



Ocrevus[®]
(ocrelizumabe)

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

- Setembro 2018 -

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

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

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: A esclerose múltipla (EM) é uma desordem autoimune, neurodegenerativa e progressiva. A média da expectativa de vida dos pacientes é reduzida em 5 a 10 anos, fazendo com que os pacientes vivam muitos anos com incapacidades significativas. Acredita-se que os linfócitos B desempenham um papel importante no dano tecidual da EM. A resposta inflamatória resulta na desmielinização do sistema nervoso central e em danos em longo prazo irreversíveis devido à perda da plasticidade cerebral. Nesse contexto, a incorporação de ocrelizumabe (Ocrevus®) ao rol de terapias disponíveis no SUS configura a única alternativa terapêutica para pacientes com EM-PP, que atualmente não possuem tratamento medicamentoso específico disponível para essa forma.

População-alvo: Pacientes adultos com EM-PP.

Tecnologia: Ocrelizumabe (Ocrevus®).

Comparador: Placebo.

Local de utilização da tecnologia: clínica de infusão ou ambiente hospitalar.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até agosto de 2018 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS, CRD e Embase. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: No estudo ORATORIO, ocrelizumabe foi associado a uma diminuição do risco de progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas, do volume total de lesões hiperintensas em T2 em 120 semanas e das taxas de perda de volume cerebral entre 24 e 120 semanas de forma significativa, *versus* placebo. Ocrelizumabe também apresentou resultados favoráveis *versus* placebo nos desfechos de velocidade de deambulação medida pelo Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés em 120 semanas. O perfil de segurança do ocrelizumabe foi satisfatório *versus* placebo, sendo que atualizações recentes desse estudo reforçaram este achado.

Qualidade da evidência:

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

Síntese de informações econômicas: Síntese de informações econômicas: A análise de custo-efetividade indica uma RCEI de aproximadamente R\$ 468 mil por ano de vida ajustado por qualidade. Sendo assim, o medicamento apresentou maior custo e maior efetividade. Estes resultados foram

2

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

validados em análise de sensibilidade sem apresentar alterações significativas em relação ao cenário base. Já a análise de impacto orçamentário apresentou um impacto total acumulado, em 5 anos, que varia entre R\$ 264 milhões e R\$ 544 milhões, de acordo com o cenário de *market share* apresentado

Sense Company

S474 Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento da esclerose múltipla
61(047.3) primária progressiva / Sense Company. São Paulo: [s.n], 2018.

101 f.

Parecer Técnico Científico

1.Avaliação. 2. Esclerose Múltipla Primária Progressiva. 3.
Ocrevus. I. Sense Company. II. Título.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIações	8
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE QUADROS	12
1 CONTEXTO	13
1.1 Objetivo do parecer	13
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	13
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	16
2.1 Visão geral da doença	16
2.2 Epidemiologia	17
2.3 Etiologia e fatores de risco	18
2.4 Fisiopatologia	18
2.5 Diagnóstico	20
2.6 Tratamento	22
2.7 Qualidade de Vida	23
2.8 Impacto econômico	24
2.9 Necessidades médicas não atendidas	24
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	27
3.1 Indicação	27
3.2 Posologia e modo de administração	27
3.3 Mecanismo de ação	27
3.4 Preço do medicamento	28
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	29
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
5.1 Questão do Estudo	30
5.1.1 Intervenção	30
5.1.2 População	30
5.1.3 Comparação	31
5.2 Estratégia de busca	31
5.2.1 Fontes de dados	31

5.2.2	Vocabulário controlado.....	31
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	33
5.4	Critérios de qualidade	33
5.4.1	Avaliação crítica.....	33
5.4.2	Qualidade da evidência.....	34
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	36
5.5.1	Seleção dos artigos	36
5.5.2	Descrição dos estudos selecionados	37
5.5.3	Análise da qualidade da evidência.....	45
5.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	46
5.6	Outras evidências científicas.....	50
6	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS.....	60
7	ANÁLISE ECONÔMICA.....	61
7.1.	Objetivo	61
7.2.	População-alvo	61
7.3.	Horizonte da análise.....	61
7.4.	Perspectiva.....	61
7.5.	Comparadores	61
7.6.	Taxa de desconto	62
7.7.	Desfechos considerados.....	62
7.8.	Modelo econômico.....	62
7.9.	Dados de eficácia	64
7.9.1	Características da população	64
7.9.2	História natural da doença.....	65
7.9.3.	Descontinuação do tratamento	67
7.9.4.	Mortalidade	68
7.9.5.	Eventos adversos	68
7.9.6.	<i>Utilities</i>	69
7.10.	Dados de Custo	69
7.10.1	Custo de tratamento	70
7.10.2	Custo de monitoramento	70
7.10.3	Custo por estado de EDSS	71
7.10.4	Custo de manejo e EAs	71

7.11.	Resultados.....	72
7.12.	Análise de sensibilidade	73
8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	75
8.1.	População elegível.....	75
8.2.	<i>Market share</i>	76
8.3.	Dados de Custo	76
8.4.	Análise de impacto orçamentário.....	76
	Cenário base: conversão total dos pacientes para Ocrevus® (ocrelizumabe).....	76
	Cenário alternativo: conversão gradual dos pacientes para Ocrevus® (ocrelizumabe)...	77
8.5.	Análise de sensibilidade	78
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO OCREVUS®.....	91
	ANEXO 2. PREÇO CMED – OCREVUS®	92
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	93
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	94
	ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE.....	96
	ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	97
	ANEXO 7. MICROCOSTING	102

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

ABN	Academia Brasileira de Neurologia
ANCOVA	Análise de covariância
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde.
BHE	Barreira hematoencefálica
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination.</i>
EAs	Evento adversos
EASs	Eventos adversos sérios
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDSS	Escala Expandida de Estado de Incapacidade
EM	Esclerose múltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EM-PP	Esclerose múltipla primária progressiva
EMR	Esclerose múltipla recorrente
EM-RR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EM-SP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions Questionnaire</i>
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>
GLA	Acetato de glatirâmer
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IFN- β	Interferon beta
IgG	Imunoglobulina G
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MFIS	<i>Modified Fatigue Impact</i>

MSIF	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
NEP	Evidência de progressão da doença
NEPAD	Evidência de progressão da doença ou de doença ativa
OMS	Organização Mundial da Saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RM	Ressonância magnética
RR	<i>Risk ratio</i>
RRIs	Reações relacionadas à infusão
RRR	Redução do risco relativo
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde.
SF-36	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TMDs	Terapia modificadora da doença

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Intervenções para o tratamento de EM-PP.....	25
Tabela 2. Características do Ocrevus®. Adaptado da bula. (68).....	27
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.....	30
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.	32
Tabela 5. Estratégias de busca.	32
Tabela 6. Estudos incluídos para análise.	37
Tabela 7. Desfechos exploratórios clínicos e de RM pré-especificados. Montalban, 2017. (70)	41
Tabela 8. Eventos adversos (população de segurança). Montalban, 2017. (70)	42
Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.	45
Tabela 10. Estudo incluído para análise.....	46
Tabela 11. Características demográficas da população modelada. (70).....	64
Tabela 12. Matriz de transição entre estados de EDSS (Tratamento paliativo).	66
Tabela 13. HR para redução da progressão da doença. (70)	67
Tabela 14. Multiplicadores de mortalidade para EM-PP. (94,95).....	68
Tabela 15. Eventos adversos. (70).....	69
Tabela 16. Utilities.....	69
Tabela 17. Custo do medicamento.	70
Tabela 18. Custo de monitoramento.	71
Tabela 19. Custo por EDSS.	71
Tabela 20. Custo por evento adverso.	72
Tabela 21. Resultados de custo-efetividade.	73
Tabela 22. Definição da população elegível.....	75
Tabela 23. Cenário de adoção progressiva do medicamento.....	76
Tabela 24. Impacto orçamentário.....	77
Tabela 25. Impacto orçamentário.....	77
Tabela 26. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade.	78
Tabela 27. Análise de sensibilidade (em R\$) – valores incrementais.....	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cursos típicos das formas recorrentes e progressiva da EM.....	17
Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (72).....	35
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.....	36
Figura 4. Desfecho clínico primário (população por intenção de tratar). Montalban, 2017. (70)	39
Figura 5. Desfecho clínico secundário (população por intenção de tratar). Montalban, 2017. (70).....	40
Figura 6. Estrutura do modelo de Markov.	64
Figura 7. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: QALY.	74

JA

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (7) ...	20
Quadro 2. Critérios de McDonald de 2010 para o diagnóstico de esclerose múltipla com doença progressiva desde o início. Polman, 2011. (44)	21

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Ocrelizumabe (Ocrevus®) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Esclerose Múltipla Primária Progressiva:

Tratamento de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de ocrelizumabe (Ocrevus®) no tratamento de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EM-PP).

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A esclerose múltipla (EM) é uma desordem autoimune, neurodegenerativa e progressiva, cuja média da expectativa de vida dos pacientes é reduzida em 5 a 10 anos, fazendo com que muitos indivíduos vivam um longo período com incapacidades significativas. (1-4) Estima-se que 2,3 milhões de pessoas no mundo tenham a doença, sendo a prevalência média global de 33 a cada 100.000 habitantes (dados de 2013). (5) Destaca-se que a EM pode ser considerada uma doença rara¹, uma vez que no Brasil a taxa de prevalência da EM variou de 1,36 a 27,2 a cada 100.000 habitantes. (6,7)

O curso clínico da EM é definido como recorrente ou progressivo. Segundo a classificação atual, existem quatro formas de evolução clínica da EM: esclerose múltipla remitente-recorrente (EM-RR), EM-PP, EM-PP com surto e secundariamente progressiva (EM-SP), sendo a EM-PP inicialmente diagnosticada em 7% a 14% dos casos. (4,8,9) Na EM-PP os pacientes geralmente não apresentam surtos ou remissões e, em contraste com EM-RR, a prevalência de EM-PP é semelhante em homens e mulheres. (10)

A etiologia da EM é considerada autoimune. Atualmente, acredita-se que os linfócitos B desempenham um papel importante na mediação do dano tecidual observado na EM, sendo encontrados em lesões do SNC, no líquido cefalorraquidiano e no sangue periférico de

¹ Definida como aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 habitantes. (146)

12

indivíduos acometidos. Supõem-se que os linfócitos B atravessam a barreira hematoencefálica e iniciam a maturação mediada por antígeno e expansão clonal no SNC. (11) A resposta inflamatória resulta na desmielinização característica da doença e em danos em longo prazo irreversíveis devido à perda da plasticidade cerebral. A descoberta do efeito da depleção de linfócitos B em pacientes com EM permitiu uma mudança de paradigma acerca do conhecimento da fisiopatologia inflamatória da doença, permitindo o desenvolvimento de novas terapias seletivas voltadas ao tratamento destes pacientes. (11)

De modo geral, a EM apresenta impacto negativo substancial na qualidade de vida dos indivíduos acometidos significativamente maior do que o observado em pacientes com outras doenças crônicas, como doença cardíaca isquêmica crônica, diabetes *mellitus* não insulino dependente e colite ulcerativa. (12) Cerca de 55% dos pacientes apresentam impacto em suas atividades habituais como consequência da doença. (13) Além da incapacidade, fatores como saúde mental, vitalidade, comprometimento cognitivo e fadiga contribuem para o comprometimento da qualidade de vida destes pacientes.

Os pacientes com EM apresentam menores chances de estarem empregados (14,15), além de estarem mais propensos a solicitar licença médica (16) e terem uma maior probabilidade de aposentadoria. (13) O fato de não estar empregado também compromete negativamente a qualidade de vida de pacientes com EM. (2)

O impacto da doença estende-se aos cuidadores, normalmente familiares (cuidadores não remunerados), afetando a qualidade de vida destes cuidadores e proporcionando impacto no emprego e renda devido à demanda junto aos pacientes (2,17), principalmente para aqueles em estágio avançado da doença. (17)

O ponto chave no tratamento da EM é minimizar os surtos, lesões, atrofia cerebral, além da progressão da doença em todos os estágios, sendo especialmente importante no início da doença, quando a chance de reduzir o número de novas lesões e a quantidade de inflamação cerebral é maior. (2) Atualmente, no Brasil e conseqüentemente no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), não estão disponíveis tratamentos ou diretrizes clínicas referentes ao manejo da EM-PP. Segundo a recomendação da Associação Brasileira de Neurologia (ABN), deve ser realizado o tratamento paliativo dos sintomas da doença associado à reabilitação e suporte psicossocial dos pacientes acometidos. (18)

Nesse contexto, a incorporação de ocrelizumabe (Ocrevus®) ao rol de terapias disponíveis no SUS configura a única alternativa terapêutica para pacientes com EM-PP, que atualmente não possuem tratamento medicamentoso específico disponível para essa forma da doença.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

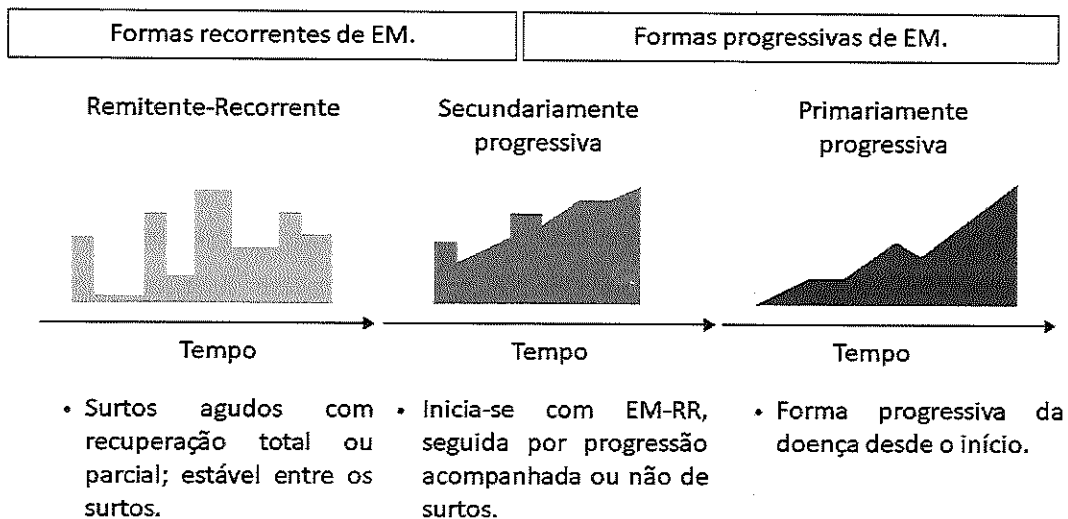
A EM é uma desordem autoimune, neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela desmielinização multifocal do sistema nervoso central (SNC), principalmente da substância branca, em indivíduos geneticamente suscetíveis. (3,4) A sintomatologia varia segundo o local das lesões neurológicas e com a intensidade do processo inflamatório. (3) Sintomas típicos incluem dormência, dor, fraqueza, distúrbios visuais (visão embaçada ou perda), comprometimento da marcha, alterações na coordenação motora, desequilíbrio, fadiga e disfunção vesical e intestinal. (19–22)

As formas clínicas da EM são definidas por suas manifestações clínicas em formas recorrentes ou progressivas. Além disso, todas as formas são categorizadas como ativa (com sinais clínicos e/ou subclínicos) ou não ativa, com base na presença ou ausência de surtos clínicos e/ou atividade na ressonância magnética (RM). (8,23)

Segundo a classificação atual, existem quatro formas de evolução clínica da EM: EM-RR, EM-PP, EM-PP com surto e EM-SP (EM: esclerose múltipla; EM-RR: esclerose múltipla remitente-recorrente.

Figura 1). (4,8) A EM-RR é a forma mais comum, e estima-se que 85% dos pacientes são inicialmente diagnosticados com esta forma da doença. Estima-se ainda que 50% desses casos irão evoluir para a forma EM-SP. (9) Os demais pacientes (10-15%) são diagnosticados com as formas EM-PP e uma menor parte, com EM-PP com surto, respectivamente, que são os casos mais graves da doença. (9)

Na EM-PP os pacientes apresentam sintomas neurológicos gradualmente progressivos desde o início da doença. (24,25) Os sintomas mais comuns incluem questões relacionadas à mobilidade, fraqueza progressiva, espasticidade, dor, depressão, alterações cognitivas, constipação, disfunção de bexiga e intestinais, complicações respiratórias, osteoporose, fraturas e disfagia. Destaca-se que esses sintomas não são exclusivos das formas progressivas da EM, porém tendem a ser persistentes e de difícil manejo. (22)



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

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

Fonte: Própria.

2.2 Epidemiologia

A EM apresenta uma grande variação de prevalência e incidência no mundo. De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (MSIF) para a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 2,3 milhões de pessoas no mundo tenham a doença, sendo a prevalência média global de 33 a cada 100.000 habitantes. (5) Entre 1997 e 2017, na América Latina e no Caribe, a taxa de prevalência de EM-PP variou de 0,13 a 1,1 a cada 100.000 habitantes, correspondendo a cerca de 10% dos casos reportados de EM. (26)

No Brasil, a taxa de prevalência da EM variou de 1,36 a 27,2 a cada 100.000 habitantes. (6,9) Em uma revisão sistemática brasileira realizada por Vasconcelos *et al.*, 2016 (27), dentre os 1.922 pacientes analisados, 11% apresentavam a forma clínica EM-PP.

Sabe-se que a EM é uma doença que acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada um homem. (5,28) Quanto à faixa etária, a mais afetada refere-se aos jovens adultos, com idade média de 30 anos, em idade ativa.

(5,9) Entretanto, nos casos da EM-PP a incidência é semelhante em homens e mulheres, sendo que a idade média dos indivíduos acometidos se encontra entre 40 e 60 anos. (10)

2.3 Etiologia e fatores de risco

A etiologia da EM não é bem compreendida, entretanto estudos têm sugerido que uma resposta imune anormal a um patógeno, ou até mesmo o estresse, desencadeiam uma resposta autoimune em um indivíduo geneticamente suscetível. (29)

Os principais fatores de risco ambientais reportados para EM são a idade, residir em locais de baixa incidência de luz solar, deficiência de vitamina D, exposição à poluição atmosférica, tabagismo, estresse, condições de higiene, imunização, infecção por Epstein-Barr e demais infecções virais respiratórias (adenovírus) e gastrointestinais. (1,27,30) Entretanto, em revisão sistemática conduzida por McKay *et al.*, 2015 (31), a infecção pelo vírus Epstein-Barr não foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento de EM-PP. Adicionalmente, foi constatado pelo mesmo estudo, que existe uma lacuna na elucidação dos fatores de risco dessa forma da doença. (31)

A suscetibilidade ao desenvolvimento da EM envolve herança genética complexa, e apesar de muitos casos acontecerem dentro de famílias, a herança não segue padrões mendelianos, o que é justificado pelo fato de se tratar de uma doença que envolve diversos genes e a interação entre eles. Diversos loci envolvidos na EM foram identificados ao longo de décadas, e entre eles estão o HLA I e II, IL7RA, CIITA e SOCS1. (32)

2.4 Fisiopatologia

A EM é caracterizada pela destruição da mielina mediada por células imunes, determinando a desmielinização de neurônios e a morte de oligodendrócitos, célula glial que participa ativamente na produção de mielina e mielinização de axônios adjacentes. A doença autoimune é mediada por linfócitos T auto-reativos, que são responsáveis pelo processo de iniciação e amplificação da resposta imune. (3) De modo geral, evidências demonstraram diferenças neuropatológicas entre as formas recorrentes e progressivas da doença, sendo a

primeira mais caracterizada pelo processo inflamatório e a última, pela neurodegeneração. (33)

Na EM, a barreira hematoencefálica apresenta disfunção, o que permite a infiltração de linfócitos T CD4+, T CD8+, células B, linfócitos T, monócitos e plasmócitos no parênquima cerebral. (3) A morte não-apoptótica dos oligodendrócitos leva à dispersão de centenas de camadas de mielina devido à ausência de suporte metabólico, o que leva a uma atividade intensa de macrófagos e da micróglia. A liberação de espécies reativas de oxigênio por essas células, além de causar estresse oxidativo nos neurônios adjacentes, contribuem para a disfunção da barreira hematoencefálica. (34) Além disso, os neurônios desmielinizados ainda funcionais utilizam estratégias que aumentam drasticamente seu consumo de energia e, conseqüentemente, elevam a liberação de radicais livres. A conseqüência de todos esses processos é a neurodegeneração, que dependendo do local, poderá afetar uma ou mais funções, levando ao surgimento de sintomas clínicos. (3,34)

Na EM-PP, especificamente, observa-se maior atrofia da substância cinzenta do que em pacientes com EM-RR. Os danos permanentes observados nesses casos têm sido atribuídos às lesões na substância cinzenta, que consistem em degeneração axonal, perda da densidade das sinapses e redução da população de células gliais e neuronais. (35)

As células B também apresentam um papel importante na biologia da EM, sendo detectáveis no SNC dos pacientes e ausentes em indivíduos saudáveis. Na EM, as células B podem ativar células T pró-inflamatórias, secretar citocinas pró-inflamatórias, e seguindo a diferenciação em plasmócitos podem passar a produzir anticorpos contra a mielina. (36–41) Em estudos clínicos de fase II com indivíduos que apresentavam EM, o tratamento com anticorpos monoclonais que atuavam em linfócitos B CD20 positivos proporcionou uma redução acentuada na atividade da doença. Os efeitos benéficos ocorreram dentro de semanas de tratamento, indicando efeito direto nos linfócitos B. A descoberta do efeito da depleção de linfócitos B em pacientes com EM permitiu uma mudança de paradigma acerca do conhecimento da fisiopatologia inflamatória da doença, permitindo o desenvolvimento de novas terapias seletivas voltadas ao tratamento destes pacientes. (11)

15

2.5 Diagnóstico

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

Quadro 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (7)

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

EM: esclerose múltipla; RM: ressonância magnética. *Uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo. Lesões medulares podem ser associadas às

20

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhoff. Uma lesão desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM.

A avaliação clínica é complementada pela análise de neuroimagem (RM) e devem ser realizados exames laboratoriais (anti-HIV, VDRL e dosagem sérica de B-12), com o objetivo de excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM. (7) Em alguns casos pode ser realizada a análise do líquido (para pesquisa de bandas oligoclonais como marcadores inflamatórios e/ou índice elevado de imunoglobulina G [IgG]) e do Potencial Evocado Visual (para avaliar lesões clínicas silenciosas das áreas visual, tronco cerebral e medula espinhal). (42,43)

Os critérios para o diagnóstico da EM-PP, especificamente, podem ser observados no Quadro 2. (44)

Quadro 2. Critérios de McDonald de 2010 para o diagnóstico de esclerose múltipla com doença progressiva desde o início. Polman, 2011. (44)

EM-PP pode ser diagnosticada em pacientes com:
1. Um ano de progressão da doença (determinado prospectivamente ou retrospectivamente)
2. Adicionados da presença de dois ou três dos seguintes critérios ^a :
A. Evidência de lesão disseminada no espaço no cérebro baseado em pelo menos uma lesão em T2 ^b em pelo menos uma área característica para EM (periventricular, justacortical ou infratentorial).
B. Evidência de lesão disseminada no espaço na medula espinhal em pelo menos 2 lesões em T2 ^b neste local.
C. Presença de exame laboratorial do fluido cérebro-espinhal com resultado positivo (com foco em evidências isoeletricas de bandas oligoclonais e/ou índice elevado de IgG).

^aCaso o paciente apresente síndrome da medula espinhal ou do tronco cerebral, todas as lesões clínicas são descartadas dos critérios. ^bA amplificação das lesões por gadolínio não é necessário. EM-PP: esclerose múltipla primária progressiva; Ig: imunoglobulina.

Após o diagnóstico, para os casos confirmados para EM, deve ser realizada a determinação do estágio da doença, por meio da Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS). Esta

é a medida padrão ouro de incapacidades utilizada em ensaios clínicos, e a escala mais difundida para avaliação da progressão da EM. (7) Baseia-se na medição do grau de mobilidade e do tipo de auxílio ao qual o paciente é dependente. É essencial que os pacientes portadores de EM consigam retardar o máximo possível a progressão da incapacidade, representada em graus crescentes na escala EDSS, para manter a sua mobilidade e funcionalidade de forma independente, assim uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). (25)

Uma vez que a incapacidade na EM acumulam-se ao longo do tempo, o diagnóstico da doença deve ser o mais acurado e precoce possível, permitindo o início imediato do tratamento e, conseqüentemente, o retardo no acúmulo das incapacidades e das exacerbações da sintomatologia da EM. (45) Desta forma, a identificação da doença em seu estágio inicial, bem como o encaminhamento ágil e adequado dos pacientes recém diagnosticados contribui para um melhor resultado terapêutico e prognóstico favorável dos pacientes. (7) Nesse cenário, destaca-se a importância de ter uma alternativa terapêutica com esquema posológico único que permita o tratamento precoce, necessário para se obter o melhor prognóstico de pacientes independentemente do tipo de EM. (7)

2.6 Tratamento

O ponto chave no tratamento da EM é minimizar os surtos, lesões e a atrofia cerebral em todos os estágios da doença, sendo especialmente importante no início da doença, quando é possível reduzir o número de novas lesões e a quantidade de inflamação cerebral. (2) Muitas terapias modificadoras de doença (TMDs) têm sido aprovadas para tratar as formas recorrentes da EM, entretanto a forma primária progressiva permanece sem uma terapia capaz de retardar a progressão da doença e a conseqüente incapacidade. (18)

Até o momento, não estão disponíveis na literatura diretrizes brasileiras referentes ao tratamento da EM-PP. Na ausência de tratamentos disponíveis no Brasil, a recomendação da ABN é que o manejo da EM-PP seja similar à conduta da EM antes da primeira TMD se tornar disponível, ou seja, focada no tratamento paliativo dos sintomas, reabilitação e suporte psicossocial dos pacientes. (18)

2.7 Qualidade de Vida

De modo geral, a EM apresenta impacto negativo substancial na QVRS, com pacientes apresentando escores significativamente menores do que o de pacientes com outras doenças crônicas. (12) A média do valor de utilidade para EM foi de 0,56, enquanto doença cardíaca isquêmica crônica apresentou 0,64, refluxo gastroesofágico 0,67, doença de Crohn 0,69, diabetes *mellitus* não insulino dependente 0,76 e colite ulcerativa 0,79. (12) Além da incapacidade, outros fatores afetam a qualidade de vida dos pacientes com EM, como por exemplo, a saúde mental, vitalidade, comprometimento cognitivo e fadiga. (2)

Em pacientes com EM-PP, a progressão da incapacidade ocorre duas vezes mais rapidamente do que em pacientes com as formas recorrentes da doença, resultando em um maior impacto para os pacientes, seus respectivos cuidadores e para a sociedade em geral.

A EM geralmente é diagnosticada no início da fase adulta, no auge do desenvolvimento da carreira profissional. (46) Dados da literatura sugerem que até metade dos pacientes perdem o emprego dentro de cinco anos de diagnóstico (46), e que com cerca de 10 anos os pacientes encontram grandes dificuldades de se manterem empregados, sendo muitas vezes obrigados a se aposentar mais cedo que a população em geral. (17)

Comparado à população geral, a média da expectativa de vida em pacientes com EM é reduzida em 5 a 10 anos, o que indica que muitos pacientes vivem um longo período com uma significativa incapacidade, principalmente nos casos da doença primária progressiva. (1,2) Como resultado, aproximadamente um terço dos pacientes necessitam de cuidados, os quais são fornecidos na maioria das vezes informalmente por cuidadores não remunerados, como por exemplo, os familiares. (17) Estima-se que são gastas mais de quatro horas por dia em atividades de cuidado com o paciente ao longo de muitos anos. Dessa forma, os custos com a progressão da incapacidade na EM não são relacionados apenas aos pacientes, mas também aos seus familiares. (2)

A qualidade de vida dos cuidadores também costuma ser afetada, além do impacto no emprego e renda devido à demanda com os pacientes. (17) Dados da literatura indicam que cuidadores de pacientes com EM-PP reportaram um maior impacto na QVRS quando comparado aos cuidadores de pacientes com EM-RR e EM-SP. (47) Em um estudo norte americano, observou-se que 43,4% dos cuidadores perderam dias de trabalho durante o último ano devido às responsabilidades de cuidador. Adicionalmente, a qualidade de vida de

23

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

17

cuidadores do sexo feminino apresenta maior comprometimento do que a de cuidadores do sexo masculino, sendo reportados maiores níveis de estresse e maior uso de medicamentos voltados ao tratamento de estresse, ansiedade e transtornos de humor. Por outro lado, o impacto na qualidade de vida de cuidadores do sexo masculino é mais voltado ao comprometimento de aspectos físicos. (47)

2.8 Impacto econômico

Na EM, como a população afetada encontra-se em faixa etária economicamente ativa, o impacto social e econômico da incapacidade é considerável (48), sendo observado em maior magnitude em indivíduos que apresentam as formas progressivas da doença, como EM-PP. (49) Complementarmente, a EM está relacionada a diversos custos diretos e indiretos, além de custos intangíveis relacionados à natureza da doença. (48)

Dados da literatura indicam que os custos com a EM são principalmente devido à progressão de pacientes a estágios graves de incapacidade. Comparada com a incapacidade moderada, a incapacidade grave é associada com custos mais elevados de hospitalização, consultas, testes laboratoriais e outros medicamentos, ainda que o custo com tratamento imunomodulatório seja baixo. (13) Em 2006, o custo médio do sistema de saúde *Medicare* por paciente com EM foi de US\$ 23.630,00 para as formas progressivas, não incluindo medicações administradas pelos próprios pacientes. (50) Em 2009, o custo médio total de tratamento da EM-PP por paciente na Alemanha foi de € 37.293. (51)

2.9 Necessidades médicas não atendidas

Até o momento, nenhum dos tratamentos que estavam antes disponíveis para EM tinha apresentado impacto significativo na progressão clínica e/ou alcançou os desfechos primários dentro do contexto da EM-PP.

Conforme apresentado na Tabela 1, a análise dos principais estudos de outras intervenções para o tratamento de pacientes adultos com EM-PP indicou que nenhum destes agentes apresentou resultado satisfatório. Adicionalmente, evidências indicaram que os

medicamentos mitoxantrona (52) e IFN- β 1b (53) também não apresentaram eficácia no tratamento desta população de pacientes.

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

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

EM-PP: esclerose múltipla primária progressiva. IFN- β : betainterferona.

Tal fato também poderia acarretar na ausência de protocolos clínicos voltadas para o tratamento desse grupo de pacientes, resultando em divergências nas opções terapêuticas adotadas em cada país. Enquanto no Reino Unido e no Canadá o tratamento é paliativo, na Alemanha, Itália e Espanha os pacientes com EM-PP recebem TMDs, apesar da ineficácia comprovada em estudos clínicos.

Nesse contexto, a incorporação de ocrelizumabe ao rol de terapias disponíveis no SUS voltado ao tratamento de EM-PP configura uma nova alternativa terapêutica para este grupo de pacientes, que até o momento contam apenas com terapias paliativas.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Ocrevus® (ocrelizumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20. (66,67)

Tabela 2. Características do Ocrevus®. Adaptado da bula. (68)

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

3.1 Indicação

Ocrevus® (ocrelizumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla recorrente (EMR) e de pacientes com EM-PP. (68)

3.2 Posologia e modo de administração

Ocrevus® (ocrelizumabe) deve ser administrado na dosagem inicial de 300 mg (infusão intravenosa), seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg. As doses subsequentes deverão ser de 600 mg (infusão intravenosa única) a cada seis meses. (68)

3.3 Mecanismo de ação

O mecanismo preciso através do qual Ocrevus® (ocrelizumabe) exerce seu efeito terapêutico na EM ainda não está completamente elucidado. Contudo, sabe-se que este agente atua na

depleção de células B CD20+ periféricas, enquanto preserve a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. (69,70)

Acredita-se que a depleção de células B ocorra por três vias principais: citotoxicidade dependente de complemento, envolvendo macrófagos, células *natural killer* e células T citotóxicas, que levam a destruição de células B; citotoxicidade celular dependente de anticorpo, levando à lise de células B; e indução da apoptose de células B. (71)

3.4 Preço do medicamento

O preço fábrica (PF) 18% de ICMS aprovado para Ocrevus® 300 mg/10 mL é de **R\$ 29.511,08** (R\$ 21.027,08 sem impostos). O preço ora proposto para incorporação é de R\$ 11.350,75 (**sem impostos**). Portanto, este preço representa uma redução de cerca de 46% frente ao Preço Lista sem imposto atual do produto.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Atualmente no Brasil, não existe nenhum tratamento disponível específico para a EM-PP. O tratamento atualmente realizado é paliativo, associado à reabilitação e suporte psicossocial dos pacientes acometidos. (22)

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

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

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

População	Pacientes com EM-PP.
Intervenção	Ocrelizumabe (Ocrevus®).
Comparador	Sem restrição de comparadores.
Desfecho	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.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

RM: ressonância magnética.

Pergunta: Ocrelizumabe (ocrelizumabe®) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com EM-PP?

5.1.1 Intervenção

Ocrelizumabe (Ocrevus®).

5.1.2 População

Pacientes adultos com EM-PP.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparadores.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais que avaliaram ocrelizumabe (Ocrevus®) no tratamento de pacientes com EM-PP. As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase (Anexo 3).

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

5.2.2 Vocabulário controlado

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

As estratégias de buscas encontram-se descritas na

Tabela 5.

Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da patologia	Linha da intervenção
BIBLIOTECA COCHRANE	(Multiple Sclerosis, Chronic Progressive)	(ocrelizumab)
PUBMED	("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR "Chronic Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing" OR "Multiple Sclerosis, Remittent Progressive" OR "Remittent Progressive Multiple Sclerosis" OR "Progressive Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Secondary Progressive" OR "Secondary Progressive Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Primary Progressive" OR "Primary Progressive Multiple Sclerosis")	("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769")
LILACS	("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" OR "Esclerosis Múltiple Crónica Progressiva" OR "Esclerose Múltipla Crônica Progressiva")	("ocrelizumab")
CRD	-	(ocrelizumab)
Embase	'multiple sclerosis/exp	'ocrelizumab'/exp

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

Tabela 5. Estratégias de busca.

<p>PUBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES <p>("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")</p> <p>Resultado: 61 títulos</p>
<p>LILACS</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES <p>("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" OR "Esclerosis Múltiple Crónica Progressiva" OR "Esclerose Múltipla Crônica Progressiva") AND ("ocrelizumab")</p> <p>Resultado: 0 títulos</p>
<p>CRD</p>

- **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

(ocrelizumab)

Resultados: 3 títulos

COCHRANE

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

(Multiple Sclerosis, Chronic Progressive) AND (ocrelizumab)

Resultados: 4 títulos

EMBASE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 387 títulos

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

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam as seguintes características:

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

5.4 Critérios de qualidade

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

5.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (72) as publicações incluídas na revisão foram analisadas

33

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

22

conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (72), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

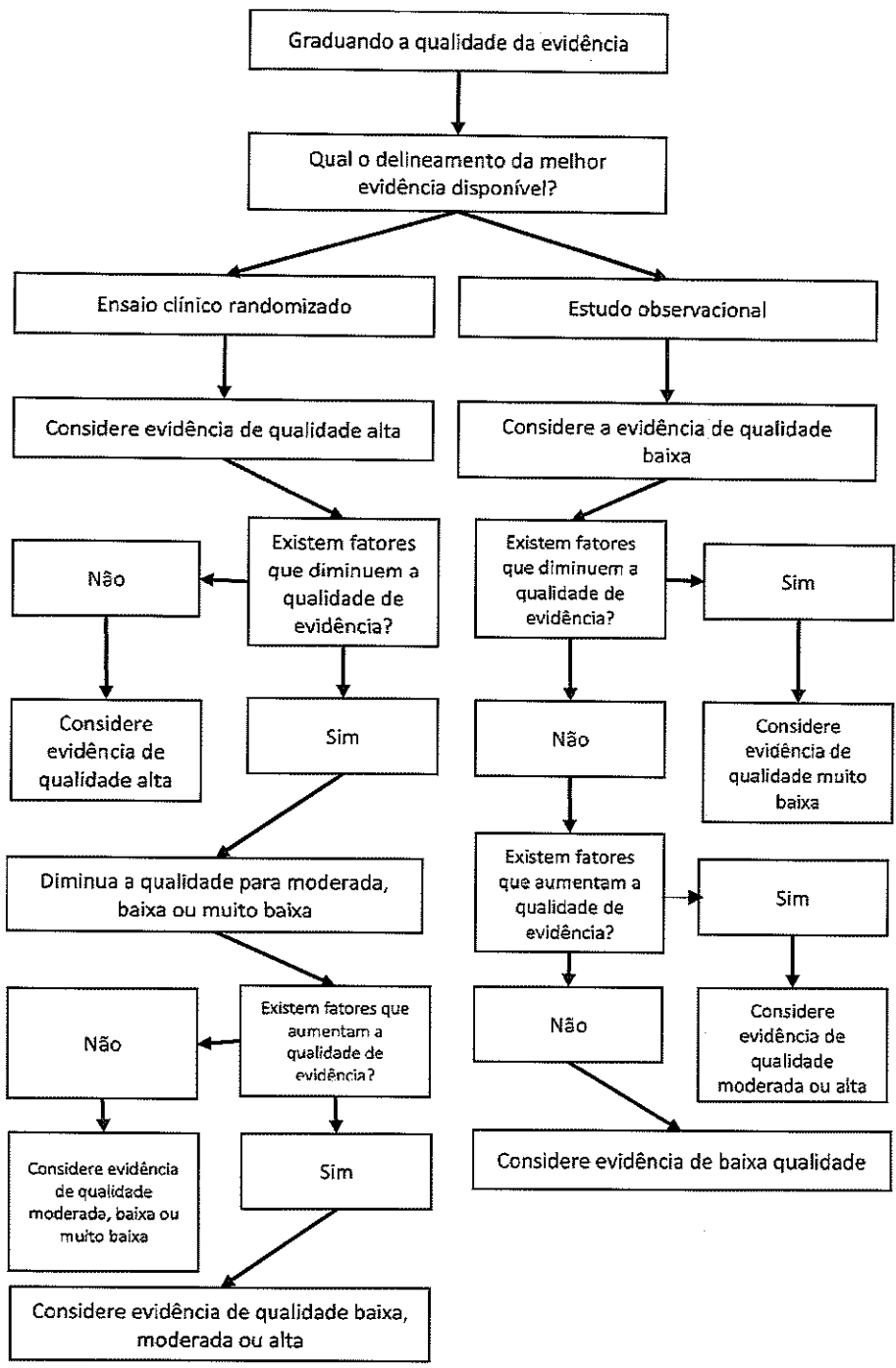


Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (72)

23

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 455 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 59 estudos para leitura na íntegra. Desses, 1 estudo foi selecionado e incluído nesta revisão (Figura 3; Tabela 6).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo do estudo está apresentado na Tabela 10 com sua respectiva classificação para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 5).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.

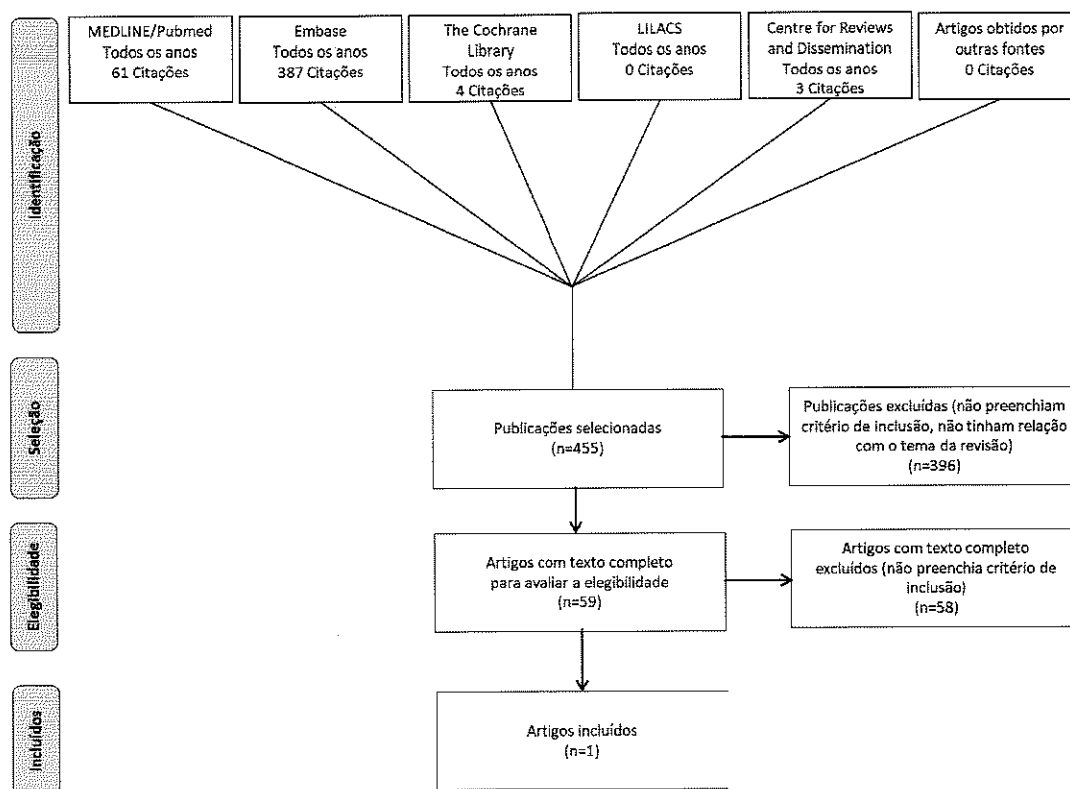


Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.

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

Tabela 6. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Montalban <i>et al.</i>	<i>New England Journal</i>	2017	(70)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Montalban 2017

Montalban *et al.*, 2017 (70), conduziram um estudo de fase III, randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, denominado ORATORIO, a fim de avaliar a eficácia e segurança do ocrelizumabe em pacientes com EM-PP.

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

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

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

O desfecho primário do estudo incluiu a porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada² em 12 semanas em uma análise de tempo até o evento. Caso o desfecho primário alcançasse um nível de significância de $p < 0,05$, desfechos secundários foram testados na seguinte ordem hierárquica, desde que cada desfecho precedente alcançasse nível de significância $p < 0,05$: porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas em uma análise de tempo até o evento, variação no desempenho do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés (*timed 25-foot walk*) desde o *baseline* até a semana 120, variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM do *baseline* até a semana 120, variação no volume cerebral da semana 24 até a semana 120 e variação no escore do resumo do componente físico do *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)* do *baseline* até a semana 120 (variação de 0 a 100, com escores mais altos indicando melhor qualidade de vida relacionada à saúde física). Todos os desfechos de eficácia foram analisados na população por intenção de tratar (ITT), e o perfil de segurança do medicamento e eventos adversos (EAs) também foram avaliados.

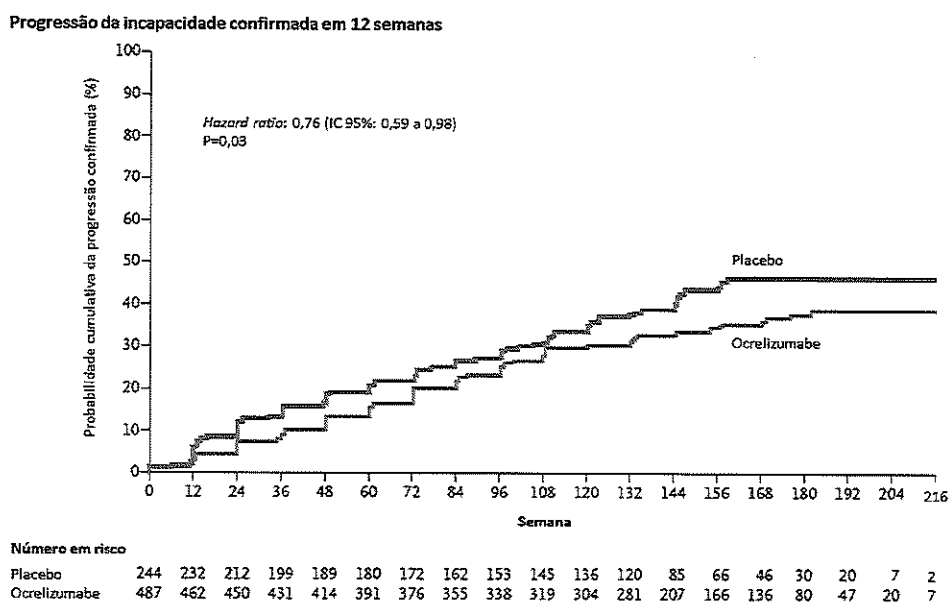
Adicionalmente foram avaliados 16 desfechos exploratórios, incluindo o tempo até o início da progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas, tempo até um aumento sustentado de pelo menos 20% no desempenho no Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés, tempo até um aumento sustentado de pelo menos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

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

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

² Definida como aumento de pelo menos 1 ponto no EDSS, em relação ao *baseline*, o qual foi sustentado em visitas subsequentes por pelo menos 12 semanas, se o escore no *baseline* foi de $\leq 5,5$; ou um aumento de pelo menos 0,5 pontos, o qual foi sustentado em visitas subsequentes por pelo menos 12 semanas, se o escore no *baseline* foi de $> 5,5$.

A porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 12 (desfecho primário) foi de 32,9% no grupo ocrelizumabe *versus* 39,3% do grupo placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,76; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,59 a 0,98; redução do risco relativo [RRR]: 24%; $p=0,03$; Figura 4).



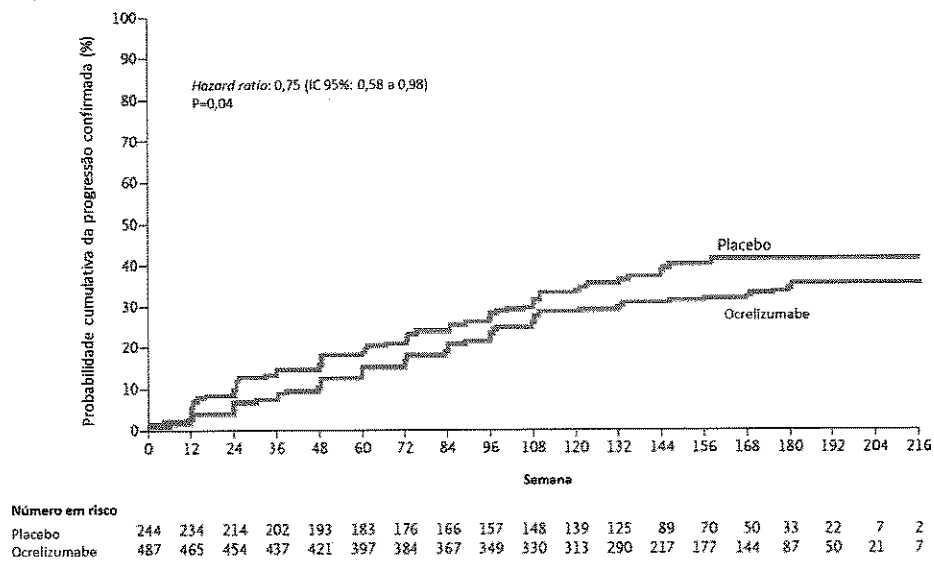
Os valores de p foram calculados com o teste *log-rank*. IC: intervalo de confiança.

Figura 4. Desfecho clínico primário (população por intenção de tratar). Montalban, 2017. (70)

A porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 24 foi de 29,6% no grupo ocrelizumabe e 35,7% no grupo placebo (HR: 0,75; IC 95%: 0,58 a 0,98; RRR: 25%; $p=0,04$; Figura 5).

25

Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas



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

Figura 5. Desfecho clínico secundário (população por intenção de tratar). Montalban, 2017. (70)

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

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

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

aumentadas] do *baseline* até a semana 120 (0,31 *versus* 3,88, respectivamente; $p < 0,001$) (Tabela 7).

Tabela 7. Desfechos exploratórios clínicos e de RM pré-especificados. Montalban, 2017. (70)

Desfechos	Placebo (N=244)		Ocrelizumabe (N=488)	
	Confirmada na sem 12	Confirmada na sem 24	Confirmada na sem 12	Confirmada na sem 24
Desfechos clínicos exploratórios				
Progressão da incapacidade (composto) *				
Pacientes com evento - n (%)	171 (70,1)	155 (63,5)	287 (58,8)	251 (51,4)
HR <i>versus</i> placebo (IC 95%)			0,74 (0,61 a 0,89)	0,71 (0,58 a 0,87)
Valor de p			0,001	<0,001
Progressão no T25FW em pelo menos 20%				
Pacientes com evento - n (%)	145 (59,4)	127 (52,0)	238 (48,8)	202 (41,4)
HR <i>versus</i> placebo (IC 95%)			0,75 (0,61 a 0,92)	0,73 (0,59 a 0,91)
Valor de p			0,005	0,006
Progressão no 9HPT em pelo menos 20%				
Pacientes com evento - n (%)	66 (27,0)	57 (23,4)	83 (17,0)	69 (14,1)
HR <i>versus</i> placebo (IC 95%)			0,56 (0,41 a 0,78)	0,55 (0,38 a 0,77)
Valor de p			<0,001	<0,001
Desfecho exploratório de RM- Lesões em T2 (novas/ aumentadas)[†]				
Pacientes avaliáveis - n	234		465	
Média do nº de lesões por RM (IC 95%)	3,880 (2,841 a 5,299)		0,313 (0,246 a 0,397)	
Variação percentual (IC 95%)			-91,9 (-88,9 a -94,2)	
Valor de p			<0,001	

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

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

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

Tabela 8. Eventos adversos (população de segurança). Montalban, 2017. (70)

Evento	Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)	Atualização 2016*	
			Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)
Qualquer EA - número de pacientes (%)	462 (95,1)	215 (90,0)	462 (95,1)	216 (90,4)
EA que levou a descontinuação do medicamento em estudo - número de pacientes (%)	20 (4,1)	8 (3,3)	20 (4,1)	8 (3,3)
Óbito - número de pacientes (%)	4 (0,8)	1 (0,4)	4 (0,8)	3 (1,3)
Reações relacionadas à infusão				
≥ 1 reação - número de pacientes (%)	194 (39,9)	61 (25,5)	195 (40,1)	61 (25,5)
Número total de reações	485	145	-	-
Grau da reação - número de pacientes (%)				
1: leve	129 (26,5)	38 (15,9)	-	-
2: moderado	59 (12,1)	19 (7,9)	-	-
3: grave	6 (1,2)	4 (1,7)	-	-
4: risco de vida	0	0	-	-

42

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Evento	Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)	Atualização 2016*	
			Ocrelizumabe (N=486)	Placebo (N=239)
5: óbito	0	0	-	-
Qualquer EAS - número de pacientes (%)	99 (20,4)	53 (22,2)	102 (21)	56 (23,4)
Infecções sérias - número de pacientes (%)	30 (6,2)	30 (6,2)	30 (6,2)	16 (6,7)
Neoplasias - número de pacientes (%)	11 (2,3)	2 (0,8)	-	-
Câncer de mama	4 (0,8)¶	0	-	-
Carcinoma de célula basal	3 (0,6)	1 (0,4)	-	-
Adenocarcinoma de colo do útero	0	1 (0,4)	-	-
Linfoma de grandes células anaplásico	1 (0,2)	0	-	-
Adenocarcinoma endometrial	1 (0,2)	0	-	-
Histiocitoma fibroso maligno	1 (0,2)	0	-	-
Carcinoma de pâncreas metastático	1 (0,2)	0	-	-

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

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

O EA mais frequentemente reportado para ocrelizumabe foi reação relacionada à infusão: 39,9% dos pacientes reportaram pelo menos um evento desse, comparado a 25,5% dos pacientes do grupo placebo. Dois pacientes (0,4%) descontinuaram o tratamento com

ocrelizumabe devido a reações relacionadas à infusão. Adicionalmente, infecções do trato respiratório superior foram mais frequentemente reportadas no grupo ocrelizumabe (10,9% *versus* 5,9%).

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

A porcentagem de pacientes que reportou qualquer tipo de infecção foi de 71,4% no grupo ocrelizumabe e de 69,9% no grupo placebo. A porcentagem de pacientes com infecções sérias foi similar entre os dois grupos de tratamento (6,2% no grupo ocrelizumabe *versus* 5,9% no grupo placebo). Os achados observados para neoplasias encontram-se descritos na Tabela 8.

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

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

5.5.3 Análise da qualidade da evidência

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

Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.

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

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

28

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

Tabela 10. Estudo incluído para análise.

Autor, data	Montalban, 2017 (70)
País onde estudo foi realizado	Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, República Tcheca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Israel, Itália, Lituânia, México, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Peru, Polónia, Portugal, Romênia, Rússia, Espanha, Suíça, Ucrânia, Reino Unido e Estados Unidos.
Desenho	ORATORIO: estudo de fase III, randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego e controlado por placebo.
População	Pacientes entre 18 e 55 anos de idade, diagnosticados com EM-PP.
Intervenção e comparadores	600 mg de ocrelizumabe por infusão intravenosa (administrado como duas infusões de 300 mg com 14 dias de intervalo) ou placebo a cada 24 semanas.
Desfechos	Desfecho primário: porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas. Desfechos secundários: porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, variação no desempenho do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés desde o <i>baseline</i> até a semana 120, variação no volume total de lesões ponderadas em T2 na RM do <i>baseline</i> até a semana 120, variação no volume cerebral da semana 24 até a semana 120, variação no escore do resumo do componente físico do SF-36 do <i>baseline</i> até a semana 120 e perfil de segurança.
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• N=732 pacientes (488 no grupo ocrelizumabe e 244 no grupo placebo).• 82% dos pacientes no grupo ocrelizumabe e 71% no grupo placebo completaram as 120 semanas do estudo.• Pacientes que receberam previamente terapia modificadora da doença:<ul style="list-style-type: none">- Grupo ocrelizumabe: 88,7%- Grupo placebo: 87,7%• Mediana de duração do estudo:<ul style="list-style-type: none">- Grupo ocrelizumabe: 2,9 anos

Autor, data

Montalban, 2017 (70)

- Grupo placebo: 2,8 anos

Eficácia:

- Porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 12:
 - Grupo ocrelizumabe: 32,9%
 - Grupo placebo: 39,3%HR: 0,76; IC 95%: 0,59 a 0,98; RRR: 24%; p=0,03
- Porcentagem de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 24:
 - Grupo ocrelizumabe: 29,6%
 - Grupo placebo: 35,7%HR: 0,75; IC 95%: 0,58 a 0,98; RRR: 25%; p=0,04
- Variação média do *baseline* até a semana 120 no desempenho do Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés:
 - Grupo ocrelizumabe: 38,9%
 - Grupo placebo: 55,1%Redução relativa com ocrelizumabe: 29,3%; IC 95%: -1,6 a 51,5; p=0,04
- Variação no escore do resumo do componente físico do SF-36 do *baseline* até a semana 120:
 - Grupo ocrelizumabe: -0,7
 - Grupo placebo: -1,1p=0,60
- Variação percentual média do volume total das lesões hiperintensas ponderadas em T2 do *baseline* até a semana 120:
 - Grupo ocrelizumabe: -3,4
 - Grupo placebo: 7,4p<0,001
- Variação percentual média do volume cerebral da semana 24 a semana 120:
 - Grupo ocrelizumabe: -0,90
 - Grupo placebo: -1,09p=0,02

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Autor, data

Montalban, 2017 (70)

- Média ajustada do número de lesões hiperintensas em T2 (novas ou aumentas):

- Grupo ocrelizumabe: 0,31
- Grupo placebo: 3,88

p<0,001

Segurança:

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

- Porcentagem de pacientes que apresentou pelo menos um EA:

- Grupo ocrelizumabe: 95,1%
- Grupo placebo: 90,0%

- EAS:

- Grupo ocrelizumabe: 20,4%
- Grupo placebo: 22,2%

- Taxas de EAs por 100 pacientes/ano:

- Grupo ocrelizumabe: 260,5 (IC 95%: 252,2 a 269,1)
- Grupo placebo: 267,0 (IC 95%: 254,7 a 279,8)

- EAs que levaram a descontinuação:

- Grupo ocrelizumabe: 4,1%
- Grupo placebo: 3,3%

- Óbitos reportados:

- Grupo ocrelizumabe: 0,8%
- Grupo placebo: 0,4%

Limitação

-

Nível de evidência/Grau

1B/A

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Roche.

Autor, data

Montalban, 2017 (70)

de

recomendação

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; EM-PP: esclerose múltipla progressiva primária; SF-36: *Study 36-Item Short-Form Health Survey*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança;

RRR: redução do risco relativo; RM: ressonância magnética; HR: *hazard ratio*.

30

5.6 Outras evidências científicas

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

ORATORIO

Butzkueven 2018

Butzkueven *et al.*, 2018 (73), avaliaram o efeito de ocrelizumabe no tempo até o confinamento em cadeira de rodas, incluindo o período de extensão controlado do estudo ORATORIO (ORATORIO + ECP).

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

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

Fox 2018

Fox *et al.*, 2018 (74), observaram que, comparado ao placebo, o uso de ocrelizumabe reduziu em 37% (HR: 0,627; p=0,001) e 39% (HR: 0,607; p=0,002) o tempo para progressão da incapacidade em 12 e 24 semanas, respectivamente, para um aumento em pelo 15% no Teste dos 9 Pinos nos Buracos para as duas mãos. Para um aumento de pelo menos 20% no Teste dos 9 Pinos nos Buracos, o tempo para progressão confirmada em 12 e 24 semanas foi reduzido em 44% (HR: 0,561; p<0,001) e 45% (HR: 0,545; p<0,001), respectivamente. Resultados satisfatórios para ocrelizumabe também foram observados na avaliação de um aumento em pelo menos 25% no Teste dos 9 Pinos nos Buracos, com redução em 48% (HR: 0,520; p<0,001) e 49% (HR: 0,507; p<0,001) para a progressão confirmada em 12 e 24 semanas, respectivamente. Por fim, ao final

das 120 semanas, o aumento no tempo do Teste dos 9 Pinos nos Buracos para ambas as mãos foi significativamente menor para ocrelizumabe *versus* placebo ($p < 0,001$).

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

Fox 2018

Uma análise adicional do efeito de ocrelizumabe no funcionamento das extremidades superiores em pacientes com EM-PP do estudo ORATORIO foi desenvolvida por Fox *et al.*, 2018 (74), utilizando limiares maiores para a progressão da incapacidade.

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

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

Montalban 2018

Montalban *et al.*, 2018 (75), avaliaram o efeito de ocrelizumabe, do *baseline* até a semana 120, na proporção de pacientes sem evidência de progressão (NEP) no estudo ORATORIO. Pacientes com NEP foram definidos como aqueles sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e sem progressão confirmada em 12 semanas $\geq 20\%$ no Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés e no Teste dos 9 Pinos nos Buracos. Para esta análise exploratória foram considerados 230 pacientes no braço placebo e 461 no braço ocrelizumabe.

Comparado ao placebo, ocrelizumabe aumentou significativamente a proporção de pacientes com NEP na semana 120 (risco relativo de ocrelizumabe *versus* placebo: 1,47 [IC 95%: 1,17 a 1,84]; p=0,0006). A proporção de pacientes tratados com ocrelizumabe e placebo com NEP até a semana 120 foi de 42,7% e 29,1%, respectivamente, a qual representa um aumento relativo de 47% no grupo ocrelizumabe.

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

Wolinsky 2017

Wolinsky *et al.*, 2017 (76), avaliaram os efeitos de ocrelizumabe *versus* placebo na progressão da incapacidade durante o período de extensão controlado do estudo ORATORIO (70).

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

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

De Seze 2017

Uma subanálise do estudo ORATORIO (70) foi conduzida por De Seze *et al.*, 2017 (77), a fim de avaliar os efeitos do ocrelizumabe no *Short Form-36* (SF-36) e na escala *Modified Fatigue Impact* (MFIS) em pacientes com EM-PP.

De acordo com os resultados, não houve diferença estatística no declínio do componente físico do SF-36 no grupo ocrelizumabe *versus* grupo placebo (média ajustada -0,688 *versus* -1,086 [p=0,56]). No entanto, ocrelizumabe melhorou significativamente o componente mental

de SF-36 quando comparado ao grupo placebo (média ajustada 1,577 *versus* -1,483 [p=0,0006]), para análise do *baseline* até a semana 120. Para o mesmo período, ocrelizumabe também melhorou significativamente o escore total de MFIS (média ajustada -0,462 com ocrelizumabe *versus* 2,994 com placebo [p=0,0091]) e apresentou um efeito superior nos escores da subescala de MFIS (média ajustada para função física: -0,842 com ocrelizumabe *versus* 0,798 com placebo [p=0,0149]; função cognitiva: 0,432 *versus* 1,880 [p=0,0380]; função psicossocial: -0,009 *versus* 0,378 [p=0,0411]).

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

Miller 2017

Miller *et al.*, 2017 (78), descreveram as variações na fadiga de pacientes com EM-PP participantes do estudo ORATORIO (70) com e sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, além do impacto de ocrelizumabe nestas medidas.

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

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

Giovannoni 2017

Giovannoni *et al.*, 2017 (79), realizaram uma análise exploratória do estudo ORATORIO (70), a fim de avaliar a eficácia do ocrelizumabe no risco do paciente se tornar cadeirante, definido por um escore de EDSS $\geq 7,0$.

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

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

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

Kappos 2017

Kappos *et al.*, 2017 (80), realizaram uma análise do estudo ORATORIO (70), a fim de avaliar o impacto do ocrelizumabe na redução da progressão da incapacidade confirmada grave em pacientes com EM-PP.

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

do *baseline* > 5,5); (3) aumento de ≥ 2 (caso escore do *baseline* $\leq 5,5$) ou aumento de $\geq 1,0$ (caso escore do *baseline* > 5,5).

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

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

Rammohan 2017

Rammohan *et al.*, 2017 (81), realizaram uma análise que incluiu os estudos OPERA I e II (69) em pacientes com EM-RR e o estudo ORATORIO (70) em pacientes com EM-PP, a fim de avaliar infecções e infecções sérias nessas populações de pacientes tratados com ocrelizumabe.

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

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

Wolinsky 2017 a e b

Wolinsky *et al.*, 2017 a (82) e 2017 b (83), conduziram uma análise *post-hoc* exploratória do estudo ORATORIO (70), com o objetivo de avaliar os efeitos do ocrelizumabe, do *baseline* até a semana 120, na proporção de pacientes sem evidência de progressão da doença ou de doença ativa (NEPAD) e sem evidência de progressão (NEP).

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

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

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

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

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

Montalban 2016; de Seze 2016

Montalban *et al.*, 2016 (84), avaliaram, a partir do estudo ORATORIO (70), o perfil e a ocorrência de sintomas associados às reações relacionadas à infusão (RRIs). Adicionalmente, De Seze *et al.*, 2016 (85), conduziram uma análise adicional das RRIs a partir do estudo ORATORIO (70), em pacientes com EM-PP, e dos estudos OPERA I e II (69), em pacientes com EM-RR.

Um total de 725 pacientes foram incluídos na análise de segurança do estudo ORATORIO: 239 no grupo placebo e 486 no grupo ocrelizumabe. Durante uma média de, aproximadamente, 3 anos de tratamento, a proporção de pacientes que apresentou pelo menos uma RRI foi de 25,5% (n=61) com placebo e de 39,9% (n=194) com ocrelizumabe, sendo a maioria de gravidade leve a moderada (93,4% [n=57] e 96,9% [n=188], respectivamente). Os sintomas mais comuns associados às RRI foram desordens de pele e de tecido subcutâneo (45,9% [n=89] no grupo ocrelizumabe e 13,1% [n=8] no grupo placebo). Não houve risco de vida ou óbito associados à RRI. A incidência de RRI no grupo ocrelizumabe foi maior na primeira infusão (27,4%) e foi diminuindo nas doses subsequentes (11,6% na dose 2). De modo geral as RRIs ocorreram, em sua maioria, durante a infusão no grupo ocrelizumabe (61,3% comparado a 37,7% no grupo placebo). Um paciente (0,2%) foi retirado do tratamento com ocrelizumabe devido à RRI, durante a primeira infusão.

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

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

Giovannoni 2016

Giovannoni *et al.*, 2016 (86), conduziram uma análise exploratória do estudo ORATORIO (70), a fim de avaliar o efeito do ocrelizumabe na progressão da incapacidade confirmada nas semanas 12 e 24 em pacientes com EM-PP.

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

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

Suh 2016

Suh *et al.*, 2016 (87), conduziram a análise com o objetivo de determinar a custo-efetividade de ocrelizumabe, utilizando dados de pacientes com EM-PP do estudo ORATORIO (70).

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

O modelo estimou que ocrelizumabe melhorou os QALYs em 8,97 *versus* ausência de tratamento, além de aumentar os custos em US\$ 1,35 milhões. Isso gera um RCEI para o

ocrelizumabe de US\$ 150.485/QALY no caso base. Para atender os limiares de disposição a pagar de US\$ 50.000/QALY e US\$ 100.000/QALY, o custo do medicamento deveria ser de aproximadamente US\$ 18.348 e US\$ 33.840 por ano, respectivamente. A análise de sensibilidade demonstrou que a variação dos custos do medicamento foi o principal fator que influenciou a RCEI.

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

6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Em 2018, Ocrevus® (ocrelizumabe) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob o registro de número 101000666, para o tratamento de pacientes com EMR e de pacientes com EM-PP. (68,88)

Em 2017, o *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de pacientes com EMR e EM-PP. (89)

Em 2018, a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de pacientes adultos com EMR que apresentam surtos seguidos de períodos com sintomas mais brandos ou com ausência de sintomas; e de pacientes com EM-PP. (90)

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de regulação e de ATS, foram encontrados relatórios que recomendassem o uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) nas seguintes bases:

- *Therapeutic Goods Administration* (TGA): Ocrevus® (ocrelizumabe) é indicado para o tratamento de EMR visando retardar a progressão de incapacidades físicas e diminuir a frequência de surtos. Também é indicado para o tratamento de EM-PP visando retardar a progressão de incapacidades físicas. (91)
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC): não recomendou Ocrevus® (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. (92)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH): Ocrevus® (ocrelizumabe) é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com EM-RR, com doença ativa definida por características clínicas e de imagem, caso sejam cumpridas as seguintes condições: (i) o paciente deve estar sob cuidados de especialista com experiência em diagnóstico e manejo de EM; (ii) e deve ser realizada redução do preço em pelo menos 50%. (93)

7 ANÁLISE ECONÔMICA

7.1. Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento da EM-PP.

7.2. População-alvo

Pacientes adultos com EM-PP, definidos de acordo com as características dos pacientes incluídos no estudo ORATORIO. (70)

7.3. Horizonte da análise

O horizonte de tempo considerado na análise foi *lifetime*, sendo considerado um tempo de acompanhamento de 30 anos, com idade inicial média de 44 anos. (70)

7.4. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

7.5. Comparadores

Conforme mencionado previamente, no item 2.6 deste dossiê, o PCDT de EM não apresenta tratamento ativo para a EM-PP. Desta forma, o tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe) foi comparado ao tratamento paliativo. Vale ressaltar que atualmente não existem outras terapias, além de Ocrevus® (ocrelizumabe), registradas no Brasil para o tratamento da EM-PP.

7.6. Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (72)

7.7. Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados foram:

- QALY – anos de vida ajustados por qualidade salvos.

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento do paciente, incluindo custos com medicamentos, monitoramento e manejo de EAs. Não foram considerados custos relacionados ao tratamento paliativo, além daqueles utilizados para o acompanhamento do paciente e ao manejo de EAs.

7.8. Modelo econômico

Um modelo de Markov foi desenvolvido com o objetivo de simular a evolução natural da doença. Historicamente os modelos de avaliação econômica em EM tem se baseado em dois desfechos principais: retardamento da progressão da doença e redução da taxa anualizada de surtos. Por tratar-se de uma forma progressiva da doença, a EM-PP já não pode ser mais caracterizada pela ocorrência de surtos de EM, mas, sim, pela rápida evolução da incapacidade dos pacientes. Por este motivo, o estudo ORATORIO excluiu os pacientes com a forma de EM-PP em que há a manifestação de surtos. Desta forma, a principal característica que define o modelo econômico proposto é a progressão da incapacidade dos pacientes com EM-PP e sua consequente influência em qualidade de vida.

Os estados definidos para a matriz de transição foram definidos com base no escore de EDSS (EDSS 0-9). Os pacientes iniciam o modelo em tratamento (no braço de ocrelizumabe), distribuídos por EDSS de acordo com a distribuição de linha de base encontrada no estudo ORATORIO. A cada ciclo do modelo, definido como anual, os pacientes podem permanecer no

estado em que se encontram, regredir ou progredir seu EDSS, deixar o tratamento (no caso de ocrelizumabe) ou vir a óbito. A probabilidade de transição basal (para 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.

Custos e valores de *utility* próprios foram aplicados diretamente aos estados de EDSS no qual o modelo se baseia. Desta forma, pacientes em cada estado de EDSS receberão custos e valores de qualidade de vida apropriados a sua condição de saúde.

A Figura 6 apresenta uma representação esquemática do modelo econômico de Ocrevus® (ocrelizumabe).

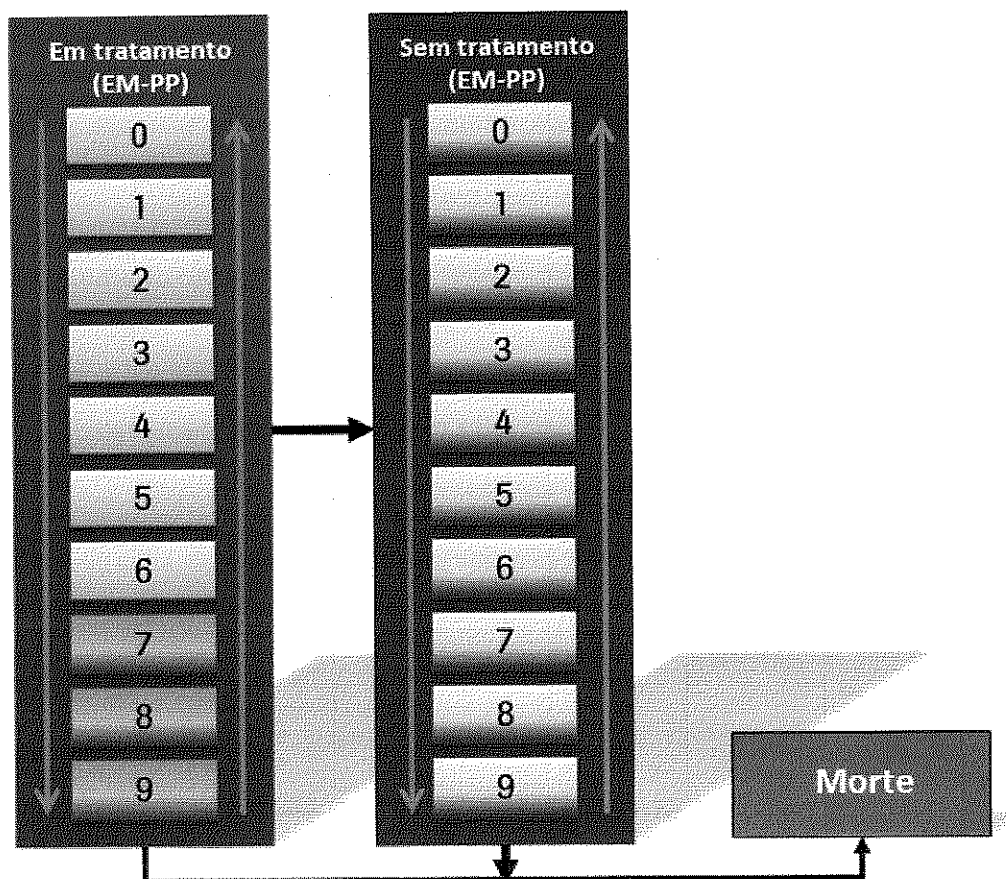


Figura 6. Estrutura do modelo de Markov.

7.9. Dados de eficácia

7.9.1 Características da população

Os dados demográficos da população modelada (idade média, distribuição de homens e mulheres e escore EDSS) foram definidas de acordo com os da população ITT do estudo ORATORIO e estão apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11. Características demográficas da população modelada. (70)

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%

7.9.2 História natural da doença

Para a parametrização do modelo foram avaliados diferentes conjuntos de dados que contém informações sobre a história natural da doença. Conjuntos de dados provenientes do Canadá, França e Austrália foram avaliados e uma parceria foi firmada com o *Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis Research*. Fruto desta parceria foi provido o acesso a dois grandes registros de pacientes com EM: *London Ontario Dataset* e *MSBase*. O primeiro é um conhecido conjunto de dados utilizado frequentemente para a modelagem econômica, já tendo sido utilizado em outras avaliações realizadas pela CONITEC (94,95). Uma análise inicial deste registro indicou que sua utilização não seria razoável para a modelagem econômica, uma vez que o número de pacientes com EM-PP foi considerado baixo (n=219 pacientes), além de apresentar baixa representatividade de alguns estados de EDSS. O *MSBase* é um registro global, longitudinal e observacional de pacientes com EM. Considera-se que o referido registro seja uma base de dados de mundo real sobre o tratamento da EM, uma vez que os padrões de tratamento são definidos exclusivamente pelos médicos e seus pacientes. (96) Desta forma, optou-se pela sua utilização para a definição das probabilidades de transição entre os diferentes estados de EDSS incluídos no modelo. É importante ressaltar que as probabilidades extraídas do *MSBase*

representam aquelas atribuídas aos pacientes não tratados, sendo a evolução dos pacientes tratados com OCREVUS® (ocrelizumabe) definida a partir da aplicação do efeito do tratamento a estas probabilidades. O registro do MSBase utilizado para o modelo incluiu 1.079 pacientes com tempo médio de acompanhamento de 421 semanas (aproximadamente 8 anos).

A Tabela 12 apresenta a matriz de transição dos pacientes não tratados (MSBase).

Tabela 12. Matriz de transição entre estados de EDSS (Tratamento paliativo).

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.

Efeito do tratamento

O dado relevante para a definição da progressão da doença entre estados de EDSS é a progressão confirmada da incapacidade (CDP, da sigla em inglês *Confirmed Disability Progression*). Os dados de CDP foram extraídos do estudo ORATORIO para o desfecho avaliado em 12 e 24 semanas, conforme a Tabela 13.

Tabela 13. HR para redução da progressão da doença. (70)

CDP	Análise principal (inclui pacientes com surtos no acompanhamento)	Análise de sensibilidade (exclui pacientes com surtos no acompanhamento)
12 semanas	0,76 (0,59-0,98)	0,74 (0,56-0,98)
24 semanas	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.

Para análise, optou-se pelo dado em 12 semanas (HR: 0,76) por tratar-se do resultado mais conservador para o caso base da análise. 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, considerado mais conservador, foi utilizado. Os demais dados foram avaliados em análise de sensibilidade.

O efeito do tratamento foi aplicado diretamente ao dado apresentado na Tabela 12 para a definição das probabilidades de transição entre estados EDSS dos pacientes tratados com Ocrevus® (ocrelizumabe).

7.9.3. Descontinuação do tratamento

Usualmente a descontinuação do tratamento quando o paciente atinge um certo estado de EDSS (usualmente 7, em EM-RR) é definida por diretrizes de tratamento da doença. Uma vez que não existe nenhum tratamento atualmente registrado no Brasil para a EM-PP tais diretrizes ainda não são bem definidas. Assim, 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

40

paciente a interrupção da medicação. Este dado foi extraído do estudo ORATORIO e considerou uma probabilidade anual de 7,1%. (70)

7.9.4. Mortalidade

A mortalidade foi definida de acordo com a idade do paciente, ajustada por idade e sexo, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2016 (97). 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. 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.

O multiplicador utilizado por estado de EDSS baseia-se em dados de Pokorski *et al.*, 1997, já havendo sido utilizado em submissões anteriores à CONITEC. (94,95)

A Tabela 14 apresenta os multiplicadores utilizados por estado de EDSS.

Tabela 14. Multiplicadores de mortalidade para EM-PP. (94,95)

	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.

7.9.5. Eventos adversos

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

A Tabela 15 apresenta os EAs e suas incidências anuais incluídos no modelo econômico.

Tabela 15. Eventos adversos. (70)

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%

7.9.6. Utilities

Os dados de *utility* 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 (69,70), e resultados do estudo de Santos *et al.*, 2016 (98). Estes dados foram adaptados com o objetivo de tornar relevante os resultados de QALY dentro do contexto nacional.

A Tabela 16 apresenta os valores de *utility* utilizados no modelo econômico.

Tabela 16. Utilities.

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

7.10. Dados de Custo

O modelo incluiu os seguintes custos médicos diretos relacionados a EM-PP:

- Custo de tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe);
- Custo de monitoramento dos pacientes tratados;
- Custo de acompanhamento por estado de EDSS;
- Custo de manejo de EAs.

41

É importante ressaltar que o tratamento paliativo considerou apenas os custos de acompanhamento por estado de EDSS e o manejo de EAs.

7.10.1 Custo de tratamento

O preço proposto para a incorporação de Ocrevus® (ocrelizumabe) foi definido pelo demandante conforme a Tabela 17.

Tabela 17. Custo do medicamento.

Descrição	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 4 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 Ocrevus® (ocrelizumabe) é de R\$ 45.403,00.

7.10.2 Custo de monitoramento

Os pacientes tratados com Ocrevus® (ocrelizumabe) apresentam um custo adicional, no ano de início do tratamento, que consiste nos exames para identificação do vírus da hepatite B, uma vez que o medicamento é contraindicado em pacientes com infecção ativa pelo vírus.

A Tabela 18 apresenta o custo total de monitoramento, aplicado apenas no primeiro ano de tratamento.

Tabela 18. Custo de monitoramento.

Descrição	HBsAG	Anti-HBs	Anti-HBs IgM	Anti-HBc total	HbeAg	Anti-HBe	Custo total
Ano 1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 18,55	R\$ 51,30
Código SIGTAP	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	-

7.10.3 Custo por estado de EDSS

Um custo adicional de acompanhamento, relacionado ao estado de EDSS em que se encontra o paciente, foi incorporado ao modelo. Este custo é independente do paciente estar ou não em tratamento. Estes custos foram definidos de acordo com dados do estudo TRIBUNE Brasil (13) e 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 (99).

Os custos anuais por EDSS estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Custo por 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

7.10.4 Custo de manejo e EAs

Os custos de manejo de EAs foram definidos através de *microcosting* (Tabela 20) e estão detalhados no ANEXO 7. O padrão de uso de recursos foi definido por meio da opinião de especialistas.

42

Tabela 20. 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.

7.11. Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. Esta é definida, pelas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo, conforme a Equação 1.

Equação 1. Definição da RCEI.

$$RCEI = \frac{\Delta\text{Custo}}{\Delta\text{Efetividade}}$$

O cenário base da análise apresenta os resultados do modelo para os desfechos avaliados, LY e QALY em um horizonte *lifetime*. Este horizonte foi considerado como 30 anos, momento no qual a maior parte dos pacientes já haviam progredido para óbito.

Os resultados de custo-efetividade do tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe) comparado ao tratamento paliativo podem ser vistos na Tabela 21.

Tabela 21. Resultados 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.

Atualmente não existem outras opções terapêuticas adequadas para pacientes com EM-PP no SUS. Considerando esse aspecto, a incorporação de Ocrevus® (ocrelizumabe) atenderia a uma necessidade médica atual, beneficiando este grupo de pacientes com uma opção terapêutica clinicamente favorável.

7.12. Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

A análise de sensibilidade probabilística considera a avaliação da variação de diversos parâmetros por vez.

A parametrização se deu por meio da atribuição de um DP de $\pm 20\%$ em relação ao valor utilizado no cenário base. Os dados de custo foram parametrizados por meio de uma distribuição gamma, já os dados dicotômicos (representados por porcentual como, por exemplo, os *utilities*) foram parametrizados por meio da distribuição binomial. Já os HR através da distribuição log-normal. O uso das distribuições mencionadas e determinação de seus parâmetros foram definidos de acordo com as recomendações de Briggs *et al.*, para incorporação de incertezas nos parâmetros estimados no modelo de custo-efetividade. (100) A análise considerou 1.000 iterações.

113

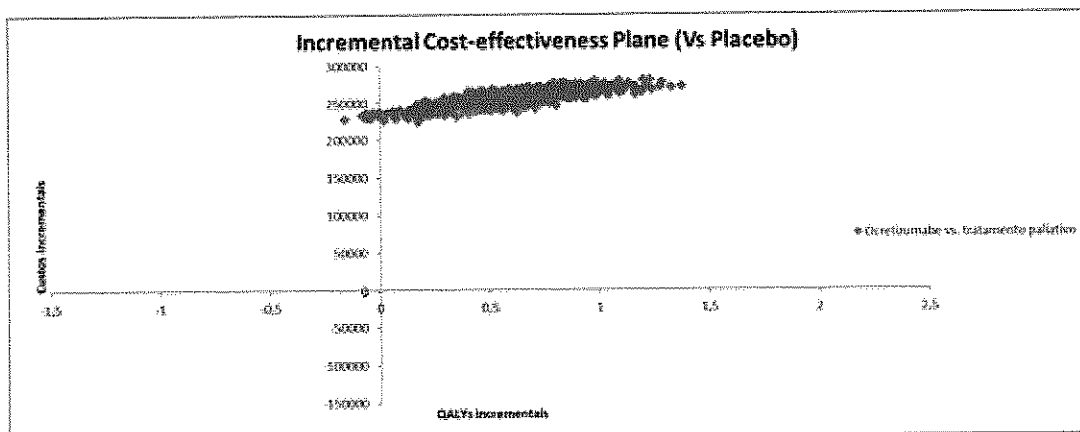


Figura 7. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: QALY.

Considerando as simulações, 100% de todos os resultados se apresentaram no quadrante de maior eficácia e maior custo (Figura 7), o que suporta os resultados obtidos no caso base da análise. Portanto, os resultados confirmam maior eficácia de Ocrevus® (ocrelizumabe) em comparação ao tratamento paliativo em todas as simulações realizadas.

8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1. População elegível

Uma vez que atualmente não existem tratamentos ativos definidos para a EM-PP no SUS não é possível a determinação da população elegível via DATASUS. Desta forma, recorreu-se a uma estimativa epidemiológica para a determinação da mesma.

O cenário apresentado nesta análise considerou que 100% dos pacientes com a doença no país seriam elegíveis ao tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe). Uma vez que não existem outros medicamentos registrados para o tratamento da EM-PP no país e a incorporação do medicamento levaria este grupo da população ao sistema público. Define-se, portanto, um cenário extremo, que representa o maior impacto possível ao sistema decorrente da incorporação do medicamento ao SUS.

A definição da população elegível partiu de dados epidemiológicos apresentados no item 2.2 deste dossiê. A prevalência de EM foi definida conforme o PCDT de EM (7) publicado em 2018, com um valor de aproximadamente 15 casos por 100 mil habitantes. Cenários extremos, de fontes alternativas (6,9), foram avaliados em análise de sensibilidade (1,36 e 27,2 por 100 mil habitantes). O percentual de pacientes com EM-PP entre aqueles com EM, assim como a prevalência, foi extraído do PCDT de 2018 (10-15%). O valor de 15% foi testado em análise de sensibilidade

O fluxo de paciente para definição da população elegível está definido na Tabela 22.

Tabela 22. Definição da população elegível.

	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira adulta (101)	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796
Prevalência de EM (por 100 mil hab.) (7)	15	15	15	15	15
Pacientes com EM-PP (27)	10%	10%	10%	10%	10%
População elegível	2.335	2.367	2.398	2.428	2.457

8.2. Market share

O *market share* foi avaliado em dois cenários distintos: o primeiro, considerou a conversão total dos pacientes com EM-PP para o tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe), ou seja, 100% dos pacientes passariam a ser tratados com o medicamento a partir do primeiro ano após a incorporação. Já o segundo cenário, considerou a adoção gradual do medicamento após a incorporação (Tabela 23).

Tabela 23. Cenário de adoção progressiva do medicamento.

<i>Market-share</i> referência	2019	2020	2021	2022	2023
Ocrelizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Tratamento paliativo	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Market-share</i> pós incorporação	2019	2020	2021	2022	2023
Ocrelizumabe	19%	44%	58%	60%	60%
Tratamento paliativo	81%	56%	42%	40%	40%

8.3. Dados de Custo

O custo anual de tratamento foi definido como de R\$ 45.403 conforme racional descrito no item 7.10.1.

8.4. Análise de impacto orçamentário

Cenário base: conversão total dos pacientes para Ocrevus® (ocrelizumabe)

Assumiu-se que o cenário referência apresenta um *market share* de 100% para todos os pacientes com EM-PP em tratamento paliativo. O cenário projetado considera a conversão total dos pacientes para o tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe). Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados os custos com a aquisição do medicamento Ocrevus® (ocrelizumabe), juntamente com a população elegível e o *market share* de 100% para os pacientes tratados com Ocrevus® (ocrelizumabe).

Os resultados da análise de impacto orçamentário podem ser vistos na Tabela 24.

Tabela 24. Impacto orçamentário.

Impacto Orçamentário	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Referência	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Pós Incorporação	R\$ 105.993.445	R\$ 107.453.242	R\$ 108.866.817	R\$ 110.232.343	R\$ 111.548.903	R\$ 544.094.750
Incremental	R\$ 105.993.445	R\$ 107.453.242	R\$ 108.866.817	R\$ 110.232.343	R\$ 111.548.903	R\$ 544.094.750

Os resultados da análise de impacto orçamentário indicam um impacto de aproximadamente R\$ 105 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado de R\$ 544 milhões em 5 anos. É importante ressaltar que este cenário não representa a realidade, uma vez que a conversão total para o tratamento ativo é uma premissa forte. Seu objetivo é apresentar o cenário de impacto máximo ao orçamento que poderia ser produzido pela incorporação do medicamento ao SUS.

Cenário alternativo: conversão gradual dos pacientes para Ocrevus® (ocrelizumabe)

Assumiu-se que o cenário referência apresenta um *market share* de 100% para todos os pacientes com EM-PP em tratamento paliativo. O cenário projetado considera a conversão gradual dos pacientes para o tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe), conforme a Tabela 23. Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados os custos com a aquisição do medicamento Ocrevus® (ocrelizumabe), juntamente com a população elegível e o *market share* para os pacientes tratados com Ocrevus® (ocrelizumabe).

Os resultados da análise de impacto orçamentário podem ser vistos na Tabela 25.

Tabela 25. Impacto orçamentário.

Impacto Orçamentário	2019	2020	2021	2022	2023	Total
----------------------	------	------	------	------	------	-------

Referência	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Pós Incorporação	R\$ 20.138.755	R\$ 47.279.427	R\$ 63.142.754	R\$ 66.139.406	R\$ 66.929.342	R\$ 263.629.682
Incremental	R\$ 20.138.755	R\$ 47.279.427	R\$ 63.142.754	R\$ 66.139.406	R\$ 66.929.342	R\$ 263.629.682

Os resultados da análise de impacto orçamentário, no cenário alternativo, indicam um impacto de aproximadamente R\$ 20 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado de R\$ 264 milhões em 5 anos.

8.5. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade baseou-se no cenário base apresentado (100% de *market share* para ocrelizumabe imediatamente após a incorporação). Os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 26.

Tabela 26. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade.

	Cenário base	Limite inferior	Limite superior
Prevalência (por 100 mil hab.)	15	1,36	27,2
Pacientes com EM-PP	10%	-	15%

Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 27 e correspondem ao impacto orçamentário incremental.

Tabela 27. Análise de sensibilidade (em R\$) – valores incrementais.

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Prevalência – 1,36/100 mil hab.	9.610.072	9.742.427	9.870.591	9.994.399	10.113.767	49.331.257

Prevalência – 27,2/100 mil hab.	192.201.447	194.848.546	197.411.829	199.887.981	202.275.343	986.625.147
Pacientes com EM-PP – 15%	158.990.167	161.179.864	163.300.226	165.348.514	167.323.354	816.142.125

Os valores acumulados em 5 anos apresentaram variação entre R\$ 49 e R\$ 987 milhões, de acordo com os parâmetros epidemiológico avaliado. Estes valores referem-se ao cenário projetado onde 100% dos pacientes passariam ao tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe) após sua incorporação. É importante ressaltar que esta grande variação está relacionada ao número de pacientes elegíveis diretamente relacionado a grande variação dos dados epidemiológico, em especial, a prevalência da doença.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica e o perfil de segurança de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de EM-PP foi analisado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Ao todo, foi incluído 1 artigo completo que constitui a principal evidência científica clínica (70).

Em pacientes com EM-PP no estudo ORATORIO (70), ocrelizumabe apresentou proporções significativamente menores de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas, *versus* placebo. Ocrelizumabe também apresentou resultados favoráveis em relação ao placebo nos desfechos de velocidade de deambulação medida pelo Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés em 120 semanas. (70)

Em relação aos desfechos de RM, ocrelizumabe proporcionou diminuição significativa da variação no volume total de lesões hiperintensas em T2 em 120 semanas, além de também proporcionar menor variação das taxas de perda de volume cerebral entre 24 e 120 semanas *versus* placebo. (70) Adicionalmente, ocrelizumabe apresentou perfil de segurança favorável quando comparado ao placebo (70). Atualizações recentes desse estudo reforçaram este achado.

Os resultados da análise econômica demonstraram que a incorporação de Ocrevus® (ocrelizumabe) ao SUS traria um cenário de maior custo e maior efetividade quando comparado ao tratamento paliativo atualmente disponível, à uma RCEI de R\$ 468.962/QALY. Apesar de apresentar um valor significativo, a incorporação do medicamento supre uma necessidade médica atualmente não atendida e que, apesar de não curativa, proporciona melhor na qualidade de vida dos pacientes.

Em relação ao impacto orçamentário, a incorporação do medicamento proporcionaria um impacto incremental de aproximadamente R\$ 544 milhões acumulados em 5 anos, no cenário de conversão total dos pacientes ao tratamento, e aproximadamente R\$ 263 milhões em um cenário de adoção gradual da nova tecnologia.

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

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502–17.
2. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Oxford PharmaGenesis Ltd; 2016. 86 p.
3. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1180–8.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 493 de 23 de setembro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2010 p. 1–22.
5. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF; 2013. 28 p.
6. Pereira ABCN da G, Sampaio Lacativa MC, Pereira FFC da C, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572–9.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla: Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 41 p.
8. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl. 1):1–5.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2015 p. 1–27.
10. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: Progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1100–6.
11. Hauser SL. The Charcot Lecture | Beating MS: A story of B cells, with twists and turns. *Mult Scler J*. 2015;21(1):8–21.
12. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
13. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztein A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. *BMC Health Services Research*; 2016;16(1):102.
14. Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM, Antozzi C, Brambilla L, Confalonieri P, et al. Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002-2011 literature. *Int J Rehabil Res*. 2013;36(2):105–11.
15. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):918–26.
16. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J*. 2017;23(8):1123–36.
17. Hillman L. Caregiving in Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013. p. 619–27.

18. Machado S. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações - Esclerose Múltipla. 2012.
19. Kalincik T. Multiple sclerosis relapses: Epidemiology, outcomes and management. A systematic review. *Neuroepidemiology*. 2015 May 20;44(4):199–214.
20. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2007. p. 903–12.
21. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):282–9.
22. Holland NJ, Schneider DM, Rapp R, Kalb RC. Meeting the Needs of People with Primary Progressive Multiple Sclerosis, Their Families, and the Health-Care Community. *Int J MS Care*. 2011;13(2):65–74.
23. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
24. Havrdova E, Galetta S. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;(Suppl. 3):S3–7.
25. Gray O, Butzkueven H. Measurement of disability in multiple sclerosis. *Neurol Asia*. 2008;13:153–6.
26. Rojas JI, Romano M, Patrucco L, Cristiano E. A systematic review about the epidemiology of primary progressive multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:[Epub ahead of print].
27. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;151:24–30.
28. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
29. Kalb R, Reitman N. Overview of Multiple Sclerosis. *Clinical Bulletin*. 2012.
30. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. *Front Neurol*. 2017;8(MAY):1–10.
31. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–11.
32. Bashinskaya V V, Kulakova OG, Boyko AN, Favorov A V, Favorova OO. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet*. 2015 Nov 25;134(11–12):1143–62.
33. Ciotti JR, Cross AH. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(5):12.
34. Miljković D, Spasojević I. Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(18):2286–334.
35. Choi SR, Howell OW, Carassiti D, Magliozzi R, Gveric D, Muraro PA, et al. Meningeal

- inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2012;135(10):2925–37.
36. Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 May 11;6(3):161–73.
 37. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan S V. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Mar 13;78(11):823–32.
 38. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(5):1175–89.
 39. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):694–706.
 40. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. EMA; 2015. p. 20.
 41. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):452–61.
 42. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1–2):17–28.
 43. Awad A, Stüve O. Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis: new insights and therapeutic implications. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2010;16(5):166–180.
 44. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
 45. Waubant E. Improving outcomes in multiple sclerosis through early diagnosis and effective management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(5).
 46. Kordovski VM, Frndak SE, Fisher CS, Rodgers J, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):409–13.
 47. McKenzie T, Quig ME, Tyry T, Marrie RA, Cutter G, Shearin E, et al. Care partners and multiple sclerosis: Differential effect on men and women. *Int J MS Care*. 2015;17(6):253–60.
 48. Kanavos P, Tinelli M, Efthymiadou O, Visintin E, Grimaccia F, Mossman J. Towards better outcomes in multiple sclerosis by addressing policy change: The International Multiple Sclerosis Study (IMPrESS). 2016. 51 p.
 49. Bøe Lunde HM, Telstad W, Grytten N, Kyte L, Aarseth J, Myhr KM, et al. Employment among patients with multiple sclerosis-A population study. *PLoS One*. 2014;9(7):e103317.
 50. Gilden DM, Kubisiak J, Zbrozek AS. The economic burden of Medicare-eligible patients by multiple sclerosis type. *Value Heal*. 2011 Jan;14(1):61–9.

51. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Mult Scler*. 2012;18(6 Suppl. 2):23–7.
52. Stüve O, Kita M, Pelletier D, Fox RJ, Stone J, Goodkin DE, et al. Mitoxantrone as a potential therapy for primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Jun;10 Suppl 1:S58–61.
53. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Brieva L, Aymerich F, Río J, et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2009 Oct 29;15(10):1195–205.
54. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1075–84.
55. Novartis Pharmaceuticals. FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis [Internet]. *Clinical Trials*. 2010. Available from: <http://www.druglib.com/trial/92/NCT00731692.html>
56. Polman CH, Cree B, Freedman MS, Hartung HP, Holdbrook F, Kappos L, et al. Trial design and baseline data of the INFORMS (fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis) study. *Mult Scler*. 2012;18(Suppl. 4):43.
57. Miller D, Cree B, Dalton C, Freedman M, Hartung H, Kappos L, et al. Study Design and Baseline Characteristics of the INFORMS Study: Fingolimod in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2016;80(Suppl. 7):P07.116.
58. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):44–51.
59. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460–71.
60. Hawker K, O'Connor P, Freedman M. Efficacy and safety of rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS): results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Neurology*. 2009;72(Suppl. 3):A254.
61. Genentech Inc. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Rituximab in Adults With Primary Progressive Multiple Sclerosis. Identifier: NCT00087529. In: *Clinicaltrials.gov* [Internet]. 2004. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/716/CN-00773716/frame.html>
62. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14–24.
63. Koch M, Steiner J, Knappertz V, Sasson N, Giovannoni G, Cutter G, et al. Comparative utility of different progression metrics in PPMS: re-analysis of the promise clinical trial dataset. *Neurology*. 2015;84(Suppl. 14):p7.237.
64. Wolinsky J. The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Mult Scler*.

- 2004;10(Suppl. 1):S65-72.
65. Wolinsky JS, Shochat T, Weiss S, Ladkani D. Glatiramer acetate treatment in PPMS: why males appear to respond favorably. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):92-8.
 66. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Kolb C, Hojnacki D, Minagar A, et al. Ocrelizumab: a B-cell depleting therapy for multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(9):1163-72.
 67. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(1):44-52.
 68. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Ocrevus (ocrelizumabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2018. p. 15.
 69. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-34.
 70. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209-20.
 71. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch J V. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med.* 2000;6(4):443-6.
 72. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 73. Butzkueven H, Spelman T, Horakova D, Slee M, Hughes S, Solaro C, et al. Risk of Becoming Wheelchair-Confined in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: Data from the ORATORIO Trial and a Long-Term Real- World Cohort from MSBase Registry. *Eur J Neurol.* 2018;25(Suppl. 2):320-1.
 74. Fox E, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky J. Effect of ocrelizumab on upper limb function in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in the oratorio study (ENCORE). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(6):e14.
 75. Montalban X, Wolinsky J, Kappos L, Hauser SL, Giovannoni G, De Seze P, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult Scler J.* 2018;24(2):NP10.
 76. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, Model F, Deol-Bhullar G, Garren H, et al. Sustained and durable reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis receiving ocrelizumab: Findings from the phase III ORATORIO study extended control period. *Mult Scler J.* 2017;23(3 Suppl. 1):656-7.
 77. De Seze J, Montalban X, McDougall F, Julian L, Sauter A, Deol-Bhullar G, et al. Patient-reported outcomes in the phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO study of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(Suppl. 1):84.
 78. Miller D, Hauser S, Kappos L, Lublin F, Montalban X, McDougall F, et al. The

- association between confirmed disability progression and patient-reported fatigue in PPMS Patients in the ORATORIO study. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
79. Giovannoni G, De Seze J, Kappos L, Montalban X, Hauser SL, Belachew S, et al. An exploratory analysis of the risk of being restricted to wheelchair in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Eur J Neurol*. 2017;24(Suppl. 1):494.
 80. Kappos L, Giovannoni G, De Seze J, Montalban X, Wolinsky J, Belachew S, et al. Impact of ocrelizumab on reducing more severe disability progression in primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2017;24(Suppl. 1):44.
 81. Rammohan K, Hartung H, Arnold D, et al. Infections and serious infections with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;23(S1):31–2.
 82. Wolinsky JS. Evaluation of no evidence of progression (NEP) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2017;23(Suppl. 1):17.
 83. Wolinsky J, Montalban X, Kappos L, Hauser S, Giovannoni G, De Seze J, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO Trial. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
 84. Montalban X, Arnold D, Bar-or A, De Seze J, Giovannoni G, Hemmer B, et al. Infusion-related reactions in the Phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO study of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis (PPMS). *Eur J Neurol*. 2016;23(Suppl. 2):410.
 85. De Seze J Bar-Or A, Giovannoni G, Hartung H-P, Hauser SL, Hemmer B, Kappos L, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky J, Chin P, Li C, Mairon N, Napieralski J, Comi G ADL. Infusion-related reactions with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. *Mult Sclerosis Conf 32nd Congr Eur Comm Treat Res Mult Sclerosis,ECTRIMS*. 2016;22:351.
 86. Giovannoni G, Arnold DL, Bar-Or A, De Sèze J, Hemmer B, Montalban X, et al. An exploratory analysis of 12- and 24-week composite confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2016;22(Suppl. 3):371–2.
 87. Suh K, Carlson JJ, Garrison LP. Projecting the potential cost effectiveness of ocrelizumab versus standard care in primary progressive multiple sclerosis patients under alternative pricing scenarios. *Value Heal*. 2016;19(3):A62–3.
 88. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro ANVISA nº 101000666 - Ocrevus [Internet]. 2018. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=101000666#presTable>
 89. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ocrevus (ocrelizumab) [Bula]. 2017.
 90. European Medicines Agency (EMA). Ocrevus (ocrelizumab) EMA/10371/2018. EMA; 2018. p. 1–3.
 91. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Public Summary: Ocrevus (ocrelizumab). 2017.

92. Public Summary Document: Ocrelizumab. PBAC Meeting. 2017. p. 1–21.
93. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH final recommendation – Common Drug Review: ocrelizumab (Ocrevus). 2017. p. 1–7.
94. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 62 p.
95. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. p. 98.
96. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E, Grand'Maison F, Hoffmann M, Izquierdo G, et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Dec 2;12(6):769–74.
97. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016 Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.
98. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Mak*. 2016;36(2):253–63.
99. Ministério da Fazenda (Brasil). Banco Central do Brasil. Conversão de moedas [Internet]. 2018. Available from: <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>
100. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.
101. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE – Projeção populacional brasileira [Internet]. 2014. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm
102. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
103. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):789–800.
104. Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. *CNS Drugs*. 2018;32(3):269–87.
105. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(5):473–83.
106. Aschenbrenner D. New drug therapies for multiple sclerosis. *Am J Nurs*. 2017;117(7):22.

107. Kister I, Spelman T, Patti F, Duquette P, Trojano M, Izquierdo G, et al. Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy. *J Neurol Sci.* 2018;391:72–6.
108. Cree B. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis – No. *Mult Scler J.* 2018;24(9):1159–61.
109. Piehl F, Hillert J. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis – Yes. *Mult Scler J.* 2018;24(9):1159–61.
110. Wallin MT. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis – No. *Mult Scler J.* 2018;24(9):1159–61.
111. Juanatey A, Blanco-García L, Téllez N. Ocrelizumab: Its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2018;66(12):423–33.
112. Kappos L, Montalban X, Hauser SL, Julian L, Manfrini M, Belachew S, et al. Prespecified Subgroup Analyses of Ocrelizumab Efficacy in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis From the Phase III ORATORIO Study. *Eur J Neurol.* 2018;25(Suppl. 2):431.
113. Wolinsky J, Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Julian L, Manfrini M, et al. Prespecified Subgroup Analyses of Ocrelizumab Efficacy in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis From the Phase III ORATORIO Study. 2018 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC). 2018. p. DX42.
114. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Koendgen H, Li C, Marcillat C, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90(Suppl. 15):P676.
115. Wormser D, Engel P, Hahn K, Bader-weder S, Didden E, Evershed J. Design of the Ocrelizumab Pregnancy Registry to Assess Maternal, Fetal and Infant Outcomes in Women With Multiple Sclerosis Who Were Exposed to Ocrelizumab During, or Within 6 Months Before, Pregnancy. *Neurology.* 2018;90(Suppl. 15):P4.367.
116. Kadish R, Robertson D, Sweeney M. Fatal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis following treatment with ocrelizumab. *Neurology.* 2018;90(Suppl. 15):P5.353.
117. Xie Q, Li X, Sun J, Yuan B, Li Y, Wang L, et al. A meta-analysis to determine the efficacy and tolerability of anti-B-cell monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Exp Ther Med.* 2017;13(6):3061–6.
118. Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis (Review) Filippini. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(4):CD012200.
119. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Koendgen H, Li C, Marcillat JS, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(Suppl. 2):334.
120. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Guittari CJ, Koendgen H, Li C, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2017;23(3 Suppl. 1):324–5.
121. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Guittari CJ, Koendgen H, Li C, et al. Safety of

- ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018;24(2):NP13.
122. Stokmaier D, Winthrop K, Chognot C, Evershed J, Manfrini M, McNamara J, et al. Effect of Ocrelizumab on Vaccine Responses in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2018;90(Suppl.15):S36.002.
 123. Margulis A V, Andrews EB, Magyari M, Evershed J, Garas M, Wang Q, et al. Design of a Multi-Source Post-Marketing Study to Evaluate Pregnancy and Infant Outcomes in Women With Multiple Sclerosis Who Were Exposed to Ocrelizumab During, or Within 6 Months Before, Pregnancy. 70th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. 2018. p. P372.
 124. Benedict R, Seze J De, Hauser S, Kappos L, Wolinsky J, Zheng H. Impact of Ocrelizumab on Cognition in Patients at Increased Risk of Progressive Disease. *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P1.420.
 125. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Voumvourakis K, Hadjigeorgiou GM, Heliopoulos I, Karapanayiotides T, et al. Commentary on: Comparing the efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;21:117–9.
 126. Kuhelj R, Deol-bhullar G, Garas M. Open-label phase III extension studies to evaluate the long-term safety and efficacy of ocrelizumab in relapsing MS and primary progressive MS. *Eur J Neurol*. 2016;23(Suppl. 2):200.
 127. Arnold D, Kappos L, Hauser S, Montalban X, Traboulsee A, Wolinsky J. Brain MRI Activity and Atrophy Measures in Patients Receiving Continuous Ocrelizumab or Switching From Interferon Beta-1a to Ocrelizumab Therapy in the Open-Label Extension Period of the Phase III Trials of Ocrelizumab in Patients With Relapsing Multiple . *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):S6.002.
 128. Bar-Or A, Gelfand J, Fiore D, Harp C, Ma X, Herman A, et al. Interim Analysis of the OBOE (Ocrelizumab Biomarker Outcome Evaluation) Study in Multiple Sclerosis (MS). *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):S24.002.
 129. Wolinsky J, Kappos L, Montalban X, Chognot C, Koendgen H, Li C. Routine Laboratory Measures in the Controlled-Treatment Period of Phase III Ocrelizumab Trials in Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis (P5.425). *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P5.425.
 130. Elliott C, Wolinsky J, Hauser S, Kappos L, Barkhof F, Model F, et al. Ocrelizumab May Reduce Tissue Damage in Chronic Active Lesions as Measured by Change in T1 Hypo-Intensity of Slowly Evolving Lesions in Patients With Primary Progressive Multiple. *Neurology*. 2018;90(Suppl. 15):P3.376.
 131. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Chin P, Green MC, Koendgen H, et al. Incidence rates of malignancies in patients with multiple sclerosis in clinical trials and epidemiological studies. *Mult Scler J*. 2017;23(Suppl. 3):331–2.
 132. Montalban X, Bar-Or A, De Seze J, Giovannoni G, Hemmer B, Rammohan K, et al. Evaluation of no evidence of progression using composite disability outcome measures, in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2016. p. 50.
 133. Moss BP, Utigard E, Baldassari LE, Cohen JA, Ontaneda DD. Real-world experience

with ocrelizumab. *Mult Scler J.* 2018;24(1):31.

134. Fox E, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky J, et al. Effect of ocrelizumab on severe progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis in oratorio. *Mult Scler J.* 2018;24(1 Suppl. 1):33–4.
135. Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky JS, Belachew S, et al. Effect of Ocrelizumab on Upper Extremity Function in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Study. 2017;(October):2017.
136. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol.* 2017;8:1–12.
137. Vukusic S, Kappos L, Wray S, Bader-Weder S, Buffels R, Masterman D, et al. An update on pregnancy outcomes following ocrelizumab treatment in patients with multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Mult Scler J.* 2018;24(2):NP13.
138. Hauser S, Seze J, Kappos L, Montalban X, Pozzilli C, et al. Ocrelizumab Safety in Patients with Multiple Sclerosis : Updated Analyses with a Focus on Infusion-Related Reactions. *Actrims 2018.* San Diego; 2018.
139. Filippini G. Ocrelizumab appears to reduce relapse and disability in multiple sclerosis but quality of evidence is moderate. *Evid Based Med.* 2017;22(6):215–6.
140. Vermersch P, Harp C, Herman A, Koendgen H, Li C, Shi B, et al. T-cell population changes and serious infection rates in the controlled periods of the pivotal phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2017;23(3 Suppl. 1):318–9.
141. Montalban X, Rammohan K, Giovannoni G, De Seze J, Bar-Or A, Arnold D, et al. Baseline demographics and disease characteristics from ORATORIO, a phase III trial evaluating ocrelizumab in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;84(Suppl. 14):P7.017.
142. Gajofatto A, Turatti M, Benedetti MD. Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(4):393–406.
143. Montalban X, Arnold DL, Bar-Or A, De Sèze J, Giovannoni G, Hemmer B, et al. Evaluation of no evidence of progression using composite disability outcome measures, in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Mult Scler.* 2016;22(Suppl. 3):50–1.
144. Kappos L, Hauser S, Montalban X, Buffels R, Chin P, Li C, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: Updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2017;88(16 Suppl. 1).
145. Zanganeh N, Selva S, Nair K V, Machtinger JM, Vollmer T, Alvarez E. Cytokine changes induced by antiCD20 Infusions: A Comparison of Rituximab Versus Ocrelizumab. *Neurology.* 2018;90(Suppl. 15):P1.378.
146. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: Ministério da Previdência Social; 2014. 41 p.

**ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO
OCREVUS®**

(Documento em PDF).

ANEXO 2. PREÇO CMED – OCREVUS®

(Documento em PDF).

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (72)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Montalban, 2017 (70)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Em 120 semanas: Ocrelizumabe: 17,6%; placebo: 28,7%

Parâmetros	Montalban, 2017 (70)
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (102)

ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

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

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Rae-Grant	2018	(103)	Estudo de interesse será incluído individualmente.
2. Faissner	2018	(104)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
3. Stahnke	2018	(105)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
4. Aschenbrenner	2018	(106)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
5. Kister	2018	(107)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
6. Cree	2018	(108)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
7. Piehl	2018	(109)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
8. Wallin	2018	(110)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
9. Juanatey	2018	(111)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
10. Kappos a	2018	(112)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)

11. Wolinsky	2018	(113)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
12. Hauser	2018	(114)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
13. Butzkueven	2018	(73)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
14. Wormser	2018	(115)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
15. Kadish	2018	(116)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
16. Xie	2017	(117)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
17. Filippini	2017	(118)	Intervenção e população não estão de acordo com a pergunta PICO.
18. Hauser a	2018	(119)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
19. Hauser b	2018	(120)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
20. Hauser c	2018	(121)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
21. Stokmaier	2018	(122)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
22. Margulis	2018	(123)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
23. Benedict	2018	(124)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
24. Tsigvoulis	2018	(125)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
25. Kuhelj	2016	(126)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)

26. Arnold	2018	(127)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(72)
27. Bar-Or	2018	(128)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(72)
28. Wolinsky	2018	(129)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(72)
29. Elliot	2018	(130)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(72)
30. Hauser	2018	(131)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(72)
31. Montalban	2016	(132)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(72)
32. Moss	2018	(133)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
33. Fox	2018	(74)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
34. Fox	2017	(134)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
35. Fox	2018	(135)	Mídia não recomendada. (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
36. Weideman	2017	(136)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
37. Vukusic	2018	(137)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
38. Hauser	2018	(138)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
39. Filipini	2017	(139)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)

40. Vermersch	2017	(140)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
41. Montalban	2015	(141)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
42. Rammohan	2017	(81)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
43. Gajofatto	2017	(142)	Estudo de interesse será incluído individualmente.
44. Kappos	2017	(80)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
45. Giovannoni	2017	(79)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
46. Miller	2017	(78)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
47. Wolinsky a	2017	(82)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
48. Wolinsky b	2017	(83)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
49. Wolinsky c	2017	(76)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
50. De Seze	2017	(77)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
51. De Sèze	2016	(85)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
52. Montalban a	2016	(143)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
53. Giovannoni a	2016	(86)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)

54. Montalban b	2016	(84)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
55. Suh	2016	(87)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
56. Kappos	2017	(144)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
57. Montalban	2018	(75)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)
58. Zanganeh	2017	(145)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (72)

ANEXO 7. MICROCASTING

Dor nas costas

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2017	03.01.01.007-2
AINE	100%	15	R\$ 0,04	R\$ 0,63	BPS	BR0270992
Radiografia de coluna	50%	1	R\$ 9,73	R\$ 4,87	SIGTAP 02/2017	02.04.02.010-7
TOTAL				R\$ 25,49		

Sintomas flu-like

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 02/2017	03.01.01.007-2
Hemograma completo	30%	1	R\$ 4,11	R\$ 1,23	SIGTAP 02/2017	02.02.02.038-0
VHS	30%	1	R\$ 2,73	R\$ 0,82	SIGTAP 02/2017	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	30%	1	R\$ 2,83	R\$ 0,85	SIGTAP 02/2017	02.02.03.020-2
Radiografia de tórax	20%	1	R\$ 9,50	R\$ 1,90	SIGTAP 02/2017	02.04.03.015-3
TOTAL				R\$ 14,80		

Infecção do trato urinário

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2017	03.01.01.007-2
Urinocultura	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP 02/2017	02.02.08.008-0
Antibiograma	100%	1	R\$ 4,98	R\$ 4,98	SIGTAP 02/2017	02.02.08.001-3
Norfloxacino	100%	28	R\$ 0,17	R\$ 4,76	BPS	BR0268851
TOTAL				R\$ 35,36		



METALICA 18 Meses
PLASTICA 18 Meses
ELASTOMERICA 18 Meses
ALIMENTOS INFANTIS
ENFAMIL GENTLELEASE PREMIUM / GENTLELEASE / GENTLELEASE PREMIUM
4028 Registro de Alimentos Infantis IMPORTADO

RESOLUÇÃO-RE Nº 409, DE 22 DE FEVEREIRO DE 2018

A Gerente-Geral de Alimentos, no uso da atribuição que lhe foi conferida pelo art. 1º, I da Portaria nº 598, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61 de 3 de fevereiro de 2016, resolve:
Art. 1º Indefinir as petições de avaliação relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos conforme relação anexa.
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

THALITA ANTONY DE SOUZA LIMA

ANEXO

Relatório de Conferência de Alimentos. Publicação nr: 119018

NOME DA EMPRESA CNPJ
NOME DO PRODUTO
NUMERO DO PROCESSO
CLASS/CAT DESCRICAO
MARCA DO PRODUTO
ASSUNTO PETICAO

NESTLE BRASIL LTDA 60.409.075/0001-52
BIFIDOBACTERIUM LONGUM NCC 3001
25351.050005/2015-18

403 Avaliação de Alimentos com Alegações de Propriedades Funcional e ou de Saúde

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 416, DE 22 DE FEVEREIRO DE 2018

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria Nº 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos biológicos sob os nºs de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 2º A revalidação abrange os pedidos que ainda não foram objetos de qualquer manifestação por parte da Anvisa.

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6360, de 1976.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a continuação da análise da petição de renovação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de renovação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou ratificá-lo deferindo o pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações validas no link: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medimento.asp

Art. 5º Será considerada a data do revalidação do registro contada a partir do final da vigência do período de validade anterior, de modo que não há interrupção na regularidade do registro.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

VARLEY DIAS SOUSA

ANEXO

RAZÃO SOCIAL

NOME DO PRODUTO VALIDADE DO REGISTRO
NUMERO DO PROCESSO NUMERO DO EXPEDIENTE

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - 33.247.743/0001-10
CERVARIX 02/2023
25351.206050/2006-43 0980394/17-7

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001-55
vacina febre amarela (stenuada) 02/2023
25992.001501/72 1602659/17-4

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
Soro Antitetânico 02/2023
25351.191444/2002-66 1715062/17-1

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
Soro Anti-tóxico 02/2023
25351.191448/2002-44 1715740/17-4

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
soro antibotrópico-lactático 02/2023

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico http://www.in.gov.br/autenticidade.html, pelo código 00012018022600027

25351.191449/2002-99 1715238/17-1

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
soro antandamênico (Loxosceles, Phlebotria e Tityus) 02/2023
25351.191450/2002-13 1715361/17-1

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
Soro Antibotrópico 02/2023
25351.191451/2002-68 1715255/17-1

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
Soro Antibotrópico-crotálico 02/2023
25351.191454/2002-00 1715316/17-6

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
Soro Anticrotálico 02/2023
25351.191459/2002-24 1715728/17-5

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
Soro Antieláptico 02/2023
25351.191620/2002-60 1715327/17-1

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
Soro Antiescorpioníco 02/2023
25351.191623/2002-01 1714962/17-2

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
SORO ANTIDIFTERICO 02/2023
25351.191628/2002-26 1715045/17-1

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
VACINA DUPLA (dT) USO ADULTO 02/2023
25351.191638/2002-61 1714984/17-3

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis 02/2023
25351.191645/2002-63 1715207/17-1

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
VACINA DUPLA (DT) USO INFANTIL 02/2023
25351.191647/2002-52 1715175/17-9

EMS SIGMA PHARMA LTDA - 00.923.140/0001-51
AGLUCOSE 02/2023
25351.213147/2002-89 1768595/17-8

RESOLUÇÃO-RE Nº 418, DE 22 DE FEVEREIRO DE 2018

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria Nº 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Publicar o cancelamento de registro a pedido dos medicamentos similares, genéricos e novos, sob o nº de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do art. 31 da Lei nº. 9.784 de 1999.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

VARLEY DIAS SOUSA

ANEXO

RAZÃO SOCIAL CNPJ
Nº PROCESSO EXPEDIENTE CANCELAMENTO MARCA
COMERCIAL M.S.
LABORATÓRIOS PFIZER LTDA 46.070.868/0036-99
25351047739200387 0047231170 CADUET 102160106

RESOLUÇÃO-RE Nº 419, DE 22 DE FEVEREIRO DE 2018

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria Nº 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Definir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

VARLEY DIAS SOUSA

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO
VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETICAO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

FAARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA 48113906000149
GLIBENCLÂMIDA
GLIBENECK 25000.030711/96-28 12/2021

11099 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTECNICAS 2123039/17-1
1.0481.0045.004-0 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
glibenclâmida 25351.131769/2017-76 04/2022
10506 GÊNÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2159415/17-5

(11099 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTECNICAS - 2123039/17-1 - 25000.030711/96-28)
1.0481.0131.004-8 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
cloridrato de propranolol 25351.186667/2016-15 07/2022
10506 GÊNÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2179146/17-5

(11097 RDC 73/2016 - GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTECNICAS - 2141165/17-4 - 25351.647860/2008-18)
1.0481.0134.018-4 24 Meses
40 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.0481.0134.019-2 24 Meses

80 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
LEVOFLOXACINO HEMIDRATADO
LEVOFLOXACINO 25351.741344/2014-27 08/2020
10506 GÊNÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1164875/16-9

(10200 GÊNÉRICO - ALTERAÇÃO MODERADA DE EXCIPIENTE - 1121938/15-6 - 25351.563046/2010-05)
10506 GÊNÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1165304/16-3

(10188 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO - 1121944/15-1 - 25351.563046/2010-05)
1.0481.0097.001-1 24 Meses

500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.0481.0097.002-8 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.0481.0097.003-6 24 Meses

500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.0481.0097.004-4 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 3

ACCORD FARMACÊUTICA LTDA 64171697000146
microfenolato de sódio
MYYKO LR 25351.515139/2017-51 02/2023
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 1919744/17-6

(155 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 1044918/13-3 - 25351.731319/2013-30)
1.5537.0060.001-7 36 Meses

360 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 20
1.5537.0060.002-5 36 Meses
360 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 50
1.5537.0060.003-3 36 Meses

360 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 100
1.5537.0060.004-1 36 Meses
360 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 120
1.5537.0060.005-1 36 Meses

360 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 250
1.5537.0060.006-8 36 Meses
360 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 500

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. 60639463002992
MALEATO DE BRONFENIRAMINA + CLORIDRATO DE FENILEFRINA
DECONGEX PLUS 25000.037404/96-87 02/2022

10940 RDC 73/2016 - SIMILAR - SUBSTITUIÇÃO DE FABRICANTE DO IFA 0646714/17-8
1.0573.0231.005-2 24 Meses

0,4 MG/ML + 1 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP MED X 10 ML
1.0573.0231.006-0 24 Meses
2 MG/ML + 2,5 MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAS OPC X 20 ML

1.0573.0231.010-9 24 Meses
2 MG/ML + 2,5 MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAS OPC X 30 ML

CLORIDRATO DE MEMANTINA 25351.450106/2012-98 09/2021
10506 GÊNÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1075067/17-3

(11097 RDC 73/2016 - GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTECNICAS - 0914256/17-8 - 25351.441521/2012-12)
1.0573.0499.005-4 24 Meses

10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.0573.0499.004-2 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
1.0573.0499.005-0 24 Meses

10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90
1.0573.0499.006-9 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120
CLORIDRATO DE MEMANTINA
VIE 25351.511880/2012-50 12/2021

10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1075068/17-1

(11097 RDC 73/2016 - GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTECNICAS - 0914256/17-8 - 25351.441521/2012-12)

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

58



1.0573.0502.003-9 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.0573.0502.004-7 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
1.0573.0502.005-5 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90
1.0573.0502.006-3 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120

BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA 4947583000106
hidrossolútil
HIDROVENUS 25351.377015/2016-80 02/2023
10485 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
2319692/16-1
(1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO -
0469368/12-0 - 25351.327704/2012-35)
1.0974.0256.001-7 36 Meses
200 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 30
1.0974.0256.002-5 36 Meses
200 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 60
1.0974.0256.003-3 36 Meses
200 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 90

BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA 53162095000106
DIVALPROATO DE SÓDIO 25351.436928/2017-91 02/2023
155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 1618350/17-9
1.1213.0493.001-0 24 Meses
500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.1213.0493.002-9 24 Meses
500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.1213.0493.003-7 24 Meses
500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 15
1.1213.0493.004-5 24 Meses
500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 20
1.1213.0493.005-3 24 Meses
500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.1213.0493.006-1 24 Meses
500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 50
1.1213.0493.007-1 24 Meses
500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.1213.0493.008-8 24 Meses
500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 90
1.1213.0493.009-6 24 Meses
500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 120
cloridrato de memantina 25351.441521/2012-12 09/2021
11097 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES
FARMACOTÉCNICAS 0914256/17-8
1.1213.0480.003-6 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.1213.0480.004-4 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
1.1213.0480.005-2 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90
1.1213.0480.006-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E
FARMACÊUTICA LTDA 60831658000177
TELMESARTANA + HIDROCLOROTIAZIDA
MICARDIS HCT 25351.021159/01-17 12/2021
10189 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO
COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE
FUNCIONAMENTO 0749872/13-1
1.0367.0134.005-1 24 Meses
80 MG + 25 MG COM CT BL AL/AL X 14
1.0367.0134.007-6 24 Meses
80 MG + 25 MG COM CT BL AL/AL X 10
1.0367.0134.008-4 24 Meses
80 MG + 25 MG COM CT BL AL/AL X 20
1.0367.0134.009-2 24 Meses
80 MG + 25 MG COM CT BL AL/AL X 30

BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A
05161090900110
CITRATO DE COLINA + BETAÍNA + DL-METIONINA
FIGLON 25351.300041/2017-09 07/2022
10504 ESPECÍFICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE
0016675/18-8
(1886 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO
COMERCIAL - 2274792/17-3 - 25351.637612/2009-19)
1.5584.0546.005-7 36 Meses
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL ORAL 20 FLAC PLAS TRANS X 10
ML
1.5584.0546.006-5 36 Meses
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL ORAL 30 FLAC PLAS TRANS X 10
ML
1.5584.0546.007-3 36 Meses
(100 + 50 + 10)MG/ML SOL ORAL 48 FLAC PLAS TRANS X 10
ML

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA
02814497000107
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL
PROPRALMED 25351.020273/2016-97 06/2021
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE
2182666/17-8

(11097 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES
FARMACOTÉCNICAS - 2141163/17-4 - 25351.647860/2008-18)
1.4381.0188.018-7 24 Meses
40 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.4381.0188.019-5 24 Meses
80 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
OMEPRAZOL
OMEPRAMED 25351.027983/01-72 03/2022
1979 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO JÁ
REGISTRADA NO PAÍS 2482445/16-3
1.4381.0063.006-3 24 Meses
40 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X 7
1.4381.0063.007-1 24 Meses
40 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X
14
1.4381.0063.008-1 24 Meses
40 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X
504
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
126517/10-2
10952 RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU
MÉTODO OBSOLETE 2100668/17-7
10955 RDC 73/2016 - SIMILAR - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE
ESPECIFICAÇÃO 2090953/17-5
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE
MÉTODO ANALÍTICO 0559399/17-9
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE
MÉTODO ANALÍTICO 2092550/17-6
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE
MÉTODO ANALÍTICO 2100386/17-6
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE
MÉTODO ANALÍTICO 2141379/17-7
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE
MÉTODO ANALÍTICO 2141403/17-3
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE
MÉTODO ANALÍTICO 2141417/17-3
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE
MEDICAMENTO 2482426/16-7
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E
MÉTODOS ANALÍTICOS 912147/10-1
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO
FARMACO 126540/16-7
1.4381.0063.001-2 24 Meses
10 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X
14
1.4381.0063.002-0 24 Meses
20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X 7
1.4381.0063.003-9 24 Meses
20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X
14
1.4381.0063.004-7 24 Meses
20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X
28
1.4381.0063.005-5 24 Meses
20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X
462
1.4381.0063.009-8 24 Meses
20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X
100
1.4381.0063.010-1 24 Meses
20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X
112
1.4381.0063.011-1 24 Meses
20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PVC TRANS X
120
glibenclâmid 25351.098880/2017-43 04/2022
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE
2159414/17-7
(11099 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES
FARMACOTÉCNICAS - 2123039/17-1 - 25000.030711/96-28)
1.4381.0197.004-6 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
CEFALEXINA MONODRATADA
UFACIMED 25351.182177/2016-31 09/2021
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE
2211344/17-4
(11097 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES
FARMACOTÉCNICAS - 2175219/17-2 - 25351.458275/2006-83)
1.4381.0191.005-1 24 Meses
500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10
LEVOFLOXACINO HEMIDRATADO
LEMIFLOX 25351.349682/2015-91 11/2020
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE
1164852/16-0
(10200 - GENÉRICO - ALTERAÇÃO MODERADA DE
EXCIPIENTE - 1121938/15-6 - 25351.563046/2010-05)
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE
1164857/16-1
(10188 GENÉRICO - INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO COM
DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO -
1121944/15-1 - 25351.563046/2010-05)
1.4381.0176.001-7 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.4381.0176.002-5 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.4381.0176.003-3 24 Meses

500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.4381.0176.004-1 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 3
CEFALEXINA MONODRATADA
cefalexina 25351.458275/2006-83 10/2022
11097 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES
FARMACOTÉCNICAS 2175219/17-2
1.4381.0113.005-6 24 Meses
500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10
LEVOFLOXACINO HEMIDRATADO
LEVOFLOXACINO 25351.563046/2010-05 02/2023
10188 GENÉRICO - INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO COM
DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
1121944/15-1
10200 GENÉRICO - ALTERAÇÃO MODERADA DE
EXCIPIENTE 1121938/15-6
1.4381.0159.001-4 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.4381.0159.002-2 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.4381.0159.003-0 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.4381.0159.004-9 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 3
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL 25351.647860/2008-18
06/2019
11097 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES
FARMACOTÉCNICAS 2141163/17-4
1.4381.0136.018-3 24 Meses
40 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.4381.0136.019-1 24 Meses
80 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS
S.A. 61082426000207
IBUPROFENO
ALIVIUM 25351.258367/2015-74 01/2018
1489 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE
FABRICAÇÃO DO FARMACO 0442229/15-5
1.7817.0807.005-8 24 Meses
50 MG/ML SUS OR CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML
1.7817.0807.022-8 24 Meses
100 MG/ML SUS OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML
1.7817.0807.027-9 24 Meses
30 MG/ML SUS OR CT FR PLAS AMB X 100 ML + SER DOS

EMS S/A 57507378000365
ÁCIDO ASCÓRBICO
ENERGIL C 25001.016989/84 06/2020
10175 ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MAIOR DO PROCESSO DE
PRODUÇÃO 1319706/16-4
10187 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO COM
DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
1319716/16-9
10203 ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
1319695/16-2
1.0235.0294.003-9 24 Meses
2 G COM EFEV CT TB PLAS X 10 (S/ AÇUCAR)
ENERGIL C LARANJA
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA + SULFATO DE
PSEUDOEFEDRINA + GUAIFENESINA
EMSEPECTOR 25351.408728/2017-83 02/2023
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE
508379/17-9
(155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 084026/04-
2 - 25351.033184/2004-77)
1.0235.1247.001-9 24 Meses
0,4 MG/ML + 4 MG/ML + 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB
X 100 ML
1.0235.1247.002-7 24 Meses
0,4 MG/ML + 4 MG/ML + 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB
X 120 ML
1.0235.1247.003-5 24 Meses
0,4 MG/ML + 4 MG/ML + 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB
X 100 ML + CP MED
1.0235.1247.004-3 24 Meses
0,4 MG/ML + 4 MG/ML + 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB
X 120 ML + COP
1.0235.1247.005-1 24 Meses
0,4 MG/ML + 4 MG/ML + 20 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB
X 100 ML
1.0235.1247.006-1 24 Meses
0,4 MG/ML + 4 MG/ML + 20 MG/ML SOL OR CT FR PLAS
AMB X 120 ML
1.0235.1247.007-8 24 Meses
0,4 MG/ML + 4 MG/ML + 20 MG/ML SOL OR CT FR PLAS
AMB X 120 ML + COP
1.0235.1247.008-6 24 Meses
0,4 MG/ML + 4 MG/ML + 20 MG/ML SOL OR CT FR PLAS
AMB X 100 ML + COP
Imagiptina 25351.535498/2016-05 02/2023
155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 2550848/16-
1
1.0235.1246.001-3 24 Meses
5 MG COM REV CT BL AL AL X 10
1.0235.1246.002-1 24 Meses



5 MG COM REV CT BL AL AL X 30
 1.0235.1246.003-1 24 Meses
 5 MG COM REV CT BL AL AL X 60
 1.0235.1246.004-3 24 Meses
 5 MG COM REV CT BL AL AL X 90 (EMB FRAC)
 1.0235.1246.005-6 24 Meses
 5 MG COM REV CT BL AL AL X 100
 1.0235.1246.006-4 24 Meses
 5 MG COM REV CT BL AL AL X 200
 RISEDONATO SÓDICO
 RISEDROSS 25351.642220/2017-11 02/2023
 10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE
 2196997/17-0
 (150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR -
 202210/09-9 - 25351.153495/2009-00)
 1.0235.1248.001-4 24 Meses
 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 1
 1.0235.1248.002-2 24 Meses
 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2
 1.0235.1248.003-0 24 Meses
 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4
 1.0235.1248.004-9 24 Meses
 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
 1.0235.1248.005-7 24 Meses
 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12
 1.0235.1248.006-5 24 Meses
 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 14
 1.0235.1248.007-3 24 Meses
 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 16
 1.0235.1248.008-1 24 Meses
 150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 1
 1.0235.1248.009-1 24 Meses
 150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2
 loratadina + sulfato de pseudoefedrina 25351.723502/2017-18
 02/2023
 10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2313288/17-4
 (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 169422/03-
 7 - 25351.045588/2003-22)
 1.0235.1249.001-1 24 Meses
 1 MG/MIL + 12 MG/MIL XPE CT FR VD AMB X 60 ML + CP
 MED
 EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192
 ácido zoletrônico monoidratado
 ACIDO ZOLEDRÔNICO 25351.515342/2009-83 01/2020
 10938 RDC 73/2016 - GENÉRICO - SUBSTITUIÇÃO DE
 FABRICANTE DO IFA 2316794/17-7
 1.0043.1026.004-1 24 Meses
 5MG/100ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS SIST FECH X
 100ML
 FARMOQUÍMICA S/A 33349473000158
 CLORIDRATO DE MEMANTINA
 DESIREE 25351.567988/2016-17 04/2022
 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO POS-REGISTRO - CLONE
 1117832/17-9
 (11097 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA
 APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NUMERO DE UNIDADES
 FARMACOTÉCNICAS - 0914256/17-8 - 25351.441521/2012-12)
 1.0390.0196.003-3 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
 1.0390.0196.004-1 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
 1.0390.0196.005-1 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90
 1.0390.0196.006-8 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120
 GALDERMA BRASIL LTDA 00317372000146
 URÉIA
 NUTRAPLUS 25991.015178/78 09/2022
 1331 MEDICAMENTO NOVO - ATUALIZAÇÃO DE
 ESPECIFICAÇÕES E METODOS ANALÍTICOS 308035/11-8
 1.2916.0024.001-2 24 Meses
 0,1 G/G LOÇÃO DERM CT FR PLAS OPC X 120 ML
 1.2916.0024.004-7 24 Meses
 0,1 G/G LOÇÃO DERM CT FR PLAS OPC X 200 ML
 1.2916.0024.005-5 24 Meses
 0,1 G/G LOÇÃO DERM FR PLAS OPC X 300 ML
 GERMED FARMACEUTICA LTDA 45992062000165
 CLORIDRATO DE TANSULOSINA 25351.633202/2014-97
 02/2023
 10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 0957693/14-3
 (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO -
 0718860/14-9 - 25351.515386/2014-03)
 1.0583.0918.001-2 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 10
 1.0583.0918.002-0 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 20
 1.0583.0918.003-9 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30
 1.0583.0918.004-7 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 60
 1.0583.0918.005-5 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 90
 1.0583.0918.006-3 24 Meses

0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 200
 1.0583.0918.007-1 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 500
 Embalagem hospitalar
 sinvastatina 25351.674052/2017-69 02/2023
 10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2242084/17-3
 (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 109158/00-
 1 - 25351.028248/00-12)
 1.0583.0919.001-8 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
 1.0583.0919.002-6 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
 1.0583.0919.003-4 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
 1.0583.0919.004-2 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
 1.0583.0919.005-0 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
 1.0583.0919.006-9 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
 1.0583.0919.007-7 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
 1.0583.0919.008-5 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
 1.0583.0919.009-3 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
 1.0583.0919.010-1 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
 1.0583.0919.011-5 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
 1.0583.0919.012-3 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
 1.0583.0919.013-1 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
 1.0583.0919.014-1 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
 1.0583.0919.015-8 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
 1.0583.0919.016-6 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
 1.0583.0919.017-4 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
 1.0583.0919.018-2 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
 1.0583.0919.019-0 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 (EMB FRAC)
 1.0583.0919.020-0 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 (EMB FRAC)
 1.0583.0919.021-2 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
 1.0583.0919.022-0 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450
 1.0583.0919.023-9 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
 1.0583.0919.024-7 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450
 ticagrelor 25351.676425/2017-91 02/2023
 10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2245703/17-8
 (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO -
 2664157/16-1 - 25351.596035/2016-05)
 1.0583.0920.001-3 24 Meses
 90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 10
 1.0583.0920.002-1 24 Meses
 90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 20
 1.0583.0920.003-1 24 Meses
 90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 30
 1.0583.0920.004-8 24 Meses
 90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 60
 1.0583.0920.005-6 24 Meses
 90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 90
 (EMB FRAC)
 1.0583.0920.006-4 24 Meses
 90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X
 100
 1.0583.0920.007-2 24 Meses
 90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X
 200
 LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA 42374207000176
 AGOMELATINA
 VALDOXAN 25351.209856/2006-93 03/2019
 10151 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE
 FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO
 CONVENCIONAL 0667242/13-6
 1.1278.0073.001-5 36 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 7
 1.1278.0073.002-3 36 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10
 1.1278.0073.003-1 36 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 14
 1.1278.0073.004-1 36 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 15
 1.1278.0073.005-8 36 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20
 1.1278.0073.006-6 36 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 28
 1.1278.0073.007-4 36 Meses

25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30
 1.1278.0073.008-2 36 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 56
 1.1278.0073.009-0 36 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60
 1.1278.0073.010-4 36 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 100
 LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA
 0504498400126
 ÁCIDO ASCÓRBICO
 CENEVIT 25351.105691/2008-43 04/2018
 10175 ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MAIOR DO PROCESSO DE
 PRODUÇÃO 1319740/16-1
 10187 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO COM
 DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
 1519754/16-1
 10203 ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
 1519731/16-2
 1.6773.0019.002-3 24 Meses
 2 G COM EFEV CT TB PLAS X 10 (SABOR LARANJA)
 1.6773.0019.005-2 24 Meses
 2 G COM EFEV CT 3 TB PLAS X 10 (SABOR LARANJA)
 CLORIDRATO DE TANSULOSINA 25351.633203/2014-31
 02/2023
 10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 0957694/14-1
 (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO -
 0718860/14-9 - 25351.515386/2014-03)
 1.6773.0575.001-3 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 10
 1.6773.0575.002-1 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 20
 1.6773.0575.003-1 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30
 1.6773.0575.004-8 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 60
 1.6773.0575.005-6 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 90
 1.6773.0575.006-4 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 200
 1.6773.0575.007-2 24 Meses
 0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 500
 Embalagem hospitalar
 sinvastatina 25351.674052/2017-14 02/2023
 10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2242083/17-5
 (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 109158/00-
 1 - 25351.028248/00-12)
 1.6773.0576.001-9 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
 1.6773.0576.002-7 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
 1.6773.0576.003-5 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
 1.6773.0576.004-3 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
 1.6773.0576.005-1 24 Meses
 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
 1.6773.0576.006-1 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
 1.6773.0576.007-8 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
 1.6773.0576.008-6 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
 1.6773.0576.009-4 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
 1.6773.0576.010-8 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
 1.6773.0576.011-6 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
 1.6773.0576.012-4 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
 1.6773.0576.013-2 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
 1.6773.0576.014-0 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
 1.6773.0576.015-9 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
 1.6773.0576.016-7 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
 1.6773.0576.017-5 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
 1.6773.0576.018-3 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
 1.6773.0576.019-1 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 (EMB FRAC)
 1.6773.0576.020-5 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 (EMB FRAC)
 1.6773.0576.021-3 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
 1.6773.0576.022-1 24 Meses
 10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450
 1.6773.0576.023-1 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
 1.6773.0576.024-8 24 Meses
 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450
 ticagrelor 25351.674056/2017-01 02/2023
 10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2242087/17-8

50



(155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 2664157/16-1 - 25351.596035/2016-05)
1.6773.0577.001-4 24 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 10
1.6773.0577.002-2 24 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 20
1.6773.0577.003-0 24 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 30
1.6773.0577.004-9 24 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 60
1.6773.0577.005-7 24 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 90 (EMB FRAC)
1.6773.0577.006-5 24 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 100
1.6773.0577.007-3 24 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC PVC/PE/PVDC X 200

LUNDBECK BRASIL LTDA 0452260000170
CLOPIXOL 25351.204780/2002-86 01/2018
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E METODOS ANALITICOS 423487/11-1
1.0475.0045.001-5 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
DICLORIDRATO DE ZUCLOPENTIXOL
1.0475.0045.002-3 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 50
DICLORIDRATO DE ZUCLOPENTIXOL
1.0475.0045.003-1 24 Meses
25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
DICLORIDRATO DE ZUCLOPENTIXOL
1.0475.0045.004-1 24 Meses
25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 50
DICLORIDRATO DE ZUCLOPENTIXOL
1.0475.0045.005-8 24 Meses
50 MG/ML SOL INJ ACUPHASE CT AMP VD TRANS X 1 ML
ACETATO DE ZUCLOPENTIXOL
1.0475.0045.006-6 24 Meses
50 MG/ML SOL INJ ACUPHASE CT AMP VD TRANS X 2 ML
ACETATO DE ZUCLOPENTIXOL
1.0475.0045.007-4 24 Meses
50 MG/ML SOL INJ ACUPHASE CT 5 AMP VD TRANS X 1 ML
ACETATO DE ZUCLOPENTIXOL
1.0475.0045.008-2 36 Meses
200 MG/ML SOL INJ IM DEPOT CX AMP VD TRANS X 1 ML
DECANOATO DE ZUCLOPENTIXOL

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA. 14806008000154
ácido zoledrônico monodratado
DENSIS 25351.238290/2015-06 10/2020
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0025437/18-1
(10938 RDC 73/2016 - GENÉRICO - SUBSTITUIÇÃO DE FABRICANTE DO IFA - 2316794/17-7 - 25351.515342/2009-83)
1.9427.0023.004-1 24 Meses
5MG/100ML SOL INJ CT FA PLAS TRANS SIST FECH X 100ML

NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA S/A 72593791000111
FERVITIN 25351.143092/2017-19 02/2023
10485 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 0416014/17-2
(1876 ESPECÍFICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISAQ DE EMPRESA) - 887824/10-2 - 25351.671527/2010-11)
1.2675.0309.001-7 24 Meses
30 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
glicinato férrico
1.2675.0309.002-5 24 Meses
60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
glicinato férrico
1.2675.0309.003-3 24 Meses
100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 15

FERRO QUELATO GLICINATO
1.2675.0309.004-1 24 Meses
10 MG/ML SUS OR CT 20 FLAC PLAS TRANS X 5 ML
glicinato férrico
1.2675.0309.005-1 24 Meses
100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
FERRO QUELATO GLICINATO
1.2675.0309.006-8 24 Meses
30 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 4
glicinato férrico
1.2675.0309.007-6 24 Meses
60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 4
glicinato férrico
1.2675.0309.008-4 24 Meses
10 MG/ML SUS OR CT 4 FLAC PLAS TRANS X 5 ML
glicinato férrico
1.2675.0309.009-2 24 Meses
50 MG/ML SUS OR CT FR GOT PLAS OPC X 15 ML
glicinato férrico
1.2675.0309.010-6 24 Meses
50 MG/ML SUS OR CT FR GOT PLAS OPC X 30 ML

glicinato férrico
1.2675.0309.011-4 24 Meses
50 MG/ML SUS OR CT FR GOT PLAS OPC X 10 ML
glicinato férrico
CLORIDRATO DE TANSULOSINA 25351.643753/2014-69 02/2023
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 0952830/14-4
(155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0718660/14-9 - 25351.515386/2014-03)
1.2675.0308.001-1 24 Meses
0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 10
1.2675.0308.002-1 24 Meses
0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 20
1.2675.0308.003-8 24 Meses
0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30
1.2675.0308.004-6 24 Meses
0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 60
1.2675.0308.005-4 24 Meses
0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 90
1.2675.0308.006-2 24 Meses
0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 200
1.2675.0308.007-0 24 Meses
0,4 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 500
Embalagem hospitalar
sinvastatina 25351.674054/2017-11 02/2023
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2242085/17-1

(155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 109158/00-1 - 25351.028248/00-12)
1.2675.0310.001-2 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
1.2675.0310.002-0 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
1.2675.0310.003-9 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
1.2675.0310.004-7 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
1.2675.0310.005-5 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
1.2675.0310.006-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
1.2675.0310.007-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
1.2675.0310.008-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
1.2675.0310.009-8 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
1.2675.0310.010-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
1.2675.0310.011-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
1.2675.0310.012-8 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
1.2675.0310.013-6 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
1.2675.0310.014-4 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
1.2675.0310.015-2 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
1.2675.0310.016-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
1.2675.0310.017-9 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
1.2675.0310.018-7 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
1.2675.0310.019-5 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 (EMB FRAC)
1.2675.0310.020-9 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 (EMB FRAC)
1.2675.0310.021-7 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
1.2675.0310.022-5 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450
1.2675.0310.023-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
1.2675.0310.024-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450
SINVASTATINA
LIPISTATINA 25351.674057/2017-47 02/2023
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 2242088/17-6

(155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 109158/00-1 - 25351.028248/00-12)
1.2675.0311.001-8 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
1.2675.0311.002-6 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
1.2675.0311.003-4 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
1.2675.0311.004-2 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
1.2675.0311.005-0 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
1.2675.0311.006-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
1.2675.0311.007-7 24 Meses

20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
1.2675.0311.008-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
1.2675.0311.009-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
1.2675.0311.010-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
1.2675.0311.011-5 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
1.2675.0311.012-3 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
1.2675.0311.013-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
1.2675.0311.014-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 40
1.2675.0311.015-8 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
1.2675.0311.016-6 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
1.2675.0311.017-4 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
1.2675.0311.018-2 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
1.2675.0311.019-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 (EMB FRAC)
1.2675.0311.020-4 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 (EMB FRAC)
1.2675.0311.021-2 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
1.2675.0311.022-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450
1.2675.0311.023-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
1.2675.0311.024-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450

NOVAFARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 06629745000109
AMPICILINA SÓDICA
AMPLATIL 25000.004362/99-96 11/2019
1974 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E METODOS ANALITICOS 386936/11-9
1.1402.0005.001-0 24 Meses
500 MG PO SOL INJ IM/IV CT FA VD TRANS + DIL AMP X 3 ML
1.1402.0005.002-9 24 Meses
500 MG PO SOL INJ IM/IV CX 50 FA VD TRANS + DIL AMP X 3 ML
1.1402.0005.003-7 24 Meses
1 G PO SOL INJ IM/IV CT FA VD TRANS + DIL AMP X 5 ML
1.1402.0005.004-5 24 Meses
1 G PO SOL INJ IM/IV CX 50 FA VD TRANS + DIL AMP X 5 ML
1.1402.0005.005-3 24 Meses
500 MG PO SOL INJ IM/IV CX 50 FA VD TRANS
1.1402.0005.006-1 24 Meses
1 G PO SOL INJ IM/IV CX 50 FA VD TRANS

NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A 56994502000130
atorvastatina cálcica 25351.693938/2017-67 02/2023
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2271251/17-5
(155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 950794/11-9 - 25351.677089/2011-93)
1.0068.1150.001-7 24 Meses
10 MG COM REV CT AL/LAL X 10
1.0068.1150.002-5 24 Meses
10 MG COM REV CT AL/LAL X 30
1.0068.1150.003-3 24 Meses
10 MG COM REV CT AL/LAL X 60
1.0068.1150.004-1 24 Meses
20 MG COM REV CT AL/LAL X 30
1.0068.1150.005-1 24 Meses
20 MG COM REV CT AL/LAL X 10
1.0068.1150.006-8 24 Meses
20 MG COM REV CT AL/LAL X 60
1.0068.1150.007-6 24 Meses
40 MG COM REV CT AL/LAL X 30
1.0068.1150.008-4 24 Meses
80 MG COM REV CT AL/LAL X 30
1.0068.1150.009-2 24 Meses
40 MG COM REV CT AL/LAL X 60
besilato de anlodipino 25351.701546/2017-89 02/2023
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2280999/17-6
(150) SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 044288/00-7 - 25351.009926/00-76)
1.0068.1151.001-2 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
1.0068.1151.002-0 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
1.0068.1151.003-9 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.004-7 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.005-5 24 Meses



10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
1.0068.1151.006-3 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
1.0068.1151.007-1 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.008-1 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.009-8 24 Meses
5 MG COM CT BL AL AL X 20
1.0068.1151.010-1 24 Meses
5 MG COM CT BL AL AL X 30
1.0068.1151.011-1 24 Meses
5 MG COM CT BL AL AL X 200
1.0068.1151.012-8 24 Meses
5 MG COM CT BL AL AL X 300
1.0068.1151.013-6 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 20
1.0068.1151.014-4 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 30
1.0068.1151.015-2 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 200
1.0068.1151.016-0 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 300
cloridrato de fluoxetina 25351.707364/2017-11 02/2023
10488 GENEICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
2289414/17-4
(155) GENEICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO -
11128700-2 - 25351.028318/00-11)
1.0068.1152.001-8 24 Meses
20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS INC X 70
1.0068.1152.002-6 24 Meses
20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS INC X 30
1.0068.1152.003-4 24 Meses
20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS INC X 20
1.0068.1152.004-2 24 Meses
20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS INC X 10
1.0068.1152.005-0 24 Meses
20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS INC X 28
1.0068.1152.006-9 24 Meses
20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS INC X 14
1.0068.1152.007-7 24 Meses
20 MG CAP DURA CT BL AL PLAS INC X 7
PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.
33009945000123
LEVODOPA + CLORIDRATO DE BENSERAZIDA
PROLOPA 25992.01833373 08/2021
1331 MEDICAMENTO NOVO - ATUALIZAÇÃO DE
ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS 0010354/15-3
1.0100.0064.006-6 24 Meses
200 MG + 50 MG COM CT FR VD AMB X 30
RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA 73663650000190
losartana potássica
LOSARTAN POTÁSSICO 25351.033849/01-74 09/2022
11091 RDC 73/2016 - GENEICO - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO 1288185/17-6
1.2352.0089.013-2 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
1.2352.0089.014-0 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 1000
RECKITT BENCKISER (BRASIL) LTDA 595571240000115
STREPSILS 25351.722189/2009-89 11/2020
10193 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO POR ALTERAÇÃO DE SABOR 2349160/16-4
1.7390.0003.008-8 18 Meses
8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 4 (LARANJA)
flurbiprofeno sódico
LARANJA
1.7390.0003.009-6 18 Meses
8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 8 (LARANJA)
flurbiprofeno
LARANJA
1.7390.0003.010-1 18 Meses
8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 12 (LARANJA)
1.7390.0003.011-8 18 Meses
8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 16(LARANJA)
LARANJA
1.7390.0003.012-6 18 Meses
8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 24 (LARANJA) (EMB
MULTI)
LARANJA
1.7390.0003.013-4 18 Meses
8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 36 (LARANJA) (EMB
MULTI)
LARANJA
1.7390.0003.014-2 18 Meses
8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 48 (LARANJA) (EMB
MULTI)
LARANJA
1.7390.0003.015-0 18 Meses
8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 72 (LARANJA) (EMB
MULTI)
LARANJA
1.7390.0003.016-9 18 Meses

8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 144 (LARANJA) (EMB
MULTI)
LARANJA
SUPERA FARMA LABORATÓRIOS S.A 43312503000105
CELECOXIBE
CIBEX 25351.211062/2017-42 02/2023
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE
06558117-9
(155) GENEICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO -
1161300/16-9 - 25351.810811/2016-50)
1.0372.0281.001-6 18 Meses
200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 4
1.0372.0281.002-4 18 Meses
200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.0372.0281.003-2 18 Meses
200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15
1.0372.0281.004-0 18 Meses
200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20
1.0372.0281.005-9 18 Meses
200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.0372.0281.006-7 18 Meses
200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60
TAKEDA PHARMA LTDA. 6039775000174
mifamurtida
MEPACT 25351.322481/2012-72 10/2019
1331 MEDICAMENTO NOVO - ATUALIZAÇÃO DE
ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS 1838644/16-0
1331 MEDICAMENTO NOVO - ATUALIZAÇÃO DE
ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS 1896692/16-6
1.0639.0270.002-6 30 Meses
4 MG PO LIOF SUS INJ CX 1 FA VD TRANS X 50 ML + 1
FILTRO ESTERIL
TORRENT DO BRASIL LTDA 53078528000132
OLMESARTANA MEDOXOMILA
OLMECOR 25351.452142/2010-27 10/2018
10952 RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSÃO DE UM TESTE
OU METODO OBSOLETO 2306599/17-1
1.0525.0058.001-2 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 10
1.0525.0058.002-0 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 20
1.0525.0058.003-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 30
1.0525.0058.004-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 40
1.0525.0058.005-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 60
1.0525.0058.006-3 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 10
1.0525.0058.007-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 20
1.0525.0058.008-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 30
1.0525.0058.009-8 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 40
1.0525.0058.010-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 60
OLMESARTANA MEDOXOMILA 25351.460401/2010-40 08/2018
10950 RDC 73/2016 - GENEICO - EXCLUSÃO DE UM TESTE
OU METODO OBSOLETO 2306589/17-3
1.0525.0057.001-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 10
1.0525.0057.002-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 20
1.0525.0057.003-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 30
1.0525.0057.004-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 40
1.0525.0057.005-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 60
1.0525.0057.006-8 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 10
1.0525.0057.007-6 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 20
1.0525.0057.008-4 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 30
1.0525.0057.009-2 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 40
1.0525.0057.010-4 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL AL X 60
UNILÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
60665981000118
ALGESTONA ACETOFENIDA + ENANTATO DE ESTRADIOL
CICLOVULAR 25001.009082/82 09/2019
11090 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA RELACIONADA
AO ACESSÓRIO 0799218/17-1
1.0497.0099.002-8 24 Meses
(150 + 10) MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 1 ML + SER
+ AGU
WYETH INDUSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 61072393000133
succinato de desvenlafaxina monoidratado
PRISTIQ 25351.440851/2006-36 07/2013
11092 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO 2247397/17-1
1.2110.0273.013-1 24 Meses

50 MG COM REV LIB CONT CT BL PVC/PVDC/AL X 15
1.2110.0273.014-1 24 Meses
50 MG COM REV LIB CONT CT BL PVC/PVDC/AL X 30
1.2110.0273.015-8 24 Meses
100 MG COM REV LIB CONT CT BL PVC/PVDC/AL X 15
1.2110.0273.016-6 24 Meses
100 MG COM REV LIB CONT CT BL PVC/PVDC/AL X 30
succinato de desvenlafaxina monoidratado
ELIFORE 25351.531694/2016-49 05/2022
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO POS-REGISTRO - CLONE
23022881/17-4
(11092 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA
APRESENTAÇÃO - 2247397/17-1 - 25351.440851/2006-36)
1.2110.0365.007-7 24 Meses
50 MG COM REV LIB CONT CT BL PVC/PVDC/AL X 15
1.2110.0365.008-5 24 Meses
50 MG COM REV LIB CONT CT BL PVC/PVDC/AL X 30
1.2110.0365.009-3 24 Meses
100 MG COM REV LIB CONT CT BL PVC/PVDC/AL X 15
1.2110.0365.010-7 24 Meses
100 MG COM REV LIB CONT CT BL PVC/PVDC/AL X 30
ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA
SAYANA 25351.670851/2017-11 02/2023
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE
2237939/17-3
(1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE
TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO
DE EMPRESA) - 0288824/17-6 - 25351.099698/2017-17)
1.2110.0439.001-1 36 Meses
150 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
1.2110.0439.002-8 36 Meses
150 MG/ML SUS INJ CT BL PLAS TRANS X SER VD
TRANS PREENC X 1 ML + AG DESC
1.2110.0439.003-6 36 Meses
150 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 ML + SER DESC
+ AG DESC + CARTÃO
1.2110.0439.004-4 36 Meses
150 MG/ML SUS INJ CX 25 FA VD TRANS X 1 ML
1.2110.0439.005-2 60 Meses
160 MG/ML SUS INJ CT SER PREENC PLAS TRANS X 0,65
ML + AGU
Depo-Provera Subcutâneo
ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA 05254971000181
CLORIDRATO DE DONEPEZILA
DONEZYD 25351.230014/2017-53 02/2023
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE
0729926/17-5
(155) GENEICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 311749/11-9 - 25351.223523/2011-81)
1.5651.0067.001-8 36 Meses
5 MG COM REV CT BL AL AL X 10
1.5651.0067.002-6 36 Meses
5 MG COM REV CT BL AL AL X 28
1.5651.0067.003-4 36 Meses
5 MG COM REV CT BL AL AL X 30
1.5651.0067.004-2 36 Meses
5 MG COM REV CX BL AL AL X 200
1.5651.0067.005-0 36 Meses
5 MG COM REV CX BL AL AL X 250
1.5651.0067.006-9 36 Meses
5 MG COM REV CX BL AL AL X 500
1.5651.0067.007-7 36 Meses
5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.5651.0067.008-5 36 Meses
5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28
1.5651.0067.009-3 36 Meses
5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.5651.0067.010-7 36 Meses
5 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 200
1.5651.0067.011-5 36 Meses
5 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 250
1.5651.0067.012-3 36 Meses
5 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 500
1.5651.0067.013-1 36 Meses
10 MG COM REV CT BL AL AL X 10
1.5651.0067.014-1 36 Meses
10 MG COM REV CT BL AL AL X 28
1.5651.0067.015-8 36 Meses
10 MG COM REV CT BL AL AL X 30
1.5651.0067.016-6 36 Meses
10 MG COM REV CX BL AL AL X 200
1.5651.0067.017-4 36 Meses
10 MG COM REV CX BL AL AL X 250
1.5651.0067.018-2 36 Meses
10 MG COM REV CX BL AL AL X 500
1.5651.0067.019-0 36 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.5651.0067.020-4 36 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28
1.5651.0067.021-2 36 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.5651.0067.022-0 36 Meses
10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 200
1.5651.0067.023-9 36 Meses
10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 250
1.5651.0067.024-7 36 Meses
10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 500

60



AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.
18774815000193
ROMIPLOSTIM
NPLATE 25351.142776/2015-29 04/2020
10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 2588677/16-1
10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 2588684/16-3
10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 2588686/16-0
10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 2588691/16-6
10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 2588697/16-5
1.0244.0003.001-5 60 Meses
250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
1.0244.0003.002-3 60 Meses
500 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

blinatumomabe
BLINCYTO 25351.769941/2014-66 04/2022
1692 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DE USO 1941147/16-2
1.0244.0011.001-9 60 Meses
38,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL X 10 ML

BIOGEN BRASIL PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA
0798622000174
BETAINTERFERONA 1A
Avonex 25351.176509/2007-58 01/2023
10391 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRINCÍPIO ATIVO 0060118/18-7
1.6993.0001.003-9 36 Meses
60 MCG/ML SOL INJ CT 4 C'Y SER PREENC X 0,5 ML EM APLIC + AGU + CAPA PROTETORA P/ DESCARTE

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA. 60831658000177
idaracizumabe
PRAXBIND 25351.679654/2015-13 04/2022
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO 2075603/17-8
1.0367.0175.001-0 36 Meses
50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML

GENZYME DO BRASIL LTDA 68132950000103
IMGLUCERASE
CEREZYME 25351.188512/2002-18 04/2018
10373 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO 2445496/16-0
1.2543.0014.002-6 24 Meses
400 U PO LIOF INJ CT FA VD INC

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA 33247745000110
VÍRUS DA HEPATITE A PURIFICADO INATIVADO + Antígeno de superfície da Hepatite B
TWINRIX 25000.007943/97-63 04/2018
10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 0897339/17-3
1.0107.0119.001-1 36 Meses
720 UEL + 20 MCG SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
1.0107.0119.002-1 36 Meses
720 UEL + 20 MCG SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1 ML
1.0107.0119.004-6 36 Meses
720 UEL + 20 MCG SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 1 ML
1.0107.0119.006-2 36 Meses
360 UEL + 10 MCG SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
1.0107.0119.008-9 36 Meses
360 UEL + 10 MCG SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
1.766.0012.005-1 24 Meses
2 MG (100 KUI) PO LIOF INJ CT FR VD INC + FR VD INC DIL X 2,1 ML

10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 1128519/17-2
10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 1128538/17-9
1.0107.0083.001-3 36 Meses
20 MCG SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
1.0107.0083.002-3 36 Meses
20 MCG SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 ML
1.0107.0083.004-1 36 Meses
20 MCG SUS INJ CT FA VD TRANS 25 DOSES X 1 ML
1.0107.0083.005-8 36 Meses
20 MCG SUS INJ CT FA VD TRANS 5 DOSES X 1 ML
1.0107.0083.006-6 36 Meses
10 MCG SUS INJ CT FA VD TRANS X 0,5 ML
1.0107.0083.008-2 36 Meses
10 MCG SUS INJ CT 25 FA VD TRANS X 0,5 ML
1.0107.0083.012-2 36 Meses
10 MCG SUS INJ CT SER PREENC X 0,5 ML
1.0107.0083.013-0 36 Meses
20 MCG SUS INJ CT SER PREENC X 1 ML
Toxóide pertussis + Hemaglutinina Filamentosa + Pertactina + Toxóide diftérico + Toxóide Tetânico + Antígeno de superfície da Hepatite B + Poliovírus Tipo 1 + Poliovírus Tipo 2 + Poliovírus Tipo 3

VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÊTANO, PERTUSSIS (ACELULAR) HEPATITE B (RECOMBINANTE) E POLIOMIELITE 1,2 e 3 (INATIVADA) 25351.000170/2005-58 05/2021
10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 0897307/17-5
1.0107.0250.001-4 36 Meses
SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
INFANRIX HEXA 25351.004586/00-32 04/2021

10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 0874634/17-6
1.0107.0162.001-6 36 Meses
PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
Polissacarídeo de Haemophilus influenzae tipo b + Toxóide pertussis + Pertactina + Toxóide diftérico + Toxóide Tetânico + Poliovírus inativados tipo 1 + Poliovírus inativados tipo 2 + Poliovírus inativados tipo 3 + Hemaglutinina Filamentosa + Antígeno de superfície da Hepatite B
1.0107.0162.002-4 36 Meses
PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS + SUS DIL 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
Conjugado de Polissacarídeo Capsular de Haemophilus Influenzae tipo b e toxóide tetânico + Toxóide pertussis + Pertactina + Toxóide diftérico + Toxóide Tetânico + Poliovírus Tipo 1 + Poliovírus Tipo 2 + Poliovírus Tipo 3 + Hemaglutinina Filamentosa + Antígeno de superfície da Hepatite B
Toxóide diftérico + Toxóide Tetânico + Toxóide pertussis + Hemaglutinina Filamentosa + Pertactina + Poliovírus inativados tipo 1 + Poliovírus inativados tipo 3 + Poliovírus inativados tipo 2
REFORTRIX IPV 25351.080282/2008-27 01/2021
1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA 0066171/18-6
1.0107.0282.001-9 36 Meses
SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
1.0107.0282.002-7 36 Meses
SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
Cepa influenza tipo A (H1N1) + Cepa influenza tipo A (H3N2) + CEPA INFLUENZA TIPO B + CEPA INFLUENZA TIPO B
FLUARIX TETRA 25351.250266/2013-12 11/2019
1692 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DE USO 0776084/17-1
1.0107.0314.005-4 12 Meses
SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL
1.0107.0314.006-2 12 Meses
SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + AGU REMOVÍVEL

NOVO NORDISK FARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA
82277955000155
ALFAEPTACOGUE ATIVADO
Novoseven 25000.000498/97-74 05/2022
10395 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DE EXCIPIENTES E DILUENTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 2389223/16-7
1.1766.0012.004-1 24 Meses
1 MG (50 KUI) PO LIOF INJ CT FR VD INC + FR VD INC DIL X 1,1 ML
1.1766.0012.005-1 24 Meses
2 MG (100 KUI) PO LIOF INJ CT FR VD INC + FR VD INC DIL X 2,1 ML

1.1766.0012.006-8 24 Meses
5 MG (250 KUI) PO LIOF INJ CT FR VD INC + FR VD INC DIL X 5,2 ML
1.1766.0012.008-4 24 Meses
1 MG (50 KUI) PO LIOF INJ CT FR VD TRANS + SER PREENC DIL X 1 ML
Seringa preenchida
1.1766.0012.009-2 24 Meses
2 MG (100 KUI) PO LIOF INJ CT FR VD TRANS + SER PREENC DIL X 2 ML
Seringa preenchida
1.1766.0012.010-6 24 Meses
5 MG (250 KUI) PO LIOF INJ CT FR VD TRANS + SER PREENC DIL X 5 ML
Seringa preenchida

OCTAPHARMA BRASIL LTDA 02552927000160
FATOR II DE COAGULAÇÃO + FATOR VII DE COAGULAÇÃO + FATOR IX DE COAGULAÇÃO + FATOR X DE COAGULAÇÃO
OCTAPLEX 25351.042119/2003-51 03/2019
10408 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO TERMINADO 0659606/18-0
1.3971.0012.001-3 24 Meses
500 UI PO LIOF INJ CT FA VD INC + FA VD INC DIL X 20 ML + CONJ REC E INFUS

PRODUTOS ROCHÉ QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS S.A.
53009945000123
pertuzumabe
Perjeta 25351.115665/2012-17 05/2018
1615 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPEÚTICA NO PAÍS 1988789/17-2
1.0100.0657.001-4 24 Meses
420 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML
OCRELIZUMABE
OCREVUS 25351.195147/2017-23 02/2023
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO 0589264/17-3
1.0100.0666.001-3 24 Meses
30 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML

SANOPI-AVENTIS FARMACÉUTICA LTDA 02685377000157
aliquocumabe
PRAUEMT 25351.273618/2015-11 08/2021
10373 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO 0705019/17-4
1.1300.1160.001-6 24 Meses
75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
1.1300.1160.002-4 24 Meses
75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
1.1300.1160.003-2 24 Meses
75 MG/ML SOL INJ CT 6 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
1.1300.1160.004-0 24 Meses
75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC
1.1300.1160.005-9 24 Meses
75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC
1.1300.1160.006-7 24 Meses
75 MG/ML SOL INJ CT 6 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 6 CAN APLIC
1.1300.1160.007-5 24 Meses
150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
1.1300.1160.008-3 24 Meses
150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
1.1300.1160.009-1 24 Meses
150 MG/ML SOL INJ CT 6 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
1.1300.1160.010-5 24 Meses
150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC
1.1300.1160.011-3 24 Meses
150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC
1.1300.1160.012-1 24 Meses
150 MG/ML SOL INJ CT 6 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 6 CAN APLIC
Cepa influenza tipo A (H1N1) + Cepa influenza tipo A (H3N2) + Cepa influenza tipo B + CEPA INFLUENZA TIPO B
FluQuadri 25351.550625/2013-96 01/2020
10589 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO MODERADA DE EXCIPIENTE DO PRODUTO TERMINADO 2162762/17-2
1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL 2163617/17-6
1935 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO 2162782/17-7
1.1300.1152.005-5 12 Meses
SUS INJ CT 1 FA VD TRANS X 5 ML

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/CADASTRO - UF
NOME DO INSUMO NÚMERO DO PROCESSO
ROTA
VENCIMENTO NUMERO DE REGISTRO VALIDADE

ocrelizumabe

OCREVUS®

Roche

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL)

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de 10 mL contém:

Princípio ativo: ocrelizumabe..... 300 mg (30 mg/mL).

Excipientes: acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial, alfa-alfa trealose dihidratada, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nessa bula aplicam-se exclusivamente ao **OCREVUS®** (ocrelizumabe).

1. INDICAÇÕES

OCREVUS® é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Formas Recorrentes da Esclerose Múltipla (EMR)

A eficácia de **OCREVUS®** foi demonstrada em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, duplo-mascarados, controlados por comparador ativo de desenho idêntico, em pacientes com EMR tratados por 96 semanas (Estudo 1 e Estudo 2). A dose de **OCREVUS®** foi de 600 mg a cada 24 semanas (o tratamento inicial foi administrado com duas infusões intravenosas de 300 mg com um intervalo de 2 semanas, e as doses subsequentes foram administradas como uma infusão intravenosa única de 600 mg) e as injeções subcutâneas de placebo foram administradas 3 vezes por semana. A dose de REBIF, o comparador ativo, era de 44 mcg administrado como injeções subcutâneas 3 vezes por semana e as infusões intravenosas de placebo foram administradas a cada 24 semanas. Ambos os estudos incluíam pacientes que tinham apresentado pelo menos uma recidiva no ano anterior, ou duas recidivas em dois anos anteriores, e apresentavam uma pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale - EDSS*) de 0 a 5,5. Pacientes com formas primárias progressivas da esclerose múltipla (EM) foram excluídos. Avaliações neurológicas foram realizadas a cada 12 semanas e no momento de uma suspeita de recidiva. RMNs (Ressonância Magnética Nuclear) do cérebro foram realizadas na linha de base e nas semanas 24, 48 e 96.

O resultado primário tanto do Estudo 1 quanto do Estudo 2 foi a taxa de recidiva anual (TRA). Medidas de resultados adicionais incluíam a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada, o número médio de lesões realçadas por gadolínio (Gd) em RMN T1 nas semanas 24, 48 e 96, e lesões hiperintensas novas ou em aumento em RMN T2. A progressão de incapacidade foi definida como um aumento de 1 ponto ou mais desde a pontuação de EDSS basal atribuível à EM quando a pontuação de EDSS basal era de 5,5 ou menos, ou 0,5 pontos ou mais quando a pontuação de EDSS basal estava acima de 5,5. A progressão de incapacidade foi considerada confirmada quando o aumento na EDSS foi confirmado em uma visita regularmente programada 12 semanas após a documentação inicial de piora neurológica. A população primária para análise de progressão de incapacidade confirmada foi a população agrupada dos Estudos 1 e 2.

No Estudo 1, 410 pacientes foram randomizados para **OCREVUS®** e 411 para REBIF. 11% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** e 17% dos pacientes tratados com REBIF não concluíram o período de tratamento duplo-cego de 96 semanas. Os dados demográficos e características da doença na linha de base foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade média dos pacientes era de 37 anos; 66% eram mulheres. O tempo médio desde o diagnóstico da EM até a randomização foi de 3,8 anos, o número médio de recidivas no ano anterior foi de 1,3, e a pontuação média de EDSS foi de 2,8; 74% dos pacientes não tinham sido tratados com uma terapia não-esteróide para EM nos 2 anos anteriores ao estudo. Na visita basal, 40% dos pacientes apresentavam uma ou mais lesões realçadas por Gd em T1 (média 1,8).

No Estudo 2, 417 pacientes foram randomizados para **OCREVUS®** e 418 para REBIF; 14% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** e 23% dos pacientes tratados com REBIF não concluíram o período de tratamento duplo-cego de 96 semanas. Os dados demográficos e as características da doença na visita basal foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade média dos pacientes era de 37 anos; 66% eram mulheres. O tempo médio desde o diagnóstico de EM até a randomização foi de 4,1 anos, o número médio de recidivas no ano anterior foi de 1,3, e a pontuação média na EDSS foi de 2,8; 74% dos pacientes não tinham sido

62

tratados com uma terapia não-esteróide para EM nos 2 anos anteriores ao estudo. Na linha de base, 40% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** apresentavam uma ou mais lesões realçadas por Gd em T1 (média 1,9).

No Estudo 1 e no Estudo 2, **OCREVUS®** reduziu significativamente a taxa de recidiva anual e a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início em comparação com REBIF. Os resultados do Estudo 1 e do Estudo 2 são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1.

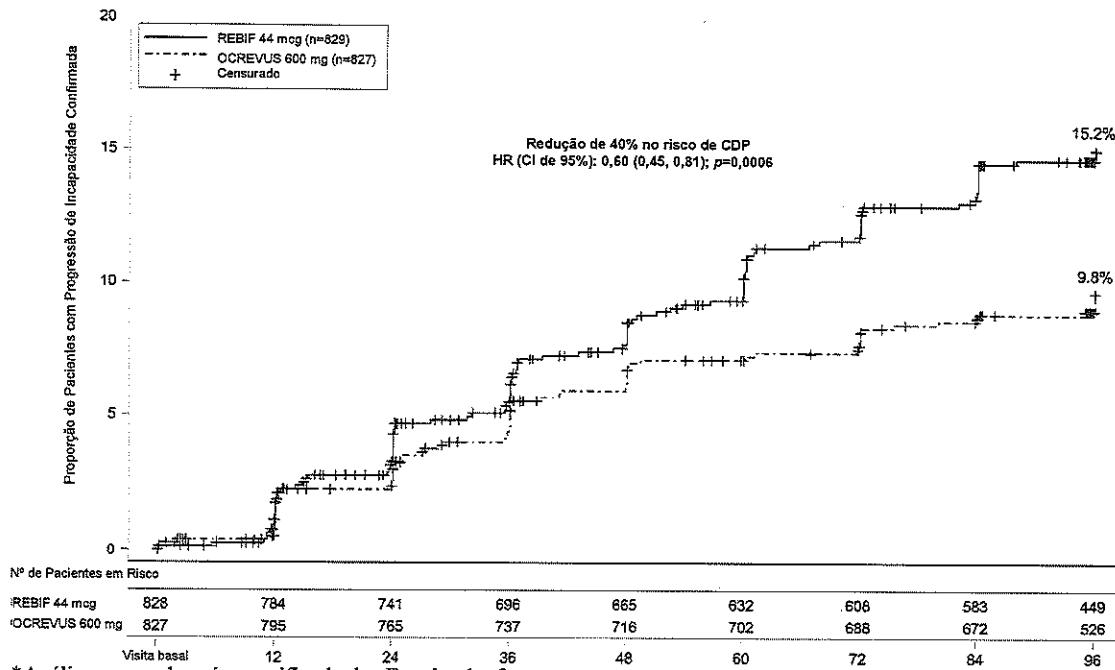
Tabela 1: Principais Desfechos Clínicos e de RMN em Pacientes com EMR do Estudo 1 e do Estudo 2

Desfechos	Estudo 1		Estudo 2	
	OCREVUS® 600 mg a cada 24 semanas N=410	REBIF 44 mcg três vezes por semana N=411	OCREVUS® 600 mg a cada 24 semanas N=417	REBIF 44 mcg três vezes por semana N=418
Desfechos Clínicos				
Taxa de Recidiva Anual (Desfecho Primário)	0,156	0,292	0,155	0,290
Redução Relativa	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Proporção livre de Recidiva	83%	71%	82%	72%
Proporção de Pacientes com Progressão de Incapacidade Confirmada em 12 Semanas ¹	9,8% OCREVUS® vs 15,2% REBIF			
Redução do Risco (Análise Agrupada ²)	40%; p=0,0006			
Desfechos de RMN				
Número médio de lesões realçadas por Gd em T1 por RMN	0,016	0,286	0,021	0,416
Redução Relativa	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Número médio de lesões hiperintensas novas e/ou em aumento em T2 por RMN	0,323	1,413	0,325	1,904
Redução Relativa	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	

¹ Definida como um aumento de 1,0 ponto ou mais da pontuação basal da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale - EDSS*) para pacientes com pontuação basal de 5,5 ou menos, ou 0,5 ou mais quando a pontuação basal é maior que 5,5, Estimativas de Kaplan-Meier na Semana 96.

² Dados agrupados prospectivamente a partir do Estudo 1 e do Estudo 2.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier* do Tempo até o Início da Progressão de Incapacidade Confirmada Mantida por pelo menos 12 Semanas com o Evento Inicial de Agravamento Neurológico tendo ocorrido durante o Período de Tratamento Duplo-cego nos Estudos Agrupados 1 e 2 em Pacientes com EMR (População ITT Agrupada)



*Análise agrupada pré-especificada dos Estudos 1 e 2

Em análises do subgrupo exploratório do Estudo 1 e do Estudo 2, o efeito de **OCREVUS®** na taxa de recidiva anual e na progressão de incapacidade foi semelhante em pacientes homens e mulheres.

Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP):

O Estudo 3 foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com EMPP. Os pacientes foram randomizados a 2:1 para receber **OCREVUS®** 600 mg ou placebo como duas infusões intravenosas de 300 mg com um intervalo de 2 semanas a cada 24 semanas por pelo menos 120 semanas. Os critérios de seleção exigiam uma EDSS basal de 3 a 6,5 e uma pontuação de 2 ou mais para o sistema funcional piramidal da EDSS em razão de achados na extremidade inferior. Avaliações neurológicas foram conduzidas a cada 12 semanas. Uma RMN foi realizada na visita basal e nas Semanas 24, 48 e 120.

No Estudo 3, o resultado primário foi o tempo até o início da progressão de incapacidade atribuível à EM confirmada como presente na próxima avaliação neurológica pelo menos 12 semanas depois. A progressão de incapacidade ocorria quando a pontuação da EDSS aumentava 1 ponto ou mais a partir da EDSS basal se a EDSS basal fosse de 5,5 pontos ou menos, ou por 0,5 pontos ou mais se a EDSS basal fosse maior que 5,5 pontos. No Estudo 3, também foi considerado que a progressão de incapacidade confirmada tinha ocorrido se os pacientes que apresentassem progressão de incapacidade descontinuassem a participação no estudo antes da próxima avaliação. Medidas de resultado adicionais incluíam caminhada cronometrada por uma distância de 25 pés, e alteração percentual no volume da lesão hiperintensa em T2.

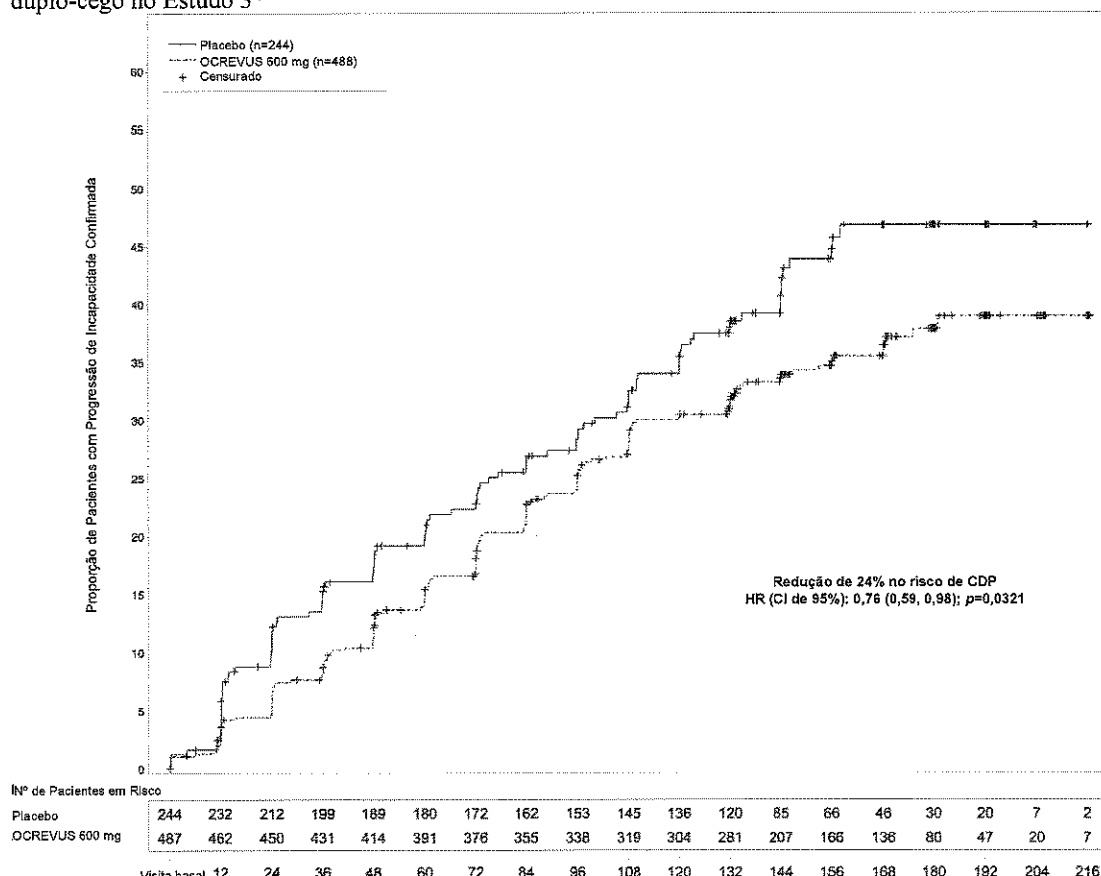
O Estudo 3 randomizou 488 pacientes para **OCREVUS®** e 244 para placebo; 21% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** e 34% dos pacientes tratados com placebo não concluíram o estudo. Os dados demográficos e as características da doença na linha de base foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade média dos pacientes era de 45; 49% eram mulheres. O tempo médio desde o aparecimento do sintoma foi de 6,7 anos, a pontuação média na EDSS foi de 4,7, e 26% apresentaram uma ou mais lesões realçadas por Gd em T1 na visita basal; 88% dos pacientes não tinham sido tratados anteriormente com um tratamento não-esteróide para EM. O tempo até o início da progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi significativamente mais longo para pacientes tratados com **OCREVUS®** do que para pacientes tratados com placebo (vide Figura 2). Os resultados do Estudo 3 são apresentados na Tabela 2 e na Figura 2.

Tabela 2: Principais Desfechos Clínicos e de RMN em pacientes com EMPP no Estudo 3

Desfechos	Estudo 3	
	OCREVUS® 600 mg (duas infusões de 300 mg com um intervalo de duas semanas a cada 24 semanas) N=488	Placebo N=244
Resultados Clínicos		
Proporção de Pacientes com Progressão de Incapacidade Confirmada em 12 Semanas ¹	32,9%	39,3%
Redução de risco	24%; p=0,0321	
Desfechos de RMN		
Alteração média no volume das lesões T2, desde a visita basal até a Semana 120 (cm3)	-0,39 p<0,0001	0,79

¹ Definida como um aumento de 1,0 ponto ou mais a partir da pontuação de EDSS basal para pacientes com pontuação basal de 5,5 ou menos, ou um aumento de 0,5 ou mais quando a pontuação basal é maior que 5,5.

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier do tempo até o início da progressão de incapacidade confirmada mantida por pelo menos 12 semanas com o evento inicial de agravamento neurológico tendo ocorrido durante o período de tratamento duplo-cego no Estudo 3*



*Todos os pacientes nesta análise tinham no mínimo 120 semanas de acompanhamento. A análise primária baseia-se em todos os eventos de progressão de incapacidade acumulados, incluindo 21 sem EDSS confirmatória em 12 semanas.

Na população geral do Estudo 3, a proporção de pacientes com agravamento de 20 por cento na caminhada cronometrada de 25 pés confirmada em 12 semanas foi de 49% nos pacientes tratados com **OCREVUS®** em comparação com 59% nos pacientes tratados com placebo (redução de risco de 25%).

Nas análises do subgrupo exploratório do Estudo 3, a proporção de pacientes do sexo feminino com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi semelhante nos pacientes tratados com **OCREVUS**[®] e nos pacientes tratados com placebo (aproximadamente 36% em cada grupo). Em pacientes do sexo masculino, a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi de aproximadamente 30% nos pacientes tratados com **OCREVUS**[®] e 43% nos pacientes tratados com placebo. Os desfechos clínicos e de RMN que geralmente favoreciam **OCREVUS**[®] numericamente na população geral, e que mostravam tendências semelhantes tanto em pacientes do sexo masculino quanto feminino, incluíam taxa de recidiva anual, alteração no volume da lesão em T2, e número de lesões novas ou em aumento em T2.

Referências bibliográficas

Estudos 1 e 2 (WA21092 e WA21093): Hauser S.L., et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:221-234.

Estudo 3 (WA21093): Montalban X. et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:209-220.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismos de ação

O mecanismo preciso pelo qual ocrelizumabe exerce seus efeitos terapêuticos na esclerose múltipla é desconhecido, mas supõe-se que envolva a ligação ao CD20, um antígeno da superfície celular presente em linfócitos pré-B e linfócitos B maduros. Após a ligação da superfície celular aos linfócitos B, ocrelizumabe causa citólise celular dependente de anticorpo e lise mediada por complemento.

Propriedades farmacodinâmicas

Para contagens de células B, são usados ensaios de células B CD19+ pois a presença de **OCREVUS**[®] interfere no ensaio de CD20. O tratamento com **OCREVUS**[®] reduz as contagens de células B CD19+ no sangue 14 dias após a infusão. Em estudos clínicos, as contagens de células B aumentaram acima do limite inferior do normal (LIN) ou acima das contagens basais entre as infusões de **OCREVUS**[®] pelo menos uma vez em 0,3% a 4,1% dos pacientes. Em um estudo clínico de 51 pacientes, o tempo mediano para as contagens de células B voltarem ao valor basal ou LIN foi de 72 semanas (intervalo de 27-175 semanas) após a última infusão de **OCREVUS**[®]. Em 2,5 anos após a última infusão, as contagens de células B aumentaram até o valor basal ou LIN em 90% dos pacientes. .

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de **OCREVUS**[®] em estudos clínicos de EM se enquadra em um modelo bicompartimental com a depuração dependente do tempo. A exposição geral no estado de equilíbrio (AUC durante os intervalos de dosagem de 24 semanas) de **OCREVUS**[®] foi de 3.510 mcg/mL por dia. Em estudos clínicos com pacientes com EM, as doses de manutenção de ocrelizumabe foram de 600 mg a cada 6 meses (pacientes com EMR) ou duas infusões de 300 mg separadas por um intervalo de 14 dias a cada 6 meses (pacientes com EMPP). A concentração máxima média foi de 212 mcg/mL para pacientes com EMR (infusão de 600 mg) e 141 mcg/mL para pacientes com EMPP (duas infusões de 300 mg administradas em duas semanas). A farmacocinética de ocrelizumabe foi essencialmente linear e proporcional à dose entre 400 mg e 2000 mg.

Absorção

OCREVUS[®] é administrado em infusão endovenosa. Não foram realizados estudos com outras formas de administração.

Distribuição

A estimativa de PK da população do volume de distribuição central foi de 2,78 L. O volume periférico e a depuração intercompartimental foram estimados em 2,68 L e 0,29 L/dia, respectivamente.

Metabolismo

O metabolismo de **OCREVUS**[®] não foi estudado diretamente, pois a depuração de anticorpos ocorre principalmente por catabolismo.

Eliminação

A depuração constante foi estimada em 0,17 L/dia, e a depuração inicial dependente do tempo em 0,05 L/dia, que diminuiu com uma meia-vida de 33 semanas. A meia-vida de eliminação terminal foi de 26 dias.

Farmacocinética em populações especiais

Pediatria

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de **OCREVUS®** em crianças e adolescentes (menos de 18 anos de idade).

Idosos

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de **OCREVUS®** em pacientes com 65 anos ou mais.

Insuficiência renal

Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos nos estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **OCREVUS®** foi observada nesses pacientes.

Insuficiência hepática

Pacientes com comprometimento hepático leve foram incluídos em estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **OCREVUS®** foi observada nesses pacientes.

Segurança pré-clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Nenhum estudo de carcinogenicidade foi realizado para avaliar o potencial carcinogênico de **OCREVUS®**.

Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial mutagênico de **OCREVUS®**. Como um anticorpo, não se espera que **OCREVUS®** interaja diretamente com o DNA.

Não foi observado nenhum efeito nos órgãos reprodutores em macacos machos que receberam ocrelizumabe por injeção intravenosa (três doses iniciais de 15 ou 75 mg/kg, seguidas por doses semanais de 20 ou 100 mg/kg) durante 8 semanas. Também não foi observado efeito no ciclo estral em macacas que receberam ocrelizumabe durante três ciclos menstruais usando o mesmo regime de dosagem. As doses testadas em macacos são 2 e 10 vezes a dose humana recomendada de 600 mg, baseado em mg/kg.

Teratogenicidade

Após a administração intravenosa de **OCREVUS®** a macacas durante a organogênese (doses iniciais de 15 ou 75 mg/kg nos dias de gestação 20, 21 e 22, seguidas por doses semanais de 20 ou 100 mg/kg), observou-se depleção de linfócitos B no tecido linfóide (baço e linfonodos) nos fetos em ambas as doses.

A administração intravenosa de **OCREVUS®** (três doses iniciais diárias de 15 ou 75 mg/kg, seguidas por doses semanais de 20 ou 100 mg/kg) a macacas prenhas durante todo o período de organogênese e continuando até o período neonatal resultou em mortes perinatais (algumas associadas a infecções bacterianas), toxicidade renal (glomerulopatia e inflamação), formação de folículo linfóide na medula óssea, e diminuições severas nos linfócitos B circulantes em recém-nascidos. A causa das mortes neonatais é incerta, porém, constatou-se que ambos os neonatos afetados apresentavam infecções bacterianas. Peso testicular reduzido foi observado nos recém-nascidos sob a dosagem alta.

Não foi identificada dose sem efeito quanto a efeitos adversos no desenvolvimento, as doses testadas em macacos são 2 e 10 vezes a dose recomendada em humanos de 600 mg, baseado em mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OCREVUS® é contraindicado para pacientes com:

- Infecção por HBV ativa (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).
- Histórico de reação à infusão de risco à vida ao **OCREVUS®** (vide “Advertências e Precauções”).
- Hipersensibilidade conhecida a ocrelizumabe ou qualquer de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações à Infusão

OCREVUS® pode causar reações à infusão, que podem incluir prurido, erupção cutânea, urticária, eritema, broncoespasmo, irritação na garganta, dor orofaríngea, dispneia, edema na faringe ou laringe, rubor, hipotensão, pirexia, fadiga, cefaleia, tontura, náusea e taquicardia. Em estudos clínicos da esclerose múltipla (EM), a incidência de reações à infusão em pacientes tratados com **OCREVUS®**, que receberam metilprednisolona (ou um esteroide equivalente) e possivelmente outra pré-medicação para reduzir o risco de reações à infusão antes de cada infusão, foi de 34 a 40%, sendo a incidência mais alta com a primeira infusão. Não houve nenhuma reação à infusão fatal, mas 0,3% dos pacientes com EM tratados com **OCREVUS®** apresentaram reações à infusão que foram sérias, algumas com necessidade de hospitalização.

Observar os pacientes tratados com **OCREVUS®** quanto à presença de reações à infusão durante a infusão e por pelo menos uma hora após o término da infusão. Informar os pacientes que reações à infusão podem ocorrer até 24 horas após a infusão.

Reduzindo o Risco de Reações à Infusão e Tratando as Reações à Infusão

Administrar a pré-medicação (ex. metilprednisolona ou um corticosteroide equivalente, e um anti-histamínico) para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) também pode ser considerada (vide “Posologia e Modo de Usar”).

As recomendações de tratamento das reações à infusão dependem do tipo e da gravidade da reação (vide “Posologia e Modo de Usar”). Para reações à infusão de risco à vida, interromper imediata e permanentemente **OCREVUS®** 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.

Infecções

Uma proporção maior de pacientes tratados com **OCREVUS®** apresentou infecções em comparação com pacientes que usaram **REBIF** ou placebo. Nos estudos de EMR, 58% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** apresentaram uma ou mais infecções em comparação com 52% dos pacientes tratados com **REBIF**. No estudo de EMPP, 70% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** apresentaram uma ou mais infecções em comparação com 68% dos pacientes com placebo. **OCREVUS®** aumentou o risco de infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções cutâneas e infecções relacionadas a herpes (vide “Reações Adversas”). **OCREVUS®** não esteve associado a um aumento no risco de infecções sérias em pacientes com EM. Postergar a administração de **OCREVUS®** em pacientes com uma infecção ativa até que a infecção seja resolvida.

Infecções do Trato Respiratório

Uma proporção maior de pacientes tratados com **OCREVUS®** apresentou infecções do trato respiratório em comparação com pacientes que usaram **REBIF** ou placebo. Nos estudos de EMR, 40% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** apresentaram infecções do trato respiratório superior em comparação com 33% dos pacientes tratados com **REBIF**, e 8% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** apresentaram infecções do trato respiratório inferior em comparação com 5% dos pacientes tratados com **REBIF**. No estudo de EMPP, 49% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** apresentaram infecções do trato respiratório superior em comparação com 43% dos pacientes com placebo e 10% dos pacientes tratados com **OCREVUS®** apresentaram infecções do trato respiratório inferior em comparação com 9% dos pacientes com placebo. As infecções foram predominantemente leves a moderadas e consistiam, sobretudo em infecções do trato respiratório superior e bronquite.

Herpes

Em estudos clínicos controlados por medicamento ativo (EMR), infecções por herpes foram relatadas de forma mais frequente em pacientes tratados com **OCREVUS®** do que em pacientes tratados com **REBIF**, incluindo herpes zoster (2,1% vs. 1,0%), herpes simples (0,7% vs. 0,1%), herpes oral (3,0% vs. 2,2%), herpes genital (0,1% vs. 0%), e infecção pelo vírus do herpes (0,1% vs. 0%). As infecções foram de gravidade predominantemente leve a moderada. Não houve nenhum relato de herpes disseminada.

No estudo clínico controlado por placebo (EMPP), herpes oral foi relatada com maior frequência nos pacientes tratados com **OCREVUS®** do que nos pacientes com placebo (2,7% vs 0,8%).

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

65

A LMP é uma infecção oportunista do cérebro causada pelo vírus *John Cunningham* (JC) que normalmente ocorre somente em pacientes imunocomprometidos, e que geralmente leva à morte ou incapacidade severa. Embora nenhum caso de LMP tenha sido identificado nos estudos clínicos de **OCREVUS**[®], a infecção pelo vírus JC que resulta em LMP foi observada em pacientes tratados com outros anticorpos anti-CD20 e outras terapias para EM e estava associada a alguns fatores de risco (ex. pacientes imunocomprometidos, politerapia com imunossuppressores). No primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, suspender **OCREVUS**[®] e realizar uma avaliação diagnóstica apropriada. Achados de RMN podem ser aparentes antes dos sinais ou sintomas clínicos. Os sintomas típicos associados à LMP são diversos, evoluem durante dias a semanas, e incluem fraqueza progressiva de um lado do corpo ou membros desajeitados, distúrbio visual, e alterações no raciocínio, memória e orientação levando à confusão e a alterações na personalidade.

Reativação do Vírus da Hepatite B (HBV)

Não houve nenhum relato de reativação do vírus da hepatite B em pacientes com EM tratados com **OCREVUS**[®]. Hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte causadas pela reativação do HBV ocorreram em pacientes tratados com outros anticorpos anti-CD20. Realizar o teste de HBV em todos os pacientes antes do início do tratamento com **OCREVUS**[®]. Não administrar **OCREVUS**[®] a 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.

Possível Risco Aumentado de Efeitos Imunossuppressores com Outros Imunossuppressores

Ao iniciar **OCREVUS**[®] após uma terapia imunossupressora ou ao iniciar uma terapia imunossupressora após **OCREVUS**[®], considerar o potencial de efeitos imunossuppressores aumentados (vide “Interações medicamentosas” e “Características Farmacológicas”) **OCREVUS**[®] não foi estudado em combinação com outras terapias para EM.

Vacinações

Administrar todas as imunizações de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 6 semanas antes do início de **OCREVUS**[®].

A segurança de imunização com vacinas vivas ou vivas-atenuadas após a terapia com **OCREVUS**[®] não foi estudada, e a vacinação com vacinas vivas-atenuadas ou vivas não é recomendada durante o tratamento e até a repleção das células B (vide “Características Farmacológicas”).

Não há nenhum dado disponível sobre os efeitos de vacina viva ou inativa em pacientes que receberam **OCREVUS**[®].

Malignidades

Pode existir um risco maior de malignidade com **OCREVUS**[®]. Em estudos controlados, malignidades, incluindo câncer de mama, ocorreram de forma mais frequente em pacientes tratados com **OCREVUS**[®]. Câncer de mama ocorreu em 6 de 781 mulheres tratadas com **OCREVUS**[®] e nenhuma das 668 mulheres tratadas com REBIF ou placebo. As pacientes devem seguir as diretrizes padrão de triagem de câncer de mama.

Uso em populações especiais

Gravidez

Não há dados adequados sobre o risco no desenvolvimento associado ao uso de **OCREVUS**[®] por mulheres grávidas. Não há dados sobre os níveis de células B em recém-nascidos humanos após a exposição materna a **OCREVUS**[®]. No entanto, depleção transitória de células B periféricas e linfocitopenia foram relatadas em bebês nascidos de mães expostas a outros anticorpos anti-CD20 durante a gravidez. **OCREVUS**[®] é um anticorpo monoclonal humanizado do subtipo G1 de uma imunoglobulina e as imunoglobulinas são conhecidas por atravessarem a barreira placentária. Após a administração de ocrelizumabe a macacas prenhas em doses semelhantes a ou maiores do que as doses usadas clinicamente observou-se aumento da mortalidade perinatal, depleção de populações de células B, toxicidade renal, da medula óssea e testicular nos filhotes, na ausência de toxicidade materna (vide “Características Farmacológicas” - Teratogenicidade).

Na população geral dos EUA, o risco inicial estimado de defeitos congênitos significativos e aborto em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente. O risco inicial de defeitos congênitos significativos e aborto para a população indicada é desconhecido.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não há dados sobre a presença de ocrelizumabe no leite humano, os efeitos no lactente, ou os efeitos do medicamento

na produção de leite. Ocrelizumabe foi excretado no leite de macacas tratadas com ocrelizumabe. IgG humano é excretado no leite humano, e o potencial de absorção de ocrelizumabe para causar depleção de células B no bebê é desconhecido. Os benefícios da amamentação no desenvolvimento e na saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de **OCREVUS®** da mãe e com qualquer possível efeito adverso no lactente decorrente de **OCREVUS®** ou da condição subjacente materna.

Mulheres e Homens com Potencial Reprodutivo

Contracepção

Mulheres com potencial para engravidar devem usar um contraceptivo enquanto estiverem recebendo **OCREVUS®** e por 6 meses após a última infusão de **OCREVUS®** (vide “Características Farmacológicas”).

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de **OCREVUS®** em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Uso Geriátrico

Estudos clínicos de **OCREVUS®** não incluíram quantidades suficientes de indivíduos com idade de 65 ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens.

Insuficiência renal

Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos nos estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **OCREVUS®** foi observada nesses pacientes.

Insuficiência hepática

Pacientes com comprometimento hepático leve foram incluídos em estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **OCREVUS®** foi observada nesses pacientes.

Efeitos sobre a capacidade para dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos em relação a efeitos sobre capacidade de dirigir e operar máquinas. A atividade farmacológica e os eventos adversos relatados até hoje não indicam a probabilidade desse tipo de efeito.

Até o momento, não há informações de que ocrelizumabe possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Presume-se que o uso concomitante de **OCREVUS®** e outras terapias imunomoduladoras ou imunossupressoras, incluindo doses imunossupressoras de corticosteroides, aumente o risco de imunossupressão. Considerar o risco de efeitos cumulativos no sistema imunológico ao administrar concomitantemente terapias imunossupressoras com **OCREVUS®**. Ao trocar de medicamentos com efeitos imunológicos prolongados, como daclizumabe, fingolimode, natalizumabe, teriflunomida ou mitoxantrona, considerar a duração e o modo de ação desses medicamentos por causa dos efeitos imunossupressores cumulativos ao iniciar **OCREVUS®** (vide “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OCREVUS® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2-8°C). Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

OCREVUS® é uma solução sem conservantes, estéril, clara ou ligeiramente opalescente, e incolor a marrom pálido fornecida em uma caixa contendo uma ampola de dose única de 300 mg/10 mL (30 mg/mL). Antes do início da infusão intravenosa, o conteúdo da bolsa de infusão deve estar em temperatura ambiente.

Utilizar a solução de infusão preparada imediatamente. Se não for usada imediatamente, armazenar até 24 horas no refrigerador entre 2°C–8°C e 8 horas em temperatura ambiente até 25°C, incluindo o tempo de infusão.

Caso a infusão intravenosa não possa ser concluída no mesmo dia, descartar a solução restante.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade 18 meses a partir da data de fabricação.

66

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

OCREVUS® é uma solução para infusão intravenosa sem conservantes, estéril, clara ou ligeiramente opalescente, e incolor a marrom pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OCREVUS® deve ser preparado por profissional de saúde usando técnica asséptica.

O produto não contém conservantes e se destina a uso único.

Inspecionar visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração. Não usar a solução se houver descoloração ou se a solução contiver discreta quantidade de material particulado estranho. Não agitar.

Retirar a dose pretendida e diluir em uma bolsa de infusão contendo Injeção de Coletor de Sódio 0,9%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL.

- Retirar 10 mL (300 mg) de **OCREVUS®** e injetar em 250 mL
- Retirar 20 mL (600 mg) de **OCREVUS®** e injetar em 500 mL

Não usar outros diluentes para diluir **OCREVUS®** uma vez que seu uso não foi testado. O produto não contém conservantes e destina-se somente a uso único.

A solução para infusão diluída precisa ser administrada usando um equipo de infusão com filtro de linha de 0,2 ou 0,22 microm.

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.

Avaliações antes da Primeira Dose de OCREVUS

Teste do Vírus da Hepatite B

Antes de iniciar **OCREVUS®**, realizar o teste do vírus da Hepatite B (HBV). **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 (vide “Advertências e Precauções”).

Vacinações

Como a vacinação com vacinas vivas-atenuadas ou vivas não é recomendada durante o tratamento e após a descontinuação até a repleção das células B, administrar todas as imunizações necessárias de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 6 semanas antes do início de **OCREVUS®** (vide “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas”).

Preparo antes de cada Infusão

Avaliação de Infecção

Antes de cada infusão de **OCREVUS®**, determinar se há uma infecção ativa. Em caso de infecção ativa, postergar a infusão de **OCREVUS®** até que a infecção seja resolvida (vide “Advertências e Precauções”).

Pré-medicação Recomendada

Pré-medicação com 100 mg de metilprednisolona (ou um corticosteroide equivalente) administrado por via intravenosa aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão de **OCREVUS®** para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão (vide “Advertências e Precauções”). Pré-medicação com um anti-histamínico (ex.: difenidramina)

aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão de **OCREVUS**[®] para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão.

A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) também pode ser considerada.

Dosagem Recomendada e Administração da Dose

- Administrar **OCREVUS**[®] sob rigorosa supervisão de um profissional de saúde experiente com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações severas como reações sérias à infusão.
- Dose inicial: infusão intravenosa de 300 mg, seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg.
- Doses subsequentes: infusão intravenosa única de 600 mg a cada 6 meses.

Observar o paciente por pelo menos uma hora após o término da infusão (vide “Advertências e Precauções”).

Tabela 3: Dose Recomendada, Velocidade da Infusão e Duração da Infusão para EMR e EMPP

		Quantidade e Volume ¹	Velocidade e Duração da Infusão ³
Dose Inicial (duas infusões)	Infusão 1	300mg em 250mL	• Iniciar a 30 mL por hora • Aumentar 30 mL por hora a cada 30 minutos • Máximo: 180 mL por hora • Duração: 2,5 horas ou mais
	Infusão 2 (2 semanas depois)	300mg em 250mL	
Doses Subsequentes (uma infusão)	Uma infusão a cada 6 meses ²	600mg em 500mL	• Iniciar a 40 mL por hora • Aumentar 40 mL por hora a cada 30 minutos • Máximo: 200 mL por hora • Duração: 3,5 horas ou mais

¹ As soluções de **OCREVUS**[®] para infusão intravenosa são preparadas por diluição do medicamento em uma bolsa de infusão contendo Injeção de Cloreto de Sódio 0,9%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL.

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

³ O tempo de infusão pode ser mais longo se a infusão for interrompida ou retardada (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Doses Postergadas ou Omitidas

Se uma infusão planejada de **OCREVUS**[®] for omitida, administrar **OCREVUS**[®] assim que possível; não aguardar até a próxima dose programada. Redefinir o cronograma de dosagem para administrar a próxima dose sequencial 6 meses depois que a dose omitida for administrada. As doses de **OCREVUS**[®] devem ter um intervalo de pelo menos 5 meses (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Modificações da Dose por causa de Reações à Infusão

As modificações da dose em resposta a reações à infusão dependem da gravidade.

Reações à Infusão de Risco à Vida

Interromper imediatamente e descontinuar permanentemente **OCREVUS**[®] se houver sinais de uma reação à infusão de risco à vida ou incapacitante (vide “Advertências e Precauções”). Fornecer tratamento de suporte apropriado.

Reações à Infusão Severas

Interromper imediatamente a infusão e administrar tratamento de suporte apropriado, conforme necessário (vide “Advertências e Precauções”). Reiniciar a infusão somente depois que todos os sintomas tiverem sido resolvidos. Ao reiniciar, começar na metade da velocidade de infusão da ocasião do início da reação à infusão (vide “Posologia e Modo de Usar”). Se esta velocidade for tolerada, aumentar a velocidade conforme descrito na Tabela 3. Essa alteração na velocidade aumentará a duração total da infusão, mas não a dose total.

Reações à Infusão Leves a Moderadas

Reduzir a velocidade de infusão para metade da velocidade do início da reação à infusão e manter a velocidade reduzida

por pelo menos 30 minutos (vide “Advertências e Precauções”). Se esta velocidade for tolerada, aumentar a velocidade conforme descrito na Tabela 3. Esta alteração na velocidade aumentará a duração total da infusão, mas não a dose total.

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **OCREVUS®** e bolsas de policloreto de vinila (PVC) ou poliolefina (PO) e conjuntos de administração intravenosa (IV).

Não use outros diluentes para diluição de **OCREVUS®** porque seu uso não foi testado.

Instruções especiais para administração

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de **OCREVUS®** em crianças e adolescentes (< 18 anos) não foram estudadas.

Pacientes idosos

Estudos clínicos de **OCREVUS®** não incluíram quantidades suficientes de indivíduos com idade de 65 ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens.

Insuficiência renal

Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos nos estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **OCREVUS®** foi observada nesses pacientes.

Insuficiência hepática

Pacientes com comprometimento hepático leve foram incluídos em estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **OCREVUS®** foi observada nesses pacientes.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança do **OCREVUS®** foi avaliada em 1.311 pacientes em estudos clínicos de EM, o que inclui 825 pacientes em estudos clínicos com controle ativo (EMR) e 486 pacientes em estudo controlado com placebo (EMPP).

Formas recorrentes de EM

Em estudos clínicos controlados por medicamento ativo (Estudo 1 e Estudo 2), 825 pacientes com EMR receberam **OCREVUS®** 600 mg por via intravenosa a cada 24 semanas (o tratamento inicial foi administrado como duas infusões separadas de 300 mg nas Semanas 0 e 2) (vide “Resultados de Eficácia”). A exposição geral nos períodos de tratamento controlado de 96 semanas foi de 1448 pacientes-anos.

As reações adversas mais comuns nos estudos de EMR (incidência \geq 10%) foram infecções do trato respiratório superior e reações à infusão. A Tabela 4 resume as reações adversas que ocorreram nos estudos de EMR (Estudo 1 e Estudo 2).

Tabela 4: Reações Adversas em Pacientes Adultos com EMR com uma Incidência de pelo menos 5% para **OCREVUS®** e Maior do que **REBIF**

Reações Adversas	Estudos 1 e 2	
	OCREVUS® 600 mg IV A cada 24 Semanas ¹ (n=825) %	REBIF 44 mcg SQ 3 vezes por Semana (n=826) %
Infecções do trato respiratório superior	40	33
Reações à infusão	34	10
Depressão	8	7

Reações Adversas	Estudos 1 e 2	
	OCREVUS® 600 mg IV A cada 24 Semanas ¹ (n=825) %	REBIF 44 mcg SQ 3 vezes por Semana (n=826) %
Infecções do trato respiratório inferior	8	5
Dor nas costas	6	5
Infecções associadas ao vírus da herpes	6	4
Dor nas extremidades	5	4

¹ A primeira dose foi administrada como duas infusões separadas de 300 mg nas Semanas 0 e 2.

EM primária progressiva

Em um estudo clínico controlado por placebo (Estudo 3), 486 pacientes com EMPP, no total, receberam um ciclo de OCREVUS® (600 mg de OCREVUS® administrado como duas infusões separadas de 300 mg com um intervalo de duas semanas) administrado por via intravenosa a cada 24 semanas e 239 pacientes receberam placebo por via intravenosa (vide “Resultados de Eficácia”). A exposição total no período de tratamento controlado foi de 1416 pacientes-anos, com uma duração mediana de tratamento de 3 anos.

As reações adversas mais comuns no estudo de EMPP (incidência $\geq 10\%$) foram infecções do trato respiratório superior, reações à infusão, infecções cutâneas, e infecções do trato respiratório inferior. A Tabela 5 resume as reações adversas que ocorreram no estudo de EMPP (Estudo 3).

Tabela 5: Reações Adversas em Pacientes Adultos com EMPP com uma Incidência de pelo menos 5% para OCREVUS e Maior do que Placebo

Reações Adversas	Estudo 3	
	OCREVUS® 600 mg IV A cada 24 semanas ¹ (n=486) %	Placebo (n=239) %
Infecções do trato respiratório superior	49	43
Reações à infusão	40	26
Infecções cutâneas	14	11
Infecções do trato respiratório inferior	10	9
Tosse	7	3
Diarreia	6	5
Edema periférico	6	5
Infecções associadas ao vírus do herpes	5	4

¹ Uma dose de OCREVUS® (600 mg administrada como duas infusões separadas de 300 mg com um intervalo de duas semanas).

Anormalidades Laboratoriais

Redução das Imunoglobulinas

OCREVUS® diminuiu o total de imunoglobulinas, com o maior declínio observado nos níveis de IgM. Nos estudos clínicos de EM, não houve nenhuma associação aparente entre redução da imunoglobulina e risco de infecções sérias. Nos estudos controlados por medicamento ativo (EMR) (Estudo 1 e Estudo 2), a proporção de pacientes na visita basal que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do limite inferior do normal (LIN) em pacientes tratados com OCREVUS® foi de 0,5%, 1,5% e 0,1%, respectivamente. Após o tratamento, a proporção de pacientes tratados com OCREVUS® que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do LIN em 96 semanas foi de 1,5%, 2,4% e 16,5%, respectivamente. No estudo controlado por placebo (EMPP) (Estudo 3), a proporção de pacientes na visita basal que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do LIN em pacientes tratados com OCREVUS® foi de 0,0%, 0,2% e 0,2%, respectivamente. Após o tratamento, a proporção de pacientes tratados com OCREVUS® que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do LIN em 120 semanas foi de 1,1%, 0,5% e 15,5%, respectivamente.

68

Redução dos Níveis de Neutrófilos

No estudo clínico de EMPP (Estudo 3), ocorreu redução nas contagens de neutrófilos em 13% dos pacientes tratados com OCREVUS® em comparação com 10% nos pacientes com placebo. A maioria das contagens de neutrófilos reduzidas foi observada somente uma vez para um determinado paciente tratado com OCREVUS® e estavam entre LIN – 1,5 x 10⁹/L e 1,0 x 10⁹/L. De modo geral, 1% dos pacientes no grupo com OCREVUS® apresentou contagens de neutrófilos inferiores a 1,0 x 10⁹/L e estas não estavam associadas a uma infecção.

Imunogenicidade

Assim como todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade. Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade dos métodos de teste usados. Além disso, a incidência observada de um resultado positivo em um método de teste pode ser influenciado por vários fatores, incluindo manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, interferência medicamentosa, medicação concomitante e doença subjacente. Portanto, a comparação da incidência de anticorpos ao OCREVUS® com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser enganosa.

Os pacientes nos estudos de EM (Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3) foram testados em diversos momentos (na visita basal e a cada 6 meses após o tratamento, pela duração o estudo) para anticorpos anti-medicação (ADAs). Dos 1311 pacientes tratados com OCREVUS®, 12 (~1%) foram positivos para ADAs, dos quais 2 pacientes foram positivos para anticorpos neutralizantes. Esses dados não são adequados para avaliar o impacto de ADAs na segurança e eficácia de OCREVUS®.

As seguintes reações adversas sérias são discutidas mais detalhadamente em outras seções da bula:

- Reações à Infusão (vide “Advertências e Precauções”);
- Infecções (vide “Advertências e Precauções”);
- Malignidades (vide Advertências e Precauções”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema Vigilância – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)

10. SUPERDOSE

A experiência em estudos clínicos é limitada com doses mais altas do que a dose intravenosa aprovada de OCREVUS®. A maior dose testada até hoje em pacientes com EM é de 2000 mg, administrada na forma de duas infusões IV de 1000 mg separadas por 2 semanas (estudo Fase II de pesquisa de dose em EMRR). As reações adversas à droga foram compatíveis com o perfil de segurança para OCREVUS® nos estudos clínicos de referência.

Não existe nenhum antídoto específico para o caso de superdose; interrompa imediatamente a infusão e observe o paciente verificando se há o aparecimento de reações relacionadas à infusão (vide item “Advertências e Precauções - Reações à Infusão”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0666

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Fabricado por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado por: **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**
Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.009.945/0023-39



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/02/2018.



USPI 1.0

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL)

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco de 10 mL contém:

Princípio ativo: ocrelizumabe 300 mg (30 mg/mL).

Excipientes: acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial, alfa-alfa trealose dihidratada, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico. As informações disponíveis nessa bula aplicam-se exclusivamente ao **OCREVUS®** (ocrelizumabe).

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

OCREVUS® é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Não se sabe exatamente como **OCREVUS®** exerce seu efeito terapêutico na esclerose múltipla, porém, presume-se que sua ligação ao receptor CD20, que é um receptor de superfície do linfócito B, modulando então a ação do sistema imunológico do paciente com esclerose múltipla.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não pode receber **OCREVUS®** se tiver infecção ativa por HBV, histórico de reação à infusão de risco à vida ao ocrelizumabe e alergia conhecida a ocrelizumabe ou qualquer das substâncias contidas no produto.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

A substituição de **OCREVUS®** por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

Gerais**Reação à infusão**

OCREVUS® está associado com reações à infusão. Essas reações podem ocorrer em qualquer infusão, mas são mais comuns na primeira e no período de 24 horas depois do término da infusão. Elas se apresentam com prurido (coceira), erupção cutânea, urticária, eritema (vermelhidão na pele), broncoespasmo (contração da musculatura dos brônquios), irritação na garganta, dor orofaríngea (dor na garganta), dispneia (falta de ar), edema de faringe ou laringe (inchaço dentro da garganta), rubor (vermelhidão na pele do rosto), hipotensão (pressão baixa), febre, fadiga (cansaço), cefaleia (dor de cabeça), tontura, náuseas (enjoo) e taquicardia (palpitação).

Também pode aparecer alergia, que pode ser muito parecida com a reação à infusão.

Pode ser necessário interromper a infusão e, em casos mais graves, até abandonar o tratamento definitivamente.

Você será acompanhado na clínica durante uma hora depois da infusão terminar, mas deve estar atento durante mais 23 horas para o aparecimento desses sintomas.

Para diminuir as reações, seu médico pode prescrever alguns medicamentos a serem aplicados antes/ou durante a administração do **OCREVUS®**.

Pré-medicação com 100 mg de metilprednisolona (ou um corticosteroide equivalente) administrado por via intravenosa

aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão de **OCREVUS®** para reduzir a frequência e gravidade das reações de infusão.

Pré-medicação com um anti-histamínico (por exemplo, difenidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão **OCREVUS®** para reduzir ainda mais a frequência e gravidade das reações de infusão. A adição de um antipirético (por exemplo, acetaminofeno) também pode ser considerada.

Infecções

Se você estiver com uma infecção ativa, vai precisar adiar a administração até que a infecção seja solucionada.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

Não foram identificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) (doença neurológica causada por um vírus chamado *John Cunningham*) em pacientes que receberam **OCREVUS®**. No entanto, como essa doença já apareceu em pacientes que receberam outros anticorpos anti-CD20 e outros tratamentos para esclerose múltipla, você e seu médico precisam estar sempre atentos ao aparecimento ou piora de alguns sintomas neurológicos, que podem ser às vezes parecidos com os de uma recaída da esclerose múltipla. Se houver suspeita, a medicação precisa ser suspensa. Se for confirmada, você não poderá mais receber **OCREVUS®**.

Reativação de hepatite B

Não houve relatos de casos de reativação da hepatite B com **OCREVUS®**. No entanto, com o uso de outros anticorpos anti-CD20 já houve casos em que o vírus B da hepatite foi reativado e provocou hepatite, algumas vezes até fulminante ou com aparecimento de insuficiência do fígado e óbito. Por isso você vai ter que fazer sorologia para o vírus B da hepatite antes de se tratar com **OCREVUS®**. Se houver sinais da presença do vírus na sorologia, você não poderá receber esse tratamento. Na presença apenas de anticorpo contra o vírus, você vai precisar consultar um especialista em doenças do fígado para liberar o tratamento ou não.

Imunossupressores

Você precisa relatar ao seu médico todos os medicamentos que já tomou para a esclerose múltipla e também outros imunossupressores, porque pode haver a possibilidade de uma sobreposição de efeitos. **OCREVUS®** não foi estudado em combinação com outras terapias modificadoras da doença EM.

Vacinação

Tome todas as vacinas de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 6 meses antes do início do tratamento com o **OCREVUS®**. A segurança de imunização com vacinas após a terapia com **OCREVUS®** não foi estudada. Não é recomendada a vacinação durante o tratamento com **OCREVUS®**.

Malignidades

Pode existir um risco maior de malignidade (ex.: câncer de mama) em pacientes tratados com o **OCREVUS®**.

Gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Se você estiver grávida, não poderá receber **OCREVUS®** a não ser que seu médico avalie que o benefício para você é maior do que o risco para seu filho(a). Não há estudos em seres humanos, mas como **OCREVUS®** é um anticorpo do tipo IgG e esse tipo de anticorpo atravessa a placenta, ele provavelmente pode atingir o feto. Em filhos de mães que receberam outros anticorpos anti-CD20 durante a gravidez foi notada diminuição de glóbulos brancos no sangue da criança, que foi passageira.

Contracepção

Mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar métodos contraceptivos enquanto estiverem recebendo **OCREVUS®** e durante 6 meses depois da última infusão do medicamento.

Lactação

Não se sabe se **OCREVUS®** é eliminado no leite materno e se há algum efeito sobre a criança que está sendo amamentada ou sobre a produção do leite. Estudos em animais mostraram presença de **OCREVUS®** no leite materno. Por isso, se você precisar utilizar **OCREVUS®** e estiver amamentando, seu médico vai pedir que a amamentação seja interrompida durante o tratamento. Os benefícios para o desenvolvimento e a saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de **OCREVUS®** da mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre o bebê amamentado de **OCREVUS** ou da condição materna subjacente

Uso Pediátrico e em Idosos

A segurança e a eficácia deste medicamento não foram estudadas em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade nem em idosos com idade igual ou maior que 65 anos

Insuficiência Renal

Não foi realizado estudo formal, mas como o **OCREVUS®** não é excretado por via renal, não é esperado que seja necessária alteração da dose em caso de funcionamento inadequado dos rins.

Insuficiência Hepática

Não foi realizado estudo formal, mas como o **OCREVUS®** não é eliminado por metabolismo no fígado, não é esperado que seja necessária alteração da dose em caso de funcionamento inadequado do fígado.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram feitos estudos neste sentido, mas a atividade farmacológica e os efeitos colaterais do **OCREVUS®** até hoje não indicam que possa provocar alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que ocrelizumabe possa causar doping. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

OCREVUS® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2-8°C). Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

OCREVUS® é um líquido límpido a levemente opalescente, incolor a castanho claro.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Depois que a solução de **OCREVUS®** for preparada, deve ser usada imediatamente. Se isso não ocorrer, pode ser guardada durante até 24 horas em temperaturas de 2 a 8° C ou durante 8 horas em temperatura ambiente (abaixo de 30°C) incluindo nesse período o tempo de infusão. Mas se a infusão não for completada no mesmo dia, toda a solução restante precisará ser desprezada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Após diluição, **OCREVUS®** é administrado em infusão intravenosa através de um acesso exclusivo e sob estreita supervisão de um profissional de saúde experiente e com acesso a suporte médico adequado para tratar reações severas. Infusões de **OCREVUS®** não devem ser administradas em injeção ou em bolus intravenoso. Deve-se diluir o medicamento em cloreto de sódio 0,9%.

Antes da aplicação do **OCREVUS®**, poderá ser feita uma pré-medicação para evitar reações relacionadas à infusão, que poderá incluir corticóides, antialérgicos e também medicação para febre.

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

Dose Inicial

A dose inicial de 600 mg é administrada na forma de duas infusões intravenosas separadas: a primeira como uma

infusão de 300 mg seguida 2 semanas depois por uma segunda infusão de 300 mg.

Doses subsequentes

As doses subsequentes de **OCREVUS®** após dose inicial, são administradas em uma infusão única intravenosa de 600mg a cada 6 meses.

Doses Postergadas ou Omitidas

Em caso de perda ou adiamento da dose de **OCREVUS®** a dose deverá ser administrada assim que possível e não deverá aguardar até a próxima dose planejada.

Um intervalo mínimo de 5 meses deve ser mantido entre cada dose de **OCREVUS®**.

Em caso de reações relacionadas à infusão, o profissional de saúde responsável pela administração da medicação tomará as providências necessárias para preservar a sua saúde e a sua segurança de acordo com as orientações.

Ajustes de Infusão durante o Tratamento

Não se recomendam reduções da dose de **OCREVUS®**.

Ajustes de dose para populações especiais

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de **OCREVUS®** em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estudadas.

Pacientes idosos

A segurança e a eficácia de **OCREVUS®** em pacientes com idade igual ou maior que 65 anos não foram estudadas.

Insuficiência Renal

A segurança e a eficácia de **OCREVUS®** em pacientes com insuficiência renal não foram estudadas formalmente. Não se espera que seja necessária alteração da dose para pacientes com insuficiência renal (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Insuficiência Hepática

A segurança e a eficácia de **OCREVUS®** em pacientes com insuficiência hepática não foram estudadas formalmente. Não se espera que seja necessária alteração da dose para pacientes com insuficiência hepática (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso uma infusão programada de **OCREVUS®** seja perdida, a mesma deve ser aplicada assim que possível. Não se deve esperar até a próxima dose planejada. O intervalo de tratamento para **OCREVUS®** deve ser mantido entre as doses.

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **OCREVUS®**.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Formas Recorrentes da Esclerose Múltipla (EMR)

As seguintes reações adversas foram observadas em pacientes com formas recorrentes da esclerose múltipla submetidos ao tratamento com **OCREVUS®**: infecções do trato respiratório superior, reações à infusão, depressão, infecções do trato respiratório inferior, dor nas costas, infecções associadas ao vírus do herpes e dor nas extremidades.

Esclerose Múltipla Primária Progressiva

As seguintes reações adversas foram observadas em pacientes com esclerose múltipla primária progressiva submetidos ao tratamento com **OCREVUS®**: infecções do trato respiratório superior, reações à infusão, infecções cutâneas,

infecções do trato respiratório inferior, tosse, diarreia, edema periférico, infecções associadas ao vírus do herpes.

Alterações Laboratoriais

Imunoglobulinas

O tratamento com OCREVUS® resultou em redução dos anticorpos durante o período controlado dos estudos, sem nenhuma associação aparente com infecções graves.

Neutrófilos

Foi relatado número diminuído de neutrófilos em pacientes utilizando OCREVUS®. Na maior parte dos casos, a redução de neutrófilos foi transitória.

Reações relacionadas à infusão

Em estudos de EMR e EMPP, os sintomas associados com reações infusionais incluíram, sem estarem limitados a: prurido (coceira), erupção cutânea, urticária (lesões sobre elevadas avermelhadas ou não que geralmente estão associadas com coceira), eritema (sintoma na pele caracterizado por vermelhidão), rubor (vermelhidão na pele), hipotensão (queda da pressão arterial sistêmica), febre, fadiga (cansaço), cefaleia (dor de cabeça), tontura, irritação na garganta, dor orofaríngea (dor em garganta), dispneia (falta de ar), edema de faringe ou laringe (sensação de inchaço na garganta), rouquidão, náuseas (enjoo) e taquicardia (palpitação). Nos estudos clínicos controlados, não houve nenhuma reação infusional fatal.

As reações relacionadas à infusão ocorreram com maior frequência na dose inicial.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

A experiência com dose acima da recomendada é pequena. Não existe um nenhum antídoto específico para o caso de superdose. A infusão deve ser interrompida imediatamente e o paciente deve ser observado para ver se aparecem sintomas de reação relacionada à infusão, que devem ser tratados.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0666

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942

Fabricado por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado por: **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

72

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/02/2018.



USPI 1.0