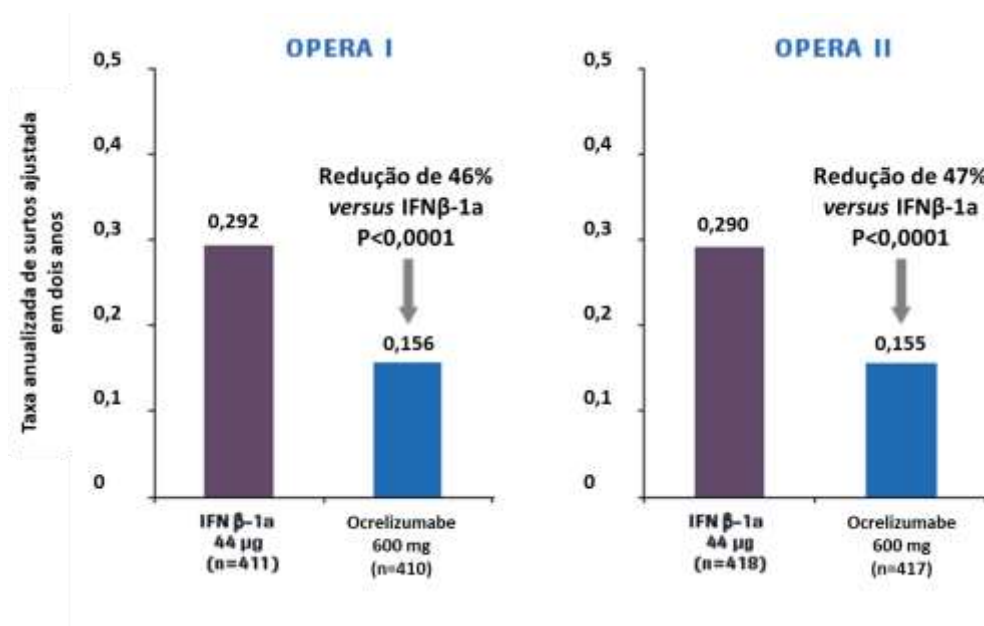
Thomas, 2017

Thomas *et al.*, 2017 (148), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar as implicações econômicas decorrentes da prevenção de surtos com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a, sob a perspectiva do pagador nos Estados Unidos da América.

Utilizando dados de eficácia dos estudos OPERA I e II (9), o impacto econômico da prevenção de surtos com 600 mg de ocrelizumabe a cada 24 semanas *versus* 44 μ g

de IFN β -1a por via subcutânea, três vezes por semana, foi quantificado em termos de custos totais de surtos em dois anos e custo anual total por paciente. Foram avaliados apenas custos diretos, com unidade monetária ajustada pelo valor do dólar americano de 2016, segundo o *Medical Care Consumer Price Index*.

Nos estudos OPERA I e II, foram observados 140 surtos a menos em pacientes tratados com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a ao longo de dois anos, sendo que a taxa anualizada de surtos em dois anos foi menor para ocrelizumabe *versus* IFN β -1a (Figura 8).



IFN β : Interferon beta.

Figura 8. OPERA I e II, taxa anualizada de surtos em dois anos. Adaptado de Thomas, 2017. (148)

Por sua vez, os custos totais de surtos estimados em dois anos no grupo ocrelizumabe foram menores do que os do grupo IFN β -1a. Foram contabilizados 194 e 334 surtos nos grupos ocrelizumabe e IFN β -1a, respectivamente, com custo médio ponderado por surto de \$5.831 para ambos os grupos, e custo anual total de surtos de \$1.131.214 e \$1.947.554, respectivamente. A diferença de ocrelizumabe *versus* IFN β -1a foi de - \$816.340.

Adicionalmente, com o menor custo anual total de tratamento (\$58.100 ocrelizumabe *versus* \$80.209 IFN β -1), a média do custo total compensado pela substituição de

IFN β -1a por ocrelizumabe foi de \$22.896 por paciente, anualmente (custo anual total por paciente de \$59.010 com ocrelizumabe *versus* \$81.906 com IFN β -1a).

Os autores concluíram que a superioridade de eficácia clínica de ocrelizumabe comparado com IFN β -1a, em pacientes com EM-RR dos estudos OPERA I e II, foi associada a economia de recursos, baseada em custos de surtos ao longo de dois anos, além de custos anuais totais por paciente.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de Ocrevus® (ocrelizumabe), em comparação com o natalizumabe, no tratamento de pacientes adultos com EMR foi analisado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Ao todo, foram incluídos dois artigos completos (revisão sistemática com NMA (66, 115)) Além desses, também foram incluídos os estudos OPERA I e II (9) como evidências adicionais.

Segundo os resultados de eficácia da metanálise conduzida por Lucchetta *et al.*, 2018 (66), ocrelizumabe e natalizumabe foram considerados as melhores opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com EM-RR (além de alentuzumabe – alternativa não disponível no SSS), considerando os desfechos de taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, frente às demais opções terapêuticas.

Adicionalmente, considerando os desfechos de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e DEAs em 96 semanas (desfecho de segurança), ocrelizumabe apresentou resultados melhores frente às demais TMDs. Para a comparação com natalizumabe, especificamente, resultados numericamente melhores foram observados para ocrelizumabe. (66)

Resultados similares foram obtidos na avaliação da eficácia da NMA produzida pelo demandante (115). Para os desfechos de taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade confirmada, ocrelizumabe foi mais efetivo ou comparável às demais opções terapêuticas disponíveis. Para a comparação *versus* natalizumabe, especificamente, não foram observadas diferenças significativas. A avaliação de segurança, que incluiu EASs e descontinuações por todas as causas ou por EAs, indicou que ocrelizumabe apresentou um perfil de segurança semelhante às demais opções terapêuticas (exceto na avaliação de descontinuação por todas as causas quando comparado ao natalizumabe).

7. 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. 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.
4. 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.
5. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM). Declaração para Melhorias do Atendimento e Cuidado de Pessoas com Esclerose Múltipla no Brasil. 1º Consenso dos Direitos dos Pacientes de Esclerose Múltipla. São Paulo; 2016. p. 17.
6. 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.
7. 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.
8. Waubant E. Improving outcomes in multiple sclerosis through early diagnosis and effective management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(5).
9. 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.
10. Hauser SL, Brochet B, Montalban X, Naismith RT, Wolinsky JS, Manfrini M, Garas M, Villoslada P, Model F, Hubeaux S KL. Long-Term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability Progression After 5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Eur Comm*

11. Naismith R, Cascione M, Grimaldi LM, Hauser S, Kappos L, Montalban X, et al. Preliminary results of the OPERA I and OPERA II open-label extension study. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
12. Kalincik T. Multiple sclerosis relapses: Epidemiology, outcomes and management. A systematic review. *Neuroepidemiology*. 2015 May;44(4):199–214.
13. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. Vol. 6, *Lancet Neurology*. 2007. p. 903–12.
14. 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.
15. 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.
16. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl. 1):1–5.
17. Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: Relationship with “black holes”, disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci*. 2000;174(2):85–91.
18. Gray O, Butzkueven H. Measurement of disability in multiple sclerosis. *Neurol Asia*. 2008;13:153–6.
19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
20. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct;372(9648):1502–17.
21. Havrdova E, Galetta S. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;(Suppl. 3):S3–7.
22. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações - Esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma; 2012. 112 p.

23. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world. 2013. p. 1–28.
24. 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.
25. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2016;151:24–30.
26. Kalb R, Reitman N. Overview of Multiple Sclerosis. Clinical Bulletin. 2012.
27. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. Mult Scler. 2013;19(7):844–54.
28. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
29. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no mundo. Summers Editorial & Design; 2013. 28 p.
30. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF; 2013. 28 p.
31. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. Front Neurol. 2017;8(MAY):1–10.
32. 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.
33. Ciotti JR, Cross AH. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2018;20(5):12.
34. Miljković D, Spasojević I. Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. Antioxid Redox Signal. 2013;19(18):2286–334.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):694–706.
39. 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.
40. 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.
41. Hauser SL. The Charcot Lecture | Beating MS: A story of B cells, with twists and turns. *Mult Scler J*. 2015;21(1):8–21.
42. 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.
43. Awad A, Stüve O. Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis: new insights and therapeutic implications. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2010;16(5):166–180.
44. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
45. 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.
46. 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.

47. Hillman L. Caregiving in Multiple Sclerosis. Vol. 24, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013. p. 619–27.
48. 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.
49. 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.
50. O’Connell K, Kelly SB, Fogarty E, Duggan M, Buckley L, Hutchinson M, et al. Economic costs associated with an MS relapse. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(6):678–83.
51. 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.
52. Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Orientações para tratamento da esclerose múltipla no Brasil: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(1):57–65.
53. 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.
54. 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.
55. Weinstock-Guttman B. An update on new and emerging therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013 Nov;19(Suppl. 17):s343-54.
56. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em saúde - 2018. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. p. 1–12.
57. 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.

58. 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.
59. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro ANVISA nº 101000666 - Ocrevus. 2018.
60. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Ocrevus (ocrelizumabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2018. p. 15.
61. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ocrevus (ocrelizumab) [Bula]. 2017.
62. European Medicines Agency (EMA). Ocrevus (ocrelizumab) EMA/10371/2018. EMA; 2018. p. 1–3.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018;[Epub ahead of print].
67. Arnold DL, Calabresi P a, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14(1):240.
68. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov;380(9856):1819–28.

69. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Oct;359(17):1786–801.
70. Arnold DL, Fisher E, Brinar V V., Cohen JA, Coles AJ, Giovannoni G, et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon β -1a in MS. *Neurology*. 2016 Oct;87(14):1464–72.
71. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov;380(9856):1829–39.
72. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb;362(5):416–26.
73. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2002 Nov;59(10):1507–17.
74. Johnson K., Brooks B., Cohen J., Ford C., Goldstein, J. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis : Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45:1268–76.
75. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329–37.
76. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(3):327–40.
77. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M, et al. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing–remitting MS. *Neurology*. 2007 Mar;68(12):939–44.
78. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis

- (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):657–65.
79. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1087–97.
 80. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M, FORTE Study Group. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011 Jan;69(1):75–82.
 81. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1098–107.
 82. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(15):1418–28.
 83. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, et al. A randomized study of two interferon- beta treatments in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2006 Apr;66(7):1056–60.
 84. Durelli L, Barbero P, Bergui M, Versino E, Bassano MA, Verdun E, et al. The OPTimization of Interferon for MS Study: 375 µg interferon beta-1b in suboptimal responders. *J Neurol.* 2008 Sep;255(9):1315–23.
 85. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Gla. Ann Neurol.* 2001 Mar;49(3):290–7.
 86. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M, European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain.* 2001 Sep;124(Pt 9):1803–12.
 87. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology.* 2002 Nov;59(10):1496–506.

88. Radue E-W, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2012 Oct;69(10):1259–69.
89. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, O'Connor PW, Polman CH, Willoughby E, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2011 Aug;17(8):970–9.
90. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon β -1a for relapsin. *Clin Ther*. 2007 Sep;29(9):2031–48.
91. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2010 Feb;362(5):387–401.
92. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):545–56.
93. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705–13.
94. Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani MP, Oberyé J, et al. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1433–41.
95. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P GC. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci*. 2012;312(1–2):97–101.
96. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study

(INCOMIN). *Lancet*. 2002 Apr;359(9316):1453–60.

97. Kappos L, Li D, Calabresi P a, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov;378(9805):1779–87.
98. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40mg three-times weekly versus 20mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):370–6.
99. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon γ -1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1998 Jan;43(1):79–87.
100. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):254–60.
101. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903–14.
102. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285–94.
103. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue E-W, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013 Jun;381(9884):2167–75.
104. Saida T, Kira J, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Jan;11:25–31.

105. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012 Nov;18(11):1625–32.
106. Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):705–16.
107. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2010;362(5):402–15.
108. Stelmasiak Z, Solski J, Nowicki J, Jakubowska B, Ryba M, Grieb P. Effect of parenteral cladribine on relapse rates in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: results of a 2-year, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler J*. 2009 Jun;15(6):767–70.
109. Ebers G. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1498–504.
110. Polman C, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2006;354(9):899–910.
111. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007 Apr;68(17):1390–401.
112. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 Microg or 500 Microg Interferon Beta-1B Versus 20 Mg Glatiramer Acetate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: a Prospective, Randomised, Multicentre Study. *Lancet Neurol*. 2009 Oct;8(10):889–97.
113. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014 Apr;261(4):773–83.
114. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-relapsing

multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(4):418–24.

115. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;29:55–61.
116. Kappos L, Selmaj K, Arnold D, Havrdova E, Boyko A, Kauffman M, et al. Primary results of DECIDE: a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled trial of daclizumab HYP vs. Interferon γ -1a in RRMS patients. In: Joint ACTRIMS-ECTRIMS Conference. Boston; 2014. p. 1–20.
117. F. Hoffmann-La Roche Ltd., Genentech Inc. Research report no. 1062035: primary clinical study report – protocol WA21093 – A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif®) in patients with. 2016.
118. F. Hoffmann-La Roche Ltd., Genentech Inc. Research report no. 1062034: primary clinical study report – protocol WA21092 – A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif®) in patients with. 2016.
119. Polman C, Barkhof F, Kappos L, Pozzilli C, Sandbrink R, Dahlke F, et al. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler J*. 2003 Aug;9(4):342–8.
120. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GPA, Confavreux C, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006 Mar;66(6):894–900.
121. Bornstein M, Miller A. A Pilot Trial Of Cop 1 in Exacerbating-Relmitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 1987;317(7):408–14.
122. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2006 May;113(5):283–7.
123. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655–61.
124. Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, et al.

Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res.* 1993 Oct;13(5):333–40.

125. Biogen Idec Inc. Natalizumab (BG00002, Tysabri) study in Japanese participants with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Clinical Trials.* 2010.
126. Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddleston J, Bennett R, et al. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon β -1a versus subcutaneous interferon β -1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurol.* 2012 Dec;12(1):154.
127. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Sep;18(9):1269–77.
128. Saida T, Yamamura T, Kondo T, Yun J, Yang M, Li J, et al. Placebo-controlled Phase 3 study of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing multiple sclerosis from Asia-Pacific and other countries. *Mult Scler J* 2016; 2016;22(Suppl.3):280.
129. Stępień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dąbrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. Effects of interferon β -1a and interferon β -1b monotherapies on selected serum cytokines and nitrite levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Neuroimmunomodulation.* 2013;20(4):213–22.
130. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct;365(14):1293–303.
131. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):247–56.
132. Wroe S. Effects of Dose Titration on Tolerability and Efficacy of Interferon Beta-1b in People with Multiple Sclerosis. *J Int Med Res.* 2005 May;33(3):309–18.
133. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, et al. No

evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 2018;4(1):205521731876064.

134. Havrdova E, Arnold DL, Baror A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, et al. Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA i and OPERA II trials. *Eur J Neurol.* 2017;24(Suppl.1):497.
135. Havrdova E, Hauser S, Honeycutt W, Belachew A, Kappos L, Selmaj K, et al. No evidence of disease activity on ocrelizumab treatment in patients with early relapsing multiple sclerosis: Pooled analysis of the Phase III OPERA Studies. *Neurology.* 2017;88(16 Suppl. 1).
136. Traboulsee A, Giovannoni G, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. NEDA analysis by epoch in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Results from the OPERA I and OPERA II phase III studies. *Mult Scler.* 2017;23(Suppl. 1):18–9.
137. Hauser S, Kappos L, Bar-Or A, Hartung H-P, Belachew S, Han J, et al. Rapidity of onset of ocrelizumab clinical efficacy in relapsing multiple sclerosis. *Neurology.* 2017;88(16):Suppl. 1.
138. Kolind S, Vavasour I, Tang L, Tam R, Rauscher A, Clayton D, et al. Advanced myelin-related MRI measures in relapsing multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab or interferon beta-1a over 96 weeks. *Neurology.* 2017;88(16 Suppl. 1).
139. Traboulsee A, Hauser S, Havrdova E, Kappos L, Racke M, Selmaj K, et al. Efficacy of ocrelizumab on brain MRI outcomes in patients with early relapsing multiple sclerosis: Pooled analysis of the opera studies. *Neurology.* 2017;88(16 Suppl.1).
140. 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.
141. Selmaj K, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Hauser S, et al. Infusion-

related reactions with ocrelizumab in the Phase III double-blind, double-dummy, interferon (IFN) β -1a-controlled OPERA I and OPERA II studies. *Eur J Neurol*. 2016;23(Suppl. 2):202.

142. Hartung H-P, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Infections and serious infections with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. In: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2016. p. P1248.
143. Giovannoni G, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Havrdová E. NEDA epoch analysis of patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Results from OPERA I and OPERA II, phase III studies. *Mult Scler*. 2016;22(Suppl. 3):837–8.
144. Traboulsee A, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Kappos L. Ocrelizumab no evidence of disease activity (NEDA) status at 96 weeks in patients with relapsing multiple sclerosis: Analysis of the phase III double-blind, double-dummy, interferon beta-1a-controlled opera I and opera II studies. *Neurology*. 2016;86(16 Suppl. 1).
145. Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Hauser SL, Kappos L, et al. Effect of ocrelizumab on magnetic resonance imaging markers of neurodegeneration in patients with relapsing multiple sclerosis: Analysis of the Phase III, double-blind, double-dummy, interferon beta-1a-controlled OPERA I and OPERA II studies. *Mult Scler*. 2016;22(Suppl. 3):514–5.
146. Lublin F, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Hauser SL. Effect of ocrelizumab on clinical disability in two identical Phase III, double-blind, double-dummy, interferon (IFN) β -1a-controlled studies. *Eur J Neurol*. 2016;23(Suppl. 2):402.
147. Song A, Hendricks R, Chung S, Wang Q, Chin P, Garren H. Immunogenicity with repeated dosing of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;86(16 Suppl. 1).
148. Thomas N, Ma E, Yu EB. Economic implications of replacing interferon beta-1a with ocreli-zumab in relapsing multiple sclerosis. *Value Heal*. 2017;20(5):A191.
149. 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.

150. 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.
151. Ministério da Saúde (Brasil) Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégico - Departamento de Ciência e Tecnologia. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 145 p.
152. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Heal.* 2007;10(1):54–60.
153. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand.* 1982;65(4):248–66.
154. 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.
155. Pokorski R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med.* 1997;29(2):101–6.
156. 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.
157. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos. 2018.
158. Associação Médica Brasileira (AMB), Conselho Federal de Medicina (CFM). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; CFM; 2008. 197 p.
159. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.
160. Ministério da Saúde. (Brasil). ANS TABNET – Informações em Saúde Suplementar. 2015.

161. ANS. Taxa de crescimento (%) do número de beneficiários em relação a dezembro do ano anterior (Brasil - 2008-2018). Sist Informações Benef. 2018;
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Jan;9:CD011381.
166. 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.
167. Frasco MA, Shih T, Incerti D, Diaz Espinosa O, Vania DK, Thomas N. Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon β -1a. *J Med Econ*. 2017;0(0):1–9.
168. Yang H, Duchesneau E, Foster R, Guerin A, Ma E, Thomas NP. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2017;20(10):1056–65.
169. 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.
170. Brouwer E, Carlson JJ, Zimmermann M. Drug-specific discontinuation rates for available multiple sclerosis treatments. *Value Heal*. 2017;20(5):A189–90.

171. Barkhof F, Kappos L, Bar-Or A, Li D, Belachew S, Julian L, et al. Rapid onset of ocrelizumab suppression of brain MRI activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
172. 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).
173. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: Ministério da Previdência Social; 2014. 41 p.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

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	(162)	Estudos de interesse foram descritos separadamente.
2. Stahnke	2018	(163)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
3. Hauser	2017	(9)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
4. Havrdová	2018	(133)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
5. Xie	2017	(164)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
6. Tramacere	2015	(165)	Intervenção e desfecho não estão de acordo com a pergunta PICO.
7. Kuhelj	2016	(166)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)

8. Frasco	2017	(167)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
9. Yang	2017	(168)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
10. Rammohan	2017	(169)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
11. De Sèze	2016	(140)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
12. Hartung	2016	(142)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
13. Havrdova	2017	(134)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
14. Brouwer	2017	(170)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
15. Naismith	2017	(11)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
16. Kolind	2017	(138)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da

			Saúde. (65)
17. Havrdova b	2017	(135)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
18. Hauser	2017	(137)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
19. Traboulse e b	2017	(139)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
20. Barkhof	2017	(171)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
21. Kappos	2017	(172)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65) População não está de acordo com a pergunta PICO.
22. Traboulse e a	2017	(136)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
23. Arnold	2016	(145)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)

24. Giovannoni	2016	(143)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(65)
25. Selmaj	2016	(141)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
26. Lublin	2016	(146)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
27. Traboulsee	2016	(144)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
28. Song	2016	(147)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)
29. Thomas	2017	(148)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (65)

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. (65)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Lucchetta, 2018. (66)	McCool, 2019. (115)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i> ?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?		
Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.

4. O *status* de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?

Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.

☒ Sim
☐ Não
☐ Sem resposta
☐ Não aplicável

☒ Sim
☐ Não
☐ Sem resposta
☐ Não aplicável

5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?

A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.

☒ Sim
☐ Não
☐ Sem resposta
☐ Não aplicável

☒ Sim
☐ Não
☐ Sem resposta
☐ Não aplicável

6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?

De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes,

☒ Sim
☐ Não
☐ Sem resposta
☐ Não aplicável

☒ Sim
☐ Não
☐ Sem resposta
☐ Não aplicável

estado da doença, duração,
gravidade ou outras doenças
foram apresentadas.

7. A qualidade dos estudos
incluídos foi avaliada e
documentada?

“*A priori*, foram fornecidos
métodos de avaliação (por
exemplo, para os estudos de
eficácia ou efetividade, caso o
autor tenha optado por incluir
apenas os estudos controlados
randomizados, duplo-cegos, com
placebo e que abordem sigilo da
alocação, como critérios de
inclusão), para outros tipos de
estudos relevantes.

☒ Sim

☒ Sim

☐ Não

☐ Não

☐ Sem resposta

☐ Sem resposta

☐ Não aplicável

☐ Não aplicável

8. A qualidade dos estudos
incluídos foi utilizada
adequadamente na formulação
das conclusões?

☒ Sim

☒ Sim

☐ Não

☐ Não

Os resultados de qualidade do
rigor metodológico e científico
foram considerados na análise e
nas conclusões da revisão e,
explicitamente, na formulação das
recomendações.

☐ Sem resposta

☐ Sem resposta

☐ Não aplicável

☐ Não aplicável

9. Os métodos utilizados para
combinar os resultados de estudos
foram apropriados?

☒ Sim

☒ Sim

☐ Não

☐ Não

Para os resultados agrupados, foi
feito um teste para garantir que os
estudos podiam ser associados e

☐ Sem resposta

☐ Sem resposta

☐ Não aplicável

☐ Não aplicável

que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de quiquadrado de homogeneidade, I^2). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?).

10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?

Na avaliação de viés de	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
publicação incluiu uma	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável

11. Foram declarados os conflitos de interesses?

	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável

