

# Ocrelizumabe para o tratamento da Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva

Fevereiro/2019



**medicamento**

## RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Brasília – DF  
2019



2019 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

*[Listar os nomes da equipe CAMT]*

[INSTITUIÇÃO OU ÁREA TÉCNICA COLABORADORA]

*[externos quando o for caso-ciencia através de documento MS]*

*[Listar os nomes]*

*Supervisão*

[NOME DO(A) DIRETOR (A) DO DGITS/SCTIE/MS]

*Design gráfico*

*[Listar o nome da pessoa responsável no DGITS]*

*Normalização*



## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO .....	5
2.	APRESENTAÇÃO .....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA .....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	10
4.2	Diagnóstico .....	12
4.3	Tratamento recomendado .....	14
5.	A TECNOLOGIA .....	15
5.1	Descrição .....	15
5.2	Ficha técnica .....	16
5.3	Preço proposto para incorporação.....	20
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	21
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	23
6.3	Evidência Clínica .....	26
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	38
7.1	Dados de eficácia.....	42
7.2	Dados de custo .....	46
7.3	Resultados .....	49
7.4	Análise de sensibilidade .....	49
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	51
9.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	53
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	54
11.	IMPLEMENTAÇÃO .....	54
12.	CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	55
	REFERÊNCIAS .....	58



## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **2. APRESENTAÇÃO**

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 06 de setembro de 2018, pela Roche sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ocrelizumabe, para tratamento da esclerose múltipla primariamente progressiva, visando avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ocrelizumabe (Ocrevus®)

**Indicação:** Esclerose múltipla primariamente progressiva

**Demandante:** Roche

**Introdução:** A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e debilitante que acomete a substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC), causando desmielinização, inflamação e gliose. Afeta principalmente pessoas jovens, resultando em grandes consequências para seus domínios físicos e cognitivos. A evolução da EM, a gravidade e os seus sintomas são diversos, manifestando-se em diferentes formas, incluindo a remitente recorrente (EM-RR), a primariamente progressiva (EM-PP) e a secundariamente progressiva (EM-SP). A EM-PP é responsável por 10 a 15% de todos os casos da doença, e caracteriza-se por piora progressiva a partir do diagnóstico, com pouca ou nenhuma incidência de surtos. Não há medicamentos padronizados para o tratamento da EM-PP no SUS.

**Pergunta:** Ocrelizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com EM-PP?

**Evidências científicas:** Foi incluído um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) avaliando a eficácia e a segurança do ocrelizumabe em comparação com placebo no tratamento da EM-PP, e sobre este mesmo ECR foram incluídos dois estudos *post hoc*. Foi encontrado um percentual menor de pacientes com progressão da doença confirmada na semana 12 no grupo de pacientes que recebeu ocrelizumabe (32,9%) em comparação com o grupo que recebeu placebo (39,3%) [*hazard ratio* (HR) 0,76; Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,59-0,98; valor de  $p = 0,003$ ], embora a análise de sensibilidade tenha gerado perda de tal diferença entre os grupos.

**Avaliação econômica:** Por não existir tratamento vigente disponível, o ocrelizumabe proporcionaria um cenário de maior custo e maior efetividade, gerando uma RCEI de aproximadamente 3,7 vezes maior que o tratamento de suporte, ou acréscimo de R\$ 56.109,59 por QALY salvo.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O demandante apresentou dois cenários de impacto orçamentário, um cenário base (com 100% dos pacientes tratados com o medicamento a partir do primeiro ano após a incorporação); e outro alternativo (com adoção gradual do medicamento após a incorporação). O cenário base representaria cerca de R\$ 106 milhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$ 544.094.750,00 em cinco anos. Enquanto no cenário alternativo, o impacto





orçamentário no primeiro ano após a incorporação de ocrelizumabe seria em torno de R\$ 20 milhões, podendo atingir R\$ 263.629.682,00 em cinco anos.

**Experiência internacional:** As agências NICE e PBAC não recomendam o ocrelizumabe para o tratamento da EM-PP. O CADTH recomendou o reembolso do medicamento para EM-PP, sob condições específicas.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** O monitoramento detectou uma tecnologia para o tratamento de EM-PP no horizonte tecnológico, cujo estudo está ativo, em fase 3.

**Considerações:** Considerando todo o apresentado, foi verificado que os resultados de eficácia do medicamento ocrelizumabe, embora sugerirem benefício em retardar o agravamento da incapacidade física em pacientes com EM-PP com determinadas características, sua magnitude dos efeitos foi restrita, além do incerto perfil de segurança. Somado à tais questões, os resultados clínicos parecem ainda mais modestos em razão do elevado custo-efetividade incremental, e impacto orçamentário que envolveria para a condição de pacientes com EM-PP.

**Recomendação preliminar:** Pelo exposto, a CONITEC, em sua 74 reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, recomendou de forma preliminar a não incorporação no SUS do ocrelizumabe para tratamento de pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e debilitante que acomete a substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC), causando desmielinização, inflamação e gliose (Noseworthy 1999). A causa da EM ainda não é bem elucidada e pouco se sabe sobre os fatores que contribuem para seu curso imprevisível (Noseworthy 1999b). No entanto, evidências indicam uma relação complexa de interação entre fatores genéticos e ambientais que originariam uma disfunção do sistema imunológico, desenvolvendo uma ação auto imune, principalmente contra a substância branca do SNC (Noseworthy 1999b; Wingerchuk, Lucchinetti, and Noseworthy 2001).

As células mononucleares inflamatórias atravessam o endotélio das vênulas e migram para o parênquima liberando diversas citocinas pró-inflamatórias, intermediários reativos, radicais livres e enzimas proteolíticas, que, juntas, lesam os oligodendrócitos e bloqueiam a condução dos impulsos nervosos. Verifica-se a presença de auto anticorpos específicos contra a mielina em degeneração, enquanto os macrófagos removem a mielina danificada. Alguns oligodendrócitos sobrevivem e podem se diferenciar e remielinizar parcialmente os axônios. À medida que as lesões evoluem, ocorre proliferação proeminente dos astrócitos, com formação de gliose. Em lesões altamente inflamatórias pode ocorrer destruição axônica. Nos casos avançados pode haver, ainda, morte neuronal, podendo contribuir para a incapacidade neuronal irreversível (Hauser & Goodin 2012; Netter & Royden 2014).

A EM afeta principalmente pessoas jovens entre 20 e 50 anos (Marques et al. 2018), resultando em grandes consequências para os seus domínios físico (como comprometimentos sensorial, motor, visual e fadiga) e cognitivo. Estes acabam por reduzir de forma acentuada a qualidade de vida e a capacidade de trabalhar ou estudar desses indivíduos, e consequentemente geram impacto econômico para o indivíduo e família (Giovannoni et al. 2016). É mais comum em mulheres e em pessoas brancas (MSFI, 2013; Oliveira & Souza, 1998). Segundo a Federação Internacional de Esclerose Múltipla (EM), a doença atinge 2,3 milhões de pessoas em todo o mundo. A prevalência média global é de 33 casos por 100.000 habitantes variando muito entre os países (MSFI, 2013). No Brasil, uma revisão sistemática mostrou uma



prevalência variando de 1,36 por 100 mil habitantes na região nordeste a 27,2 por 100 mil na região sul, com uma prevalência média de 8,69 por 100 mil habitantes (Pereira et al. 2017).

A evolução da EM, a gravidade e seus sintomas são diversos, manifestando-se em quatro formas: a remitente recorrente (EM-RR), a primariamente progressiva (EM-PP), a primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e a secundariamente progressiva (EM-SP) (Lublin et al. 2014; Noseworthy 1999; Brasil, 2018a) (Figura 01). Em 2014 foi sugerido abandono da forma clínica EM-RR com surto pelo Comitê Consultivo da Sociedade de EM Norte-Americana, por ser considerada vaga e se sobrepor aos outros cursos clínicos (Lublin et al. 2014).

**Figura 01:** Formas de evolução da EM



Fonte: Adaptado de Diniz, 2017

A forma mais comum da doença é a Remitente-recorrente (EM-RR), atingindo 85% dos pacientes com EM. Destes, cerca de 80% desenvolvem a forma Secundária Progressiva (EMSP). Quanto à Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EM-PP) é responsável por 10 a 15% de todos os casos da doença (MSFI, 2013; Vasconcelos et al. 2016). Revisão Sistemática realizada sobre a epidemiologia da EM-PP na América Latina e Caribe observou que este subtipo da doença contempla 10% de todos os casos na região, com prevalência de 0,13 a 1,1 casos por 100.000 habitantes (Rojas et al. 2018). No Brasil, a EM-PP foi encontrada em 11% dos pacientes com EM compilados em uma Revisão Sistemática (Vasconcelos et al. 2016).

Embora a EM afete pelo menos duas vezes mais mulheres que homens, na forma primariamente progressiva a proporção da prevalência entre mulheres e homens aparenta ser próxima de 1:1 (MSFI, 2013; Rice et al. 2013; Antel et al. 2012; Dilokthornsakul et al. 2016). Em relação à idade média de início, ela é maior na EM-PP do que na EM-RR (~40 vs ~30), e a forma primária quase nunca é vista na infância (Rice et al. 2013; Antel et al. 2012; Holland et al. 2011).



Em comparação aos subtipos EM-RR e EM-SP, pessoas com EM-PP tendem a apresentar mais incapacidade em andar (5%, 28% e 43%, respectivamente), maior dependência de outras pessoas, inclusive com maior demanda por cuidadores (58%, 57% e 73%, respectivamente), questões intimamente relacionadas com a progressão dos sintomas desde o início da doença (Holland et al. 2011).

#### 4.2 Diagnóstico

A forma de realização do diagnóstico é a mesma para os diferentes subtipos de EM. Contudo, para caracterizar como PP é necessário acompanhar o progresso da deterioração neurológica por pelo menos 1 ano (NICE, 2014).

O diagnóstico diferencial da EM é complexo e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) vigente adota os critérios de McDonald de 2005 (Polman et al. 2005; Brasil, 2018a). Esses critérios utilizam para o diagnóstico a ressonância magnética (RM) e exames laboratoriais que visam excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM (Quadro 01).



**Quadro 01:** Critérios de McDonald revisados e adaptados pelo PCDT.

<b>APRESENTAÇÃO CLÍNICA</b>	<b>DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE EM</b>
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: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares; (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) 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.

Fonte: adaptado de BRASIL, 2018a

No entanto, há uma revisão do critério de McDonald feita em 2010 (Polman et al. 2011). Esse critério foi elaborado com o objetivo de simplificar o diagnóstico precoce quando a EM é provável, mas não diagnosticada pelos critérios prévios. Além disso, objetiva promover sua aplicação apropriada para reduzir a frequência de erros de diagnóstico (Thompson et al. 2018).

Após estabelecido o diagnóstico, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Do inglês: *Expanded Disability Status Scale - EDSS*) pode ser utilizada para o estadiamento da doença e monitorização do paciente (Brasil, 2015). Essa escala foi proposta por Kurtzke (1983) e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas, atribuindo graus (Kurtzke, 1983). Após a atribuição dos graus de cada sistema funcional, deve-se interpretar a escala, definindo o escore final, que pode variar de 0 (normal) a



10 (morte). A pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente (Brasil, 2015).

Contudo, existem questionamentos sobre outros fatores que alteram a qualidade de vida, mas que a escala EDSS não é capaz de contemplar, como a saúde mental, a vitalidade, o comprometimento cognitivo e a fadiga (Giovannoni et al. 2016). Por isso, outras avaliações vêm sendo aplicadas, tanto isoladamente quanto em conjunto, para monitorar a evolução de pacientes com EM, como por exemplo: escala de qualidade de vida SF-36 (apresenta oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental); teste de caminhada cronometrada de 25 passos (T25FW, que avalia a deambulação); volume cerebral, número e volume das lesões cerebrais em T2 e T1 (com ressonância magnética); e o teste 9-hole peg (avalia motricidade manual) (Montalban et al. 2017; Fox et al. 2018; Wolinsky et al. 2018). Assim, a definição global de atividade da doença ainda não apresenta um consenso pleno, sendo necessário o monitoramento regular das atividades clínica e subclínica da EM para o manejo adequado dos pacientes (Giovannoni et al. 2016).

#### 4.3 Tratamento recomendado

A Portaria Conjunta Nº 10, de 02 de abril de 2018 aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EM no âmbito do SUS. Porém os pacientes EM-PP não são contemplados (diferentemente das formas EM-RR e EM-SP), sendo inclusive considerados como critério de exclusão (Brasil, 2018a). As limitações no tratamento desse subtipo de EM não são identificadas apenas no Brasil, mas em todo o mundo. O National Health System (NHS) do Reino Unido por exemplo, estabelece que há necessidade de terapia para manejo dos sintomas, reabilitação, além da modificação de fatores de riscos (como atividade física, vacinação e tabagismo) (NICE, 2014). Entretanto, os denominados medicamentos modificadores de doença não são indicados para o tratamento da EM-PP, por não serem eficazes em retardar o progresso de tal condição clínica (Giovannoni et al. 2016; Lorscheider et al. 2018).

Em 2009, o ensaio clínico OLYMPUS avaliou a eficácia e segurança do Rituximabe (anticorpo monoclonal quimérico que se liga aos receptores celulares CD20, tipicamente em linfócitos B) em pacientes com EM-PP com 51 anos de mediana de idade. Os resultados demonstraram que em 24 meses não houve efeito significativo do Rituximabe (comparado ao



tratamento placebo) sobre a progressão da incapacidade confirmada da doença, embora os pacientes tratados tenham tido menor aumento do volume da lesão cerebral em T2. Além disso, houve a indicação de que pacientes mais jovens tiveram melhores respostas, e assim o medicamento acabou não sendo aplicado amplamente para tal indicação (Ochi 2016; Hawker et al. 2009).

Além do PCDT, há um Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, criado por especialistas do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em EM e do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. Esse consenso foi atualizado em 2018 e, baseado em evidências e práticas atualizadas, e em consonância com a recomendação do mesmo ano da Academia Americana de Neurologia (American Academy of Neurology n.d.), inseriram o primeiro tratamento com medicamento modificador de doença para a EM-PP: o ocrelizumabe (Marques et al. 2018). Embora tenha atribuído um benefício modesto, o painel de especialistas compreende que este deve ser o tratamento de escolha para EM-PP, analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos (Marques et al. 2018).

## **5. A TECNOLOGIA**

### **5.1 Descrição**

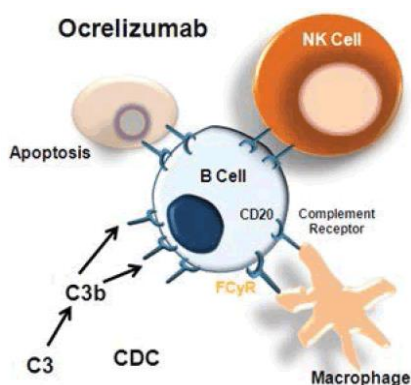
Ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20 (Sorensen; Blinkenberg, 2016). O mecanismo de ação do medicamento ainda não é completamente elucidado, mas sabe-se que o mesmo atua na depleção de células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

Apesar disso, acredita-se que o ocrelizumabe pode atuar por três diferentes mecanismos de ação, relacionados à depleção das células B: (1) citotoxicidade dependente do complemento, caracterizada pela formação de poros na membrana celular, causando quebra da mesma e levando à lise celular; (2) citotoxicidade celular dependente de anticorpo, envolvendo macrófagos, células *natural killer* e células T citotóxicas, que agem juntos na destruição das



células B; (3) indução da apoptose, por meio da reticulação da membrana CD 20 na superfície da célula alvo (Figura 02) (Clynes et al. 2000; Mease 2008).

**Figura 02:** Prováveis mecanismos de ação do ocrelizumabe



Fonte: (Solimando; Tomasicchio 2016).

## 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Ocrelizumabe

**Nome comercial:** Ocrevus®

**Apresentação:** Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL)

**Detentor do registro:** Roche

**Fabricante:** Roche

**Indicação aprovada na Anvisa:** Ocrelizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva (EM-PP).

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento de pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva.





**Posologia e Forma de Administração:** Ocrelizumabe deve ser preparado por profissional de saúde usando técnica asséptica. O produto não contém conservantes e se destina a uso único. Assim, antes da administração, deve-se inspecionar visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração. Não se deve usar a solução se houver descoloração ou se a solução contiver discreta quantidade de material particulado estranho. O medicamento não deve ser agitado antes do uso. A dose pretendida deve ser diluída em uma bolsa de infusão contendo injeção de cloreto de sódio 0,9%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL, ou seja:

- Para 10 mL (300 mg) de ocrelizumabe diluir em 250 mL
- Para 20 mL (600 mg) de ocrelizumabe diluir em 500 mL.

Não se deve usar outros diluentes para diluir ocrelizumabe, uma vez que seu uso não foi testado. A solução para infusão diluída precisa ser administrada usando um equipo de infusão com filtro de linha de 0,2 ou 0,22 micron. Antes de iniciar a infusão IV, o conteúdo da bolsa de infusão precisa estar em temperatura ambiente para evitar uma reação de infusão decorrente de aplicação de solução com temperatura baixa.

Antes da primeira dose de ocrelizumabe o paciente deve realizar o teste do vírus da Hepatite B (HBV), uma vez que OCREVUS® é contraindicado para pacientes com HBV ativo confirmado por resultados positivos para os testes de HBsAg e anti-HBV. Para pacientes negativos para o antígeno de superfície (HBsAg) e positivos para o anticorpo antinuclear do HB (HBcAb+) ou que sejam portadores de HBV (HBsAg+), consultar especialistas em doença hepática antes de iniciar e durante o tratamento. Ademais, a vacinação com vacinas vivas-atenuadas ou vivas não é recomendada durante o tratamento e após a descontinuação até a repleção das células B. Assim, deve-se administrar todas as imunizações necessárias, de acordo com as diretrizes de imunização, pelo menos 6 semanas antes do início de ocrelizumabe. Antes de cada infusão deve-se determinar se há alguma infecção ativa. Em caso de infecção ativa, postergar a infusão de ocrelizumabe até que a infecção seja resolvida.

É recomendado pré-mediar os pacientes com 100 mg de metilprednisolona (ou um corticosteróide equivalente), administrado por via intravenosa aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão de ocrelizumabe, para reduzir a frequência e a gravidade de reações à



infusão. É recomendado pré-medicação dos pacientes com um anti-histamínico (ex.: difenidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão de ocrelizumabe, para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) na pré-medicação também pode ser considerada. A administração do ocrelizumabe deve ser realizada sob rigorosa supervisão de um profissional de saúde experiente com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações severas como reações sérias à infusão.

A dose inicial do ocrelizumabe é de uma infusão intravenosa de 300 mg, seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg. As doses subsequentes são infusões intravenosas únicas de 600 mg a cada 6 meses. Deve-se observar o paciente por pelo menos uma hora após o término da infusão (Quadro 02).

**Quadro 02:** Dose Recomendada, Velocidade da Infusão e Duração da Infusão para EMR e EM-PP

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

<sup>1</sup> As soluções de ocrelizumabe para infusão intravenosa são preparadas por diluição do medicamento em uma bolsa de infusão contendo Injeção de Cloreto de Sódio 0,9%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL.

<sup>2</sup> Administrar a primeira Dose Subsequente 6 meses após a Infusão 1 da Dose Inicial.

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

Se uma infusão planejada de ocrelizumabe for omitida, deve-se administrá-la assim que possível, não aguardando até a próxima dose programada. Depois, deve-se redefinir o cronograma de dosagem para administrar a próxima dose sequencial 6 meses depois que a dose omitida for administrada. As doses de ocrelizumabe devem ter um intervalo de pelo menos 5 meses.

**Patente:** Patente Nacional PI 0316779-8 A2 com data de primeiro depósito em 16/12/2003 e data de vencimento 16/12/2023.

**Contraindicações:** Ocrelizumabe é contraindicado para pacientes com:

- Infecção por HBV ativa.



- Histórico de reação à infusão de risco à vida ao ocrelizumabe.
- Hipersensibilidade conhecida a ocrelizumabe ou qualquer de seus excipientes.

**Precauções:** Ocrelizumabe pode causar reações à infusão. Para reduzir a frequência e a gravidade das mesmas, deve-se administrar a pré-medicação (ex. metilprednisolona ou um corticosteroide equivalente, e um anti-histamínico). A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) também pode ser considerada. As recomendações de tratamento das reações à infusão dependem do tipo e da gravidade da reação. Para reações à infusão de risco à vida, interromper imediata e permanentemente ocrelizumabe e administrar o tratamento de suporte apropriado. Para reações à infusão menos severas, o tratamento pode envolver a interrupção temporária da infusão, redução da velocidade de infusão e/ou administração de tratamento sintomático.

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

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

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



### 5.3 Preço proposto para incorporação

**Quadro 03:** Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	[Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica] <sup>1</sup> [(PMVG/PF)] <sup>**</sup>	Preço praticado em compras públicas***
Ocrelizumabe caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL).	R\$ 11.350,75	R\$ 18.802,52/ R\$ 23.550,25	Não encontrado

\*Preço apresentado pelo demandante. ICMS 0%

\*\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED ICMS 0%, [15/10/2018].

\*\*\*Não foram encontrados registros de compras públicas do medicamento ocrelizumabe no SIASG via banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso em [27/11/2018]

<sup>1</sup> O preço utilizado para medicamentos sobre os quais incide o CAP é o PMVG, caso contrário, utiliza-se o preço fábrica (PF). Para verificar qual o preço CMED deve ser utilizado, consultar na tabela CMED, o CONFAZ 87, para avaliar se há isenção ou não de ICMS. Se houver isenção de ICMS escolher ICMS 0%, caso contrário, utilizar ICMS 18%.



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Roche sobre a eficácia e a segurança do ocrelizumabe para tratamento da esclerose múltipla primariamente progressiva, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

**Tabela 01:** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

<b>População</b>	Pacientes com Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EM-PP).
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Ocrelizumabe
<b>Comparação</b>	Sem restrição de comparadores.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Proporção de pacientes com progressão da incapacidade confirmada, variação no desempenho do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés, variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM, variação no volume cerebral, qualidade de vida relacionada à saúde e segurança.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

**Pergunta:** O uso do ocrelizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com EM-PP?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca conduzida em agosto de 2018 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase foram selecionados os estudos (Quadro 04).



**Quadro 04:** Termos utilizados nas estratégias de busca do demandante.

Base de dados	Estratégia	Número de artigos recuperados
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Multiple Sclerosis, Chronic Progressive) AND (ocrelizumab)	04
<b>PUBMED</b>	("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR "Chronic Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing" OR "Multiple Sclerosis, Remittent Progressive" OR "Remittent Progressive Multiple Sclerosis" OR "Progressive Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Secondary Progressive" OR "Secondary Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Primary Progressive" OR "Primary Progressive Multiple Sclerosis") AND ("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769")	61
<b>LILACS</b>	("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" OR " Esclerosis Múltiple Crónica Progresiva" OR " Esclerose Múltipla Crônica Progresiva") AND ("ocrelizumab")	0
<b>CRD</b>	(ocrelizumab)	03
<b>EMBASE</b>	'multiple sclerosis'/exp AND 'ocrelizumab'/exp AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	387

Como resultado o demandante selecionou um estudo (Quadro 05), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: meta-análises, RS, ECR e estudos observacionais; e envolvendo pacientes adultos com EM-PP, que utilizassem ocrelizumabe como tratamento.



**Quadro 05.** Estudos incluídos para análise.

<b>Autor</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>
Montalban et al.	New England Journal	2017

O demandante também informou ter realizado buscas 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.

O demandante classificou a qualidade da evidência, avaliada por meio da ferramenta GRADE, como alta para todos os seis desfechos do estudo Montalban *et al.*, (2017), que foram: progressão da incapacidade confirmada, variação no desempenho do Teste de Caminhada Cronometrada de 25 pés, variação no volume total de lesões em T2 na RM, variação no volume cerebral, qualidade de vida e perfil de segurança.

## 6.2 Avaliação crítica da demanda

Por meio da avaliação crítica do relatório do demandante, o PICO proposto foi considerado adequadamente estruturado e, portanto, mantido, sendo então a nova busca conduzida nas mesmas bases de dados. Contudo, para as bases da Biblioteca Cochrane e LILACS, as novas buscas foram conduzidas com adição de outros descritores referentes à doença, que não aplicados pelos demandantes (Quadro 06), com a finalidade de garantir que o subtipo da EM-PP fosse encontrada. A nova busca na literatura por artigos científicos também foi considerada relevante para a atualização da busca inicial, sendo a estratégia da mesma baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante. Após a identificação das publicações em cada uma das bases e exclusão das duplicatas, as etapas de elegibilidade e inclusão foram feitas em duplicata, e em caso de divergências, reuniões de consenso foram realizadas e um terceiro revisor foi consultado.



**Quadro 06.** Estratégia de Busca EM-PP

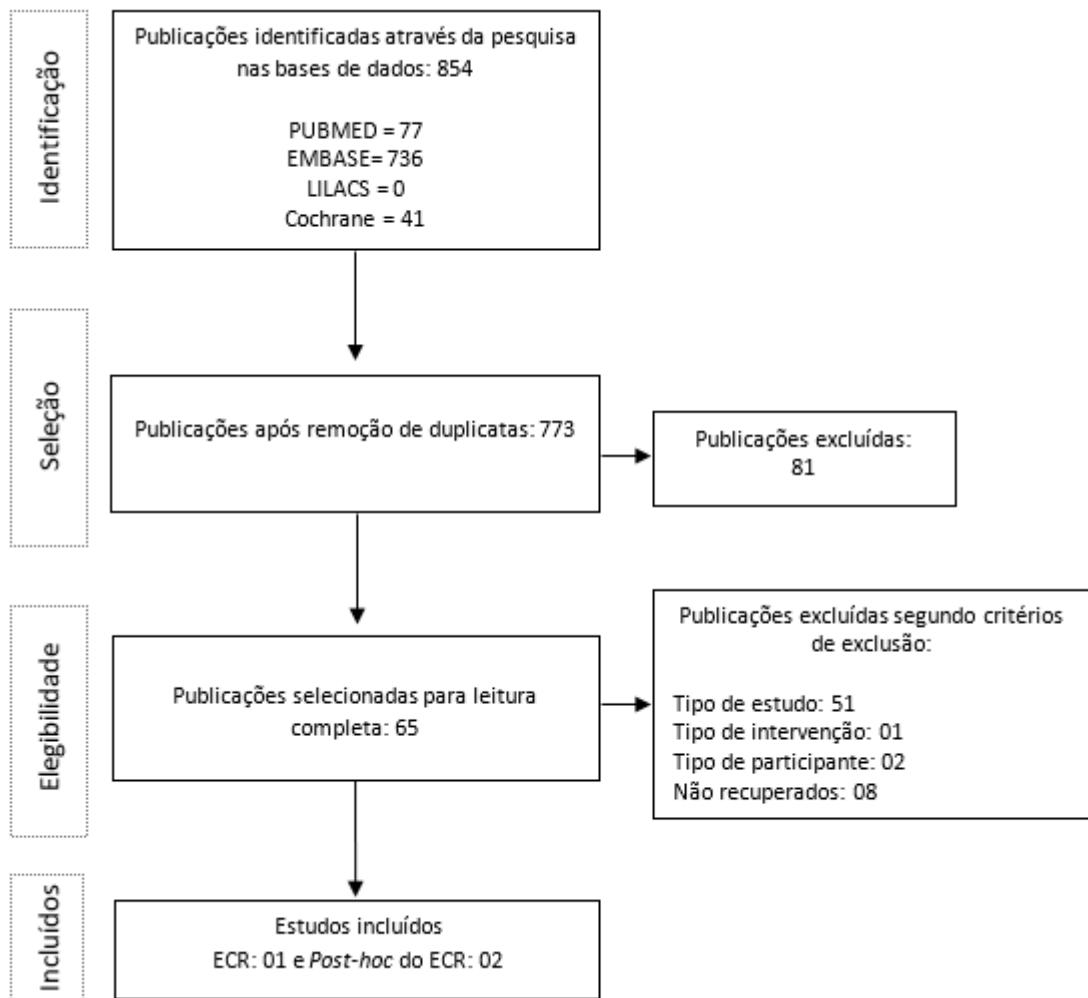
<b>PUBMED</b>	("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive OR Chronic Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing OR Multiple Sclerosis, Remittent Progressive OR Remittent Progressive Multiple Sclerosis OR Progressive Relapsing Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Secondary Progressive OR Secondary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Primary Progressive OR Primary Progressive Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab [Supplementary Concept] OR R 1594 OR R1594 OR R-1594 OR PR 070769 OR PR070769 OR PR-070769)	77
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees #2 Chronic Progressive Multiple Sclerosis OR Secondary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Secondary Progressive OR Remittent Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing OR Multiple Sclerosis, Remittent Progressive OR Progressive Relapsing Multiple Sclerosis OR Primary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Primary Progressive #3 #1 OR #2 #4 ocrelizumab #5 #3 AND #4	41
<b>LILACS</b>	((mh:(Esclerose Múltipla Crônica Progressiva Recidivante)) OR (tw:(Esclerose Múltipla Crônica Progressiva Recidivante OR Esclerose Múltipla Progressiva Remitente))) AND (tw:(ocrelizumab))	0
<b>EMBASE</b>	((EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis")) OR (multiple sclerosis, chronic progressive)) AND (EMB.EXACT.EXPLODE("ocrelizumab"))	736
<b>Total</b>		<b>854</b>





Mediante tal atualização da busca, foram identificados 854 estudos. Após a remoção das duplicatas, permaneceram um total de 776 estudos para a seleção, e 65 estudos foram selecionados para a leitura completa. Ao final, com base na pergunta PICO e critérios de inclusão e exclusão, foram incluídas as seguintes publicações, além do ensaio clínico ORATORIO selecionado pelo demandante: as análises *post hoc* Fox *et al.* (2018) e a Wolinsky *et al.* (2018) (ambos partes do estudo ORATORIO, o mesmo incluído pelo demandante) (Figura 03).

**Figura 03:** Fluxograma da seleção das evidências





Sobre a avaliação da qualidade do único estudo incluído pelo demandante, o mesmo não recorreu à ferramenta específica para o tipo de estudo (ECR), sendo assim optou-se por aplicar o risco de viés da colaboração Cochrane.

### 6.3 Evidência Clínica

Foram incluídas três publicações, todas parte do estudo de fase III denominado ORATORIO (Montalban et al. 2017), sendo duas publicações de análise *post-hoc* (Fox et al. 2018; Wolinsky et al. 2018) (Quadro 07).

**Quadro 07:** Estudos incluídos pela nova busca.

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ano</b>
Montalban <i>et al.</i>	ECR	2017
Fox <i>et al.</i>	ECR (Análise <i>pos-hoc</i> )	2018
Wolinsky <i>et al.</i>	ECR (Análise <i>pos-hoc</i> )	2018

#### 6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

##### **ORATORIO - Montalban *et al.*, 2017**

Montalban e colaboradores realizaram um Ensaio Clínico Randomizado fase III (ORATORIO), multicêntrico, para avaliar a eficácia e a segurança do ocrelizumabe em comparação com o placebo no tratamento da EM-PP.

O estudo incluiu 732 pacientes com EM-PP entre 18 e 55 anos de idade, com escore da EDSS entre 3,0 e 6,5 e duração dos sintomas da EM menor que 15 anos para os pacientes com EDSS >5 ou menor que 10 anos para aqueles com EDSS ≤5 no momento da triagem, além de um histórico documentado ou presença de um índice de IgG elevado no momento da triagem, ou pelo menos uma banda oligoclonal de IgG detectada no fluido cérebro-espinhal. Foram excluídos pacientes com as formas RR e SP da doença, contraindicados à Ressonância



Magnética, contraindicados ou que apresentassem eventos adversos intoleráveis ao glicocorticoide intravenoso ou que tenham recebido outros medicamentos imunossupressores ou tratamento prévio com terapias que tivessem como alvo as células B.

O tempo de seguimento foi de pelo menos 120 semanas e até que um número pré especificado de progressão de incapacidade confirmada ocorresse. O desfecho primário de eficácia foi a porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas em uma análise de tempo até o evento. Os desfechos secundários incluíram a porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas em uma análise de tempo até o evento, variação no desempenho do teste de caminhada cronometrada de 25 pés (T25FW) da linha de base à semana 120, variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM da linha de base à semana 120, variação no volume cerebral da semana 24 à semana 120 e variação no escore do componente físico do Medical Outcomes Study 36-Item-Short-Form Health Survey (SF-36) da linha de base à semana 120. Além do perfil de segurança do medicamento e Eventos Adversos (EA).

**Limitações:** Os pacientes incluídos apresentaram uma faixa etária máxima restrita (até 55 anos, e com mediana dos pacientes incluídos de 46 anos), os mesmos teriam que apresentar, por meio de exame sorológico, taxas elevadas de IgG ou pelo menos uma banda oligoclonal de IgG no fluido cerebrospinal (ou seja, que apresentem inicialmente alguma inflamação). Outros dois critérios de exclusão relevantes que não foram descritos no artigo, mas estão presentes no protocolo do estudo são: infecção ativa conhecida ou história ou presença de infecção recorrente ou crônica; e história de câncer, incluindo tumores sólidos e neoplasias hematológicas (exceto para carcinomas celular basal e de células escamosas in situ e carcinoma in situ do colo do útero que foram resolvidos) (Roche 2010). Tais restrições limitam o perfil de pacientes com EM-PP que foram submetidos ao tratamento em estudo, assim como seus resultados. Outra limitação foi o fato do estudo ter sido financiado pelo fabricante do medicamento.

#### **Fox et al., 2018**

Esta análise exploratória examinou os efeitos do ocrelizumabe na progressão confirmada e na melhora confirmada do comprometimento das extremidades superiores em pacientes do estudo ORATORIO por meio do Teste de 9 Pinos no buraco (9HPT). O 9HPT foi



aplicado na linha de base e a cada 12 semanas até o fim do estudo. Foi medido o tempo gasto para completar o teste com a melhor mão, pior mão e média de ambas as mãos. A análise foi estratificada por região (EUA vs resto do mundo) e idade ( $\leq 45$ ,  $>45$  anos) para avaliar o tempo para a progressão confirmada no comprometimento das extremidades superiores em limiares crescentes de progressão (20%, 25%, 30% e  $>35\%$ ), confirmados após 12 e 24 semanas, bem como melhora confirmada de 15% e 20%.

### **Wolinsky *et al.*, 2018**

Wolinsky e colaboradores realizaram uma análise *post hoc* sobre o efeito do ocrelizumabe na proporção de pacientes sem evidência de progressão (NEP) no estudo ORATORIO da linha de base à semana 120. Pacientes com NEP foram definidos como aqueles sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, sem progressão  $\geq 20\%$  confirmada na semana 12 no Teste de Caminhada Cronometrada de 25 pés e no Teste de 9 Pinos no Buraco. Pacientes sem evidência de progressão e atividade da doença (NEPAD) eram aqueles com NEP, sem atividade cerebral na Ressonância Magnética e sem recidivas definidas pelo protocolo.

As características gerais dos estudos incluídos estão apresentadas no Quadro 08.

**Quadro 08:** Características gerais dos estudos incluídos

<b>Publicações incluídas</b>	<b>Desfechos</b>
Montalban <i>et al.</i> , 2017 ECR 732 pacientes	Primário: <ul style="list-style-type: none"><li>● % de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas.</li></ul> Secundários: <ul style="list-style-type: none"><li>● % de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas;</li><li>● variação no desempenho no T25FW da linha de base à semana 120;</li><li>● variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM da linha de base à semana 120;</li><li>● variação no volume cerebral da semana 24 à semana 120</li><li>● variação no SF-36 da linha de base à semana 120;</li><li>● Eventos Adversos (EA).</li></ul>
Fox <i>et al.</i> , 2018 <i>Pos-hoc</i> 732 pacientes	<ul style="list-style-type: none"><li>● Tempo de 9HPT (em 12 e 24 semanas).</li></ul>
Wolinsky <i>et al.</i> , 2018 <i>Pos-hoc</i> 691 pacientes	<ul style="list-style-type: none"><li>● Proporção de pacientes com NEP;</li><li>● Proporção de pacientes com NEPAD.</li></ul>



### 6.3.2 Resultados dos desfechos avaliados

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: percentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas (desfecho primário), percentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, variação no desempenho do teste de caminhada cronometrada de 25 pés da linha de base à semana 120, variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM da linha de base à semana 120, variação no volume cerebral da semana 24 à semana 120 e variação no componente físico do SF-36 da linha de base à semana 120, Tempo de 9HPT em 12 e 24 semanas, proporção de pacientes com NEP, proporção de pacientes com NEPAD e Eventos Adversos (EA).

É relevante mencionar que nenhum dos desfechos de eficácia encontrados são finalísticos, já que estão relacionados apenas com um aspecto da evolução da doença (maioria considera o aspecto físico, outros exames de imagem, ou ainda combinação destes). Pode-se considerar, portanto, que se tratam de desfechos substitutos para a EM-PP, aos possíveis finalísticos como sobrevida e qualidade de vida.

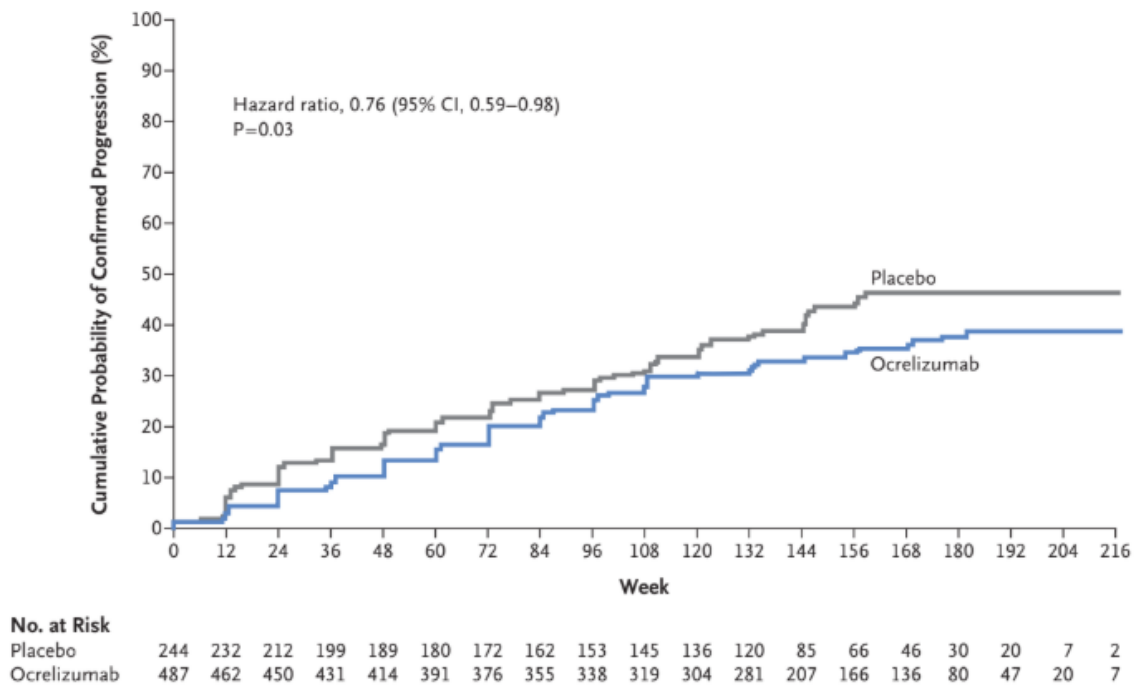
#### 6.3.2.1 Desfecho primário

- Porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas

A percentagem de pacientes com progressão da incapacidade da doença confirmada em 12 semanas foi o desfecho primário avaliado pelo estudo ORATORIO. Progressão da incapacidade foi definida no estudo como um aumento no EDSS de pelo menos 1,0 ponto da linha de base, sustentado em visitas subsequentes por pelo menos 12 semanas se o escore na linha de base foi igual ou inferior a 5,5, ou um aumento de pelo menos 0,5 ponto, sustentado por pelo menos 12 semanas se o escore na linha de base foi superior a 5,5. Montalban e colaboradores (2017) encontraram um percentual menor de pacientes com progressão da doença no grupo de pacientes que recebeu ocrelizumabe (32,9%) em comparação com o grupo que recebeu placebo (39,3%) [*hazard ratio* (HR) 0,76; Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,59-0,98; valor de  $p = 0,003$ ].



**Figura 04:** Desfecho clínico primário



Fonte: Montalban *et al*, 2017

Foram conduzidas duas análises de sensibilidade do desfecho apresentado, e as mesmas apenas foram mencionadas na publicação, sem apresentar os resultados (disponíveis em tabelas suplementares), e com a informação de que mantiveram a consistência dos achados. A primeira delas explorou a influência do reporte dos médicos sobre as recaídas clínicas em comparação com a definição pelo protocolo (HR 0,74; IC95% 0,56–0,98; p=0,03). Contudo, para a segunda análise de sensibilidade (emprego de imputação alternativa para os pacientes com progressão da doença nas fases iniciais do estudo sem informação do EDSS na linha de base) verificou-se a perda da diferença existente entre os grupos tratado e placebo (HR 0,78 com IC95% 0,60-1,02 para imputação randômica de 50% entre progressão e censura, e HR 0,77 com IC95% 0,60-1,00 na imputação baseada no motivo de descontinuação, p=0,05).

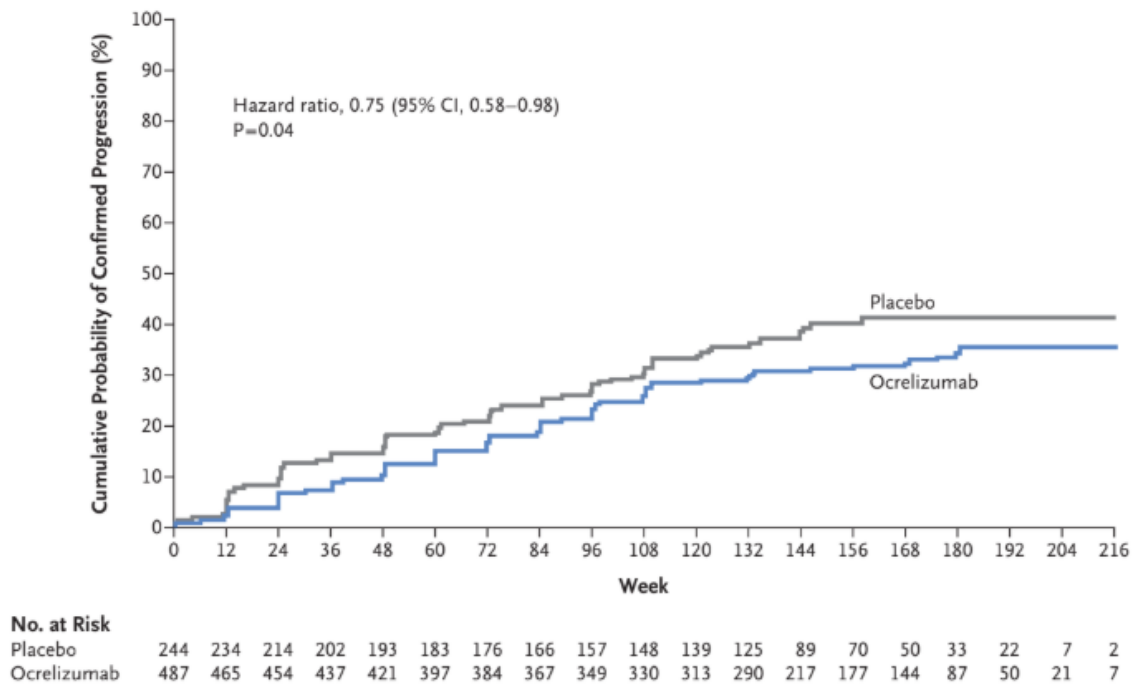
### 6.3.2.2 Desfechos secundários

- Porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas



Sobre a progressão da incapacidade sustentada por 24 semanas, Montalban e colaboradores (2017) também observaram uma pequena vantagem do grupo ocrelizumabe (29,6%) em relação ao grupo placebo (35,7%) (HR 0,75; IC 95% 0,58-0,98; valor de  $p = 0,04$ ).

**Figura 05:** Desfecho clínico secundário



Fonte: Montalban *et al*, 2017.

Foram conduzidas duas análises de sensibilidade do desfecho apresentado, e as mesmas apenas foram mencionadas na publicação sem apresentar os resultados (disponíveis em tabelas suplementares), e com a informação de que mantiveram a consistência dos achados. A primeira delas explorou a influência do reporte dos médicos sobre as recaídas clínicas em comparação com a definição pelo protocolo (HR 0,71; IC95% 0,53–0,95;  $p=0,02$ ). Contudo, para a segunda análise de sensibilidade (emprego de imputação alternativa para os pacientes com progressão da doença nas fases iniciais do estudo sem informação do EDSS na linha de base) verificou-se a perda da diferença existente entre os grupos tratado e placebo (HR 0,78 com IC95% 0,59-1,04 para imputação randômica de 50% entre progressão e censura, e HR 0,76 com IC95% 0,658-1,00 na imputação baseada no motivo de descontinuação,  $p=0,05$ ).

- Variação no desempenho no T25FW da linha de base à semana 120



Montalban e colaboradores (2017) encontraram uma variação média no desempenho no teste de caminhada cronometrada de 25 pés da linha de base à semana 120 de 38,9% no grupo que recebeu ocrelizumabe e de 55,1% no grupo que recebeu placebo (HR 29,3; IC 95% - 1,60 - 51,5; valor de  $p = 0,04$ ).

- Variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM da linha de base à semana 120

Para a variação percentual média do volume total de lesões hiperintensas ponderadas em T2 da linha de base à semana 120, o estudo de Montalban e colaboradores (2017) demonstrou redução em porcentagem média de mudança com o ocrelizumabe -3,37 (IC 95% - 4,99 a -1,72) e aumento com placebo 7,43 (IC 95% 4,97 a 9,94) HR 0,90; IC 95% 0,88 a 0,92; valor de  $p < 0,001$ ).

- Variação no volume cerebral da semana 24 à semana 120

A variação percentual média do volume cerebral da semana 24 à semana 120 descrita por Montalban e colaboradores (2017) foi menor no grupo ocrelizumabe (-0,90; IC 95% -1,00 a -0,80) do que no grupo placebo (-1,09; IC 95% -1,24 a -0,95) com HR 17,5 (IC 95% 3,2 a 29,3;  $p = 0,02$ ).

- Variação no componente físico do SF-36 da linha de base à semana 120

Montalban e colabores também avaliaram o componente físico do SF-36 da linha de base à semana 120. Não houve diferença significativa (HR 0,38; IC 95% -1,05 a 1,80; valor de  $p = 0,60$ ) entre as diferenças de médias ajustadas na comparação desse desfecho entre ocrelizumabe (-0,73; IC95% -1,66 a 0,19) e placebo (-1,11; IC95% -2,39 a 0,18).

- Tempo de 9HPT

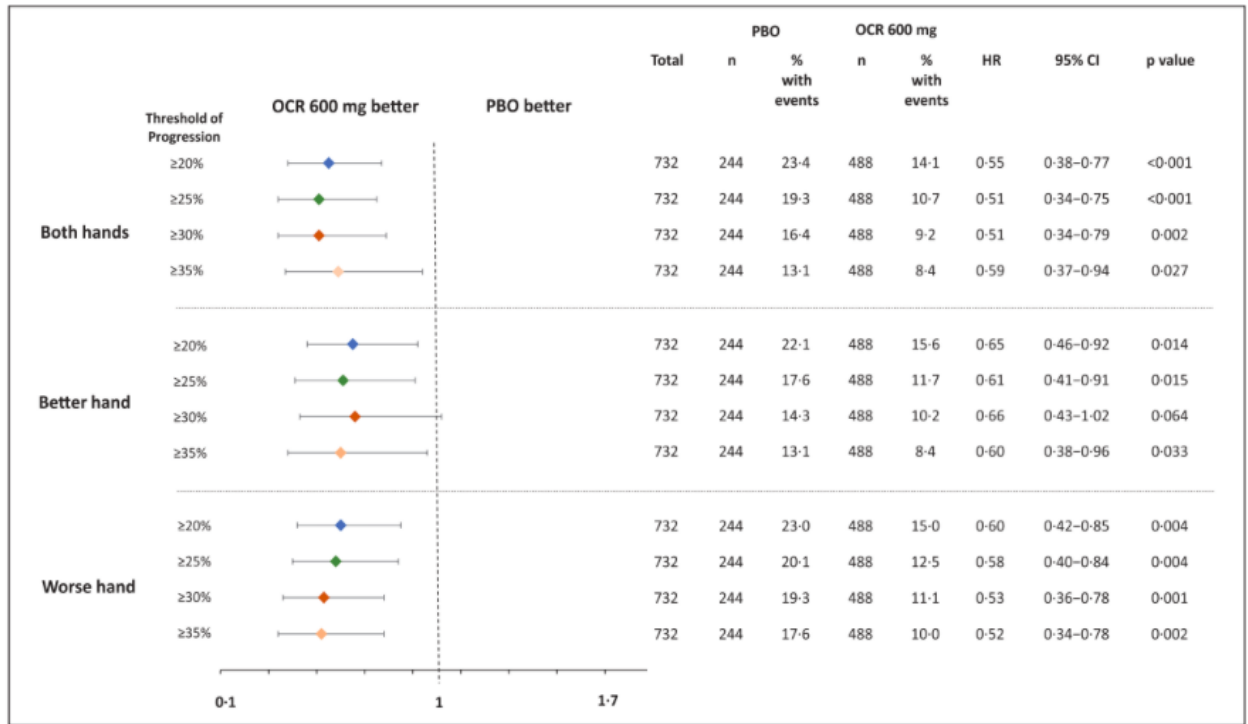
Fox e colaboradores (2018) descreveram o comprometimento das extremidades superiores, avaliado pelo Teste 9HPT e concluiu que o tratamento com ocrelizumabe reduziu significativamente o risco de progressão da incapacidade dos membros superiores em





comparação com placebo no desfecho pré especificado (progressão da incapacidade  $\geq 20\%$ ) e na análise *post hoc* (progressões  $\geq 25\%$ ,  $30\%$  e  $\geq 35\%$ ), conforme apresenta a figura 06 a seguir.

**Figura 06:** Progressão da incapacidade em aumento de 25%, 30% e 35% em 24 semanas.



**Figure 2.** Time to more severe 24-week CP ( $\geq 25\%$ ,  $\geq 30\%$  and  $\geq 35\%$  increase) in 9HPT time in the ITT population. HR derived from a Cox proportional hazards model stratified by region (USA vs rest of world) and age ( $\leq 45$ ,  $>45$  years). No adjustments were made to account for multiplicity of testing. 9HPT: Nine-Hole Peg Test; BL: baseline; CP: confirmed progression; EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: hazard ratio; ITT: intention-to-treat; OCR: ocrelizumab; PBO: placebo.

Fonte: Fox, 2018.

- Proporção de pacientes com NEP e NEPAD

A análise *post hoc* conduzida por Wolinsky e colaboradores investigou os pacientes do estudo ORATORIO quanto à ausência de evidência de progressão e atividade inflamatória da doença da linha de base à semana 120. A maioria dos pacientes do estudo experienciaram progressão clínica ou evidência da atividade da doença. Os pacientes tratados com ocrelizumabe obtiveram melhores resultados, ou seja, maior proporção de pacientes sem progressão física (NEP: 42,7% versus 29,1%; RR 1,47; IC 95% 1,17-1,84;  $p < 0,001$ ) e sem progressão física e cerebral (NEPAD: 29,9% versus 9,4%; RR 3,15; IC 95% 2,07-4,79;  $p < 0,001$ ), comparado ao grupo placebo.

- Eventos Adversos (EA)



A maioria dos EA descritos por Montalban e colaboradores (2017) foi mais frequente no grupo tratado com ocrelizumabe, apresentadas em número absoluto, assim como aqueles que levaram à descontinuação do tratamento (4,1% e 3,3% para ocrelizumabe e placebo respectivamente). A principal reação relatada em ambos os grupos foi reação relacionada à infusão no grupo tratado com ocrelizumabe (39,9% e *versus* 25,5% no placebo), cuja maior frequência ocorreu na primeira administração. Embora EA graves tenham sido proporcionalmente mais comuns no grupo placebo, infecções graves e neoplasias acometeram mais pacientes do grupo ocrelizumabe (Quadro 09).

**Quadro 09:** Eventos Adversos descritos por Montalban *et al*, 2017

Evento	Ocrelizumabe N de pacientes (%) (N = 486)	Placebo N de pacientes (%) (N = 239)
Qualquer evento adverso	462 (95,1)	215 (90,0)
Evento Adverso levando a descontinuação do estudo	20 (4,1)	8 (3,3)
Morte	4 (0,8)	1 (0,4)
Reações relacionadas à infusão ≥1 reação	194 (39,9)	61 (25,5)
Total de reações	485	145
Grau de reação Leve	129 (26,5)	38 (15,9)
Moderada	59 (12,1)	19 (7,9)
Grave	6 (1,2)	4 (1,7)
Com risco de vida	0	0
Morte	0	0
Qualquer evento adverso grave	99 (20,4)	53 (22,2)
Infecção no trato respiratório superior	53 (10,9)	14 (5,5)
Infecção grave	30 (6,2)	14 (5,9)



<b>Neoplasias</b>		
<b>Câncer de mama</b>	4 (0,8)	0
<b>Carcinoma basocelular</b>	3 (0,6)	1 (0,4)
<b>Adenocarcinoma de colo de útero</b>	0	1 (0,4)
<b>Linfoma anaplásico de grandes células</b>	1 (0,2)	0
<b>Adenocarcinoma do endométrio</b>	1 (0,2)	0
<b>Histiocitoma fibroso maligno</b>	1 (0,2)	0
<b>Carcinoma pancreático metastático</b>	1 (0,2)	0

Destaca-se que o grupo placebo apresentou uma morte causada por acidente de trânsito, enquanto no grupo ocrelizumabe quatro mortes foram registradas devido à embolia pulmonar, pneumonia, carcinoma pancreático e pneumonia por aspiração. Nenhum dos óbitos foi considerado pelos autores como EA ao tratamento, mesmo tendo sido descrito que infecções no trato respiratório superior ocorreram o dobro entre os pacientes que fizeram o uso do ocrelizumabe comparado ao placebo (10,9 vs 5,5%, respectivamente). Um achado relevante foi a ocorrência de diferentes tipos de neoplasias: apenas dois casos no grupo placebo e 11 entre os pacientes tratados com ocrelizumabe durante o período do estudo (mais dois casos foram identificados no período de extensão no grupo tratado).

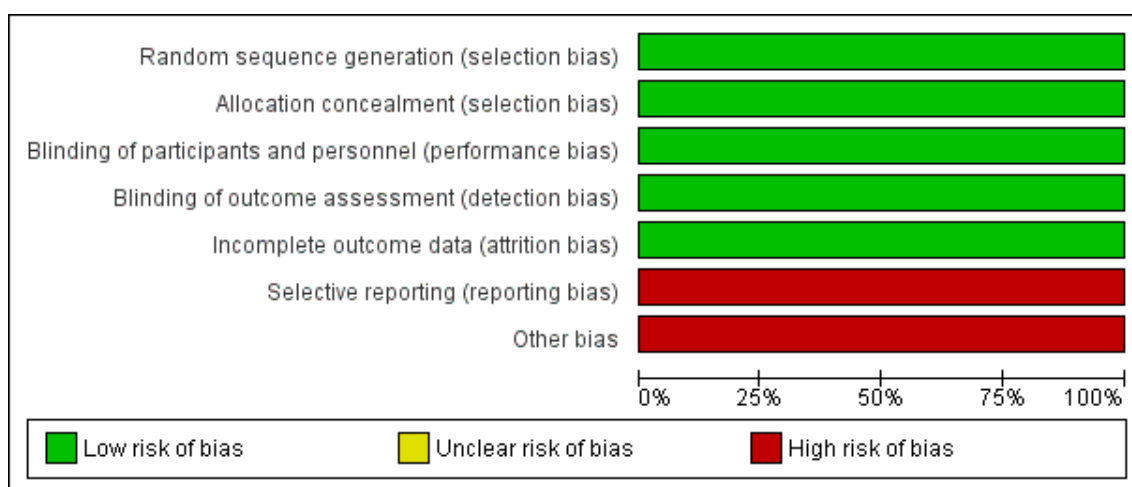
### **6.3.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A qualidade do estudo ORATORIO foi avaliada segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, visto que para um único ECR não é recomendado aplicar a ferramenta GRADE. Embora tenha apresentado baixo risco de viés com relação a geração da sequência randômica, alocação e cegamento, foi verificado alto risco de viés em dois itens. Foi considerado que o relato dos desfechos se deu de forma seletiva pelo fato de no protocolo do estudo terem sido definidos um total de 16 desfechos de eficácia, mas na publicação foram selecionados apenas seis deles, além de uma análise de sensibilidade conduzida (para os desfechos primário e o primeiro dos secundários) ter sido realizada (disponível no Apêndice da publicação) mas não ter sido citada no artigo. E o outro viés está relacionado ao conflito de interesses dos autores



com a indústria farmacêutica, que além desta ser fabricante do medicamento, ter financiado o estudo também realizou as análises e revisão dos resultados.

**Figura 07:** Avaliação do estudo ORATORIO segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane



#### 6.3.4 Conclusão das evidências

Considerando a quantidade limitada de estudos existentes, a avaliação do ECR ORATORIO foi conduzida detalhadamente, e considerando a alta demanda dado a inexistência de tratamento modificador de doença para a EM-PP. Para incluir os pacientes no estudo, foram atribuídos critérios de seleção que não contemplariam todos os pacientes com a doença, pois além da restrição da faixa etária, de estado de EDSS e de características de imagem cerebral, a condição imunológica também foi definida com a aplicação de exames prévios. Isso pode restringir os achados dos resultados para tal população.

Com relação aos desfechos de eficácia avaliados, pôde-se notar que nenhum deles é robusto como a sobrevida e qualidade de vida, por exemplo. Além disso, o tamanho dos efeitos observados apresentou relativa incerteza dado tanto o tamanho dos mesmos assim como variações (intervalos de confiança de 95% próximos à 1, linha da nulidade). E as análises de sensibilidade conduzidas para os desfechos primário (porcentagem de pacientes com



progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas) e secundário (porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas), embora tenham sido mencionadas na publicação que mantiveram os achados, ao se buscar tais resultados nos Apêndices do artigo, verificou-se na realidade perda da diferença existente entre os grupos tratado e placebo, o que denota a fragilidade do resultado encontrado. Foram muitos os desfechos exploratórios definidos no início do estudo. Eles podem ter sido propostos pela dificuldade na mensuração da evolução da EM-PP, mas deveriam ter sido descritos independente dos valores encontrados (no caso do T1, por exemplo, o material suplementar mostrou que ao final do período de 120 semanas não houve diferença entre os grupos), já que a não descrição atribui de certa forma um viés de reporte seletivo. O desfecho de qualidade de vida (instrumento SF-36) foi avaliado de forma parcial, visto que considerou apenas o componente físico. Embora tenha sido objetivo avaliar apenas esse componente (que inclusive não apresentou diferença entre os grupos), isto denota uma limitação, visto que o desfecho tão relevante justamente por envolver diversas dimensões como a qualidade de vida, não foi apresentado no estudo.

Com relação aos aspectos de segurança, embora os autores tenham alegado que a epidemiologia das neoplasias possa ser distinta em pacientes portadores de EM, esse foi um resultado que chamou atenção no grupo de pacientes tratados com ocrelizumabe. Mesmo aplicando no início do ECR o critério de exclusão para indivíduos com histórico de câncer, incluindo tumores sólidos e hematológicos malignos (exceto carcinomas de pele celular basal, escamoso in situ e câncer do colo do útero que tivesse sido previamente resolvido) (Roche 2010), a proporção de indivíduos que foram acometidos por algum tipo de câncer foi superior entre os tratados com o ocrelizumabe comparado ao placebo. Por isso, monitoramento desse tipo de evento adverso que é tipicamente tardio, merece atenção nos estudos futuros, assim como a ocorrência de infecções no trato respiratório superior.

Pelas evidências apresentadas, conclui-se que há limitações relevantes nos achados tanto de eficácia quanto de segurança do medicamento ocrelizumabe no tratamento da EM-PP.



## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. (Quadro 10).

**Quadro 10:** Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
<b>1. Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade baseada em modelo de Markov	Adequado. O demandante realizou um estudo de custo-utilidade, que pode ser considerado um estudo de custo-efetividade.
<b>2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Intervenção: Ocrelizumabe Comparador: tratamento paliativo (placebo).	Adequado. O PCDT de EM do MS não dispõe de tratamento para a EM-PP, assim como no Brasil não existe nenhum outro medicamento registrado pela Anvisa para tal indicação.
<b>3. População em estudo e subgrupos</b>	Pacientes adultos com a forma primariamente progressiva da EM de acordo com as características dos pacientes incluídos nos estudos ORATORIO.	Adequado. Está consistente com a proposta apresentada, pois trata-se do único estudo disponível na literatura.
<b>4. Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Anos de Vida Ajustada por Qualidade (QALY).	Adequado. Consistente com o caráter crônico e incapacitante da doença.
<b>5. Horizonte temporal</b>	30 anos, com idade inicial média de 44 anos dos pacientes. Ciclos anuais	Adequado. Condiz com a idade de início da doença e expectativa de vida da população.
<b>6. Taxa de desconto</b>	Taxa anual de 5% para custos e desfechos	Adequado. Consistente com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.



7. <b>Perspectiva da análise</b>	SUS	Adequado.
8. <b>Medidas da efetividade</b>	Progressão da incapacidade dos pacientes com EM-PP, utilizando a probabilidade de transição entre os estados de EDSS de 0 a 9.	Adequado.
9. <b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Dados coletados do formulário EQ-5D, dos estudos OPERA e ORATORIO e resultados do estudo de Santos e colaboradores (2016), adaptados para a realidade brasileira por meio de um modelo de efeitos mistos em nível dos respondedores.	Inadequado. Apesar de provavelmente ser a única informação disponível, não está disponível na literatura, e utiliza valores que agregam pacientes com EM-RR e EM-PP (não específicos).
10. <b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	<p>Custos médicos diretos relacionados ao tratamento com ocrelizumabe para EM-PP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Custo do tratamento com ocrelizumabe;</li> <li>● Custo de monitoramento dos pacientes tratados;</li> <li>● Custo de acompanhamento por estado de EDSS;</li> <li>● Custo de manejo de EA.</li> </ul> <p>Custos médicos diretos relacionados ao tratamento paliativo para EM-PP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Custo de acompanhamento por estado de EDSS;</li> <li>● Custo de manejo de EA.</li> </ul>	Parcialmente adequado. Não agregou os custos referentes ao uso de medicamentos antes da infusão com ocrelizumabe para evitar reação à infusão, assim como não foi inserido o custo do de exame para avaliar banda oligoclonal de IgG utilizado como critério de inclusão no ORATORIO.
11. <b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real (R\$). Quando necessário a conversão, foi feita de U\$S para R\$.	Inadequado. Não foi especificado a fonte e data da taxa de câmbio aplicada.
12. <b>Método de modelagem</b>	Markov	Adequado pela cronicidade da doença, mas com



		problemas referentes à extensa extração de dados que não deixou clara todas as suas fontes, além do uso de informações de grupos com outro subtipo de EM.
<b>13. Pressupostos do modelo</b>	O horizonte temporal assumido foi de 30 anos, com os pacientes iniciando aos 44 anos.	Adequado.
<b>14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Probabilística. Atribuição de um DP de $\pm 20\%$ em relação ao valor utilizado no cenário base. Os dados de custo foram parametrizados por distribuição gamma, os dados dicotômicos parametrizados por distribuição binomial, e os HR através da distribuição log-normal. A análise considerou 1.000 iterações.	Adequado.

O modelo econômico escolhido foi o de Markov, com objetivo de simular a evolução natural da doença. O único desfecho relacionado à EM-PP adotado foi a progressão da incapacidade dos pacientes, pelo fato desse subtipo de EM não envolver tipicamente a ocorrência de surtos. A redução desse desfecho foi o principal objetivo do estudo.

O demandante utilizou o escore EDSS como os estados para a progressão da EM-PP. O EDSS foi considerado apenas de 0 a 9, visto que o escore 10 é o equivalente à morte. No modelo proposto pelo demandante, os pacientes iniciam de acordo com a distribuição em EDSS da população do estudo ORATORIO, por ser o único ECR com comparação direta do ocrelizumabe em pacientes com EM-PP. Os ciclos do modelo são anuais e, durante o mesmo, o paciente pode permanecer no estado EDSS que se encontra, regredir ou progredir nele, deixar o tratamento (no caso de ocrelizumabe) ou vir a óbito. A probabilidade de transição entre os estados de EDSS (para os pacientes não tratados) foi definida de acordo com a história natural da doença; e o efeito do tratamento, aplicado ao dado basal, que permite a redução da velocidade de progressão da mesma. Pacientes que atingem um certo escore de EDSS e aqueles que apresentam intolerância ao tratamento passam para um estado de não tratamento e continuam

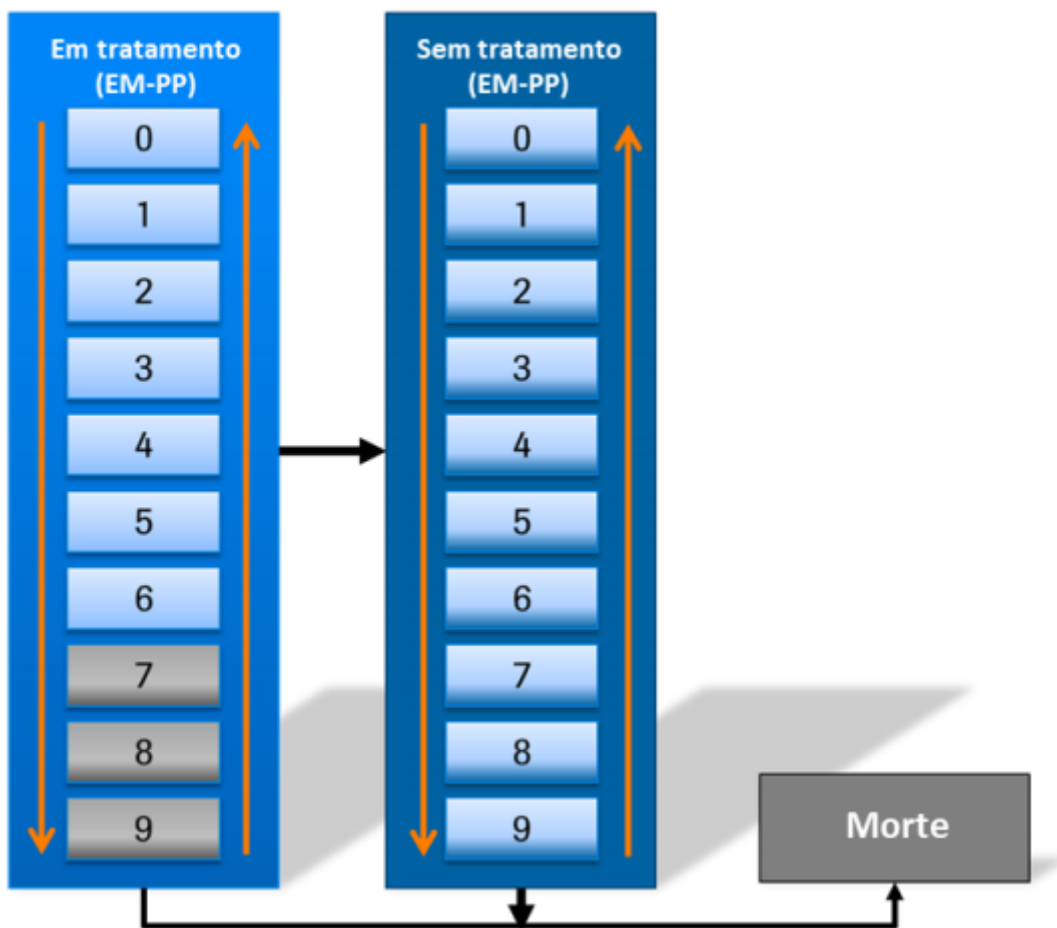




a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença. Assume-se que o tratamento não influencia diretamente a mortalidade dos pacientes, porém, seu efeito quanto a progressão da doença pode proporcionar um aumento na sobrevida, uma vez que a mortalidade é diretamente relacionada ao estado de EDSS. Todas as tabelas e figuras foram extraídas do relatório submetido pelo demandante.

Cada estado de EDSS recebeu custos e valores de utilidade próprios. A estrutura do modelo proposto pelo demandante está representada pela figura 08.

**Figura 08:** Estrutura do modelo de Markov proposto



Como no caso avaliado há ausência de dados sobre a efetividade publicados (os poucos países que já incorporaram para uso na EM-PP ainda não divulgaram resultados), foi



indispensável recorrer às informações do único ECR disponível para obter os resultados de eficácia. Justamente por isso, todos os valores obtidos devem ser objeto de análise de sensibilidade. Assim, foi selecionado pelo demandante os resultados do ORATORIA do desfecho de progressão da doença entre estados de EDSS, a chamada progressão confirmada da incapacidade (CDP), para 12 semanas (dado considerado mais conservador). Apesar da população incluída no estudo não ter apresentado surtos até a linha de base, foi permitido que pacientes com a manifestação de surtos após o início do tratamento permanecessem no estudo. Desta forma, o dado incluindo pacientes com surtos, envolveu a análise principal, que foi procedida por análise de sensibilidade excluindo pacientes com surto no acompanhamento.

### 7.1 Dados de eficácia

- Características da população

O demandante utilizou as características demográficas da população de acordo com o estudo ORATORIO (Figura 09).

**Figura 09:** Características demográficas da população

Parâmetros (em linha de base)	Valor
Idade (anos)	44
% Homens	51%
EDSS	
0-0,5	0%
1-1,5	0%
2-2,5	0%
3-3,5	27%
4-4,5	27%
5-5,5	16%
6-6,5	30%
7-7,5	0%
8-8,5	0%
9-9,5	0%



- História natural da doença

Todas as matrizes de transição foram estimadas a partir da MSBase (registro global, longitudinal e observacional de pacientes com EM) para probabilidades de transição entre os diferentes estados de EDSS incluídos no modelo (Butzkueven et al. 2006). É relevante considerar as limitações do uso da informação de história natural da doença, pois além de considerar a EM de modo geral (não especificando subtipo), existem na literatura referências para EM-PP que são mais recentes que a utilizada (Harding 2015; Signori 2017). As matrizes de transição entre estados de EDSS em EM-PP estão na figura 10.

**Figura 10:** Matriz de transição entre estados de EDSS – EM-PP

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	41%	29%	22%	6%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
1	8%	26%	42%	17%	5%	1%	0%	0%	0%	0%
2	1%	9%	44%	30%	13%	2%	0%	0%	0%	0%
3	0%	2%	13%	40%	33%	9%	3%	0%	0%	0%
4	0%	0%	2%	11%	52%	24%	10%	1%	0%	0%
5	0%	0%	0%	2%	17%	39%	38%	3%	0%	0%
6	0%	0%	0%	0%	1%	7%	80%	11%	1%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	78%	13%	0%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	86%	5%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	10%	90%

\* Linhas: estado de origem; Colunas: estado de destino.

Os dados para calcular o efeito do tratamento nos dados da história natural da doença apresentados acima foram retirados do estudo ORATORIO. Assim, os valores dos efeitos do tratamento, reportados na figura 11, foram multiplicados aos dados da história natural da doença para cada uma das transições presentes no modelo econômico proposto.



**Figura 11:** HR para redução da progressão da doença

<b>CDP</b>	<b>Análise principal (inclui pacientes com surtos no acompanhamento)</b>	<b>Análise de sensibilidade (exclui pacientes com surtos no acompanhamento)</b>
<b>12 semanas</b>	0,76 (0,59-0,98)	0,74 (0,56-0,98)
<b>24 semanas</b>	0,75 (0,58-0,98)	0,71 (0,53-0,95)

Valores em parênteses representam o intervalo de confiança à 95%.

CDP: Progressão confirmada da incapacidade.

- Descontinuação do tratamento

Como não existe tratamento definido em PCDT ou outras diretrizes, como forma de tornar o resultado mais conservador, definiu-se que o paciente só descontinuará o tratamento com a morte, o que representa o pior cenário em termos econômicos. A variação deste parâmetro foi avaliada em análise de sensibilidade. Além da descontinuação por progressão da doença, o modelo incorpora ainda a descontinuação por intolerância ao tratamento, falta de eficácia ou outros motivos que podem ter levado o paciente à interrupção da medicação. Este dado foi extraído do estudo ORATORIO e considerou uma probabilidade anual de 7,1%.

- Mortalidade

O demandante definiu a mortalidade de acordo com a idade do paciente, ajustada por idade e sexo, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2016. Além disso, foi utilizado um multiplicador à probabilidade de morte da população geral, de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente, baseado em dados do estudo de Pokorski (1997) (Figura 12). Esses multiplicadores, apesar de não bem explicitados no relatório, foram calculados a partir de um dado do estudo citado acima, que apresentava a taxa de mortalidade para os estados de incapacidade leve, moderada e grave. O demandante, então, considerou o EDSS 2 como o estado de incapacidade leve, o 5 como moderada e o 8 como grave. Contudo, além da limitação do EDSS aplicado não especificar para qual subtipo de EM foi elaborado, os outros estados da escala EDSS já foram estimados na literatura e são mais recentes (Lunde, 2017).



Desta forma, a redução da progressão indiretamente afeta a sobrevivência dos pacientes, uma vez que, assume-se, que não há relação direta entre o tratamento e a mortalidade.

**Figura 12:** Multiplicadores de mortalidade para EM-PP.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EM-PP	1,00	1,43	1,60	1,64	1,67	1,84	2,27	3,10	4,45	6,45

EM-PP: Esclerose múltipla primária progressiva.

- Eventos adversos

Foram incluídos no modelo todos os EA com incidência anual maior ou igual a 5%, limitado a um máximo de cinco eventos por braço de tratamento. No caso de haver mais de cinco EA elegíveis, aqueles de maior custo foram incluídos (Figura 13).

**Figura 13:** Eventos adversos e suas incidências anuais incluídos no modelo

Evento adverso	Ocrelizumabe	Tratamento paliativo
Reação a infusão	15,61%	9,35%
Nasofaringite	8,18%	10,04%
Infecção do trato urinário	7,09%	8,18%
Dor nas costas	-	5,31%

- Utilidades

Os dados de utilidade, por estado de EDSS, utilizados para o cálculo do desfecho QALY, foram adaptados para a realidade brasileira por meio de um modelo de efeitos mistos em nível dos respondedores (*Respondent-level mixed effects model*), utilizando dados coletados através do formulário EQ-5D, dos estudos OPERA e ORATORIO, e resultados do estudo de Santos e



colaboradores, 2016. Estes dados foram adaptados com o objetivo de tornar relevante os resultados de QALY dentro do contexto nacional (Figura 14).

**Figura 14:** Valores de utilidade por EDSS utilizados no modelo econômico

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Utility	0,86	0,82	0,74	0,66	0,59	0,54	0,49	0,46	-0,08	-0,23

Como limitações da medida de utilidade utilizada, verificou-se que a aplicação do EQ-5D não foi mencionada no ECR ORATORIO, assim como também não foi no OPERA (EM-RR). Considerando isto, a origem e veracidade dessa informação é questionável. Outra questão foi o fato do demandante ter aplicado os mesmos valores da medida de utilidade para os subtipos RR e PP da EM, que apresentam evolução dos sintomas de forma distinta. Na ausência de publicações com tal informação, acaba-se por assumir tal limitação do modelo desenvolvido.

### 7.2 Dados de custo

O demandante considerou no modelo como custos médicos diretos relacionados à EM-PP para o grupo tratado com ocrelizumabe, o custo de tratamento com este medicamento, o custo de monitoramento dos pacientes, o custo de acompanhamento por estado de EDSS e o custo de manejo de EA. E para o grupo de pacientes no tratamento paliativo considerou apenas os custos de acompanhamento por estado de EDSS e o manejo de EAs.

- Custo do tratamento com os medicamentos

O demandante propôs um preço para a incorporação de ocrelizumabe de R\$ 11.350,75 para a incorporação, sem incidir impostos. O atual Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), também sem impostos, é de R\$ 18.802,52 (BRASIL, 2018b), estando os valores apresentados no quadro 11.



**Quadro 11:** Custo do medicamento

Medicamento	Apresentação	Custo unitário
Ocrelizumabe	300 mg/10 mL – 1 frasco-ampola	R\$ 11.350,75

O custo de tratamento foi definido conforme a orientação de bula. A posologia recomendada define um total de quatro frascos-ampola ao ano, independente do ano de tratamento, isto é, não há diferença no volume total de frascos-ampola utilizados pelo paciente no primeiro ano de tratamento e nos anos subsequentes. Desta forma, o custo anual de tratamento com ocrelizumabe é de R\$ 45.403,00. Além disso, a bula do medicamento ressalta que o ocrelizumabe pode causar reações à infusão, recomendando a administração de uma pré-medicação (ex. metilprednisolona ou um corticosteroide equivalente, e um anti-histamínico) para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão (OCREVUS, 2018). O custo com esse pré-tratamento também poderia ter sido incluído aos custos do tratamento.

- Custo do monitoramento

O demandante considera que os pacientes em uso do ocrelizumabe precisarão realizar um teste para a determinação de infecção ativa por hepatite B no início do tratamento. Os custos do mesmo estão apresentados na figura 15.

**Figura 15:** Custo de monitoramento com ocrelizumabe

Descrição	HBsAG	Anti-HBs	Anti-HBs IgM	Anti-HBc total	HbeAg	Anti-HBe	Custo total
<b>Ano 1</b>	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 51,30
<b>Código SIGTAP</b>	02.02.03.097-0	02.02.03.063-6	02.02.03.089-0	02.02.03.078-4	02.02.03.098-9	02.02.03.064-4	-



Contudo, como limitação, verifica-se que o demandante não inseriu o custo do exame (sorológico ou de líquido cerebrospinal) para avaliar banda oligoclonal de IgG, considerado quesito para tratamento dos pacientes no estudo ORATORIO.

- Custo por estado de EDSS

Além do custo com o tratamento e monitoramento, o demandante incluiu na análise o custo adicional de acompanhamento relacionado ao estado de EDSS em que o paciente se encontra, independentemente de estar ou não em tratamento. Estes custos foram definidos de acordo com dados do estudo TRIBUNE Brasil, que avaliou custos globais de acompanhamento relacionados ao estado de EDSS do paciente. Estes custos foram segmentados de acordo com a incapacidade do paciente – leve, moderada e grave - e correspondem aos estados de 0-3,5; 4-6,5; e 7 ou mais. Os valores foram convertidos do estudo utilizando-se uma taxa de câmbio de dólares para Reais, equivalente a R\$ 3,41 (Figura 16).

**Figura 16:** Custo de acompanhamento relacionado ao EDSS

EDSS	Custo anual
0-3,5	R\$ 1.605,43
4-6,5	R\$ 3.209,39
7 ou mais	R\$ 12.557,90

- Custo de manejo de EA

Os custos de manejo de EA foram definidos através de *microcosting* (com informações coletadas do SIGTAP para exames e consultas médicas e do BPS para os medicamentos) e o padrão de uso de recursos foi definido através da opinião de especialistas (figura 17). O demandante disponibilizou um anexo com os custos e procedimentos que deveriam ser utilizados caso ocorressem os EA sintomas *flu-like*, infecção do trato urinário e dor nas costas.





Embora a reação à infusão tenha sido considerada, só foi agregado o custo de uma consulta com especialista, mas não foram aplicados custos com medicamentos para conter tal reação.

**Figura 17:** Custo por evento adverso

Evento	Custo por evento
Reação a infusão*	R\$ 10,00
Nasofaringite	R\$ 14,80
Infecção do trato urinário	R\$ 35,36
Dor nas costas	R\$ 25,49

\* Custo de uma consulta com especialista.

### 7.3 Resultados

O demandante apresentou o resultado dessa análise por meio da Razão de Custo Efetividade (RCEI), em um horizonte temporal de 30 anos (Figura 18).

**Figura 18:** Resultados do modelo de custo-efetividade

	Ocrelizumabe	Tratamento paliativo	Incremental
Custo total	R\$ 337.388	R\$ 79.913	R\$ 257.475
QALY	4,38	3,82	0,55
RCEI (R\$ / QALY)			R\$ 468.962

QALY: anos de vida ajustados por qualidade salvos; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Por não existir tratamento vigente disponível, o ocrelizumabe proporcionaria um cenário de maior custo e maior efetividade, gerando uma RCEI de aproximadamente 3,7 vezes maior, ou com acréscimo de R\$ 56.109,59 por QALY salvo.

### 7.4 Análise de sensibilidade

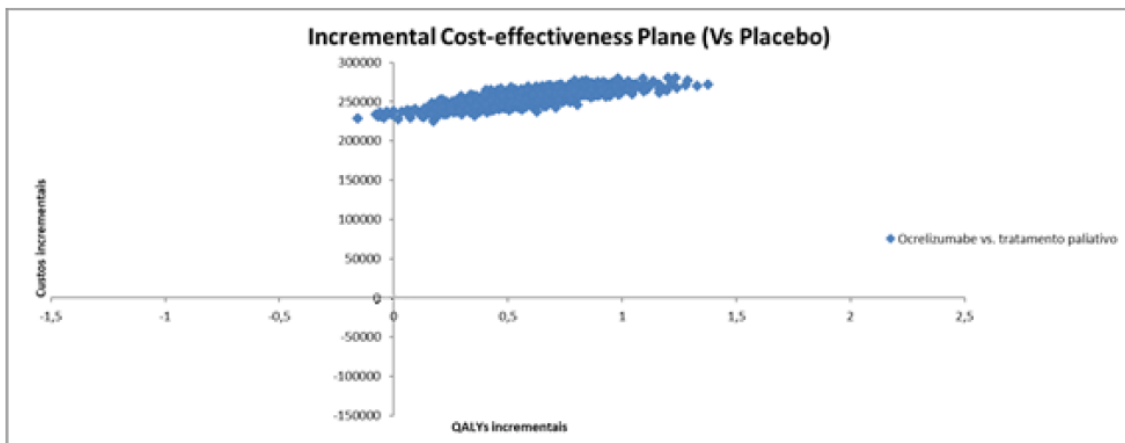
A análise de sensibilidade utilizada para quantificar as incertezas foi a probabilística, a qual considera a avaliação da variação de diversos parâmetros por vez. A parametrização se deu por meio da atribuição de um Desvio Padrão de  $\pm 20\%$  em relação ao valor utilizado no cenário



de base. Os dados de custo foram parametrizados por meio de uma distribuição gamma, os dados dicotômicos (representados por percentuais como, por exemplo, os *utilities*) foram parametrizados por meio da distribuição binomial e os HR pela distribuição log-normal. Todos esses parâmetros foram definidos pelas recomendações de (Briggs, Claxton, Sculpher 2006). A análise considerou 1.000 interações.

De acordo com o demandante, considerando as simulações, todos os resultados se apresentaram no quadrante de maior eficácia e maior custo (Figura 19). Dessa forma, embora o mesmo tenha concluído que há a confirmação da maior eficácia e maior custo do ocrelizumabe em comparação ao tratamento paliativo em todas as simulações realizadas, tal afirmação se encontra equivocada, pois é possível visualizar alguns resultados no quadrante de menor eficácia e maior custo.

**Figura 19:** Análise de sensibilidade probabilística utilizando o desfecho QALY





## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Uma vez que atualmente não existem tratamentos medicamentosos definidos para a EM-PP no SUS, não foi possível a determinação da população elegível via DATASUS. Desta forma, recorreu-se a uma estimativa epidemiológica para a determinação da mesma. O demandante adotou o cenário extremo (maior impacto possível ao sistema decorrente da incorporação do medicamento ao SUS) que considerou que 100% dos pacientes com a doença no país seriam elegíveis ao tratamento com ocrelizumabe.

A definição da população elegível assumiu a prevalência de EM conforme o PCDT de EM (BRASIL, 2018a) publicado em 2018, com um valor de aproximadamente 15 casos por 100 mil habitantes (10 a 15% dos casos de EM). Nos cenários extremos foram adotadas fontes alternativas (da Gama Pereira et al. 2015) e avaliados em análise de sensibilidade (1,36 e 27,2 por 100 mil habitantes), também foi extraído do PCDT de 2018 a proporção máxima de prevalência de EM-PP entre pacientes com EM (15%) que foi testada em análise de sensibilidade. O fluxo de paciente para definição da população elegível está definido no Quadro 12.

**Quadro 12:** Definição da população elegível (2019-2023) calculada pelo demandante para o cenário base.

	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira adulta	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796
Prevalência de EM por 100 mil habitantes	15	15	15	15	15
Pacientes com EM-PP entre aqueles com EM	10	10	10	10	10
População elegível	2.335	2.367	2.398	2.428	2.457

Adicionalmente, o demandante considerou dois cenários de *market-share*: o primeiro considerou a conversão total dos pacientes com EM-PP para o tratamento com ocrelizumabe, ou seja, 100% dos pacientes passariam a ser tratados com o medicamento a partir do primeiro ano após a incorporação (cenário base); e o segundo (cenário alternativo) que considerou a



adoção gradual do medicamento após a incorporação (19, 44, 58, 60 e 60% em cada um dos anos de 2019 a 2023).

Dessa forma, partindo das premissas apresentadas, o IO apresentado pelo demandante para o cenário base representaria em torno de 106 milhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$ 544.094.750,00 em cinco anos. Já para o cenário alternativo, o IO no primeiro ano após a incorporação do ocrelizumabe seria em torno de 20 milhões no primeiro ano, podendo atingir R\$ 263.629.682,00 em cinco anos (Quadro 13).

**Quadro 13:** Impacto orçamentário considerando o *Market share* do ocrelizumabe após sua incorporação ao SUS.

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
<b>Market share 100%</b>	R\$ 105.993.445	R\$ 35.857.807,31	R\$ 107.453.242	R\$ 108.866.817	R\$ 111.548.903	R\$ 544.094.750
<b>Market share gradual</b>	R\$ 20.138.755	R\$ 47.279.427	R\$ 63.142.754	R\$ 66.139.406	R\$ 66.929.342	R\$ 263.629.682

Sobre as análises de sensibilidade realizadas pelo demandante para o cenário base, de acordo com o dado epidemiológico utilizado, o IO pode variar de 49 até 986 milhões para o período de 5 anos, cujos resultados estão apresentados no Quadro 14 abaixo.

**Quadro 14:** Análise de sensibilidade da prevalência de EM-PP.

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
<b>Prevalência – 1,36/100 mil hab.</b>	R\$ 9.610.072	R\$ 9.742.427	R\$ 9.870.591	R\$ 9.994.399	R\$ 10.113.767	R\$ 49.331.257
<b>Prevalência – 27,2/100 mil hab.</b>	R\$ 192.201.447	R\$ 194.848.546	R\$ 197.411.829	R\$ 199.887.981	R\$ 202.275.343	R\$ 986.625.147
<b>Pacientes com EM-PP – 15%</b>	R\$ 158.990.167	R\$ 161.179.864	R\$ 163.300.226	R\$ 165.348.514	R\$ 167.323.354	R\$ 816.142.125

Embora o cenário base (com market share de 100%) possa ser considerado como uma superestimação da análise de IO realizada pelo demandante, o cenário alternativo apresenta



uma limitação. Por tratar-se de um medicamento cuja condição clínica a ser tratada não dispõe atualmente de outro tratamento, foi considerada subestimação a aplicação do market share de até 60% em 5 anos, que inclusive reduziu o impacto final em 5 anos pela metade em relação ao cenário base. Além disso, como informado anteriormente, não foi acrescentado o custo do uso de medicamentos para evitar reações à infusão nos pacientes tratados com ocrelizumabe, também subestimando o impacto encontrado.

## **9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS**

O CADTH, do Canadá, recomendou o reembolso do ocrelizumabe para pacientes adultos com EM-PP com atividade da doença, que estejam sob cuidados médicos de um especialista com experiência em EM e com redução no preço, sob algumas condições. Essas incluem: pacientes entre 18 e 55 anos de idade, com diagnóstico de EM-PP confirmado de acordo com o critério de McDonald de 2010, com escore de EDSS entre 3,0 e 6,5, uma pontuação de pelo menos 2,0 na escala de Sistemas Funcionais para o sistema piramidal para achados na extremidade inferior, e duração da doença menor que 15 anos para aqueles com um EDSS maior que 5,0 ou menor que 10 anos para aqueles com EDSS de 5,0 ou menos. Além disso define que o tratamento deve ser descontinuado em pacientes com um escore de EDSS igual ou superior a 7,0 (CADTH, 2018).

O NICE, do Reino Unido, não recomendou o ocrelizumabe para o tratamento precoce da EM-PP com doença ativa definida por características clínicas e de imagem. O relatório concluiu que, embora os resultados dos ensaios clínicos mostrem que o ocrelizumabe possa retardar o agravamento da incapacidade em pessoas com a doença, o tamanho e a duração deste efeito são incertos. Ademais, a agência considerou as estimativas de custo-efetividade do ocrelizumabe, em comparação com os melhores cuidados de suportes, muito superiores às que o NICE normalmente considera aceitáveis (NICE, 2018).

O Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) da Austrália não recomendou ocrelizumabe para o tratamento de pacientes com EM-PP alegando que o medicamento proporcionou benefício clínico modesto e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) elevada e incerta (PBAC, 2017).



No SMC, da Escócia, o ocrelizumabe ainda não foi avaliado para EM-PP, embora tenha sido aceito para de pacientes com EM-RR com a doença ativa em condições restritas (aqueles que não podem fazer uso do outro medicamento recomendado, o alentuzumabe) (SMC, 2018).

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento esclerose múltipla primária progressiva. Utilizaram-se os termos “Primary Progressive Multiple Sclerosis” e “Multiple Sclerosis”

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada.

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

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada uma tecnologia para o tratamento de esclerose múltipla primária progressiva (Quadro 15).

**Quadro 15:** Medicamentos potenciais para o tratamento de EM-PP

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para o tratamento de esclerose primária progressiva
Masitinib	Inibidor de tirosina cinase	Oral	Fase 3*	ANVISA, EMA e FDA Sem registro

\* O estudo está ativo, mas não está recrutando pacientes.

**Fontes:** Cortellis™ da Thomson Reuters; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov).

Atualizado em: 23/1/2019.

## 11. IMPLEMENTAÇÃO

Para ocorra a implementação do uso do ocrelizumabe para a EM-PP há necessidade de a administração do medicamento em questão ser realizada sob rigorosa supervisão de um



profissional de saúde experiente com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações severas como reações sérias à infusão.

## **12. CONSIDERAÇÕES GERAIS**

A EM é uma doença autoimune, crônica e debilitante que causa desmielinização, inflamação e gliose, afetando principalmente pessoas jovens, entre 30 e 50 anos. Por esse motivo, pode resultar em grandes consequências para os domínios físicos e cognitivos dos pacientes acometidos. A forma EM-PP (primariamente progressiva), embora menos frequente que as demais, não dispõe de tratamento modificador de curso da doença de uso em larga escala no mundo, mas se recomendam a adoção de medidas para melhorar a qualidade de vida. Atualmente no Brasil, o PCDT de EMR caracteriza a EM-PP como critério de exclusão e a EM-PP não possui tratamento medicamentoso definido no SUS.

O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, que atua na depleção de células B CD-20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. É um medicamento que necessita de acompanhamento ativo de profissionais de saúde durante e após a infusão, por apresentar diversos riscos relacionados à sua administração. Além disso, pode causar infecções, herpes e leucoencefalopatia multifocal progressiva. Tal medicamento surge como uma alternativa para os pacientes com EM-PP, apesar do histórico de estudos com outro anticorpo monoclonal que age no receptor CD-20 não ter tido sucesso (caso do rituximabe).

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do ocrelizumabe para tratamento da EM-PP é baseada em apenas um ensaio clínico randomizado de fase III com pequeno período de extensão, cujo comparador foi o placebo. O perfil de pacientes estudado apresentou características específicas, relacionados à atividade inflamatória da doença, gravidade e duração dos sintomas, idade no início do tratamento e acometimento do sistema nervoso central. Embora o ECR tenha apresentado baixo risco de viés para os critérios de randomização, alocação e cegamento, foi classificado com alto risco de viés para relato seletivo dos desfechos e outros vieses, além de ter utilizado alguns critérios que restringiram a seleção de pacientes.



Com relação ao registro do medicamento, no anexo da bula registrada pela Anvisa, há especificação da indicação terapêutica à pacientes com EM-PP, requerendo tratar-se de doença inicial com relação à duração e nível de incapacidade, e que apresente características de atividade inflamatória. Diante de sub-análise que demonstrou que faixas etárias inferiores ( $\leq$  45 anos) e com lesões T1 captantes de gadolínio no início do tratamento apresentam melhores resultados, tal indicação é justificada.

Sobre os resultados de eficácia dos desfechos clínicos encontrados, os mesmos foram majoritariamente relacionados com a capacidade física, além do volume e quantidade de lesões em regiões do sistema nervoso central. De maneira geral o grupo tratado com ocrelizumabe apresentou benefícios discretos em relação ao placebo, além de análises de sensibilidade terem reduzido e até a eliminado a diferença entre os grupos (ocrelizumabe e placebo). Assim como, em detrimento da natureza dos desfechos disponíveis, nenhum deles apresentou robustez como sobrevida e qualidade de vida, por exemplo.

O perfil de segurança do medicamento ocrelizumabe verificado foi incerto, embora tenha pequeno volume de informações e tempo de uso ainda reduzido, o grupo tratado já apresentou uma maior proporção de eventos graves no grupo tratado (como cânceres e óbitos) em comparação com o grupo placebo, além de maior ocorrência de infecções no trato respiratório superior e reações relacionadas à infusão.

O demandante apresentou uma avaliação de custo-efetividade, em um horizonte temporal de 30 anos, utilizando como desfecho de efetividade o QALY. A RCEI entre ocrelizumabe e a terapia de suporte foi de aproximadamente R\$ 56.109,59 por QALY salvo. De acordo com a análise de sensibilidade realizada, o ocrelizumabe proporcionou um cenário de maior custo e maior efetividade na maioria das simulações realizadas, embora para algumas delas o medicamento teve maior custo e menor efetividade do que o tratamento paliativo.

Quanto ao IO, o demandante apresentou dois cenários. O cenário base representaria cerca de R\$ 106 milhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$ 544.094.750,00 em cinco anos. Enquanto no cenário alternativo, o impacto orçamentário no primeiro ano após a incorporação de ocrelizumabe seria em torno de R\$ 20 milhões, podendo atingir R\$ 263.629.682,00 em cinco anos. Vale destacar que ambos cenários não representam a provável realidade caso o ocrelizumabe seja incorporado. O cenário base (com market share de 100%) pode representar uma superestimação da análise de IO realizada pelo demandante, já o cenário alternativo, pode





estar subestimado em virtude da aplicação do market share de até 60%, que comparativamente gerou redução do impacto final em 5 anos pela metade.

Das agências internacionais para avaliação de tecnologia consultadas, apenas o CADTH (Canadá) recomendou o reembolso do medicamento, resguardadas condições específicas que incluía a redução de preço. Quanto às agências inglesa (NICE) e australiana (PBAC) consideraram os resultados apresentados frágeis em relação ao custo do medicamento, e recomendaram a não incorporação para a indicação de EM-PP.

### **13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 74ª reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, recomendou preliminarmente pela não incorporação no SUS do ocrelizumabe para tratamento de pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva. Considerou-se que os resultados de eficácia do medicamento ocrelizumabe, embora sugerirem benefício em retardar o agravamento da incapacidade física em pacientes com EM-PP com determinadas características, sua magnitude de efeito foi restrita, além do incerto perfil de segurança. Somado à tais questões, os resultados clínicos parecem ainda mais modestos em razão do elevado custo-efetividade incremental, e impacto orçamentário que envolveria para a condição de pacientes com EM-PP.



## REFERÊNCIAS

- American Academy of Neurology. n.d. "Website." American Academy of Neurology. Accessed January 9, 2019. <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/900>.
- Antel, Jack, Samson Antel, Zografos Caramanos, Douglas L. Arnold, and Tanja Kuhlmann. 2012. "Primary Progressive Multiple Sclerosis: Part of the MS Disease Spectrum or Separate Disease Entity?" *Acta Neuropathologica* 123 (5): 627–38.
- Briggs, Andrew H., Karl Claxton, and Mark J. Sculpher. 2006. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, USA.
- Butzkueven, H., J. Chapman, E. Cristiano, F. Grand'Maison, M. Hoffmann, G. Izquierdo, D. Jolley, et al. 2006. "MSBase: An International, Online Registry and Platform for Collaborative Outcomes Research in Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis* 12 (6): 769–74.
- Canadian Drug Expert Committee Recommendation - CADTH. COMMON DRUG REVIEW (FINAL). Ocrelizumab (Ocrevus – Hoffmann-La Roche Limited). April 30, 2018. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542\\_cdr\\_complete\\_Ocrevus\\_PPMS\\_Apr\\_30\\_18\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542_cdr_complete_Ocrevus_PPMS_Apr_30_18_e.pdf)>.
- Clynes, Raphael A., Terri L. Towers, Leonard G. Presta, and Jeffrey V. Ravetch. 2000. "Inhibitory Fc Receptors Modulate in Vivo Cytotoxicity against Tumortargets." *Nature Medicine* 6 (4): 443–46.
- Dilokthornsakul, Piyameth, Robert J. Valuck, Kavita V. Nair, John R. Corboy, Richard R. Allen, and Jonathan D. Campbell. 2016. "Multiple Sclerosis Prevalence in the United States Commercially Insured Population." *Neurology* 86 (11): 1014–21.
- Diniz, Isabela Maia. Esclerose Múltipla: gastos em medicamentos do componente especializado, serviços ambulatoriais e hospitalares em uma coorte de dezesseis anos. 2017. 80 f. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Fox, Edward J., Clyde Markowitz, Angela Applebee, Xavier Montalban, Jerry S. Wolinsky, Shibeshih Belachew, Damian Fiore, Jinglan Pei, Bruno Musch, and Gavin Giovannoni. 2018. "Ocrelizumab Reduces Progression of Upper Extremity Impairment in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: Findings from the Phase III Randomized ORATORIO Trial." *Multiple Sclerosis* 24 (14): 1862–70.
- Gama Pereira, Ana Beatriz Calmon Nogueira da, Maria Clinete Sampaio Lacativa, Fernanda Ferreira Chaves da Costa Pereira, and Regina Maria Papais Alvarenga. 2015. "Prevalence of Multiple Sclerosis in Brazil: A Systematic Review." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 4 (6): 572–79.



Giovannoni, Gavin, Helmut Butzkueven, Suhayl Dhib-Jalbut, Jeremy Hobart, Gisela Kobelt, George Pepper, Maria Pia Sormani, Christoph Thalheim, Anthony Traboulsee, and Timothy Vollmer. 2016. "Brain Health: Time Matters in Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 9: S5–48.

HARDING, K. E. et al. Modelling the natural history of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 86, p. 13–19, 2015.

Hauser SL, Goodin DS. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. In: Longo DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18. ed. New York: McGraw-Hill, 2012. 3610p

Hawker, Kathleen, Paul O'Connor, Mark S. Freedman, Peter A. Calabresi, Jack Antel, Jack Simon, Stephen Hauser, et al. 2009. "Rituximab in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Trial." *Annals of Neurology* 66 (4): 460–71.

Holland, Nancy J., Diana M. Schneider, Robert Rapp, and Rosalind C. Kalb. 2011. "Meeting the Needs of People with Primary Progressive Multiple Sclerosis, Their Families, and the Health-Care Community." *International Journal of MS Care* 13 (2): 65–74.

Kurtzke, J. F. 1983. "Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS)." *Neurology* 33 (11): 1444–52.

Lorscheider, J., J. Kuhle, G. Izquierdo, A. Lugaresi, E. Havrdova, D. Horakova, R. Hupperts, et al. 2018. "Anti-Inflammatory Disease-Modifying Treatment and Disability Progression in Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cohort Study." *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, October. <https://doi.org/10.1111/ene.13824>.

Lublin, Fred D., Stephen C. Reingold, Jeffrey A. Cohen, Gary R. Cutter, Per Soelberg Sørensen, Alan J. Thompson, Jerry S. Wolinsky, et al. 2014. "Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions." *Neurology* 83 (3): 278–86.

LUNDE, H. B. et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 0, p. 1–5, 2017.

Marques, Vanessa Daccach, Giordani Rodrigues Dos Passos, Maria Fernanda Mendes, Dagoberto Callegaro, Marco Aurélio Lana-Peixoto, Elizabeth Regina Comini-Frota, Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos, et al. 2018. "Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 76 (8): 539–54.

Mease, Philip J. 2008. "B Cell-Targeted Therapy in Autoimmune Disease: Rationale, Mechanisms, and Clinical Application." *The Journal of Rheumatology* 35 (7): 1245–55.

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.



Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Portaria no 391, de 5 de maio de 2015. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla: Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2018a. 41 p.

Montalban, Xavier, Stephen L. Hauser, Ludwig Kappos, Douglas L. Arnold, Amit Bar-Or, Giancarlo Comi, Jérôme de Seze, et al. 2017. "Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis." *The New England Journal of Medicine* 376 (3): 209–20.

MSIF, Atlas of MS, 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. London: Multiple Sclerosis International Federation. <<http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Final appraisal document Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis. September 2018. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10153/documents/final-appraisal-determination-document>>.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline. Published: 8 October 2014. Acesso em 19 de dezembro de 2018. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-35109816059077>>.

Netter, F. H; Royden, J. (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. In: NETTER, H. et al. Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso - Cérebro - Parte I. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Cap. 10. p. 247-272.

Noseworthy, J. H. 1999. "Progress in Determining the Causes and Treatment of Multiple Sclerosis." *Nature* 399 (6738 Suppl): A40–47.

Noseworthy, John H et al. Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 343, n. 13, p. A40, 1999b.

Ochi, Hirofumi. 2016. "B-Cell-Targeted Therapy in Multiple Sclerosis." *Clinical & Experimental Neuroimmunology* 7 (3): 260–71.

OLIVEIRA, E. M. L.; SOUZA, N. A. Esclerose Múltipla. *Neurociências*, São Paulo, v.3, n. 6, p.114-118, 1998.

Pereira, Ramon, Leonardo Dias, Juliano Ávila, Núbia Santos, Eli Iola Gurgel, Mariangela Leal Cherchiglia, Francisco AcÚrcio, Afonso Reis, Wagner Meira, and Augusto Afonso Guerra. 2017. "Unified Health Database Creation: 125 Million Brazilian Cohort from Information Systems of Hospital, Outpatient, Births, Notifications and Mortalities." *International Journal of Population Data Science* 1 (1). <https://doi.org/10.23889/ijpds.v1i1.225>.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Public Summary Document – OCRELIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 10 mL, Ocrevus®, Roche Products



Pty Ltd. November 2017. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ocrelizumab-psd-november-2017.pdf>>.

Polman, Chris H., Stephen C. Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A. Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, et al. 2011. "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria." *Annals of Neurology* 69 (2): 292–302.

Polman, Chris H., Stephen C. Reingold, Gilles Edan, Massimo Filippi, Hans-Peter Hartung, Ludwig Kappos, Fred D. Lublin, et al. 2005. "Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the 'McDonald Criteria.'" *Annals of Neurology* 58 (6): 840–46.

Rice, Claire M., David Cottrell, Alastair Wilkins, and Neil J. Scolding. 2013. "Primary Progressive Multiple Sclerosis: Progress and Challenges." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84 (10): 1100–1106.

Roche, Hoffmann-La. 2010. "A Study of Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov." ClinicalTrials.gov. September 3, 2010. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194570>.

Rojas, Juan Ignacio, Marina Romano, Liliana Patrucco, and Edgardo Cristiano. 2018. "A Systematic Review about the Epidemiology of Primary Progressive Multiple Sclerosis in Latin America and the Caribbean." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 22 (May): 1–7.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). SMC2121 - ocrelizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Ocrevus®). 9 November 2018 . Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3966/ocrelizumab-ocrevus-rrms-resub-final-nov-2018-amended-051218-for-website.pdf>>.

SIGNORI, A. et al. Long-term disability trajectories in primary progressive MS patients: A latent class growth analysis. *MSJ*, v. 24, n. 5, p. 642–652, 2018.

Solimando, Antonio Giovanni, and Aldo Tomasicchio. 2016. "B-Cell Therapies in Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Short Clinical Review." *Biochemistry & Pharmacology: Open Access* 5 (5). <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000218>.

Sorensen, Per Soelberg, and Morten Blinkenberg. 2016. "The Potential Role for Ocrelizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis: Current Evidence and Future Prospects." *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 9 (1): 44–52.

Thompson, Alan J., Brenda L. Banwell, Frederik Barkhof, William M. Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, et al. 2018. "Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria." *Lancet Neurology* 17 (2): 162–73.

Vasconcelos, C. C. F., L. C. S. Thuler, B. C. Rodrigues, A. B. Calmon, and R. M. P. Alvarenga. 2016. "Multiple Sclerosis in Brazil: A Systematic Review." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 151 (December): 24–30.



Wingerchuk, D. M., C. F. Lucchinetti, and J. H. Noseworthy. 2001. "Multiple Sclerosis: Current Pathophysiological Concepts." *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 81 (3): 263–81.

Wolinsky, Jerry S., Xavier Montalban, Stephen L. Hauser, Gavin Giovannoni, Patrick Vermersch, Corrado Bernardoni, Gurpreet Deol-Bhullar, et al. 2018. "Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial." *Annals of Neurology* 84 (4): 527–36.