



Ocrevus[®]

(ocrelizumabe)

**Ocrevus[®] (ocrelizumabe) no tratamento
das formas recorrentes da esclerose múltipla.**

- Setembro 2018 -

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

Título/pergunta: Ocrelizumabe (Ocrevus®) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com as formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR), quando comparado ao natalizumabe?

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. Ocrelizumabe (Ocrevus®) é um anticorpo monoclonal humanizado antagonista seletivo de linfócitos B CD-20 positivos. A incorporação do ocrelizumabe (Ocrevus®) ao rol de terapias disponíveis no SUS configura uma nova alternativa terapêutica para pacientes com EMR.

População-alvo: Pacientes adultos com EMR.

Tecnologia: Ocrelizumabe (Ocrevus®).

Comparador: Natalizumabe.

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 e CRD. 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: Foi incluído um artigo como evidência principal, e uma NMA desenvolvida pelo demandante, que por ser data *on file* foi incluída como evidência adicional. Ocrelizumabe e natalizumabe foram considerados as melhores opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com EM-RR (além de alentuzumabe – alternativa não disponível no SUS), considerando os desfechos de taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, frente às demais opções terapêuticas existentes no SUS. Considerando os desfechos de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e o desfecho de segurança (descontinuação por eventos adversos), ocrelizumabe apresentou resultados melhores frente às demais alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS. Para a comparação com natalizumabe, especificamente, resultados numericamente melhores foram observados para ocrelizumabe. Resultados similares foram obtidos na avaliação da eficácia da NMA produzida pelo demandante (data *on file*). Para os desfechos de taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade confirmada, ocrelizumabe foi mais efetivo ou comparável às demais opções terapêuticas disponíveis. A avaliação de segurança indicou que ocrelizumabe apresentou um perfil de segurança semelhante às demais opções terapêuticas (exceto na avaliação de descontinuação por todas as causas quando comparado ao natalizumabe).

Qualidade da evidência:

CONFIDENCIAL

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

Taxa anualizada de surtos	<input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Progressão da incapacidade confirmada	<input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	<input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa

Síntese de informações econômicas: A análise de custo-efetividade indica uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente R\$ 237 mil por ano de vida ajustado por qualidade. Sendo assim, o medicamento apresentou maior custo e maior efetividade em relação a seu comparador, natalizumabe. Estes resultados foram 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\$ 177 milhões e R\$ 214 milhões, de acordo com o cenário populacional selecionado (apenas pacientes iniciando tratamento ou população total tratada com natalizumabe).

Sense Company

S474 OCREVUS® (ocrelizumabe) no tratamento das formas recorrentes
61(047.3) da esclerose múltipla / Sense Company. São Paulo: [s.n], 2018.

141 f.

Parecer Técnico Científico

1.Avaliação. 2. Formas Recorrentes da Esclerose Múltipla. 3.
Ocrevus. I. Sense Company. II. Título.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES	9
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS.....	13
LISTA DE QUADROS.....	14
LISTA DE EQUAÇÕES	15
1. CONTEXTO	16
1.1 Objetivo do parecer	16
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	16
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	19
2.1 Visão geral da doença.....	19
2.2 Epidemiologia	20
2.3 Etiologia e fatores de risco.....	21
2.4 Fisiopatologia.....	21
2.5 Diagnóstico.....	22
2.6 Tratamento.....	24
2.7 Qualidade de vida.....	27
2.8 Impacto econômico.....	30
2.9 Apoio Multicritério à Decisão (MCDA) - Identificação de critérios importantes para tomada de decisão no contexto da EM	31
2.9.1 Categoria eficácia	33
2.9.2 Categoria segurança	34
2.9.3 Geral	35
2.10 Necessidades médicas não atendidas.....	37
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	38
3.1 Indicação.....	38
3.2 Posologia e modo de administração	38
3.3 Mecanismo de ação	38
3.4 Preço do medicamento	39
3.5 Posicionamento do medicamento no mercado atual.....	39

5

CONFIDENCIAL

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

8

4.	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	41
4.1	Natalizumabe.....	41
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	43
5.1	Questão do Estudo.....	43
5.1.1	Intervenção.....	43
5.1.2	População.....	43
5.1.3	Comparação.....	43
5.2	Estratégia de busca.....	44
5.2.1	Fontes de dados.....	44
5.2.2	Vocabulário controlado.....	44
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	45
5.4	Critérios de qualidade.....	46
5.4.1	Avaliação crítica.....	46
5.4.2	Qualidade da evidência.....	46
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	48
5.5.1	Seleção dos artigos.....	48
5.5.2	Descrição dos estudos selecionados.....	49
5.5.3.	Análise da qualidade da evidência.....	54
5.5.4.	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.55	
5.6	Outras evidências científicas.....	59
6.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS.....	89
7.	ANÁLISE ECONÔMICA.....	91
7.1	Objetivo.....	91
7.2	População-alvo.....	91
7.3	Horizonte da análise.....	91
7.4	Perspectiva.....	91
7.5	Comparadores.....	91
7.6	Taxa de desconto.....	92
7.7	Desfechos considerados.....	92
7.8	Modelo econômico.....	92

7.9	Dados de eficácia.....	94
7.9.1	Características da população	94
7.9.2	História natural da doença.....	95
7.9.3	Surtos relacionados a EM.....	98
7.9.4	Descontinuação do tratamento	99
7.9.5	Mortalidade.....	100
7.9.6	Eventos adversos.....	101
7.9.7	Utilities	101
7.10	Dados de Custo	102
7.10.1	Custo de monitoramento	103
7.10.2	Custo por estado de EDSS.....	104
7.10.3	Custo de manejo e EAs.....	104
7.10.4	Custo de manejo dos surtos relacionados a EM	105
7.11	Resultados	105
7.12	Análise de sensibilidade	106
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	108
8.1	<i>Market-share</i>	110
8.2	Dados de Custo.....	110
8.3	Análise de impacto orçamentário	111
8.3.1	Análise de sensibilidade	112
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	113
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO OCREVUS®.....	129
	ANEXO 2. PREÇO CMED – OCREVUS®	130
	ANEXO 3. IDENTIFICAÇÃO DE CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DE REEMBOLSO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE- RECORRENTE - APOIO MULTICRITÉRIO À DECISÃO (MCDA)	131
	Métodos.....	131
	Painel com especialistas, pacientes, gestores e experts em ATS:.....	131
	Seleção e estruturação dos critérios:.....	132
	Determinação da importância relativa de cada critério:.....	135

Análise de sensibilidade	137
ANEXO 4. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	138
ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	139
ANEXO 6. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	141
ANEXO 7. ESTUDOS EXCLUÍDOS	142
ANEXO 8. METANÁLISE EM REDE	145
ANEXO 9. <i>MICROCOSTING</i>	146

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

ABN	Academia Brasileira de Neurologia
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 primariamente progressiva
EMR	Esclerose múltipla recorrente
EM-RR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EM-SP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EQ-5D	EuroQoL-5D
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>
GLA	Acetato de glatirâmer
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
IFN- β 1a	Interferon beta 1a
IgG	Imunoglobulina G
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
mITT	Intenção de tratar modificada
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MSIF	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
MTR	<i>Magnetization transfer ratio</i>
NMA	Metanálise em rede
OLE	Estudo aberto

OMS	Organização Mundial da Saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RM	Ressonância magnética
RR	<i>Risk ratio</i>
RRIs	Reações relacionadas à infusão
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde.
SF-36	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SF-12	<i>12-Item Short Form Survey</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUCRA	<i>Surface under the cumulative ranking analysis</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TMDs	Terapia modificadora da doença
VFM	<i>Volume fraction of myelin</i>
VJC	Vírus John Cunningham

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para tratamento da EM-RR. (7)	25
Tabela 2. Características clínicas para cada nível de EDSS. Adaptado de Silva, 2016. (17)..	28
Tabela 3. Custo médio anual (USD) para esclerose múltipla de acordo com o nível de incapacidade. Adaptado de Silva, 2016 (17).....	31
Tabela 4. Características do Ocrevus®. Adaptado da bula. (64).....	38
Tabela 5. Características de natalizumabe. (7,72)	42
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.....	43
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	44
Tabela 8. Estratégias de busca.	45
Tabela 9. Estudos incluídos para análise.	49
Tabela 10. Resultados da metanálise em rede para os desfechos avaliados (alternativas disponíveis no SUS). Adaptado de Lucchetta, 2018. (74)	52
Tabela 11. Classificação da qualidade da evidência.	54
Tabela 12. Estudo incluído para análise.....	55
Tabela 13. Resultados do caso base da metanálise em rede para cada desfecho.	61
Tabela 14. Características dos pacientes no <i>baseline</i> . Hauser, 2017. (65).....	63
Tabela 15. Desfechos secundários de RM. Hauser, 2017. (65)	67
Tabela 16. Eventos adversos (população de segurança)* Hauser, 2017. (65)	69
Tabela 17. Proporção de pacientes com ausência de evidência de atividade da doença (e seus componentes individuais) em todos os períodos dos estudos OPERA I e II agrupados (população mITT). Havrdová, 2018. (140).....	74
Tabela 18. Características demográficas da população modelada. (65).....	94
Tabela 19. Matriz de transição entre estados de EDSS – EM-RR.	96
Tabela 20. Matriz de transição entre estados de EDSS – EM-SP.....	96
Tabela 21. Probabilidade de transição para EM-SP por EDSS.	97
Tabela 22. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença. (ANEXO 8)	98
Tabela 23. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento).....	98
Tabela 24. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos. (ANEXO 8)	99
Tabela 25. Multiplicadores de mortalidade para EMR. (170).....	100
Tabela 26. Eventos adversos (ANEXO 8).....	101
Tabela 27. Utilities. (65,171).....	101

Tabela 28. Custo do medicamento.....	102
Tabela 29. Custo de monitoramento com ocrelizumabe.....	103
Tabela 30. Custo de monitoramento com natalizumabe.....	103
Tabela 31. Custo por EDSS.	104
Tabela 32. Custo por evento adverso.	104
Tabela 33. Resultados de custo-efetividade.	106
Tabela 34. Pacientes únicos iniciando tratamento com natalizumabe (DATASUS) – Cenário base.....	108
Tabela 35. Projeção da população elegível (2019-2023) – Cenário base.....	109
Tabela 36. Pacientes únicos em tratamento com natalizumabe (DATASUS) – Cenário alternativo.	109
Tabela 37. Projeção da população elegível (2019-2023) – Cenário alternativo.....	109
Tabela 38. Market share de referência e pós incorporação.	110
Tabela 39. Impacto orçamentário (em R\$) – Cenário base.....	111
Tabela 40. Impacto orçamentário (em R\$) – Cenário alternativo.	111
Tabela 41. Impacto orçamentário (em R\$) – Análise de sensibilidade.	112
Tabela 42. Perfil dos pesquisados.	131
Tabela 43. Critérios levantados após a revisão da literatura.....	132
Tabela 44. Conjunto final de critérios incluídos.....	134
Tabela 45. Intervalos utilizados para realização dos swings entre critérios – categoria eficácia.	136
Tabela 46. Intervalos utilizados para realização dos swings entre critérios – categoria segurança.	136
Tabela 47. Intervalos utilizados para realização dos swings entre critérios – outras categorias.	137

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cursos típicos das formas recorrentes e progressiva da EM.....	19
Figura 2. Recomendações de tratamento segundo o consenso do Grupo de Estudo do Departamento Científico de Neuroimunologia (DCNI). Comini-Frota, 2017. (23).....	27
Figura 3. Conjunto final de critérios.....	33
Figura 4. Distribuição dos pesos entre os critérios – categoria eficácia.....	34
Figura 5. Distribuição dos pesos entre os critérios – categoria segurança.....	35
Figura 6. Distribuição dos pesos entre os critérios.....	36
Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (73).....	47
Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.....	48
Figura 9. Desfechos clínicos secundários. Hauser, 2017. (65).....	66
Figura 10. Proporção de pacientes com NEDA durante (a) semanas 0 a 96 e (b) semanas 24 a 96, do re-baseline até a semana 24. Havrdová, 2018. (140)	72
Figura 11. OPERA I e II, taxa anualizada de surtos em dois anos. Adaptado de Thomas, 2017. (156).....	87
Figura 12. Estrutura do modelo de Markov.....	94
Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: QALY.....	107

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (7) ... 22

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Definição da RCEI	105
------------------------------------	-----

1. CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

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

Esclerose Múltipla Recorrente:

Tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de ocrelizumabe (Ocrevus®) no tratamento de pacientes com as formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR), quando comparado ao natalizumabe.

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)

A EM é uma doença que acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada um homem. (8,9) Quanto à faixa etária, observa-se que a EM é geralmente diagnosticada no início da fase adulta, com uma média de idade para o início da doença de 30 anos. (5)

O curso clínico da EM é definido como recorrente ou progressivo. Segundo a classificação atual, existem quatro formas de evolução clínica da EM: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP), sendo a EM-RR a mais frequente no momento do diagnóstico. (4,7,10)

¹ Definida como aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 habitantes. (184)

A EM reduz a expectativa de vida dos indivíduos acometidos. (11,12) Adicionalmente, é considerada a principal causa de incapacidade em adultos em idade produtiva. (13)

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. (17)

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. (18) Cerca de 55% dos pacientes apresentam impacto em suas atividades habituais como consequência da doença. (17)

Além da incapacidade, fatores como saúde mental, vitalidade, comprometimento cognitivo e fadiga contribuem para o comprometimento da qualidade de vida destes pacientes. Adicionalmente, 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 dos respectivos pacientes, normalmente familiares (cuidadores não remunerados), afetando a qualidade de vida destes cuidadores e proporcionando impacto no emprego e renda devido à demanda com os pacientes (≥ 4 horas/dia em atividades de cuidado) (2,19), principalmente quando a atividade é realizada para pacientes em estágio avançado da doença (8 a 12 horas/dia em atividades de cuidado). (19)

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 doença, sendo encontrados em lesões do SNC, no líquido cefalorraquidiano e no sangue periférico de indivíduos acometidos. Supõem-se que os linfócitos B atravessam a barreira hematoencefálica e iniciam a maturação mediada por antígeno e expansão clonal no SNC. (20) 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. (20)

O ponto chave no tratamento da EM é minimizar os surtos, lesões e a atrofia cerebral em todos os estágios da doença, pontos especialmente importantes no início da doença, quando é possível reduzir o número de novas lesões e a quantidade de inflamação cerebral. (2) Entretanto, destaca-se que independente da via de tratamento adotada e dos agentes escolhidos, cerca de 10% dos pacientes irão progredir. Para esses pacientes sugere-se, entre outras opções, a utilização de novos agentes terapêuticos como ocrelizumabe (anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20). (21–23)

Atualmente, no contexto do SUS, estão disponíveis para o tratamento da EM-RR ou EM-SP: acetato de glatirâmer (GLA), interferon beta (IFN- β) 1a, IFN- β 1b, teriflunomida, natalizumabe, fingolimode e fumarato de dimetila, além de azatioprina e metilprednisolona em casos específicos. (7) Segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de EM de 2018 (7), em casos de falha terapêutica aos medicamentos de primeira linha (GLA, IFN- β ou teriflunomida), é recomendado o uso de fumarato de dimetila ou fingolimode e, em caso de falha terapêutica ao fingolimode em terceira linha de tratamento, recomenda-se o uso de natalizumabe. (7) Porém, segundo o consenso da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (23), após dois anos, natalizumabe deve ser trocado por outro agente com o objetivo de prevenir a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (23), principalmente em pacientes com maior risco de desenvolver a doença devido à soropositividade para o vírus John Cunningham (VJC) e tratamento prévio com imunossupressor.(7)

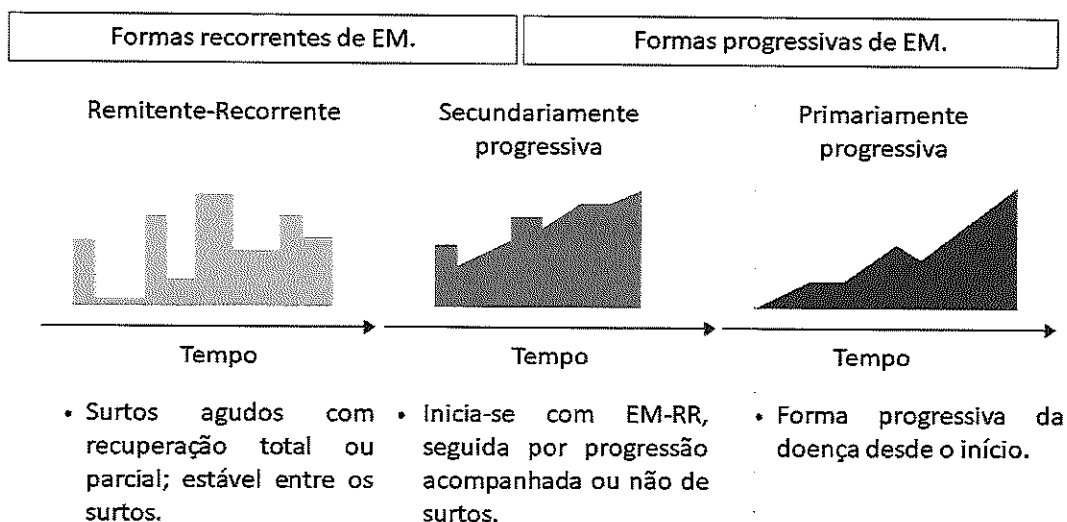
Nesse contexto, a incorporação do ocrelizumabe (Ocrevus®) ao rol de terapias disponíveis no SUS configura mais uma alternativa terapêutica para pacientes com EMR.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A EM é uma doença autoimune neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela desmielinização multifocal do sistema nervoso central (SNC), principalmente da substância branca, em indivíduos geneticamente suscetíveis. (3,4) A sintomatologia varia de acordo com o local das lesões neurológicas e com a intensidade do processo inflamatório. (3) Sintomas típicos incluem dormência, dor, fraqueza, perda da visão, comprometimento da marcha, alterações na coordenação motora, desequilíbrio, fadiga e disfunção da bexiga. (24–26)

As formas clínicas da EM são definidas por suas manifestações clínicas em formas recorrentes ou progressivas. Além disso, todas as formas são categorizadas como ativa (com eventos clínicos e/ou subclínicos) ou não ativa, com base na presença ou ausência de surtos clínicos e/ou atividade na ressonância magnética (RM). (10,27) Segundo a classificação atual, existem quatro formas de evolução clínica da EM: EM-RR, EM-PP, EM-PP com surto e EM-SP (Figura 1). (4,10) A EM-RR é a forma mais comum, estima-se que 85% dos pacientes são inicialmente diagnosticados com esta forma da doença. Estima-se ainda que 50% desses casos irão evoluir para a forma EM-SP. (28)



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

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

Fonte: Própria.

A EM-RR é caracterizada por episódios alternados e definidos de ataques inflamatórios (surto), que podem durar dias, semanas ou meses, e resultam em incapacidade neurológica com uma recuperação completa ou parcial. Os surtos ocorrem em intervalos aleatórios e podem não deixar sequelas neurológicas, mas a recuperação tende a diminuir com surtos repetidos, resultando em acúmulo de danos neurológicos e consequentes incapacidades. (29,30) Entre os surtos ocorrem os períodos de remissão, que são caracterizados pela falta de progressão da doença. (31) As remissões podem ser completas, com o desaparecimento de todos os sintomas, ou incompleta com alguns sintomas persistentes e que podem se tornar permanentes. (1) Destaca-se que a EM-RR é precedida por um período assintomático de duração desconhecida antes do primeiro ataque clínico, conhecido como uma síndrome clinicamente isolada (CIS). (31)

A forma clínica EM-SP ocorre uma vez que os pacientes com EM-RR não recuperam das lesões axonais que experimentaram durante os surtos. Os pacientes apresentam um gradual e constante agravamento dos sintomas neurológicos ao longo de meses ou anos, com ou sem ataques de surtos. (32)

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 EM (MSIF) para a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 2,3 milhões de pessoas no mundo tenham a doença, sendo a prevalência média global 33 a cada 100.000 habitantes. (5,33)

No Brasil, a taxa de prevalência da EM variou de 1,36 a 27,2 a cada 100.000 habitantes. (6,28) Em uma revisão sistemática brasileira realizada por Vasconcelos *et al.*, 2016 (34), dentre os 1.922 pacientes analisados, 81% apresentavam a forma clínica EM-RR.

Genericamente, a doença apresenta maior frequência em países de clima frio do que em países de clima tropical. Diversos autores observaram uma variação na incidência de acordo com a localização geográfica e a presença de fatores ambientais de risco. (33,35,36) Acerca de diferenças na incidência entre os gêneros, a EM é uma doença que acomete mais

mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada homem. (8,9) Quanto à faixa etária, observa-se que a EM geralmente é diagnosticada no início da fase adulta, com uma média de idade para o início da doença de 30 anos. (5)

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. (33,35)

Os principais fatores de risco ambientais reportados são a idade, residir em locais de baixa incidência de luz solar, deficiência de vitamina D, poluição atmosférica, tabagismo, estresse, condições de higiene, imunização, infecção por Epstein-Barr e demais infecções virais respiratórias (adenovírus) e gastrointestinais. (1,34,37)

A suscetibilidade ao desenvolvimento da doença envolve herança genética complexa, e apesar de muitos casos acontecerem dentro de famílias, a herança não segue padrões mendelianos, o que é justificado pelo fato de se tratar de uma doença que envolve diversos genes e a interação entre eles. Diversos *loci* envolvidos na EM foram identificados ao longo de décadas, e entre eles estão o HLA I e II, IL7RA, CIITA e SOCS1. (38)

2.4 Fisiopatologia

A EM é caracterizada pela destruição da mielina mediada por células imunes, que ocasiona a desmielinização de neurônios e a morte de oligodendrócitos, célula glial que participa ativamente na produção de mielina e mielinização de axônios adjacentes. A doença autoimune é mediada por linfócitos T autorreativos, que são responsáveis pelo processo de iniciação e amplificação da resposta imune. (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. (39)

Na EM, a barreira hematoencefálica apresenta disfunção, o que permite a infiltração de linfócitos T CD4+, T CD8+, células B, linfócitos T $\gamma\delta$, monócitos e plasmócitos no parênquima

cerebral. (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 causarem estresse oxidativo nos neurônios adjacentes, contribuem para a disfunção da barreira hematoencefálica. (40) Além disso, os neurônios desmielinizados ainda funcionais utilizam estratégias que aumentam drasticamente seu consumo de energia e, conseqüentemente, elevam a liberação de radicais livres. A consequência de todos esses processos é a neurodegeneração, que dependendo do local, poderá afetar uma ou mais funções, levando ao surgimento de sintomas clínicos. (3,40)

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. (41–46) 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. (20)

2.5 Diagnóstico

De acordo com o PCDT da EM 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 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). (47,48)

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

é a medida padrão ouro de incapacidades utilizada em ensaios clínicos, e a escala mais difundida para avaliação da EM. (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). (30)

Uma vez que as incapacidades da EM acumulam-se ao longo do tempo, o diagnóstico da doença deve ser o mais acurado e precoce possível, permitindo o início imediato do tratamento e, conseqüentemente, o retardo no acúmulo das incapacidades e das exacerbações da sintomatologia da EM. (49) Desta forma, a identificação da doença em seu estágio inicial, assim como o encaminhamento ágil e adequado dos pacientes recém diagnosticados contribui para um melhor resultado terapêutico e prognóstico favorável dos pacientes. (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, quando é possível reduzir o número de novas lesões e a inflamação cerebral. (2) Um grande número de terapias modificadoras da doença (TMDs) têm sido aprovadas para tratar as formas recorrentes da EM. Estes agentes atuam diretamente no curso da doença, reduzindo os surtos, retardando a progressão da incapacidade, reduzindo o número de novas lesões e a taxa de atrofia cerebral. (2)

Estão disponíveis as recomendações do PCDT do Ministério da Saúde (7) e do consenso da ABN (23) para o tratamento da EM-RR.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde:

Segundo o PCDT de 2018 (7), são recomendados para o tratamento de primeira linha o GLA, IFN- β 1a ou 1b ou teriflunomida, que são igualmente eficazes no controle das recidivas, sendo

a escolha definida pela via de administração, intervalo ou perfil de segurança. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz. (7)

Para os casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão às opções terapêuticas indicadas na primeira linha de tratamento, recomenda-se a troca por qualquer outro medicamento de primeira linha ou o uso de fumarato de dimetila. Já em caso de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento de primeira linha, deve-se substituir o medicamento por outro de primeira linha, ou por fumarato de dimetila, ou por fingolimode. (7)

Para a terceira linha de tratamento, em casos de falha terapêutica após a segunda linha, é recomendado o uso de fingolimode, caso este não tenha sido utilizado anteriormente. Como quarta linha recomenda-se a utilização de natalizumabe, para os casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode. (7) Destaca-se que natalizumabe deve ser administrado sem qualquer associação com outro imunomodulador ou imunossupressor para evitar casos de reações adversas graves, como LMP. (7)

A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada entre 3 a 5 dias, devendo-se suspender o uso de outros medicamentos nesse período. (7)

Os medicamentos recomendados pelo PCDT, assim como sua posologia encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para tratamento da EM-RR. (7)

Droga	Dosagem	Posologia
IFN-β 1a	22 mcg	Subcutânea / 3 vezes por semana
	44 mcg	Subcutânea / 3 vezes por semana
	30 mcg	Intramuscular/1 vez por semana
IFN-β 1b	300 mcg	Subcutânea/a cada 48h
Acetato de glatirâmer	20 mg	Subcutânea/1 vez ao dia
Teriflunomida	14 mg	Via oral / 1 vez ao dia
Azatioprina	2mg/kg/dia	Via oral/ 1 vez ao dia

18

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

IFN- β : Interferon beta.

Academia Brasileira de Neurologia:

As recomendações segundo o consenso da ABN (23) podem ser observadas na Figura 2. O uso de IFN e GLA é recomendado no primeiro evento desmielinizante, adicionalmente, a teriflunomida pode ser utilizada como uma alternativa de uso oral. Fumarato de dimetila, natalizumabe ou fingolimode podem ser iniciados a qualquer momento, inclusive como primeira escolha.

Para a segunda linha de tratamento é recomendado o uso de natalizumabe e fingolimode, sendo que a decisão para escolha de um ou outro deve considerar a atividade da doença e riscos para o desenvolvimento de LMP e linfopenia. (23) Destaca-se, que após dois anos, natalizumabe deve ser trocado por outro agente com o objetivo de prevenir a LMP. Se a doença estiver sob controle recomenda-se a utilização de fingolimode ou fumarato de dimetila. (23)

Por fim, destaca-se que independente da via adotada e dos agentes escolhidos, cerca de 10% dos pacientes irão progredir. Para esses pacientes sugere-se, entre outras opções, a utilização de novos agentes terapêuticos como ocrelizumabe, daclizumabe e rituximabe, sendo este último *off label*. (23)

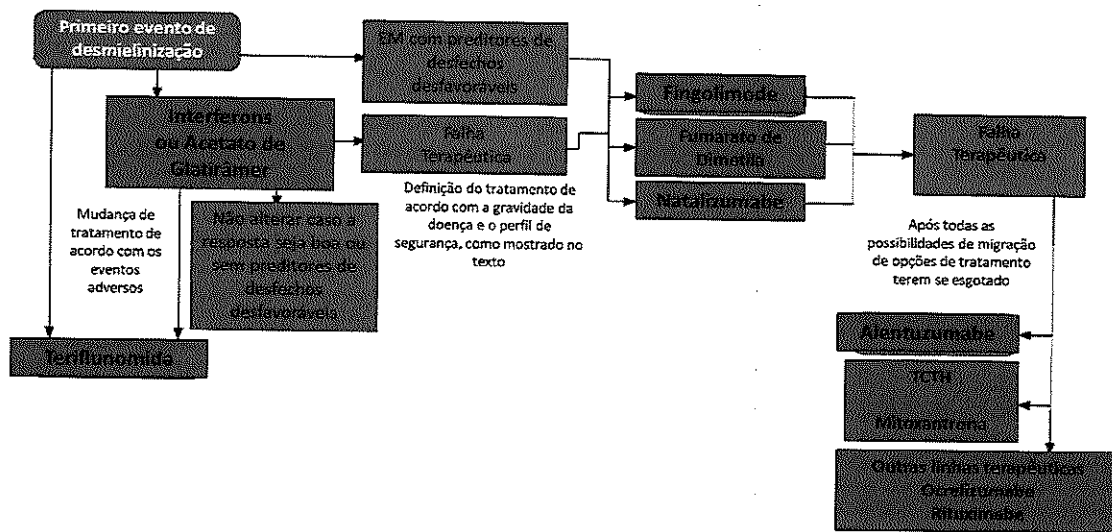


Figura 2. Recomendações de tratamento segundo o consenso do Grupo de Estudo do Departamento Científico de Neuroimunologia (DCNI). Comini-Frota, 2017. (23)

2.7 Qualidade de vida

De modo geral, a EM apresenta impacto negativo substancial na qualidade de vida, com pacientes apresentando escores de QVRS significativamente menores do que o de pacientes com outras doenças crônicas. A média do valor de utilidade para EM foi de 0,56, enquanto doença cardíaca isquêmica crônica apresentou 0,64, refluxo gastroesofágico 0,67, doença de Crohn 0,69, diabetes *mellitus* não insulino dependente 0,76 e colite ulcerativa 0,79. (18) 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)

No Brasil, o estudo transversal desenvolvido por Silva *et al.*, 2016 (17), indicou que a maioria dos pacientes com EM apresentou pelo menos uma limitação em todos os domínios avaliados pelo *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire* (5Q-5D) (exceto para autocuidado, no qual 63% dos pacientes afirmaram não ter problemas). Adicionalmente, observou-se que os escores de utilidade diminuíram conforme o aumento do nível da incapacidade (0,73 leve, 0,49 moderada e 0,30 grave) e que 51% da amostra total de pacientes perceberam algum grau de impacto da fadiga nas atividades diárias.

Tabela 2. Características clínicas para cada nível de EDSS. Adaptado de Silva, 2016.
(17)

	Leve (EDSS 0-3) (N=84) N (%)	Moderado (EDSS 4- 6,5) (N=91) N (%)	Grave (EDSS 7- 9) (N=33) N (%)	Total (N=210) ^a N (%)	Valor de p*
EQ-5D					
Mobilidade					<0,001
Sem problemas	56 (66,7)	7 (7,7)	-	64 (30)	
Algum problema	28 (33,3)	83 (91,2)	22 (66,7)	134 (64)	
Problema grave	-	1 (1,1)	11 (33,3)	12 (6)	
Cuidados pessoais					<0,001
Sem problemas	77 (91,7)	51 (56,0)	4 (12,1)	133 (63)	
Algum problema	7 (8,3)	40 (44,0)	18 (54,5)	66 (31)	
Problema grave	-	-	11 (33,3)	11 (5)	
Atividades habituais					<0,001
Sem problemas	52 (61,9)	17 (18,7)	2 (6,1)	72 (34)	
Algum problema	31 (36,9)	68 (74,7)	15 (45,5)	115 (55)	
Problema grave	1 (1,2)	6 (6,6)	16 (48,5)	23 (11)	
Dor/Mal-estar					0,001
Sem problemas	39 (46,4)	21 (23,1)	7 (21,2)	68 (32)	
Algum problema	43 (51,2)	57 (62,6)	26 (78,8)	126 (60)	
Problema grave	2 (2,4)	12 (13,2)	-	15 (7)	
Sem informações	-	1 (1,1)	-	1(1)	
Ansiedade/depressão					0,148
Sem problemas	35 (41,7)	30 (33,0)	15 (45,5)	80 (38)	
Algum problema	42 (50,0)	45 (49,5)	17 (51,5)	106 (51)	
Problema grave	7 (8,3)	16 (17,6)	1 (3,0)	24 (11)	

EQ-VAS [DP]	(Média	82,5 (13,7)	65,8 (18,5)	59,1 (17,5)	71,6 (18,9)	<0,001
Escala Modificada do Impacto da Fadiga (MFIS-BR)						<0,001
Ausente		56 (67)	33 (36)	11 (33)	102 (49)	
Presente – baixo		17 (20)	34 (37)	16 (48)	67 (32)	
Presente- elevado		11 (13)	24 (26)	6 (18)	41 (19)	

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

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

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

A EM geralmente é diagnosticada no início da fase adulta, no auge do desenvolvimento da carreira profissional. (50) Dados da literatura sugerem que até metade dos pacientes perdem o emprego dentro de cinco anos de diagnóstico (50), e que com cerca de 10 anos após o diagnóstico, os pacientes encontram grandes dificuldades de se manterem empregados, e muitas vezes são obrigados a se aposentar mais cedo que a população em geral. (51)

Para o Brasil, Silva *et al.*, 2016 (17), reportaram que 34% (n=210) dos pacientes avaliados estavam empregados, sendo que licenças devido à doença foram necessárias para 37% desses pacientes, com uma média anual de duração de 141,7 dias. Com relação à aposentadoria, 37% dos pacientes da amostra se aposentaram mais cedo devido à EM, depois de uma média de 3,9 anos do diagnóstico. Entre esses pacientes, a média de idade da aposentadoria foi de 39 anos.

Comparado à população geral, a média da expectativa de vida de pacientes com EM é reduzida em 5 a 10 anos, o que indica que muitos pacientes vivem um longo período com uma significativa incapacidade. (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. (19) 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. (19) Em um estudo norte americano, observou-se que 43,4% dos cuidadores perderam dias de trabalho durante o último ano devido às responsabilidades de cuidador. Adicionalmente, a qualidade de vida de cuidadores do sexo feminino apresenta maior comprometimento do que a de cuidadores do sexo masculino, sendo reportados maiores níveis de estresse e maior uso de medicamentos voltados ao tratamento de estresse, ansiedade e transtornos de humor. Por sua vez, o impacto na qualidade de vida de cuidadores do sexo masculino é mais voltado ao comprometimento de aspectos físicos. (52)

2.8 Impacto econômico

Na EM, como a população afetada encontra-se na faixa etária economicamente ativa, o impacto social e econômico da incapacidade ocasionada pela doença é considerável. De modo geral, a EM está relacionada a diversos custos diretos e indiretos, além de custos intangíveis relacionados a natureza da doença. (53)

Dados da literatura indicam que os custos com a EM são principalmente devido a 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. (17) Na Irlanda, segundo O'Connell *et al.*, 2014 (54), os custos diretos e indiretos associados com um surto clínico foram de € 503 para surtos de baixa intensidade, € 1.395 para média intensidade e € 8.862 para alta intensidade.

Em 2006, nos Estados Unidos, a média de gastos do sistema de saúde *Medicare* por paciente/ano com EM foi de US\$ 5.887,00 para casos prevalentes com a forma EM-RR. Tais valores não incluem medicações administradas pelo próprio paciente. Dentre os com EM-RR, os gastos mensais por paciente foram de US\$ 1.418,00 para pacientes com surto, US\$ 608,00 para pacientes remitentes e US\$ 331 para pacientes com doença estável, demonstrando vantagens financeiras na manutenção da estabilidade da doença. (55)

No Brasil, segundo o estudo de Silva *et al.*, 2016 (17), a média total de custos diretos por ano foi de US\$ 19.012,32 (desvio padrão [DP]: 10.466,07) por paciente. O custo com TMDs representou aproximadamente 90% dos custos totais para pacientes com doença leve e moderada, e 54% para pacientes com doença grave (seguido por custos médicos e não médicos diretos financiados pelo paciente [27%] e custos médicos diretos [exceto TMDs] financiados pelo sistema de saúde [19%]). Hospitalização foi observada para 26% dos pacientes avaliados, com duração média de 9,02 dias (DP: 9,09), enquanto 23% passaram pelo departamento de emergência pelo menos uma vez em um intervalo de 12 meses. Na Tabela 3 estão representados custos médios anuais segundo o nível de EDSS. (17)

Tabela 3. Custo médio anual (USD) para esclerose múltipla de acordo com o nível de incapacidade. Adaptado de Silva, 2016 (17).

	Leve	Moderado	Grave
Medicamentos para o tratamento de esclerose múltipla	17.283,59	17.409,30	10.545,01
Recursos financiados pelo paciente	720,68	1.020,37	5.317,9
Recursos financiados pelo sistema de saúde, com exceção de tratamentos de esclerose múltipla	470,8	941,17	3.682,67

2.9 Apoio Multicritério à Decisão (MCDA) - Identificação de critérios importantes para tomada de decisão no contexto da EM

Entender como diferentes *stakeholders* realizam *trade-offs* entre diferentes benefícios potencialmente gerados por um novo tratamento é um importante aspecto do processo de tomada de decisão em saúde. (56) Ferramentas como o Apoio Multicritério à Decisão (MCDA) permitem a consideração sistemática e explícita de múltiplos fatores que podem impactar na decisão, fornecendo uma estrutura clara para avaliar o valor de uma nova tecnologia comparada as opções de tratamento (ou cuidados de suporte) disponíveis. (56,57) Por meio do MCDA é possível estruturar problemas complexos em um conjunto de critérios (57), e auxiliar tomadores de decisão a realizarem de forma clara, *trade-offs* entre os critérios

21

selecionados, além de fornecer uma forma sistemática e robusta de se extrair preferências. (56)

Nesse contexto, foi realizado um painel com pacientes (n=3), especialistas (neurologistas) (n=3), gestores (n=3) e *experts* em avaliações de tecnologias em saúde (ATS) (n=3), que utilizou como base a estrutura de um MCDA para definir quais são os critérios prioritários para a tomada de decisão em saúde no contexto da EM-RR (metodologia descrita em detalhes no Anexo 3 deste documento).

De acordo com os resultados, foram definidas cinco categorias de critérios: eficácia, comodidade posológica, qualidade de vida, segurança e um critério econômico (Figura 3).

Dentro da categoria de eficácia foram considerados os critérios: progressão do EDSS, taxa anualizada de surtos e desfechos de ressonância magnética (número médio de lesões cerebrais em T1 gadolínio positivo e número médio de lesões cerebrais hiperintensas em T2 novas/aumentadas), que são os desfechos clínicos mais comumente avaliados nos estudos de TMDs. A progressão da incapacidade é normalmente mensurada pela escala EDSS (31), enquanto a identificação de lesões cerebrais na substância branca do SNC é frequentemente realizada por meio de imagens de RM devido à alta sensibilidade desta técnica. (58)

A categoria de segurança incluiu os critérios: reações relacionadas à infusão, infecções, infecções graves e malignidades. A importância desses critérios para a avaliação de tecnologias em, se justifica pela presença de uma alta associação entre o risco de desenvolvimento de malignidades em pacientes com EM previamente expostos a imunossuppressores (59,60), e a associação da ocorrência de infecções com o uso de alguns medicamentos destinados ao tratamento da EM. Assim, o entendimento dos potenciais eventos adversos (EAs) de imunossuppressores e imunomoduladores se torna parte do processo de tomada de decisão na avaliação de diferentes opções terapêuticas. (61)

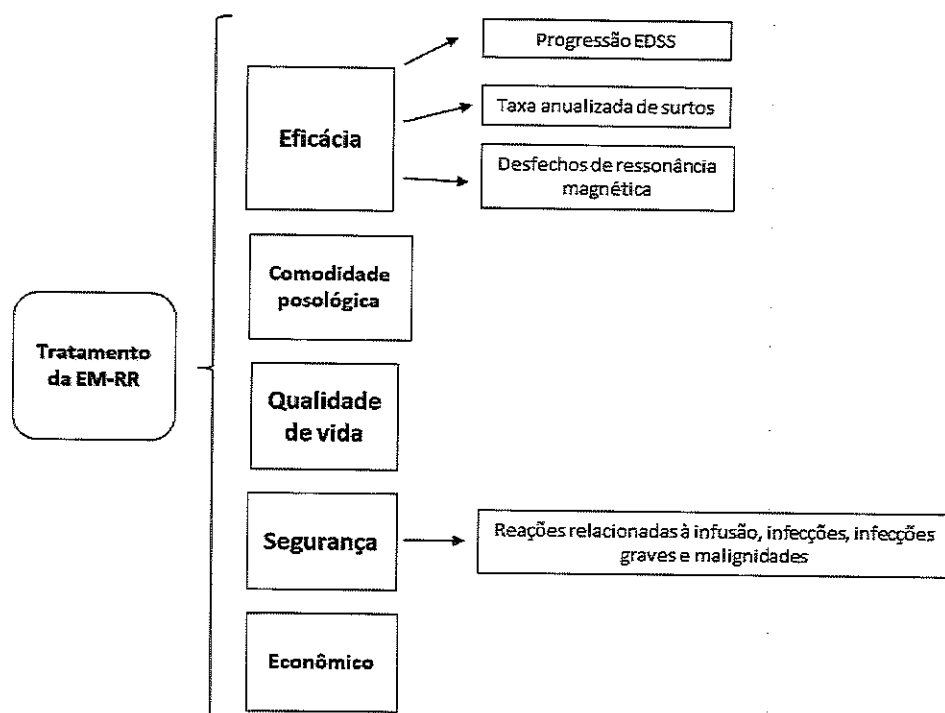


Figura 3. Conjunto final de critérios.

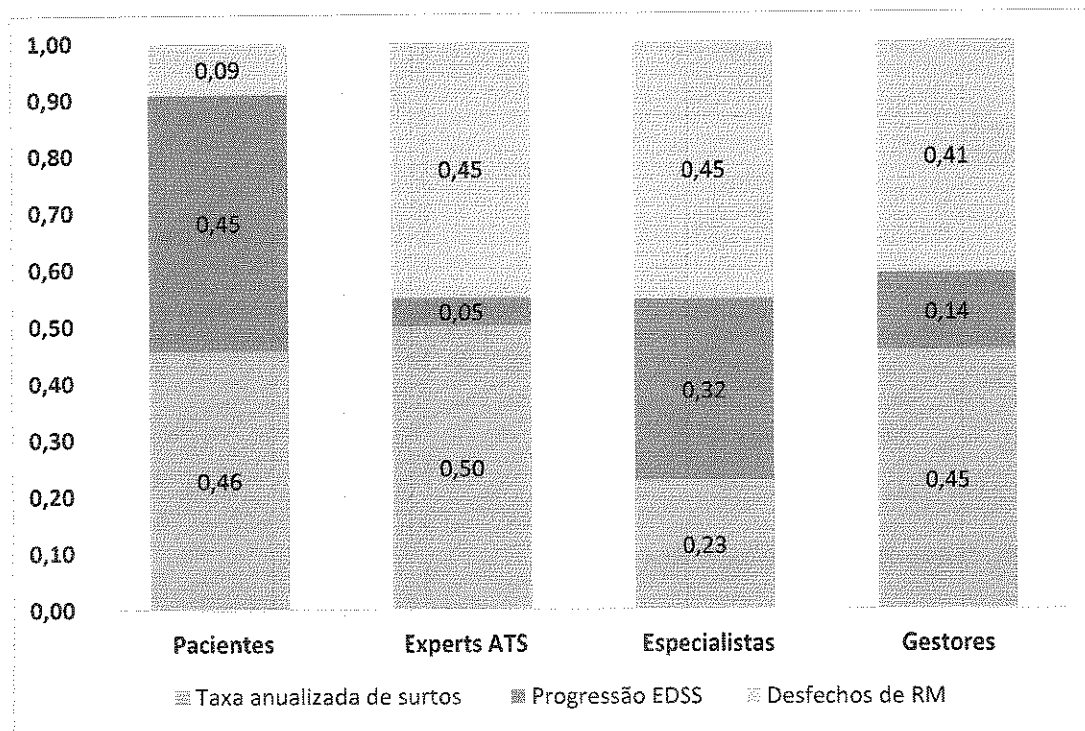
2.9.1 Categoria eficácia

A avaliação das respostas entre cada grupo de *stakeholder* (ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade; RM: ressonância magnética).

Figura 4), indicou que, para os especialistas, o critério mais relevante para a decisão dentro da categoria de eficácia foram os desfechos de RM (45% dos pontos), seguido pela progressão do EDSS (32%) e a taxa anualizada de surtos (23%). Para os experts em ATS, apesar dos desfechos de RM também corresponderem a 45% do peso total, a taxa anualizada de surtos foi considerada o critério mais relevante com metade dos pontos (50%), enquanto a progressão do EDSS correspondeu apenas a 5% do peso total. Gestores apresentaram um perfil semelhante ao dos experts em ATS, com a maior parte da pontuação entre a taxa anualizada de surtos (45%) e desfechos de ressonância magnética (41%), enquanto a progressão do EDSS foi o critério menos relevante com 14% do peso total. Por fim, os pacientes, assim como os gestores e experts em ATS, consideraram a taxa anualizada de surtos como um dos critérios mais importantes (46%), porém a progressão do EDSS também

22

obteve a maior parte dos pesos (45%), enquanto os desfechos de RM corresponderam apenas a 9% do total.



ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade; RM: ressonância magnética.

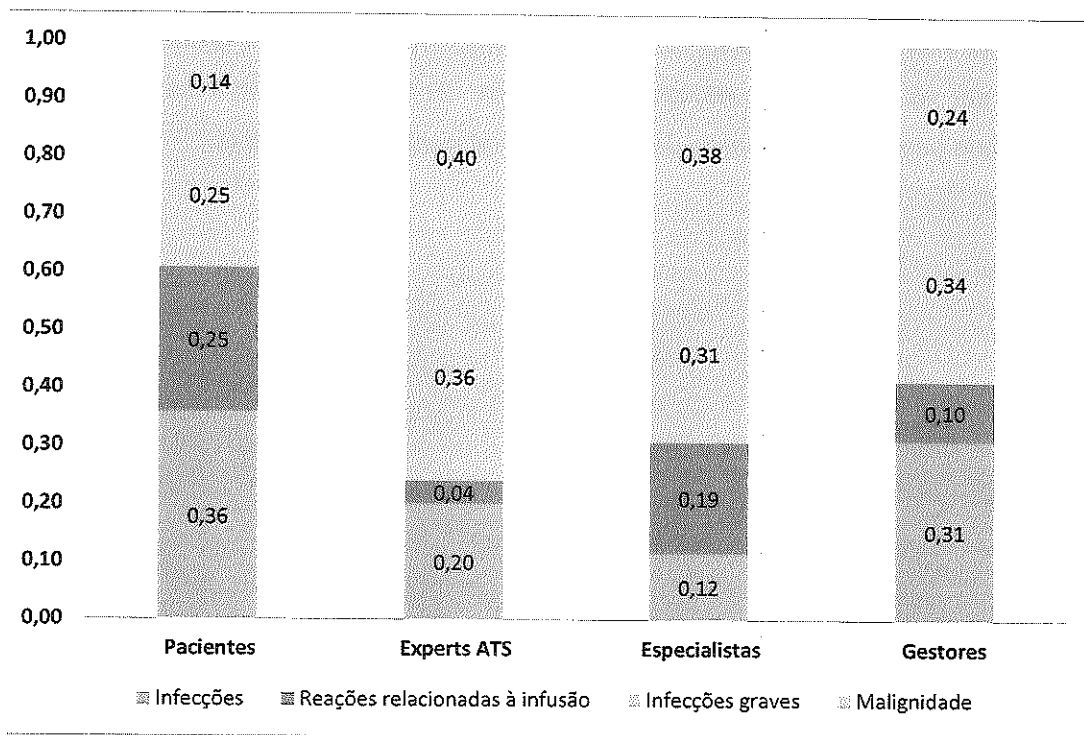
Figura 4. Distribuição dos pesos entre os critérios – categoria eficácia.

2.9.2 Categoria segurança

Para a categoria de segurança, a avaliação das respostas entre cada grupo de *stakeholder* (ATS: avaliação de tecnologias em saúde).

Figura 5) indicou que, para os especialistas, malignidade foi o critério mais importante (38%), seguido por infecções graves (31%). Reações relacionadas à infusão e infecções corresponderam a 19% e 12%, respectivamente, do peso total. Experts em ATS apresentaram um resultado semelhante ao observado para os especialistas, no qual malignidades foi novamente o critério mais importante (40%), seguido por infecções graves (36%). Porém, o critério de infecções apresentou um maior peso (20%) comparado às reações relacionadas à

infusão (4%). Para os gestores, infecções graves foi o critério mais importante (34%), seguido por infecções (31%), malignidades (24%) e reações relacionadas à infusão (10%). Já os pacientes apresentaram um resultado mais homogêneo, com infecções sendo o critério mais importante (36%), seguido por reações relacionadas à infusão e infecções graves (25% cada), e malignidades (14%).



ATS: avaliação de tecnologias em saúde.

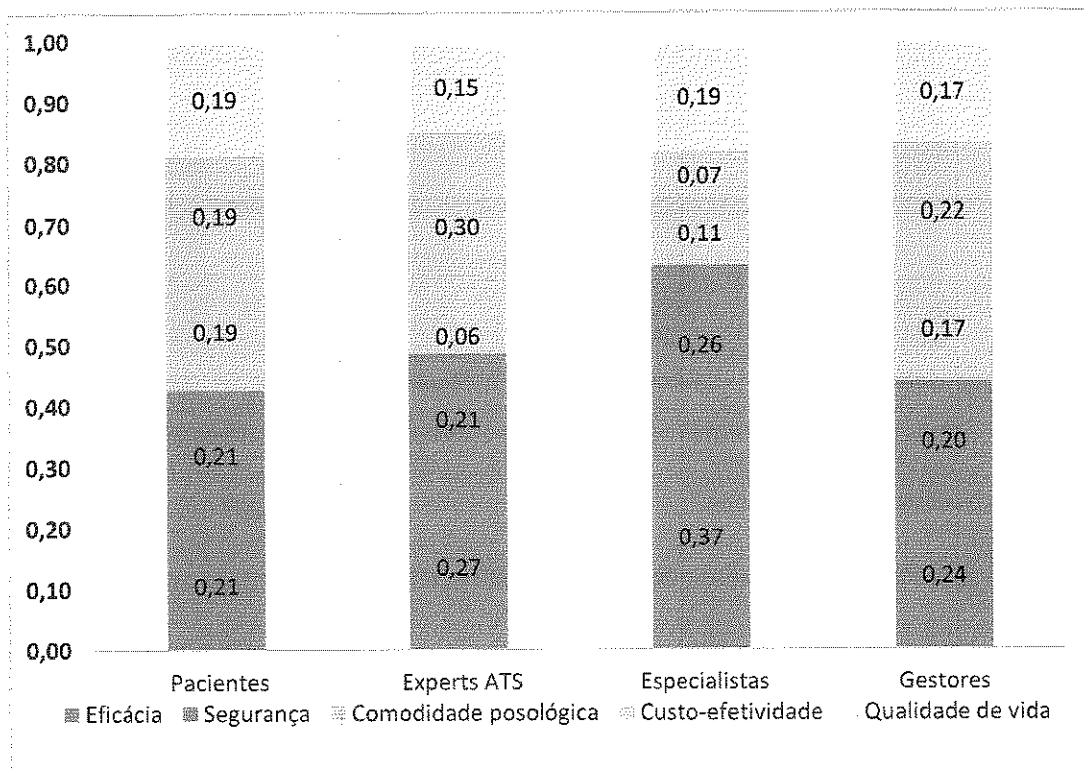
Figura 5. Distribuição dos pesos entre os critérios – categoria segurança.

2.9.3 Geral

Na avaliação geral, considerou-se para eficácia e segurança o critério com maior peso dentro da análise da categoria. De acordo com os resultados (ATS: avaliação de tecnologias em saúde.

Figura 6), na avaliação dos especialistas, mais da metade dos pesos foi distribuído entre os critérios de eficácia e segurança, sendo a eficácia (representada pelos desfechos de RM) o critério mais relevante (37%), seguido pela segurança (malignidades) (26%). Qualidade de

vida correspondeu a 19% dos pesos, seguido pela comodidade posológica (11%) e pelo critério econômico (7%). Experts em ATS, consideraram o critério econômico (custo-efetividade) como o mais importante (30%), seguido pela eficácia (27%) e segurança (21%). Qualidade de vida correspondeu a 15% do peso total, enquanto a comodidade posológica foi o critério menos relevante (6%). Os gestores apresentaram uma distribuição mais homogênea, com 24% do peso total para eficácia, 22% para custo-efetividade, 20% para segurança e 17% para comodidade posológica e qualidade de vida, respectivamente. Uma distribuição homogênea também foi observada para os pacientes, que distribuíram pesos iguais entre os critérios de eficácia e segurança (21% cada) e entre os critérios de comodidade posológica, qualidade de vida e custo-efetividade (19% cada).



ATS: avaliação de tecnologias em saúde.

Figura 6. Distribuição dos pesos entre os critérios.

2.10 Necessidades médicas não atendidas

Atualmente, no SUS, estão disponíveis para o tratamento da EM-RR ou EM-SP: GLA, IFN- β 1a, IFN- β 1b, teriflunomida, azatioprina, metilprednisolona, natalizumabe, fingolimode e fumarato de dimetila. (7)

A eficácia, tolerabilidade e perfil de segurança das TMDs atualmente disponíveis são muito variadas, sendo observados desde combinações de eficácia modesta e perfil de segurança favorável, até opções terapêuticas mais eficazes que apresentem altos riscos de desenvolvimento de EAs. (62)

Atualmente, o natalizumabe é recomendando como quarta linha de tratamento, para os casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode. (7) Porém, segundo o consenso da ABN (23), após dois anos, o natalizumabe deve ser trocado por outro agente com o objetivo de prevenir a LMP. Adicionalmente, destaca-se que independente da via adotada e dos agentes escolhidos, cerca de 10% dos pacientes irão progredir. (23) Dessa forma, verifica-se a necessidade de novas opções terapêuticas que sejam efetivas e que apresentem perfil de segurança favorável voltado a este grupo de pacientes. (63) Assim sugere-se, entre outras opções, a utilização de novos agentes terapêuticos como ocrelizumabe. (23)

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

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. (21,22)

Tabela 4. Características do Ocrevus®. Adaptado da bula. (64)

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 EMR e de pacientes com EM-PP. (64)

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. (64)

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 preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. (65,66)

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. (67)

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.

3.5 Posicionamento do medicamento no mercado atual

Academia Brasileira de Neurologia

A ABN recomenda o uso de ocrelizumabe para os 10% de pacientes que, independente da via adotada e dos agentes escolhidos, poderão apresentar progressão da doença após a terapia com fingolimode, natalizumabe ou fumarato de dimetila. (23)

American Academy of Neurology

Ocrelizumabe é recomendado como uma das alternativas terapêuticas para pacientes que devem realizar *switch* entre TMDs. De acordo com as recomendações, evidências científicas demonstraram que ocrelizumabe, alentuzumabe, natalizumabe e fingolimode são mais eficazes do que as TMDs auto injetáveis previamente aprovadas. (68)

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

Ocrelizumabe é recomendado como uma das alternativas terapêuticas para pacientes com EM-RR ativa. Recomenda-se que a escolha do tratamento considere as características e

25

comorbidades do paciente, gravidade e atividade da doença, perfil de segurança e disponibilidade do tratamento. (69)

4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

De acordo com as recomendações da ABN, o uso de novas opções terapêuticas como ocrelizumabe é destinado para os 10% de pacientes que, independente da via adotada e dos agentes escolhidos, poderão apresentar progressão da doença após a terapia com fingolimode, fumarato de dimetila ou natalizumabe. (23)

Segundo o PCDT atualmente vigente para EMR (7), o fumarato de dimetila consiste na segunda linha de tratamento para os casos de intolerância, reações adversas, falta de adesão, falha terapêutica ou resposta sub-ótima as opções de primeira linha. Adicionalmente, o fingolimode também pode ser utilizado em segunda linha para os casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, ou ainda como uma opção de terceira linha (caso não tenha sido utilizado). (7) Por fim, o natalizumabe consiste na quarta linha de tratamento, sendo recomendado para os pacientes com falha terapêutica ou contraindicados ao fingolimode. (7)

Dessa forma, considerando o posicionamento de ocrelizumabe conforme as recomendações da ABN (23) e as estratégias terapêuticas preconizadas no atual PCDT (7), conclui-se que natalizumabe deve ser considerado como o comparador mais adequado para a avaliação de reembolso de ocrelizumabe.

4.1 Natalizumabe

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal (IgG4), que atua como antagonista de $\alpha 4$ -beta-1-integrina (antígeno de ativação muito tardio 4, VLA-4), uma molécula de superfície presente em leucócitos, exceto em neutrófilos. (70)

Seu mecanismo de ação consiste na inibição da interação entre o VLA-4 e a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), presente em células endoteliais. Tal interação influencia em efeitos biológicos como adesão leucocitária, ligação e migração por meio da barreira hematoencefálica até o SNC. (70) Desta forma, natalizumabe atua bloqueando a transmigração de células da imunidade inata através da barreira hematoencefálica até o espaço subaracnóideo. Também atua possivelmente diminuindo o processo inflamatório mediado por leucócitos no SNC por meio da inibição de interações entre o VLA-4 e proteínas de matriz extracelular. (70,71)

Atualmente, natalizumabe é recomendado como quarta linha de tratamento segundo o PCDT de EMR. (7) Entretanto, devido ao maior risco de desenvolver LMP, o risco-benefício do seu uso prolongado deve ser considerado por médicos e pacientes. Para indivíduos com todos os três fatores de risco (resultado positivo para o anticorpo anti-VJC, mais de dois anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor), o tratamento com natalizumabe deve ser mantido apenas se os benefícios superarem os riscos. (7)

As principais características de natalizumabe encontram-se descritas na Tabela 5.

Tabela 5. Características de natalizumabe. (7,72)

	Dose	Via	Intervalo	Contraindicação	Monitorização
Natalizumab e	300 mg	IV	1 vez ao mês	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com história de hipersensibilidade ao natalizumabe, ou a qualquer outro componente da fórmula; • Pacientes com LMP; • Pacientes que apresentem maior risco de manifestação de infecções oportunistas, incluindo pacientes imunocomprometidos; • A pacientes com câncer, exceto no caso de pacientes com carcinoma das células basais cutâneas 	Reavaliações semestrais; Hemograma mensal antes de cada infusão.

LMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva; IV: intravenosa.

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes adultos com EMR.
I – Intervenção	Ocrelizumabe (Ocrevus®).
C – Comparação	Natalizumabe.
O – Desfechos	Taxa anualizada de surtos, taxa de pacientes livres de surtos, progressão da incapacidade confirmada, melhora da incapacidade confirmada, desfechos de RM, qualidade de vida relacionada à saúde e segurança.
Desenho de Estudo	de Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

EMR: esclerose múltipla recorrente, RM: ressonância magnética.

Pergunta: Ocrelizumabe (Ocrevus®) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com EMR, quando comparado ao natalizumabe?

5.1.1 Intervenção

Ocrelizumabe (Ocrevus®).

5.1.2 População

Pacientes adultos com EMR.

5.1.3 Comparação

Natalizumabe.

27

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 EMR. As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 4).

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 7). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na

Tabela 8.

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da patologia	Linha da intervenção
BIBLIOTECA COCHRANE	(Multiple Sclerosis)	(ocrelizumab)
PUBMED	("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating")	("ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769")

LILACS	("Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" OR "Esclerose Múltipla")	("ocrelizumab")
CRD	(Multiple Sclerosis)	(ocrelizumab)

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

Tabela 8. Estratégias de busca.

<p>PUBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES <p>["Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating"] AND ["ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "R 1594" OR "R1594" OR "R-1594" OR "PR 070769" OR "PR070769" OR "PR-070769"]</p> <p>Resultado: 133 títulos</p>

LILACS

- **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

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

Resultado: 1 título

<p>CRD</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES <p>(Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab)</p> <p>Resultados: 3 títulos</p>

COCHRANE

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

(Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab)

Resultados: 5 títulos

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

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;

28

- Envolvendo pacientes adultos com EMR, que utilizassem ocrelizumabe como tratamento;
- Comparações diretas e indiretas com natalizumabe.

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

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 (73) as publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 5 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (73), 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:

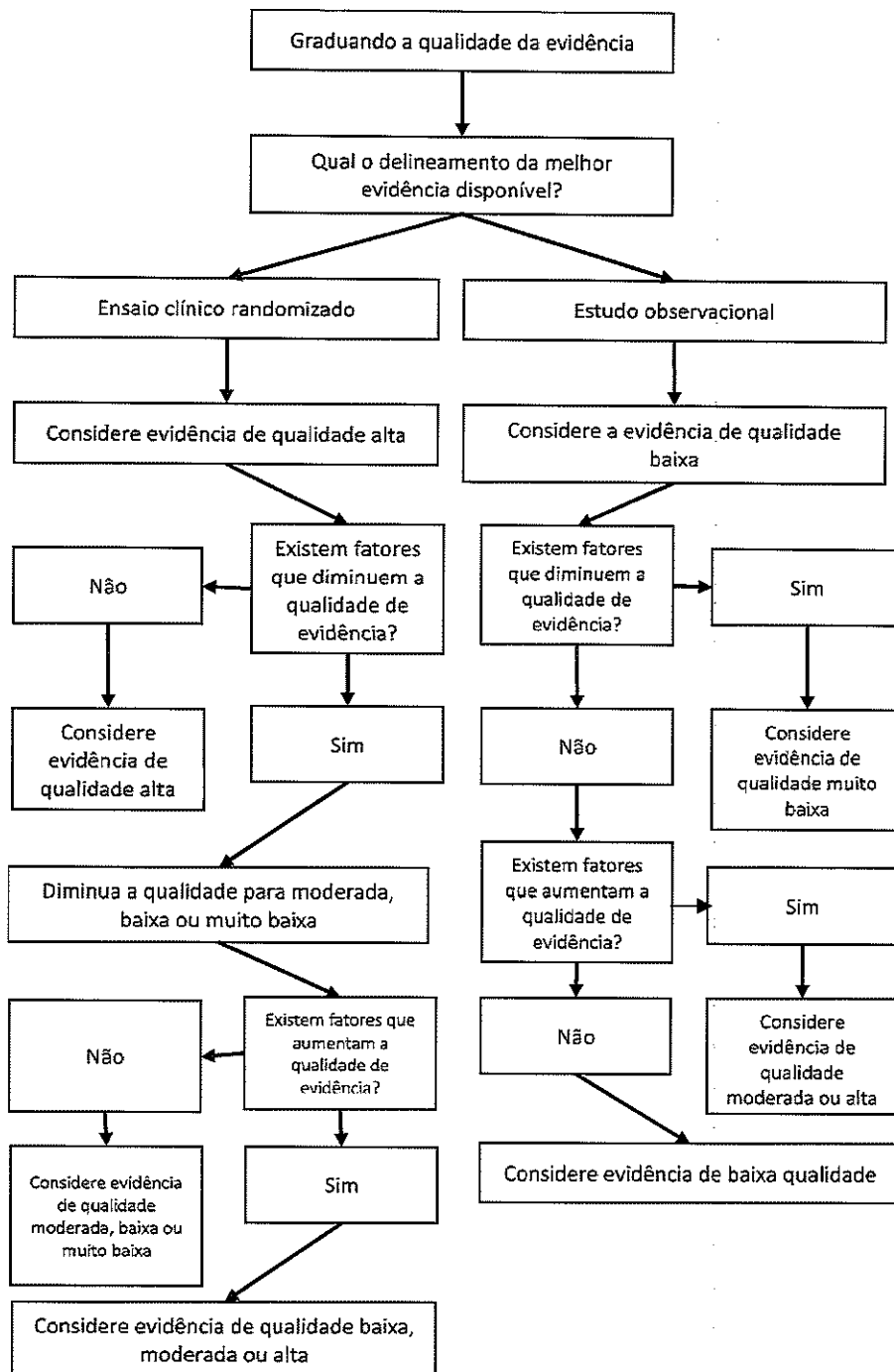


Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (73)

29

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 142 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 28 estudos para leitura na íntegra. Desses, 1 estudo foi selecionado e incluído nesta revisão (Figura 8; Tabela 9).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo do estudo está apresentado na Tabela 12 com sua respectiva classificação para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 6).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 7.

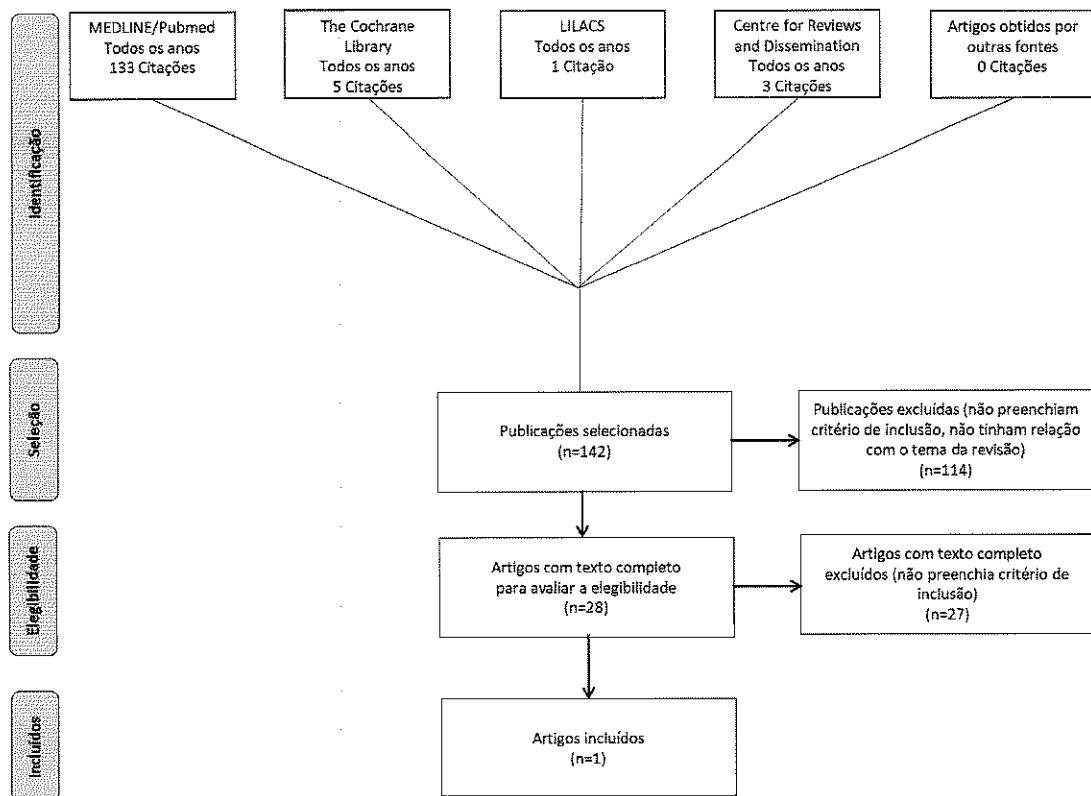


Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.

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

Tabela 9. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Lucchetta <i>et al.</i>	<i>CNS Drugs</i>	2018	(74)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Lucchetta 2018

Lucchetta *et al.*, 2018 (74), conduziram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis dos desfechos clínicos para TMDs, utilizados no tratamento de pacientes adultos com EM-RR.

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

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

Foram incluídas 49 publicações (65,75–122) que representaram 40 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática e 37 incluídos na metanálise (sendo três estudos para ocrelizumabe – Kappos *et al.*, 2011 (105), OPERA I e II (65)). Os estudos incluídos foram publicados entre 1995 e 2017.

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

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

Na metanálise em rede (NMA) para a taxa anualizada de surtos foram incluídos 32 estudos (n=38.298 pacientes-ano). Todos os tratamentos foram considerados estatisticamente superiores ao placebo (Tabela 10). Segundo a *surface under the cumulative ranking analysis* (SUCRA), alentuzumabe 12 mg apresentou a maior probabilidade de ser a melhor alternativa para esse desfecho (probabilidade de 96%). Dentre as opções atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com EM-RR, natalizumabe foi considerado a melhor alternativa terapêutica para tal desfecho (probabilidade de 96%), seguido do ocrelizumabe (85%). Por sua vez, a teriflunomida e IFN- β 1a 30 μ g foram consideradas as piores opções terapêuticas (23% e 7%, respectivamente).

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

Por sua vez, a análise do desfecho de progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas (n=16 estudos; 13.410 pacientes) demonstrou que IFN- β 1b 250 μ g foi considerado a opção terapêutica mais eficaz (93%) juntamente com alentuzumabe 12 mg (76%), enquanto IFN- β 1a 30 μ g e GLA 40 mg foram considerados as piores opções terapêuticas (22% e 5%, respectivamente). Excluindo o estudo INCOMIN (104) (considerado um *outlier* nesta análise), natalizumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe foram considerados as opções terapêuticas mais eficazes (87%, 82% e 77%, respectivamente).

Considerando o desfecho de DEAs em 96 semanas (n=17 estudos com 12.221 pacientes), ocrelizumabe foi considerado a melhor opção terapêutica dentre as opções disponíveis no SUS

(67%), além de alentuzumabe 12 mg (85%), enquanto IFN- β 44 μ g foi considerada a pior opção terapêutica (22%) na análise SUCRA.

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

Tabela 10. Resultados da metanálise em rede para os desfechos avaliados (alternativas disponíveis no SUS). Adaptado de Lucchetta, 2018. (74)

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

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

Concluiu-se que ocrelizumabe e natalizumabe, além de alentuzumabe, foram consideradas as melhores opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com EM-RR. Vale ressaltar que não foram observadas diferenças significativas entre os resultados terapêuticos de ocrelizumabe e natalizumabe para tais desfechos. Adicionalmente, considerando os desfechos de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e DEAs em 96 semanas, ocrelizumabe apresentou resultados melhores frente às demais TMDs atualmente disponíveis no SUS, incluindo natalizumabe.

5.5.3. Análise da qualidade da evidência

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

Tabela 11. Classificação da qualidade da evidência.

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

MSFC: *Multiple Sclerosis Functional Composite*; RM: ressonância magnética; SF-36: *36-Item Short Form Survey*.

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

Tabela 12. Estudo incluído para análise.

Autor, data	Lucchetta, 2018 (74)	
País onde estudo foi realizado	Não se aplica.	
Desenho	Revisão sistemática e metanálise (em rede e em pares).	
População	Pacientes com EM-RR.	
Intervenção e comparadores	Fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia; fingolimode 0,5 mg/dia; acetato de glatirâmer 20 mg/dia; betainterferona 1a 30 µg por semana; betainterferona 1a 44 µg, três vezes por semana; betainterferona 1a 250 µg em dias alternados; natalizumabe 300 mg/mês; ocrelizumabe 600 mg a cada seis meses e placebo.	
Desfechos	Taxa anualizada de surtos em 96 semanas, progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas, progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 12 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 24 semanas, descontinuação por eventos adversos e variação na qualidade de vida mensurada pelo <i>Short Form-36 items or 12 items</i> .	
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> Foram incluídas 49 publicações que representaram 40 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática e 37 incluídos na metanálise. Os estudos incluídos foram publicados entre 1995 e 2017. <p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Taxa anualizada de surtos em 96 semanas: 	
Hazard ratio (ICr 95%):		
	Ocrelizumabe versus	ARR
	Natalizumabe*	0,84 (0,65 a 1,10)
	Fingolimode	0,80 (0,63 a 1,00)

33

Acetato de Glatirâmer	0,55 (0,45 a 0,66)
Fumarato de dimetila	0,78 (0,61 a 0,99)
IFN-β 1a 44 µg	0,55 (0,47 a 0,63)
IFN-β 1a 30 µg	0,44 (0,36 a 0,54)
IFN-β 1b 250 µg	0,53 (0,42 a 0,66)
Teriflunomida	0,55 (0,42 a 0,70)
Placebo	0,37 (0,31 a 0,46)

*Resultado da comparação natalizumabe versus ocrelizumabe. Em negrito são os resultados significativos.

- Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas

Hazard ratio (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	DPC-12
Natalizumabe*	1,40 (0,68 a 2,80)
Fingolimode	0,52 (0,28 a 1,00)
Acetato de Glatirâmer	0,48 (0,24 a 0,99)
Fumarato de dimetila	0,65 (0,32 a 1,30)
IFN-β 1a 44 µg	0,64 (0,48 a 0,85)
IFN-β 1a 30 µg	0,54 (0,33 a 0,90)
IFN-β 1b 250 µg	0,46 (0,22 a 0,98)
Teriflunomida	-
Placebo	0,39 (0,20 a 0,75)

* Resultado da comparação natalizumabe versus ocrelizumabe. Em negrito são os resultados significativos.

- Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas

Hazard ratio (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	DPC-24	DPC-24 excluindo INCOMIN
Natalizumabe*	0,91 (0,50 a 1,70)	0,91 (0,50 a 1,70)
Fingolimode	0,75 (0,40 a 1,40)	0,74 (0,40 a 1,40)
Acetato de Glatirâmer	0,68 (0,41 a 1,10)	0,68 (0,41 a 1,10)
Fumarato de dimetila	0,90 (0,46 a 1,80)	0,90 (0,46 a 1,70)
IFN-β 1a 44 µg	0,63 (0,45 a 0,88)	0,63 (0,45 a 0,88)
IFN-β 1a 30 µg	0,59 (0,33 a 1,00)	0,59 (0,34 a 1,00)
IFN-β 1b 250 µg	1,50 (0,65 a 3,60)	-
Teriflunomida	-	-
Placebo	0,51 (0,28 a 0,89)	0,51 (0,29 a 0,89)

* Resultado da comparação natalizumabe versus ocrelizumabe. Em negrito são os resultados significativos.

Segurança:

- **DAEs em 96 semanas:**

Ocrelizumabe foi considerado a melhor opção terapêutica dentre as opções disponíveis no SUS (67%), enquanto IFN-β 44 µg foi considerada a pior opção terapêutica (22%).

Risco relativo (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	DAEs em 96 semanas
Natalizumabe*	1,50 (0,28 a 5,70)
Fingolimode	0,73 (0,23 a 3,40)
Acetato de Glatirâmer	0,70 (0,23 a 2,10)
Fumarato de dimetila	0,76 (0,24 a 3,00)

IFN-β 1a 44 µg	0,54 (0,27 a 1,10)
IFN-β 1a 30 µg	0,76 (0,22 a 3,40)
IFN-β 1b 250 µg	0,70 (0,15 a 2,90)
Teriflunomida	-
Placebo	0,98 (0,35 a 3,70)

*Resultado da comparação natalizumabe versus ocrelizumabe. Em negrito são os resultados significativos.

Limitações

Diferenças nos períodos de avaliação dos desfechos;

Desfechos de qualidade de vida ausentes ou descritos de forma precária;

Desfechos de qualidade de vida mensurados de forma heterogênea.

Nível de evidência/Grau de recomendação

1A/A

DEAs: descontinuação por eventos adversos; IC: intervalo de confiança; IFN-β: betainterferona; EM-RR: esclerose múltipla remitente recorrente; ARR: taxa anualizada de surtos; DPC: progressão da incapacidade confirmada.

5.6 Outras evidências científicas

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

Network meta-analysis (data on file):

Foi desenvolvida uma revisão sistemática com NMA com o objetivo de comparar indiretamente a eficácia e segurança de ocrelizumabe *versus* tratamentos disponíveis para o manejo de EMR. O estudo na íntegra encontra-se no Anexo 8.

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

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

Foram identificados 46 estudos elegíveis (76,77,79,80,82,84,86,87,89,91,93,95,99-105,109-111,114,115,117,118,120-139) dentre os quais 33 apresentaram dados apropriados para a NMA. Destaca-se, que só foram incluídos estudos que consideraram definições similares para cada um dos desfechos incluídos na NMA (taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, proporção de pacientes que permaneceram livres de surtos, EASs, descontinuação do tratamento por todas as causas e descontinuação devido aos EAs.

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

Os resultados de ocrelizumabe *versus* os comparadores de interesse estão representados na Tabela 13. Ocrelizumabe foi mais efetivo em reduzir o risco de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas na comparação com todos outros tratamentos (incluindo placebo). Para a comparação *versus* natalizumabe não foi observado resultado significativo. Em relação à progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, ocrelizumabe apresentou resultado numericamente melhor que os demais comparadores, sendo a redução do risco significativa para a comparação com placebo e IFN-β 1a (44 mcg subcutâneo).

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

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

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

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

Tabela 13. Resultados do caso base da metanálise em rede para cada desfecho.

Ocrelizumabe versus	Taxa anualizada de surtos <i>Rate ratio (ICr 95%)</i>	Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas <i>Hazard ratio (ICr 95%)</i>	Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas <i>Hazard ratio (ICr 95%)</i>	Proporção de pacientes livres de surtos <i>Odds ratio (ICr 95%)</i>	Eventos adversos sérios <i>Odds ratio (ICr 95%)</i>	Descontinuação devido a eventos adversos <i>Odds ratio (ICr 95%)</i>	Descontinuação por todas as causas <i>Odds ratio (ICr 95%)</i>
Placebo	0,34 (0,26, 0,43)	0,38 (0,24, 0,61)	0,45 (0,23, 0,84)	4,90 (3,12, 8,10)	0,61 (0,31, 1,19)	1,45 (0,66, 3,30)	0,74 (0,47, 1,17)
IFN-β 1a (30 mcg IM)	0,41 (0,32, 0,52)	0,51 (0,32, 0,81)	0,67 (0,36, 1,20)	3,65 (2,31, 6,06)	0,88 (0,45, 1,71)	0,95 (0,41, 2,23)	0,63 (0,38, 1,05)
IFN-β 1a (44 mcg SC)	0,53 (0,44, 0,64)	0,60 (0,44, 0,83)	0,60 (0,41, 0,88)	2,06 (1,43, 2,96)	0,78 (0,50, 1,20)	0,56 (0,30, 1,01)	0,54 (0,39, 0,74)
IFN-β 1a (22 mcg SC)	-	0,56 (0,33, 0,94)	-	2,51 (1,32, 4,83)	-	0,76 (0,21, 2,89)	0,51 (0,26, 1,04)
Teriflunomida (14 mg)	0,51 (0,38, 0,66)	0,55 (0,32, 0,95)	0,57 (0,27, 1,16)	2,75 (1,58, 5,05)	0,57 (0,28, 1,19)	0,85 (0,37, 2,05)	0,76 (0,47, 1,25)
Acetato de glatirâmer (20 mg)	0,51 (0,40, 0,64)	0,50 (0,29, 0,85)	0,60 (0,33, 1,07)	2,55 (1,61, 4,23)	0,90 (0,47, 1,74)	0,93 (0,39, 2,08)	0,95 (0,60, 1,49)
Fumarato de dimetila (240 mg)	0,67 (0,50, 0,89)	0,58 (0,34, 0,99)	0,66 (0,32, 1,33)	2,36 (1,38, 4,28)	0,80 (0,39, 1,68)	1,06 (0,44, 2,63)	0,88 (0,53, 1,45)
Fingolimode (0,5 mg)	0,73 (0,54, 0,96)	0,53 (0,32, 0,88)	0,67 (0,32, 1,36)	1,86 (1,11, 3,31)	0,67 (0,32, 1,40)	1,40 (0,56, 3,60)	0,98 (0,59, 1,63)
Natalizumabe (300 mg)	1,07 (0,77, 1,46)	0,67 (0,38, 1,18)	0,97 (0,44, 2,07)	1,61 (0,84, 3,25)	0,83 (0,37, 1,93)	1,11 (0,27, 4,30)	2,99 (1,58, 5,75)

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

OPERA I e OPERA II

Hauser 2017

Hauser *et al.*, 2017 (65), desenvolveram dois estudos clínicos de fase III, multicêntricos, randomizados, duplo-cego, *double-dummy*, com comparador ativo e de grupos paralelos (OPERA I e OPERA II), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de ocrelizumabe, comparado ao IFN- β 1a subcutâneo em pacientes com EM-RR. Os dois estudos utilizaram protocolos idênticos, mas foram conduzidos independentemente em centros diferentes.

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

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

Como desfecho primário foi considerado a taxa anualizada de surtos em 96 semanas. Também foram avaliados 10 desfechos secundários ordenados hierarquicamente: (1) proporção de pacientes com progressão da incapacidade confirmada³ em 12 semanas (em uma análise agrupada de tempo até o evento para ambos os estudos até a semana 96), (2) média total (cumulativa) do número total de lesões intensificadas por gadolínio identificadas em T1 nas imagens de RM nas semanas 24, 48 e 96, (3) número total de lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 nas imagens de RM nas semanas 24, 48 e 96, (4) análise agrupada da proporção de pacientes com melhora da incapacidade confirmada em 12 semanas até a semana 96, (5) análise agrupada de tempo até o evento da taxa de progressão

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

da incapacidade confirmada em 24 semanas até a semana 96, (6) número de novas lesões hipointensas em T1 nas semanas 24, 48 e 96, (7) variação no escore do *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) do *baseline* até a semana 96, (8) variação percentual no volume cerebral da semana 24 até a semana 96, (9) variação no escore do resumo do componente físico do SF-36 do *baseline* até a semana 96 e (10) a proporção de pacientes com escore EDSS de pelo 2 no *baseline*, que não apresentaram evidência de atividade da doença⁴ na semana 96. Desfechos secundários adicionais incluíram farmacocinética, farmacodinâmica, imunogenicidade de ocrelizumabe e perfil de segurança.

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

Ao todo, 1.656 pacientes foram randomizados (população ITT), com 821 pacientes no estudo OPERA I (n=410 ocrelizumabe e n=411 IFN-β 1a) e 835 no OPERA II (n=417 ocrelizumabe e n=418 IFN-β 1a). Os dados referentes ao uso de terapia prévia para os pacientes avaliados encontram-se descritos na Tabela 14.

Tabela 14. Características dos pacientes no *baseline*. Hauser, 2017. (65)

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

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

37

		OPERA I		OPERA II	
		Ocrelizumabe (N=410)	IFN-β 1a (N=411)	Ocrelizumabe (N=417)	IFN-β 1a (N=418)
Acetato glatirâmer	de	38/408 (9,3)	37/409 (9,0)	39/417 (9,4)	44/417 (10,6)
Natalizumabe		0/408	1/409 (0,2)	1/417 (0,2)	0/417
Fingolimode		1/408 (0,2)	0/409	4/417 (1,0)	0/417
Fumarato dimetila	de	1/408 (0,2)	0/409	0/417	0/417
Outros		2/408 (0,5)	3/409 (0,7)	1/417 (0,2)	1/417 (0,2)

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

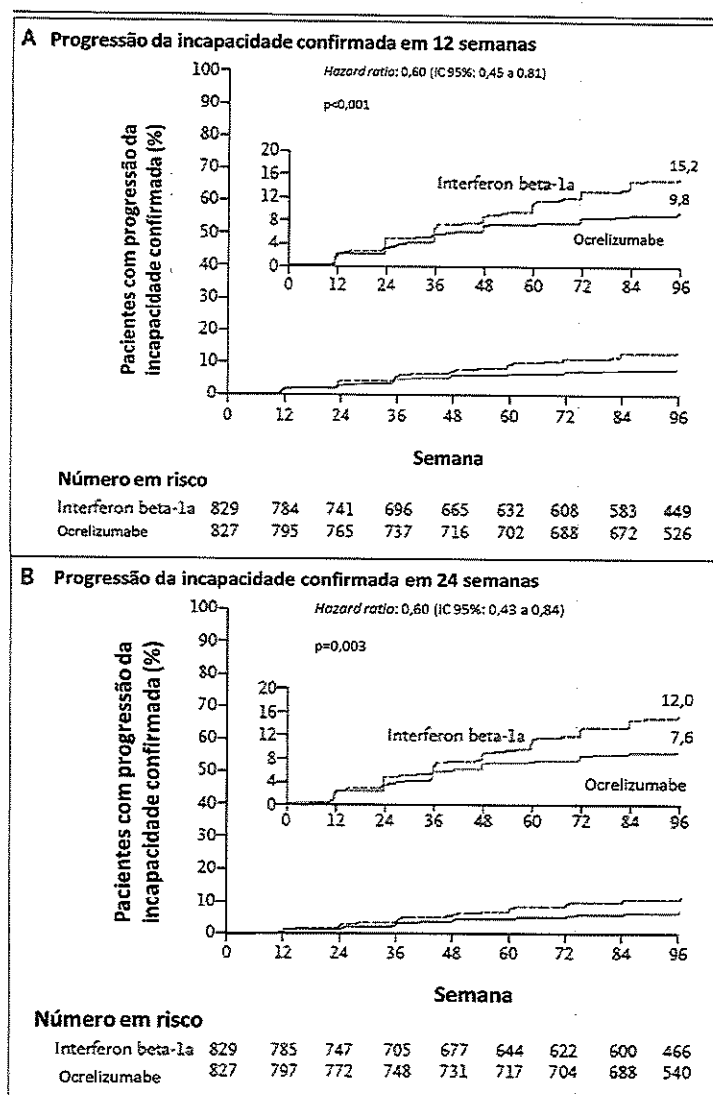
Nos estudos OPERA I e II, 89,3% e 86,3% dos pacientes no grupo ocrelizumabe e 82,7% e 76,6% no grupo IFN-β 1a, respectivamente, completaram as 96 semanas de tratamento. Para a análise agrupada, que incluiu 827 pacientes tratados com ocrelizumabe e 829 tratados com IFN-β 1a, todos os desfechos primários e secundários favoreceram significativamente o ocrelizumabe.

Surtos:

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

Progressão da incapacidade:

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



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

83

Figura 9. Desfechos clínicos secundários. Hauser, 2017. (65)

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

Desfechos de RM:

Os desfechos relacionados à RM encontram-se descritos na Tabela 15. De modo geral, ocrelizumabe apresentou um número 94% e 95% menor de lesões intensificadas por gadolínio em T1, quando comparado ao IFN- β 1a nos estudos OPERA I e II, respectivamente. Adicionalmente, para a mesma comparação, ocrelizumabe apresentou um número 77% e 83% menor na avaliação do número total de lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2, respectivamente, e um número 57% e 64% menor para a média total do número de novas lesões hipointensas em T1, respectivamente.

Outros desfechos:

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

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

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

Tabela 15. Desfechos secundários de RM. Hauser, 2017. (65)

	OPERA I			OPERA II		
	Ocrelizumabe (N=410)	IFN-β 1a (N=411)	Valor de p	Ocrelizumabe (N=417)	IFN-β 1a (N=418)	Valor de p
Número cumulativo de lesões intensificadas por gadolínio em T1 nas imagens de RM na semana 96*						
Qualquer lesão- % de pacientes	8,3	30,2		9,8	36,1	
Média do nº de lesões por scan (IC 95%)	0,02 (0,01 a 0,03)	0,29 (0,20 a 0,41)		0,02 (0,01 a 0,04)	0,42 (0,31 a 0,56)	
Rate ratio (IC 95%)	0,06 (0,03 a 0,10)		<0,001	0,05 (0,03 a 0,09)		<0,001
Número total de lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 nas imagens de RM na semana 96*						
Qualquer lesão- % de pacientes	38,3	61,3		39,1	62,0	
Média do nº de lesões por scan (IC 95%)	0,32 (0,26 a 0,41)	1,41 (1,12 a 1,78)		0,33 (0,26 a 0,41)	1,90 (1,54 a 2,36)	
Rate ratio (IC 95%)	0,23 (0,17 a 0,30)		<0,001	0,17 (0,13 a 0,23)		<0,001
Novas lesões hipointensas em T1 nas imagens de RM na semana 96*						
Média do nº de lesões por scan (IC 95%)	0,42 (0,34 a 0,52)	0,98 (0,78 a 1,24)		0,45 (0,36 a 0,56)	1,26 (1,00 a 1,57)	
Rate ratio (IC 95%)	0,43 (0,33 a 0,56)		<0,001	0,36 (0,27 a 0,47)		<0,001
Varição do volume cerebral da semana 24 a 96						
Varição percentual média (IC 95%)	- 0,57 (-0,66 a -0,49)	-0,74 (-0,83 a -0,65)		-0,64 (-0,73 a -0,54)	-0,75 (-0,85 a -0,65)	
Diferença na taxa de perda de volume cerebral	22,8%		0,004\$	14,9%		0,09\$

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

Segurança:

Um total de 80,1% (327/408) dos pacientes no grupo ocrelizumabe reportaram EAs no OPERA I, comparado a 80,9% (331/409) no grupo IFN- β 1a (Tabela 16). Para o OPERA II, os valores correspondentes foram de 86,3% (360/417) e 85,6% (357/417), respectivamente. Os EAs mais comuns para pacientes tratados com ocrelizumabe foram reação relacionada à infusão, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, cefaleia e infecção do trato urinário, enquanto para IFN- β 1a foram *influenza-like illness*, eritema no local da injeção, cefaleia, infecção do trato urinário e infecção do trato respiratório superior. EASs foram reportados por 6,9% dos pacientes tratados com ocrelizumabe e 7,8% dos tratados com IFN- β 1a no OPERA I e 7,0% e 9,6% no OPERA II, respectivamente.

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

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

Infecções e infecções graves:

Infecções foram reportadas em 56,9% dos pacientes no grupo ocrelizumabe e em 54,3% dos pacientes no grupo IFN- β 1a no OPERA I, e em 60,2% e 52,5%, respectivamente, no OPERA II (Tabela 16). As infecções mais comuns (reportadas em $\geq 10\%$ dos pacientes em ambos os grupos e estudos) foram: infecção do trato respiratório superior (15,2% ocrelizumabe *versus* 10,5% IFN- β 1a), nasofaringite (14,8% *versus* 10,2%) e infecções do trato urinário (11,6% *versus* 12,1%).

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

Reações relacionadas à infusão:

Pelo menos uma reação relacionada à infusão foi observada em 34,3% dos pacientes no grupo ocrelizumabe *versus* 9,9% no grupo IFN- β 1a (administradas infusões de placebo)

(Tabela 16). A maioria dos casos foram de gravidade leve a moderada e reportados na primeira infusão da dose 1, sendo gerenciadas com ajustes na infusão e tratamento dos sintomas. Os principais sintomas com o uso de ocrelizumabe incluíram prurido, *rash*, irritação na garganta e *flushing*.

Malignidades:

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

Tabela 16. Eventos adversos (população de segurança).* Hauser, 2017. (65)

Evento	OPERA I		OPERA II		Atualização**	
	Ocrelizumabe (N=408)	IFN- β 1a (N=409)	Ocrelizumabe (N=417)	IFN- β 1a (N=417)	Ocrelizumabe (N=825)	IFN- β 1a (N=826)
Qualquer EA	327 (80,1)	331 (80,9)	360 (86,3)	357 (85,6)	688 (83,4)	689 (83,4)
EA que levou a descontinuação do tratamento	13 (3,2)	26 (6,4)	16 (3,8)	25 (6,0)	-	-
Pelo menos uma reação relacionada à infusão	126 (30,9)	30 (7,3)	157 (37,6)	50 (12,0)	283 (34,3)	82 (9,9)
Infeções†	232 (56,9)	222 (54,3)	251 (60,2)	219 (52,5)	-	-
Infeções ou infestações por classe de sistema de órgãos	231 (56,6)	216 (52,8)	251 (60,2)	217 (52,0)	483 (58,5)	434 (52,5)
Infeções por herpes						
Herpes zoster	9 (2,2)	4 (1,0)	8 (1,9)	4 (1,0)	17 (2,1)	8 (1,0)
Herpes oral	9 (2,2)	8 (2,0)	15 (3,6)	9 (2,2)	25 (3,0)	18 (2,2)

40

Evento	OPERA I		OPERA II		Atualização**	
	Ocrelizumabe (N=408)	IFN-β 1a (N=409)	Ocrelizumabe (N=417)	IFN-β 1a (N=417)	Ocrelizumabe (N=825)	IFN-β 1a (N=826)
Neoplasias†	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	-	-
Óbitos§	0	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (<1)	2 (<1)
Qualquer EASs	28 (6,9)	32 (7,8)	29 (7,0)	40 (9,6)	58 (7,0)	73 (8,8)
Infecções ou infestações graves¶	5 (1,2)	12 (2,9)	6 (1,4)	12 (2,9)	11 (1,3)	24 (2,9)

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

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

Havrdová 2018

Havrdová *et al.*, 2018 (140), conduziram uma análise agrupada dos estudos OPERA I e II (65) com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe na ausência de evidência de atividade da doença em pacientes com EM-RR.

Nos estudos OPERA I e II (65), a população ITT agrupada consistiu em 1.656 pacientes (n=829 no grupo IFN- β 1a; n=827 no grupo ocrelizumabe). A população modificada (mITT) de referência, utilizada na análise de ausência de evidência de atividade da doença, foi de 759 pacientes no grupo IFN- β 1a e 761 no grupo ocrelizumabe.

Na análise agrupada dos estudos OPERA I e II (65), a proporção relativa dos pacientes com ausência de evidência de atividade da doença aumentou em 75% (47,7% *versus* 27,1%; p<0,001) com ocrelizumabe *versus* IFN- β 1a, ao longo de 96 semanas (Figura 10a). Seguido do *re-baselining* na semana 24, a proporção relativa de pacientes com ausência de evidência de atividade da doença foi 72% maior (72,2% *versus* 41,9%; p<0,001) com ocrelizumabe *versus* IFN- β 1a, entre as semanas 24 e 96 (Figura 10b).

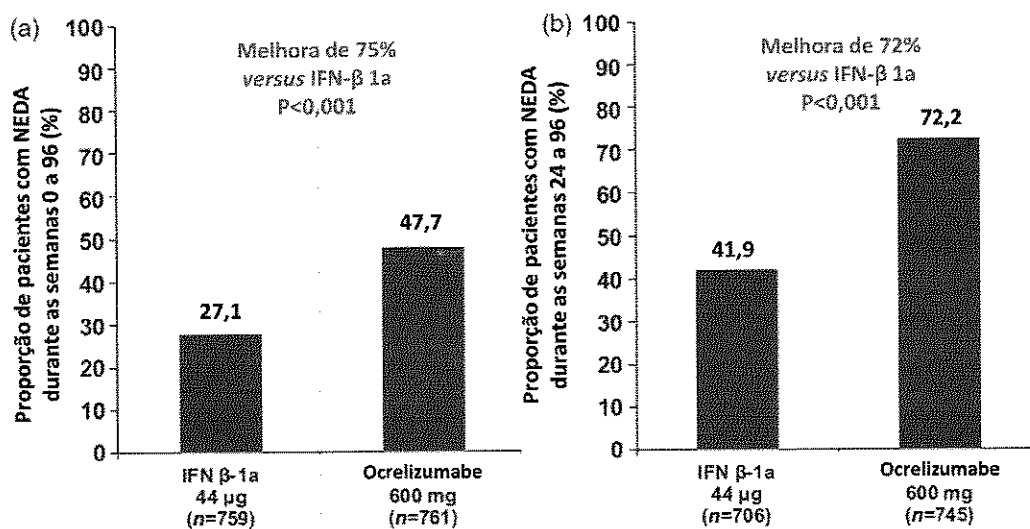


Figura 10. Proporção de pacientes com NEDA durante (a) semanas 0 a 96 e (b) semanas 24 a 96, do re-baseline até a semana 24. Havrdová, 2018. (140)

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

Durante as 96 semanas, uma diferença significativa na proporção de pacientes sem atividade da doença foi observada para cada componente individual do desfecho de ausência de evidência de atividade da doença, incluindo a progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, em pacientes tratados com ocrelizumabe versus IFN-β 1a (p<0,001; Tabela 17).

Tal fato refletiu na proporção de pacientes que não apresentaram piora da incapacidade e da atividade clínica da doença (sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e sem surtos: ocrelizumabe 73,8% versus IFN-β 1a 59,4%; p<0,001). Refletiu, ainda, na proporção de pacientes que não apresentaram achados na RM cerebral que indiquem atividade da doença (ausência de lesões novas ou aumentadas em T2 e ausência de lesões intensificadas por gadolínio em T1: ocrelizumabe 62,2% versus IFN-β 1a 37,6%; p<0,001; Tabela 17). Seguido o *re-baselining* na semana 24, resultados similares foram obtidos para os componentes individuais

do desfecho de ausência de evidência de atividade da doença entre as semanas 24 e 96, assim como para a combinação pareada dos desfechos clínicos e de RM. Tais desfechos observados em cada período dos estudos OPERA I e II (65) estão representados na Tabela 17.

112

Tabela 17. Proporção de pacientes com ausência de evidência de atividade da doença (e seus componentes individuais) em todos os períodos dos estudos OPERA I e II agrupados (população mITT). Havrdová, 2018. (140)

	Períodos do estudo (semanas)											
	0 a 96		0 a 24		0 a 48		24 a 48 ^a		24 a 96 ^a		48 a 96 ^b	
	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE
Proporção de pacientes com NEDA, % (n/N) ^c	27,1 (206/759)	47,7 (363/761)	45,7 (356/779)	60,8 (478/786)	34,9 (258/769)	54,6 (424/777)	59,0 (429/727)	85,8 (662/772)	41,9 (296/706)	72,2 (538/745)	57,3 (388/677)	81,8 (602/736)
Risco relativo (IC)	1,75 (1,53-2,01)	1,33 (1,21-1,46)	1,33 (1,21-1,46)	1,56 (1,39-1,76)	1,56 (1,39-1,76)	1,45 (1,36-1,55)	1,45 (1,36-1,55)	1,72 (1,56-1,90)	1,72 (1,56-1,90)	1,43 (1,33-1,54)	1,43 (1,33-1,54)	1,43 (1,33-1,54)
Valor p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Proporção de pacientes sem CDP e sem surtos, % (n/N)	59,4 (431/726)	73,8 (556/753)	83,2 (624/750)	88,9 (676/760)	70,8 (522/737)	81,8 (619/757)	81,1 (579/714)	89,1 (673/755)	66,2 (461/696)	76,5 (569/744)	76,3 (514/674)	83,3 (613/736)
Risco relativo (IC)	1,25 (1,16-1,34)	1,07 (1,03-1,11)	1,07 (1,03-1,11)	1,16 (1,09-1,22)	1,16 (1,09-1,22)	1,10 (1,05-1,15)	1,10 (1,05-1,15)	1,16 (1,08-1,24)	1,16 (1,08-1,24)	1,10 (1,04-1,15)	1,10 (1,04-1,15)	1,10 (1,04-1,15)
Valor p	p<0,001	P=0,001	P=0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Proporção de pacientes sem surtos, % (n/N)	67,3 (511/759)	80,0 (609/761)	87,3 (680/779)	92,5 (727/786)	77,4 (595/769)	87,6 (681/777)	87,2 (634/727)	94,4 (729/772)	75,1 (530/706)	85,4 (636/745)	83,9 (568/677)	89,4 (659/737)
Risco relativo (IC)	1,19 (1,12-1,26)	1,06 (1,02-1,10)	1,06 (1,02-1,10)	1,13 (1,08-1,19)	1,13 (1,08-1,19)	1,08 (1,05-1,12)	1,08 (1,05-1,12)	1,14 (1,08-1,20)	1,14 (1,08-1,20)	1,07 (1,02-1,11)	1,07 (1,02-1,11)	1,07 (1,02-1,11)
Valor p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

	Períodos do estudo (semanas)													
	0 a 24			0 a 48			24 a 48 ^a			24 a 96 ^a			48 a 96 ^b	
	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE	IFN-β 1a	OCRE
Proporção de pacientes sem CDP, %	82,4	88,7	95,3	96,1	91,2	92,9	93,0	94,6	86,0	89,1	90,5	92,8		
(n/N)	(625/759)	(675/761)	(742/779)	(755/786)	(701/769)	(722/777)	(676/727)	(730/772)	(607/706)	(664/745)	(613/677)	(683/736)		
Risco relativo (IC)	1,08 (1,03-1,12)		1,01 (0,99-1,03)		1,02 (0,99-1,05)		1,02 (0,99-1,04)		1,04 (1,00-1,08)		1,03 (1,00-1,06)			
Valor p	p<0,001		P=0,42		P=0,18		P=0,19		P=0,057		P=0,082			
Proporção de pacientes sem atividade da doença na RM, %	37,6	62,2	51,6	66,1	43,8	63,7	67,8	95,2	53,6	92,7	69,9	97,0		
(n/N)	(279/742)	(469/754)	(389/754)	(502/760)	(338/749)	(484/760)	(485/715)	(720/756)	(376/701)	(688/742)	(472/675)	(713/735)		
Risco relativo (IC)	1,65 (1,48-1,84)		1,28 (1,17-1,39)		1,45 (1,32-1,60)		1,40 (1,33-1,48)		1,73 (1,61-1,86)		1,39 (1,32-1,46)			
Valor p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001			
Proporção de pacientes sem lesões novas ou amentadas em T2, %	39,1	62,8	54,0	67,4	46,7	64,9	69,7	95,9	56,1	94,5	71,5	98,2		
(n/N)	(297/759)	(478/761)	(421/779)	(530/786)	(359/769)	(504/777)	(506/727)	(740/772)	(396/706)	(704/745)	(484/677)	(723/736)		
Risco relativo (IC)	1,60 (1,44-1,78)		1,25 (1,15-1,35)		1,39 (1,27-1,52)		1,38 (1,31-1,45)		1,68 (1,57-1,80)		1,37 (1,31-1,44)			
Valor p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001			

43

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

CDP: progressão da incapacidade confirmada; IC: intervalo de confiança; IFN-β: betainterferona; RM: ressonância magnética; OCRE: ocrelizumabe; mPTT: população com intenção de tratar modificada; NEDA: ausência de evidência de atividade da doença. ^aSemanas 24-48 e 24-96: dados foram *re-baselined* para a semana 24. Por exemplo, todos os componentes do NEDA, incluindo a progressão da incapacidade confirmada na semana 12, foram definidos em relação à semana 24. ^bSemanas 48-96: Dados foram *re-baselined* para a semana 48. Por exemplo, todos os componentes do NEDA, incluindo a progressão da incapacidade confirmada na semana 12, foram definidos em relação à semana 48. ^cn/N: n é o número de pacientes com manutenção do status "sem evento" para os respectivos desfechos representados na tabela; as proporções são baseadas no N.

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

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

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

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

Naismith, 2017

Naismith *et al.*, 2017 (141), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar os resultados preliminares de taxa anualizada de surtos em 144 semanas, entre pacientes com EM-RR que participaram dos estudos OPERA I e II (65) e ingressaram neste estudo de extensão aberta (OLE).

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

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

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

Havrdova, 2017 a,b

Havrdova *et al.*, 2017 (142), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe *versus* IFN β -1a na proporção de pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II (65), sem evidência de atividade da doença, ao longo de 96 semanas.

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

Em um segundo momento, Havrdova *et al.*, 2017 (143), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a proporção de pacientes com EM-RR precoce participantes dos estudos OPERA I e II (65), sem evidência de atividade da doença após o tratamento com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a.

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

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

Traboulsee, 2017 a

Traboulsee *et al.*, 2017 (144), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de ocrelizumabe na proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença no momento da avaliação dos estudos OPERA I e II. (65)

A proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença aumentou em 75% no grupo ocrelizumabe *versus* IFN β -1a ao longo de 96 semanas (47,7% *versus* 27,1%; p<0,0001). A proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença foi 33% maior com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a da semana 0 a semana 24 (60,8% *versus* 45,7%) e 72% maior

115

da semana 24 a 96 (72,2% *versus* 41,9%; ambos $p < 0,0001$, análise do *re-baseline*). Entre os pacientes com evidência de atividade da doença entre as semanas 0 e 24, 66,4% *versus* 24,3% dos pacientes não apresentaram evidência de atividade da doença nos grupos ocrelizumabe *versus* IFN β -1a, respectivamente, durante as semanas 24 e 96 (aumento relativo com ocrelizumabe: 177%; $p < 0,0001$).

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

Hauser, 2017

Hauser *et al.*, 2017 (145), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a dinâmica de início do efeito do ocrelizumabe no risco de surtos ao longo do tempo, e na taxa de surtos no momento da avaliação *versus* IFN β -1a nos estudos OPERA I e II. (65)

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

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

Kolind, 2017

Kolind *et al.*, 2017 (146), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de ocrelizumabe e IFN β -1a nos desfechos de RM relacionados à mielina ao longo de dois anos, em pacientes com EM-RR do estudo OPERA II. (65)

Cinquenta e seis pacientes com EM-RR realizaram RM nas semanas 0, 24, 48 e 96 do estudo OPERA II. (65) Um subgrupo de pacientes (n=53) foi submetido à técnica *volume fraction of myelin* (VFM) e outro subgrupo (n=37), à técnica *magnetization transfer ratio* (MTR). As médias de VFM e MTR foram calculadas em cada momento de avaliação para toda a substância branca de aparência normal, e para os seguintes quatro segmentos da substância branca: corpo caloso, trato corticoespinal, e fascículo longitudinal superior e inferior.

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

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

Traboulsee, 2017 b

Traboulsee *et al.*, 2017 (147), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de ocrelizumabe *versus* IFN β -1a nos desfechos de imagens cerebrais de RM em pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II. (65)

Cerca de 26,7% (221/827) e 24,8% (206/829) dos pacientes dos grupos ocrelizumabe e IFN β -1a, respectivamente, apresentaram EM-RR precoce. Ao longo de 96 semanas, ocrelizumabe foi associado a uma redução de 90,8% do número de lesões intensificadas por gadolínio em T1 *versus* IFN β -1a (0,015 *versus* 0,164; p<0,0001) e de 74,3% no número de lesões novas ou

aumentadas em T2 (0,386 *versus* 1,504; $p < 0,0001$). Da semana 24 a 96, a taxa de perda de volume cerebral total foi reduzida em 25,8% com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a (-0,691% *versus* -0,931%; $p = 0,004$).

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

De Seze, 2016; Selmaj, 2016

De Seze *et al.*, 2016 (148) e Selmaj *et al.*, 2016 (149), conduziram uma análise das RRI a partir dos estudos OPERA I e II (65), em pacientes com EM-RR.

Nos estudos OPERA I e II, foram incluídos 825 pacientes no grupo ocrelizumabe e 826 no grupo IFN β -1a para as análises de segurança. Nesse estudo, a proporção de pacientes que reportou pelo menos um RRI foi de 34,3% no grupo ocrelizumabe *versus* 9,7% no grupo IFN β -1a (ao longo de 96 semanas). A maioria dos RRI foi de gravidade leve a moderada (ocrelizumabe: 92,6% [n=262] *versus* IFN β -1a: 98,8% [n=79]). Os sintomas RRI mais frequentes ($\geq 10\%$) no grupo ocrelizumabe foram prurido, *rash*, irritação na garganta e *flushing*. (148,149)

Os RRI mais frequentes ocorreram durante a infusão (80,6% *versus* 46,3% no grupo IFN β -1a) e foram solucionados com ajustes de infusão e tratamento sintomático (em 65,4% *versus* 42,5% no grupo IFN β -1a). Um paciente tratado com ocrelizumabe apresentou RRI séria na primeira infusão, e broncoespasmo potencialmente letal. A descontinuação do tratamento devido a RRI durante a primeira infusão ocorreu em 11 pacientes (1,3%) no grupo ocrelizumabe. (149)

Foi observada maior incidência de RRI na primeira infusão de ocrelizumabe (27,5%; n=227), que diminuiu nas doses subsequentes (segunda dose: 13,7%; n=107). (148,149) RRI de grau 3 foram observados em 2,4% (n=20) dos pacientes no grupo ocrelizumabe *versus* 0,1% do grupo IFN β -1a (n=1); seis pacientes *versus* zero reportaram após a primeira dose. (148)

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

Hartung 2016

Hartung *et al.*, 2016 (150), realizaram uma análise que incluiu pacientes com EM-RR dos estudos OPERA I e II (65) e pacientes com EM-PP do estudo ORATORIO (66), a fim de avaliar infecções e infecções sérias nessas populações de pacientes tratados com ocrelizumabe. Serão descritos apenas resultados referentes aos pacientes com EM-RR.

No *pool* de análises dos estudos OPERA (65), as proporções de pacientes que reportaram infecção foram de 58,4% e 52,4% nos grupos ocrelizumabe e IFN β -1a, respectivamente. Infecções comuns ($\geq 10\%$ em cada grupo) reportadas mais frequentemente no grupo ocrelizumabe incluíram infecções do trato respiratório superior e nasofaringite. A maioria das infecções foi de gravidade leve a moderada, sendo recuperadas no tratamento. Dois pacientes tratados com ocrelizumabe ($< 1\%$; ambos não sérios) foram retirados do estudo devido a infecções. As proporções de pacientes com qualquer infecção séria foram de 1,3% no grupo ocrelizumabe e 2,9% no grupo IFN β -1a. Não foram reportadas infecções oportunistas ou óbitos relacionados a infecções.

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

Giovannoni, 2016

Giovannoni *et al.*, 2016 (151) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe na proporção de pacientes sem evidência da atividade da doença participantes dos estudos OPERA I e II. (65)

No *pool* de análises dos estudos OPERA, a proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença aumentou em 75% no grupo ocrelizumabe *versus* grupo IFN β -1a, ao longo de 96 semanas (47,7% *versus* 27,1%; $p < 0,0001$). Em 48 semanas, comparado com IFN β -1a, a proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença foi 57% maior no grupo ocrelizumabe, em relação ao *baseline* (53,5% *versus* 34,0%), e 47% maior da semana 48 a semana 96 (85,9% *versus* 58,6%; $p < 0,0001$). Adicionalmente, a proporção de pacientes com tal desfecho foi 36% maior no grupo ocrelizumabe em 24 semanas, em relação ao *baseline*

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

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

Traboulsee, 2016

Traboulsee *et al.*, 2016 (152), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe *versus* IFN β -1a no alcance de ausência de evidência de atividade da doença em pacientes com EM-RR ao longo de 96 semanas dos estudos OPERA I e II. (65)

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

Os autores concluíram que ocrelizumabe resultou, de forma consistente, no aumento da proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença em comparação com IFN β -1a em 96 semanas, sem lesões novas ou aumentadas em T2 em quase todos os pacientes após 24 semanas.

Arnold 2016

Arnold *et al.*, 2016 (153), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe *versus* IFN β -1a nos marcadores cerebrais de neurodegeneração da RM em pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II. (65)

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

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

Lublin, 2016

Lublin *et al.*, 2016 (154), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do ocrelizumabe nas incapacidades clínicas de pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II (65), *versus* IFN β -1a.

Comparado com IFN β -1a, ocrelizumabe diminuiu o risco de progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas em 40% cada ($p = 0,0006$ e $p = 0,0025$, respectivamente). Comparado com IFN β -1a, maiores proporções de pacientes tratados com ocrelizumabe apresentaram melhora dos escores EDSS (20,2% [$n = 146$] *versus* 15,0% [$n = 98$]; *odds ratio* ajustado [aOR]: 1,288; $p = 0,0866$). Uma quantidade significativamente menor de pacientes do grupo ocrelizumabe apresentou piora dos escores EDSS comparado com IFN β -1a (10,1% [$n = 73$] *versus* 16,6% [$n = 109$]; aOR: 0,575; $p = 0,0009$).

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

Song, 2016

Song *et al.*, 2016 (155), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a prevalência no *baseline* e a incidência no pós-*baseline* de anticorpos contra o ocrelizumabe, em pacientes com EM-RR participantes dos estudos OPERA I e II. (65)

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

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

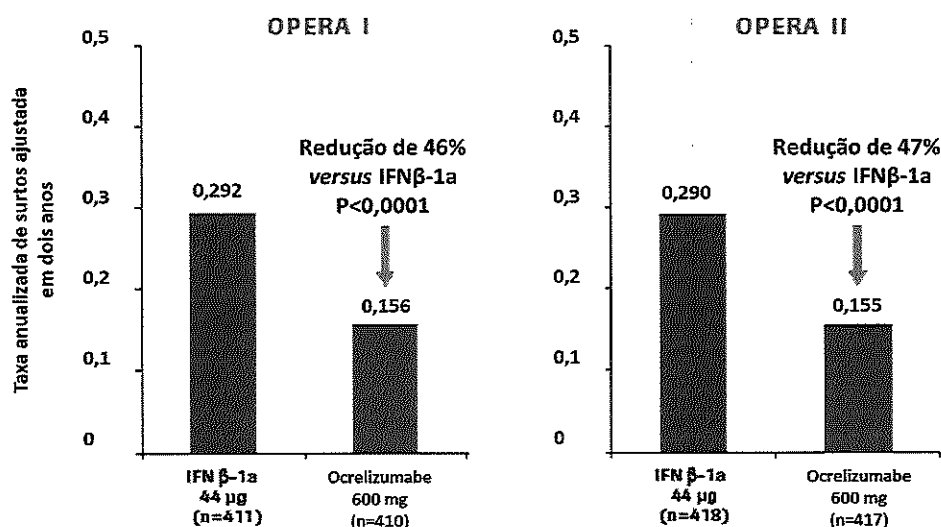
Thomas, 2017

Thomas *et al.*, 2017 (156), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar as implicações econômicas decorrentes da prevenção de surtos com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a, sob a perspectiva do pagador nos Estados Unidos da América.

Utilizando dados de eficácia dos estudos OPERA I e II (65), o impacto econômico da prevenção de surtos com 600 mg de ocrelizumabe a cada 24 semanas *versus* 44 μ g de IFN β -1a por via subcutânea, três vezes por semana, foi quantificado em termos de custos totais de surtos em dois anos e custo anual total por paciente. Foram avaliados apenas custos diretos,

com unidade monetária ajustada pelo valor do dólar americano de 2016, segundo o *Medical Care Consumer Price Index*.

Nos estudos OPERA I e II, foram observados 140 surtos a menos em pacientes tratados com ocrelizumabe *versus* IFN β -1a ao longo de dois anos, sendo que a taxa anualizada de surtos em dois anos foi menor para ocrelizumabe *versus* IFN β -1a (Figura 11).



IFN β : Interferon beta.

Figura 11. OPERA I e II, taxa anualizada de surtos em dois anos. Adaptado de Thomas, 2017. (156)

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

Adicionalmente, com o menor custo anual total de tratamento (\$58.100 ocrelizumabe *versus* \$80.209 IFN β -1), a média do custo total compensado pela substituição de IFN β -1a por ocrelizumabe foi de \$22.896 por paciente, anualmente (custo anual total por paciente de \$59.010 com ocrelizumabe *versus* \$81.906 com IFN β -1a).

49

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

6. 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. (64,157)

Em 2017, o *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de pacientes com EMR e EM-PP. (158)

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. (159)

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de regulação e de avaliação de tecnologia em saúde, 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. (160)
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC): Ocrevus® (ocrelizumabe) é recomendado para o tratamento de EM-RR. Deve ser disponibilizado apenas sob o regime especial da Seção 100 (programa *Highly Specialised Drugs Program* em hospitais públicos e privados). (161)
- *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%. (162)
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE): Ocrevus® (ocrelizumabe) foi recomendado para EMR, em pacientes com atividade da doença definida por

características clínicas ou de imagem apenas se alantuzumabe for contraindicado ou inadequado. (163)

7. ANÁLISE ECONÔMICA

7.1 Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento da EMR. A opção por uma análise de custo-efetividade segue a tendência de submissões anteriores para EM-RR feitas à CONITEC (165,166).

A avaliação de submissões recentes (165,166), com recomendação positiva pela Comissão, considerou adequada a opção por uma análise de custo-efetividade baseada em modelos de Markov, o que seria justificado pela cronicidade da doença (165,166).

Dessa forma, a presente submissão segue o padrão formal de avaliação econômica em EM-RR instituído pela própria CONITEC.

7.2 População-alvo

Pacientes adultos com EMR, definidos de acordo com as características dos pacientes incluídos nos estudos OPERA (65).

7.3 Horizonte da análise

O horizonte de tempo considerado na análise foi de 30 anos, com idade inicial média de 37 anos. (65)

7.4 Perspectiva

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

7.5 Comparadores

Conforme o racional proposto no item 4 deste dossiê, o natalizumabe foi selecionado como o comparador de escolha para esta avaliação econômica.

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. (164)

7.7 Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados foram:

- QALY – anos de vida ajustados por qualidade ganhos.

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, manejo de EAs e surtos relacionados a EM.

7.8 Modelo econômico

Dada a cronicidade da doença, optou-se por um modelo de Markov com o objetivo de simular a evolução natural da doença. Os dois principais desfechos relacionados a EMR são a progressão da doença e a incidência de surtos relacionados a ela, sendo a redução destes desfechos o principal objetivo dos estudos para esta indicação.

Desta forma, o modelo de Ocrevus® (ocrelizumabe) busca representar os seguintes eventos:

- Incidência de surtos;
- Progressão da incapacidade;
- Evolução da EM-RR para EM-SP;
- Mortalidade;
- Incidência de EAs;
- Descontinuação do tratamento.

Os estados definidos para a matriz de transição foram definidos com base no escore de EDSS (EDSS 0-9), tanto para EM-RR, quanto para EM-SP, sendo todos os parâmetros que definem o modelo relacionados a esta escala.

Os pacientes iniciam o modelo distribuídos por EDSS de acordo com a distribuição de linha de base encontrada nos estudos OPERA. A cada ciclo do modelo, definido como anual, os pacientes podem permanecer no estado em que se encontram, regredir ou progredir seu EDSS, em EM-RR ou EM-SP, descontinuar o tratamento, evoluir para EM-SP 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 dos desfechos relacionados a EM. 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 próprios.

É importante ressaltar que a estrutura proposta para o modelo econômico não foge daquela vista anteriormente em outras submissões feitas a CONITEC relacionadas a EM. (165,166)

A Figura 12 apresenta uma representação esquemática do modelo econômico de Ocrevus® (ocrelizumabe).

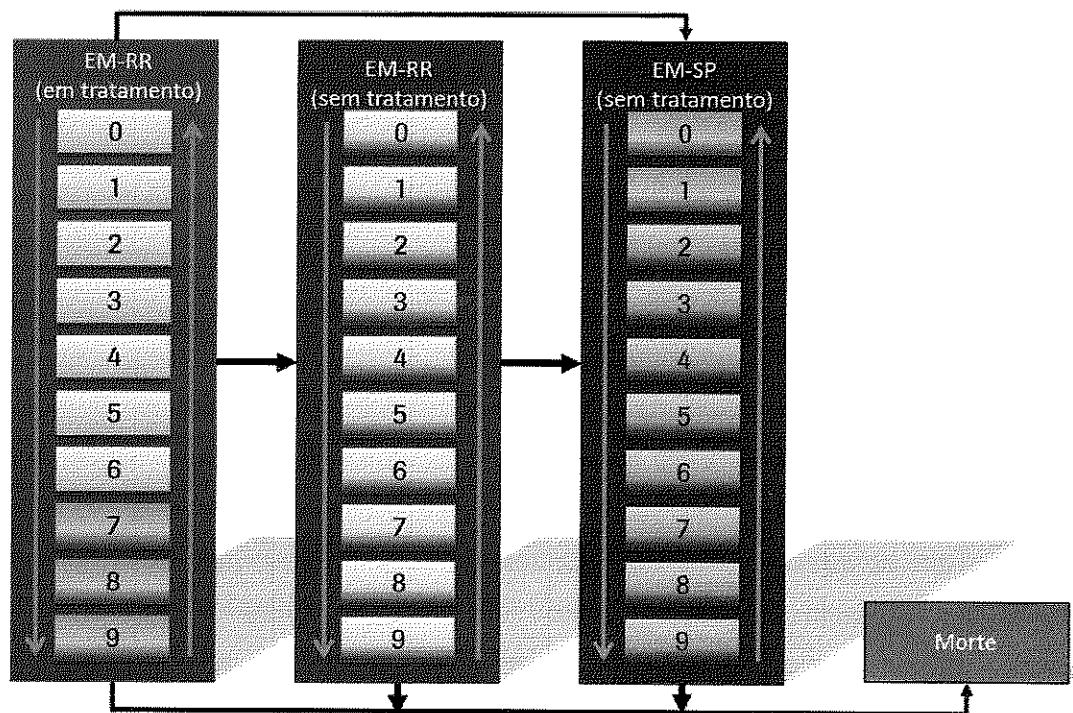


Figura 12. Estrutura do modelo de Markov.

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 dos estudos OPERA e estão apresentadas na Tabela 18.

Tabela 18. Características demográficas da população modelada. (65)

Parâmetros (em linha de base)	Valor
Idade (anos)	37
% Homens (em EM-RR)	34%
EDSS	
0-0,5	3%

1-1,5	19%
2-2,5	30%
3-3,5	24%
4-4,5	15%
5-5,5	9%
6-6,5	1%
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 utilizados dados do *London Ontario Dataset*, um registro longitudinal de pacientes com EM feito pela clínica de EM mantida pela faculdade de ciências da saúde da Universidade de London, em Ontario, Canadá. Este registro, iniciado em 1972, contém informações de longo prazo de pacientes com EM atendidos pela clínica. O menor tempo de acompanhamento contido no registro é de 16 anos. A opção pela utilização deste registro na modelagem econômica é baseada no fato de que o registro é tradicionalmente utilizado para modelagens similares feitas em EM-RR, sendo um conjunto de dados já utilizado em submissões prévias à CONITEC e isento de maiores críticas pela Comissão em relação a sua utilização como forma de modelar a história natural da doença. (165)

Todas as matrizes de transição foram estimadas a partir do London Ontario Dataset, a saber: transições entre estados de EDSS em EM-RR (Tabela 19), transições entre estados de EDSS em EM-SP (Tabela 20) e evolução de EM-RR para EM-SP por EDSS (Tabela 21).

Transição entre estados de EDSS – EM-RR

A Tabela 19 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS para pacientes com EM-RR.

Tabela 19. Matriz de transição entre estados de EDSS – EM-RR.

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	70%	20%	7%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	0%	82%	13%	4%	1%	0%	1%	0%	0%	0%
2	0%	0%	83%	13%	1%	1%	1%	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%	85%	6%	2%	6%	0%	0%	0%
4	0%	0%	0%	0%	69%	15%	14%	1%	1%	0%
5	0%	0%	0%	0%	0%	57%	38%	3%	2%	0%
6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	89%	5%	6%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	81%	19%	0%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	99%	1%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

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

Transição entre estados de EDSS – EM-SP

A Tabela 20 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS para pacientes com EM-SP.

Tabela 20. Matriz de transição entre estados de EDSS – EM-SP.

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	0%	0%	46%	37%	10%	4%	3%	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%	56%	28%	9%	6%	1%	0%	0%
4	0%	0%	0%	0%	48%	28%	22%	1%	1%	0%

5	0%	0%	0%	0%	0%	34%	60%	4%	2%	0%
6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	87%	8%	5%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	64%	35%	1%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	99%	1%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

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

Probabilidade de transição para EM-SP por estado de EDSS

A Tabela 21 apresenta as probabilidades de transição de EM-RR para EM-SP por EDSS.

Tabela 21. Probabilidade de transição para EM-SP por EDSS.

EDSS	Probabilidade
0	0%
1	5%
2	7%
3	9%
4	12%
5	15%
6	19%
7	24%
8	29%
9	100%

Efeito do tratamento

Os dados que representam o efeito relativo do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos a partir de uma NMA conduzida pela demandante, que compilou os resultados das

54

diversas publicações, acerca de tratamentos para EM, em pacientes com EMR (ANEXO 8). Os HR de Ocrevus® (ocrelizumabe) e natalizumabe, em relação a placebo, foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados previamente.

A Tabela 22 apresenta os valores de HR utilizados para cada uma das transições presentes no modelo econômico.

Tabela 22. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença. (ANEXO 8)

Parâmetro	Ocrelizumabe	Natalizumabe
Transição entre estados de EDSS – EM-RR	0,39	0,58
Transição entre estados de EDSS – EM-SP	1,00 (equivalente ao não tratamento)	1,00 (equivalente ao não tratamento)
Evolução de EM-RR para EM-SP	0,39	0,58

7.9.3 Surtos relacionados a EM

O *London Ontario Dataset* não registra surtos ocorridos após 2 anos do início do acompanhamento. Dessa forma, não pode ser utilizado para a estimativa da taxa anualizada de surtos por estado de EDSS. Assim como em outras avaliações econômicas para EM-RR, (165) a taxa anualizada de surtos por EDSS foi estimada a partir de dados do *UK MS Survey* combinado (167) a dados de Patzold e colaboradores (1982). (168) Os dados utilizados no modelo econômico podem ser vistos na Tabela 23.

Tabela 23. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento).

EDSS	Probabilidade de surto
0	71%
1	73%
2	68%

3	72%
4	71%
5	59%
6	49%
7	51%
8	51%
9	51%

Efeito do tratamento

Os dados que representam o efeito relativo do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos a partir de uma NMA conduzida pela demandante, que compilou os resultados das diversas publicações, acerca de tratamentos para EM, em pacientes com EMR (ANEXO 8). Os HR de Ocrevus® (ocrelizumabe) e natalizumabe, em relação a placebo, foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados previamente.

A Tabela 24 apresenta os valores de HR utilizados para o cálculo da redução do número de surtos por paciente.

Tabela 24. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos. (ANEXO 8)

Parâmetro	Ocrelizumabe	Natalizumabe
Taxa de surtos	0,34	0,32

7.9.4 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 o PCDT de EM não especifica claramente uma regra de parada e, assumindo uma abordagem conservadora para avaliação econômica (o prolongamento do tratamento traz o aumento de custos relacionados ao tratamento), definiu-se que o paciente só descontinuará

55

o tratamento com a morte ou a progressão para EM-SP, o que representa o pior cenário em termos econômicos. A variação deste parâmetro foi avaliada em análise de sensibilidade.

Além da descontinuação por progressão da doença, o modelo incorpora ainda a descontinuação por intolerância ao tratamento, falta de eficácia ou outros motivos que podem ter levado o paciente a interrupção da medicação. Este dado foi extraído da NMA elaborada pela demandante (ANEXO 8) e considerou uma probabilidade anual de 2,21% e 6,19% para natalizumabe e Ocrevus® (ocrelizumabe), respectivamente.

7.9.5 Mortalidade

A mortalidade foi definida de acordo com a idade do paciente, baseada na média ponderada entre homens e mulheres, e a probabilidade de morte anual, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2016. (169) 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 (1997), já havendo sido utilizado em submissões anteriores a CONITEC. (170)

A Tabela 25 apresenta os multiplicadores utilizados por estado de EDSS.

Tabela 25. Multiplicadores de mortalidade para EMR. (170)

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

EMR: Esclerose múltipla recorrente.

7.9.6 Eventos adversos

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

A Tabela 26 apresenta os EAs e suas incidências anuais incluídos no modelo econômico.

Tabela 26. Eventos adversos (ANEXO 8).

Evento adverso	Ocrelizumabe	Natalizumabe
Reação a infusão	21%	-
Infecção do trato urinário	6%	11%
Cefaleia	6%	24%
Influenza	8%	-
Depressão	-	11%
Artralgia	-	11%

7.9.7 Utilities

Os dados de *utility*, por estado de EDSS, utilizados para o cálculo do desfecho QALY foram adaptados para a realidade brasileira por meio de um modelo de efeitos mistos em nível dos respondedores (*Respondent-level mixed effects model*), utilizando dados coletados através do formulário EQ-5D, dos estudos OPERA e ORATORIO, e resultados do estudo de Santos e colaboradores, 2016. (171) Estes dados foram adaptados com o objetivo de tornar relevante os resultados de QALY dentro do contexto nacional. Já a perda de utilidade decorrente dos surtos de EM foram extraídos dos estudos OPERA, sem distinção por estado de EDSS. (65,171)

A Tabela 27 apresenta os valores de *utility* utilizados no modelo econômico.

Tabela 27. Utilities. (65,171)

56

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Utility por EDSS</i>	0,86	0,82	0,74	0,66	0,59	0,54	0,49	0,46	-0,08	-0,23
<i>Disutility por surto</i>	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07	-0,07

7.10 Dados de Custo

O modelo incluiu os seguintes custos médicos diretos relacionados a EMR:

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

O preço proposto para a incorporação de Ocrevus® (ocrelizumabe) foi definido pelo demandante conforme a Tabela 28. Já o preço de natalizumabe, atualmente incorporado ao SUS, foi obtido por meio dos valores da negociação mais recente entre governo federal e fabricante, publicado no Diário Oficial da União (DOU). (172)

Tabela 28. Custo do medicamento.

Descrição	Apresentação	Custo unitário
Ocrelizumabe	300 mg/10 mL – 1 frasco-ampola	R\$ 11.350,75 (sem impostos)
Natalizumabe	300 mg/15 mL – 1 frasco-ampola	R\$ 1.945,18 (D.O.U)

O custo de tratamento de Ocrevus® (ocrelizumabe) 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 (**sem impostos**). Já

natalizumabe segue as orientações mais recentes do PCDT de EM que recomenda uma administração mensal de 300 mg do medicamento (7), resultando em um custo anual de R\$ 23.342,16.

7.10.1 Custo de monitoramento

Os pacientes tratados com Ocrevus® (ocrelizumabe) ou natalizumabe apresentam um custo adicional, anual, de monitoramento, que inclui exames clínicos necessários para a avaliação do estado de saúde do paciente.

Ocrevus® (ocrelizumabe) apresenta a necessidade de um teste para determinação de infecção ativa por hepatite B. Já para natalizumabe, há a necessidade de monitoramento frequente de parâmetros sanguíneos.

A Tabela 29 apresenta o custo de monitoramento de Ocrevus® (ocrelizumabe), enquanto a Tabela 30 apresenta o mesmo custo para natalizumabe. O detalhamento do custo de monitoramento com natalizumabe pode ser visto no ANEXO 9.

Tabela 29. Custo de monitoramento com ocrelizumabe.

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	-

Tabela 30. Custo de monitoramento com natalizumabe.

Descrição	Custo anual
Ano 1	R\$ 138,48
Anos subsequentes	R\$ 76,98

57

7.10.2 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 e avaliou custos globais de acompanhamento relacionados ao estado de EDSS do paciente (internações, visitas a emergência, consultas, exames e medicação não relacionada ao tratamento da EM). (17) 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 (conforme a taxa de câmbio de 23/04/2018, extraída do BACEN). (173)

Os custos anuais por EDSS estão apresentados na Tabela 31.

Tabela 31. 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

7.10.3 Custo de manejo e EAs

Os custos de manejo de EAs foram definidos através de *microcosting* e estão detalhados no ANEXO 9. O padrão de uso de recursos foi definido através da opinião de especialistas.

Tabela 32. Custo por evento adverso.

Evento	Custo por evento
Reação a infusão	R\$ 10,00
Infecção do trato urinário	R\$ 35,36

Cefaleia	R\$ 52,88
Influenza	R\$ 18,65
Depressão	R\$ 22,60
Artralgia	R\$ 25,49

7.10.4 Custo de manejo dos surtos relacionados a EM

O custo de tratamento dos surtos de EM foram definidos com base no DATASUS, a partir do valor médio de internação, no ano de 2017, para o procedimento “Tratamento de Surto de Esclerose múltipla” (código: 03.03.04.028-9). O valor médio do tratamento foi de R\$ 510,32.

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 temporal de 30 anos.

Os resultados de custo-efetividade do tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe) comparado ao natalizumabe podem ser vistos na Tabela 33.

58

Tabela 33. Resultados de custo-efetividade.

	Ocrelizumabe	Natalizumabe	Incremental
Custo total	R\$ 335.094	R\$ 238.454	R\$ 96.640
QALY	5,46	5,05	0,41
RCEI (R\$ / QALY)			R\$ 236.938

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

A comparação entre Ocrevus® (ocrelizumabe) e natalizumabe proporcionou um cenário de maior custo e maior efetividade, gerando uma RCEI de aproximadamente R\$ 237 mil por QALY salvo.

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. (174) A análise considerou 1.000 iterações.

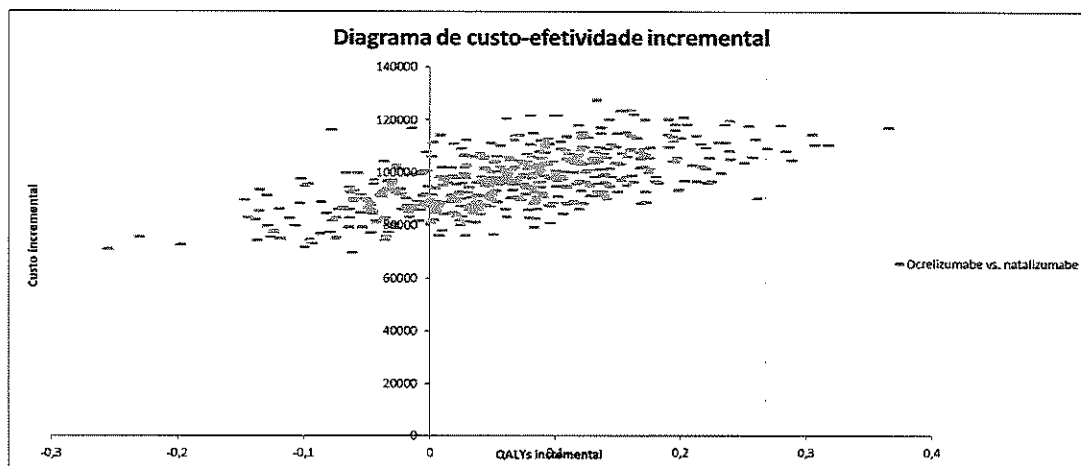


Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: QALY.

Considerando as simulações, 100% de todos os resultados se apresentaram no quadrante de maior eficácia e maior custo (Figura 13), o que suporta os resultados obtidos na análise determinística. Portanto, os resultados confirmam maior eficácia de Ocrevus® (ocrelizumabe) em comparação ao tratamento com natalizumabe em todas as simulações realizadas.

59

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário foi definida em dois diferentes cenários com o objetivo de apresentar a possível variação do impacto ao orçamento decorrente da incorporação do medicamento ao SUS.

O primeiro cenário, considerado como cenário base, assumiu que apenas os novos pacientes, iniciando tratamento da EM 4ª linha (atualmente elegíveis apenas a natalizumabe) seriam também elegíveis ao Ocrevus® (ocrelizumabe). Este racional baseia-se na premissa de que os pacientes já em tratamento não fariam a troca da medicação. O segundo cenário proposto, considerado uma análise de sensibilidade do cenário base, é mais abrangente, considerando a possibilidade de todos os pacientes virem a se tratar com a nova opção terapêutica. Desta forma, além de um percentual dos novos pacientes sendo tratados com Ocrevus® (ocrelizumabe), seria possível que os pacientes já em tratamento com natalizumabe, migrassem para a nova droga, em função da intolerância, perda de eficácia ou, até mesmo, por uma opção do médico responsável.

A determinação da população elegível foi realizada através do levantamento do número de pacientes tratados com natalizumabe no SUS, a partir de dados do DATASUS.

No cenário base, tomou-se como premissa que os pacientes atualmente tratados com natalizumabe não fariam a troca da medicação. Dessa forma, apenas os pacientes iniciando tratamento com o natalizumabe estariam elegíveis ao tratamento com Ocrevus® (ocrelizumabe). Os dados históricos, levantados retrospectivamente entre os anos de 2013 e 2017, assumindo apenas pacientes iniciando tratamento com natalizumabe (independente de linhas de tratamento prévio), foram projetados para o período de interesse (2019-2023) através de uma projeção linear com base no crescimento da população adulta do país.

Os dados históricos podem ser vistos na Tabela 34, enquanto os dados projetados estão apresentados na Tabela 35.

Tabela 34. Pacientes únicos iniciando tratamento com natalizumabe (DATASUS) – Cenário base.

	2013	2014	2015	2016	2017
--	------	------	------	------	------

População brasileira (>= 18 anos)	142.204.165	144.483.698	146.746.201	148.993.416	151.223.622
Pacientes iniciando tratamento com natalizumabe	-	531	571	744	800

Tabela 35. Projeção da população elegível (2019-2023) – Cenário base.

	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira (>= 18 anos)	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796
Pacientes iniciando tratamento com natalizumabe	911	965	1.017	1.067	1.116
População elegível*	911	1.875	2.892	3.959	5.075

* A população elegível assumiu a premissa simplificada de que nenhum paciente interromperia o tratamento durante o período de acompanhamento.

Já para o cenário alternativo foram considerados todos os pacientes em tratamento com natalizumabe, independentemente de estarem iniciando ou não o tratamento. Este cenário assume que os pacientes em tratamento com natalizumabe poderiam eventualmente trocar de tratamento para Ocrevus® (ocrelizumabe).

Os dados históricos podem ser vistos na Tabela 36, enquanto os dados projetados, seguindo a mesma metodologia do cenário base, estão apresentados na Tabela 37.

Tabela 36. Pacientes únicos em tratamento com natalizumabe (DATASUS) – Cenário alternativo.

	2013	2014	2015	2016	2017
População brasileira (>= 18 anos)	142.204.165	144.483.698	146.746.201	148.993.416	151.223.622
Pacientes iniciando tratamento com natalizumabe	1.022	1.310	1.644	2.139	2.600

Tabela 37. Projeção da população elegível (2019-2023) – Cenário alternativo.

	2019	2020	2021	2022	2023
--	------	------	------	------	------

60

População brasileira (>= 18 anos)	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796
Pacientes iniciando tratamento com natalizumabe	3.316	3.694	4.061	4.415	4.757
População elegível*	3.316	3.694	4.061	4.415	4.757

8.1 Market-share

O *market share* foi avaliado em dois cenários distintos: o primeiro, mais adequado a realidade, considerou a adoção gradual do medicamento após sua incorporação ao SUS (Tabela 38). Já o segundo, avaliado em análise de sensibilidade, considerou a conversão total dos pacientes com EMR, tratados com natalizumabe, 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. Este cenário tem por objetivo apresentar o impacto máximo ao orçamento que a incorporação do medicamento poderia trazer ao SUS. Vale ressaltar que se trata de um cenário hipotético, com pouca relevância na prática.

Tabela 38. Market share de referência e pós incorporação.

Market-share referência	2019	2020	2021	2022	2023
Ocrelizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Natalizumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Market-share pós incorporação	2019	2020	2021	2022	2023
Ocrelizumabe	7%	42%	56%	60%	62%
Natalizumabe	93%	58%	44%	40%	38%

8.2 Dados de Custo

O custo anual de tratamento foi definido como de R\$ 45.403 (sem impostos) e R\$ 23.342,16 para Ocrevus® (ocrelizumabe) e natalizumabe, respectivamente, conforme racional descrito no item 7.10.

8.3 Análise de impacto orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados os custos com a aquisição de medicamentos (ocrelizumabe e natalizumabe), juntamente com a população elegível e o respectivo *market share* de utilização do mesmo para cada ano da avaliação (2019-2023).

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário base, que considera apenas os pacientes iniciando o tratamento, podem ser vistos na Tabela 39.

Tabela 39. Impacto orçamentário (em R\$) – Cenário base.

Impacto Orçamentário	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Referência	21.258.455	43.773.232	67.504.551	92.411.060	118.450.618	343.397.916
Pós Incorporação	22.712.496	61.198.823	103.375.693	145.212.613	188.373.631	520.873.257
Incremental	1.454.041	17.425.591	35.871.142	52.801.554	69.923.013	177.475.341

No cenário base, os resultados da análise de impacto orçamentário indicam um impacto de aproximadamente R\$ 1,5 milhão no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado de R\$ 177 milhões em 5 anos.

Já para o cenário alternativo, que considerou a população total, assumindo a possibilidade de *switch* de natalizumabe para Ocrevus® (ocrelizumabe), os resultados da análise de impacto orçamentário indicam um total de R\$ 5,2 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 214 milhões (Tabela 40).

Tabela 40. Impacto orçamentário (em R\$) – Cenário alternativo.

Impacto Orçamentário	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Referência	77.396.241	86.234.349	94.792.610	103.059.962	111.030.862	472.514.023

01

Pós Incorporação	82.690.008	120.563.194	145.164.313	161.946.053	176.573.892	686.937.460
Incremental	5.293.767	34.328.846	50.371.703	58.886.091	65.543.030	214.423.437

8.3.1 Análise de sensibilidade

O valor do *market share* projetado foi testado em análise de sensibilidade, assumindo um valor de 100%, a partir do primeiro ano, para o cenário projetado.

A Tabela 41 apresenta o impacto orçamentário incremental para os cenários base e alternativo.

Tabela 41. Impacto orçamentário (em R\$) – Análise de sensibilidade.

Impacto Orçamentário	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Cenário base	20.091.516	41.370.390	63.799.027	87.338.344	111.948.514	324.547.792
Cenário alternativo	73.147.733	81.500.691	89.589.164	97.402.696	104.936.050	446.576.335

Assumindo um cenário hipotético, onde Ocrevus® (ocrelizumabe), passe ao posto de único tratamento para EMR, em quarta linha de tratamento, a incorporação traria um impacto orçamentário incremental máximo que pode variar entre R\$ 324 e R\$ 446 milhões acumulados em 5 anos, de acordo com o cenário avaliado (base ou alternativo).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de Ocrevus® (ocrelizumabe), em comparação com o natalizumabe, no tratamento de pacientes adultos com EMR foi analisado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Ao todo, foi incluído um artigo completo (revisão sistemática com NMA (74)) como evidência principal, e uma NMA desenvolvida pelo demandante, que por ser *data on file* foi incluída como evidência adicional (Anexo 8). Além desses, também foram incluídos os estudos OPERA I e II (65) como evidências adicionais.

Segundo os resultados de eficácia da metanálise conduzida por Lucchetta *et al.*, 2018 (74), ocrelizumabe e natalizumabe foram considerados as melhores opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com EM-RR (além de alentuzumabe – alternativa não disponível no SUS), considerando os desfechos de taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, frente às demais opções terapêuticas existentes no SUS.

Adicionalmente, considerando os desfechos de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e DEAs em 96 semanas (desfecho de segurança), ocrelizumabe apresentou resultados melhores frente às demais TMDs atualmente disponíveis no SUS. Para a comparação com natalizumabe, especificamente, resultados numericamente melhores foram observados para ocrelizumabe. (74)

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

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 com natalizumabe, a uma RCEI de aproximadamente R\$ 237 mil por QALY salvo. Apesar de apresentar um valor significativo, a incorporação do medicamento supre uma necessidade médica atualmente não atendida uma vez que não existem tratamentos

alternativos ao natalizumabe, no SUS, na falha a todas as linhas de tratamento prévias disponíveis no sistema.

Em relação ao impacto orçamentário, a incorporação do medicamento proporcionaria um impacto incremental de aproximadamente R\$ 177 milhões acumulados em 5 anos.

Por fim, considerando a opinião de outros *stakeholders* para a definição de critérios relevantes para a tomada de decisão dentro do contexto da EMR, observou-se que Ocrevus® (ocrelizumabe) foi capaz de mostrar benefícios significativos para a eficácia, eleito como o critério mais importante por três (pacientes, especialistas e gestores) dos quatro grupos participantes.

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. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
9. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no mundo. Summers Editorial & Design; 2013. 28 p.
10. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl. 1):1–5.
11. Marrie R, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Leung S, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85(3):240–7.
12. Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(Suppl. 2):ii16–9.
13. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM). Declaração para Melhorias do Atendimento e Cuidado de Pessoas com Esclerose Múltipla no Brasil. 1º Consenso dos Direitos dos Pacientes de Esclerose Múltipla. São Paulo; 2016. p. 17.
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. 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.
18. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
19. Hillman L. Caregiving in Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013. p. 619–27.
20. Hauser SL. The Charcot Lecture | Beating MS: A story of B cells, with twists and turns. *Mult Scler J*. 2015;21(1):8–21.
21. 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.
22. 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.
23. Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Orientações para tratamento da esclerose múltipla no Brasil: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(1):57–65.
24. Kalincik T. Multiple sclerosis relapses: Epidemiology, outcomes and management. A systematic review. *Neuroepidemiology*. 2015 May 20;44(4):199–214.
25. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2007. p. 903–12.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S, et al. Brain atrophy in relapsing–remitting multiple sclerosis: Relationship with “black holes”, disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci*. 2000;174(2):85–91.
30. Gray O, Butzkueven H. Measurement of disability in multiple sclerosis. *Neurol Asia*. 2008;13:153–6.
31. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.

32. Havrdova E, Galetta S. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;(Suppl. 3):S3–7.
33. Academia Brasileira de Neurologia. *Recomendações - Esclerose múltipla*. São Paulo: Omnifarma; 2012. 112 p.
34. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;151:24–30.
35. Kalb R, Reitman N. Overview of Multiple Sclerosis. *Clinical Bulletin*. 2012.
36. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19(7):844–54.
37. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary progressive multiple sclerosis: Putting together the Puzzle. *Front Neurol*. 2017;8(MAY):1–10.
38. 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.
39. Ciotti JR, Cross AH. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(5):12.
40. Miljković D, Spasojević I. Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(18):2286–334.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):694–706.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Awad A, Stüve O. Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis: new insights and

- therapeutic implications. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2010;16(5):166–180.
49. Waubant E. Improving outcomes in multiple sclerosis through early diagnosis and effective management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(5).
 50. 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.
 51. van der Hiele K, van Gorp DAM, Heerings MAP, van Lieshout I, Jongen PJ, Reneman MF, et al. The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurol*. 2015;15(1):134.
 52. 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.
 53. 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.
 54. O'Connell K, Kelly SB, Fogarty E, Duggan M, Buckley L, Hutchinson M, et al. Economic costs associated with an MS relapse. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(6):678–83.
 55. 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.
 56. Garau M, Hampson G, Devlin N, Mazzanti NA, Profico A. Applying a Multicriteria Decision Analysis (MCDA) Approach to Elicit Stakeholders' Preferences in Italy: The Case of Obinutuzumab for Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Pharmacoeconomics*. 2017;[Epub ahead of print].
 57. Tony M, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Papastavros T, Oh P, et al. Bridging health technology assessment (HTA) with multicriteria decision analyses (MCDA): field testing of the EVIDEM framework for coverage decisions by a public payer in Canada. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):329.
 58. Erbayat Altay E. Reliability of Classifying Multiple Sclerosis Disease Activity Using Magnetic Resonance Imaging in a Multiple Sclerosis Clinic. 2013;70(3):338–44.
 59. Ragonese P, Aridon P, Vazzoler G, Mazzola MA, Lo Re V, Lo Re M, et al. Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: A cohort study. *BMC Neurol*. *BMC Neurology*; 2017;17(1):1–6.
 60. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, Defer G, Rumbach L, Clavelou P, et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol*. 2011;258(7):1304–11.
 61. Williamson EM, Berger JR. Infection risk in patients on multiple sclerosis therapeutics. *CNS Drugs*. 2015;29(3):229–44.
 62. Weinstock-Guttman B. An update on new and emerging therapies for relapsing-

- relapsing multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013 Nov;19(Suppl. 17):s343-54.
63. Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499-510.
 64. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Ocrevus (ocrelizumabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2018. p. 15.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.
 68. Rae-Grant A, Day GS, Ann Marrie R, Rabinstein A, Cree BA, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(17):777-88.
 69. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-37.
 70. Yaldizli Ö, Putzki N. Review: Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(2):115-28.
 71. Warnke C, Mausberg AK, Stettner M, Dehmel T, Nekrich L, Horste GMZ, et al. Natalizumab affects the t-cell receptor repertoire in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(16):1400-8.
 72. Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tysabri (natalizumabe) [Bula]. 2013. p. 1-20.
 73. 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.
 74. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018;[Epub ahead of print].
 75. Arnold DL, Calabresi P a, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14(1):240.
 76. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*.

2012 Nov 24;380(9856):1819–28.

77. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1786–801.
78. Arnold DL, Fisher E, Brinar V V., Cohen JA, Coles AJ, Giovannoni G, et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon β -1a in MS. *Neurology*. 2016 Oct 4;87(14):1464–72.
79. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829–39.
80. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416–26.
81. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1507–17.
82. Johnson K., Brooks B., Cohen J., Ford C., Goldstein, J. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis : Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45:1268–76.
83. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329–37.
84. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(3):327–40.
85. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M, et al. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2007 Mar 20;68(12):939–44.
86. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):657–65.
87. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087–97.
88. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M, FORTE Study Group. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):75–82.
89. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-

- controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1098–107.
90. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 2015 Oct 8;373(15):1418–28.
 91. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, et al. A randomized study of two interferon- beta treatments in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2006 Apr 11;66(7):1056–60.
 92. Durelli L, Barbero P, Bergui M, Versino E, Bassano MA, Verdun E, et al. The OPTimization of Interferon for MS Study: 375 µg interferon beta-1b in suboptimal responders. *J Neurol.* 2008 Sep 25;255(9):1315–23.
 93. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging–measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Gla. Ann Neurol.* 2001 Mar;49(3):290–7.
 94. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M, European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Short-term brain volume change in relapsing–remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain.* 2001 Sep;124(Pt 9):1803–12.
 95. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology.* 2002 Nov 26;59(10):1496–506.
 96. Radue E-W, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2012 Oct;69(10):1259–69.
 97. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, O'Connor PW, Polman CH, Willoughby E, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2011 Aug 18;17(8):970–9.
 98. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose–Response–European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon β-1a for relapsin. *Clin Ther.* 2007 Sep;29(9):2031–48.
 99. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med.* 2010 Feb 4;362(5):387–401.
 100. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545–56.

101. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705–13.
102. Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani MP, Oberyé J, et al. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2015 Dec 1;72(12):1433–41.
103. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P GC. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci*. 2012;312(1–2):97–101.
104. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002 Apr 27;359(9316):1453–60.
105. Kappos L, Li D, Calabresi P a, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1779–87.
106. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40mg three-times weekly versus 20mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):370–6.
107. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon β-1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1998 Jan;43(1):79–87.
108. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):254–60.
109. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903–14.
110. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285–94.
111. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue E-W, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013 Jun 22;381(9884):2167–75.
112. Saida T, Kira J, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-

- blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Jan;11:25–31.
113. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012 Nov 21;18(11):1625–32.
 114. Vermersch P, Czlonekowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014 May 14;20(6):705–16.
 115. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2010;362(5):402–15.
 116. Stelmasiak Z, Solski J, Nowicki J, Jakubowska B, Ryba M, Grieb P. Effect of parenteral cladribine on relapse rates in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: results of a 2-year, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler J*. 2009 Jun 29;15(6):767–70.
 117. Ebers G. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1498–504.
 118. Polman C, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2006;354(9):899–910.
 119. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007 Apr 24;68(17):1390–401.
 120. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 Microg or 500 Microg Interferon Beta-1B Versus 20 Mg Glatiramer Acetate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: a Prospective, Randomised, Multicentre Study. *Lancet Neurol*. 2009 Oct;8(10):889–97.
 121. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014 Apr 18;261(4):773–83.
 122. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(4):418–24.
 123. Kappos L, Selmaj K, Arnold D, Havrdova E, Boyko A, Kauffman M, et al. Primary results of DECIDE: a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled trial of daclizumab HYP vs. Interferon β -1a in RRMS patients. Joint ACTRIMS-ECTRIMS Conference. Boston; 2014. p. 1–20.
 124. F. Hoffmann-La Roche Ltd., Genentech Inc. Research report no. 1062035: primary clinical study report – protocol WA21093 – A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in

- comparison to interferon beta-1a (Rebif®) in patients with. 2016.
125. F. Hoffmann-La Roche Ltd., Genentech Inc. Research report no. 1062034: primary clinical study report – protocol WA21092 – A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in comparison to interferon beta-1a (Rebif®) in patients with. 2016.
 126. Polman C, Barkhof F, Kappos L, Pozzilli C, Sandbrink R, Dahlke F, et al. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler J*. 2003 Aug 2;9(4):342–8.
 127. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GPA, Confavreux C, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):894–900.
 128. Bornstein M, Miller A. A Pilot Trial Of Cop 1 in Exacerbating-Relmitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 1987;317(7):408–14.
 129. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2006 May;113(5):283–7.
 130. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655–61.
 131. Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res*. 1993 Oct;13(5):333–40.
 132. Biogen Idec Inc. Natalizumab (BG00002, Tysabri) study in Japanese participants with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) [Internet]. *Clinical Trials*. 2010. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01440101>
 133. Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddleston J, Bennett R, et al. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferonβ-1a versus subcutaneous interferonβ-1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurol*. 2012 Dec 6;12(1):154.
 134. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Sep;18(9):1269–77.
 135. Saida T, Yamamura T, Kondo T, Yun J, Yang M, Li J, et al. Placebo-controlled Phase 3 study of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing multiple sclerosis from Asia-Pacific and other countries. *Mult Scler J* 2016; 2016;22(Suppl.3):280.
 136. Stępień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dąbrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. Effects of interferon β-1a and interferon β-1b monotherapies on selected serum cytokines and nitrite levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Neuroimmunomodulation*. 2013;20(4):213–22.

137. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293–303.
138. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247–56.
139. Wroe S. Effects of Dose Titration on Tolerability and Efficacy of Interferon Beta-1b in People with Multiple Sclerosis. *J Int Med Res*. 2005 May 1;33(3):309–18.
140. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, et al. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2018;4(1):205521731876064.
141. Naismith R, Cascione M, Grimaldi LM, Hauser S, Kappos L, Montalban X, et al. Preliminary results of the OPERA I and OPERA II open-label extension study. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
142. Havrdova E, Arnold DL, Baror A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, et al. Evaluation of No Evidence of Progression or Active Disease (NEPAD) in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA i and OPERA II trials. *Eur J Neurol*. 2017;24(Suppl.1):497.
143. Havrdova E, Hauser S, Honeycutt W, Belachew A, Kappos L, Selmaj K, et al. No evidence of disease activity on ocrelizumab treatment in patients with early relapsing multiple sclerosis: Pooled analysis of the Phase III OPERA Studies. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
144. Traboulsee A, Giovannoni G, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. NEDA analysis by epoch in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Results from the OPERA I and OPERA II phase III studies. *Mult Scler*. 2017;23(Suppl. 1):18–9.
145. Hauser S, Kappos L, Bar-Or A, Hartung H-P, Belachew S, Han J, et al. Rapidity of onset of ocrelizumab clinical efficacy in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2017;88(16):Suppl. 1.
146. Kolind S, Vavasour I, Tang L, Tam R, Rauscher A, Clayton D, et al. Advanced myelin-related MRI measures in relapsing multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab or interferon beta-1a over 96 weeks. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
147. Traboulsee A, Hauser S, Havrdova E, Kappos L, Racke M, Selmaj K, et al. Efficacy of ocrelizumab on brain MRI outcomes in patients with early relapsing multiple sclerosis: Pooled analysis of the opera studies. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl.1).
148. De Sèze J, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Hartung H-P, Hauser SL, et al. Infusion-related reactions with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(Suppl. 3):351–2.
149. Selmaj K, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Hauser S, et al. Infusion-related reactions with ocrelizumab in the Phase III double-blind, double-dummy, interferon

68

- (IFN) β -1a-controlled OPERA I and OPERA II studies. *Eur J Neurol*. 2016;23(Suppl. 2):202.
150. Hartung H-P, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Infections and serious infections with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2016. p. P1248.
 151. Giovannoni G, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Havrdová E. NEDA epoch analysis of patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Results from OPERA I and OPERA II, phase III studies. *Mult Scler*. 2016;22(Suppl. 3):837–8.
 152. Traboulsee A, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Kappos L. Ocrelizumab no evidence of disease activity (NEDA) status at 96 weeks in patients with relapsing multiple sclerosis: Analysis of the phase III double-blind, double-dummy, interferon beta-1a-controlled opera I and opera II studies. *Neurology*. 2016;86(16 Suppl. 1).
 153. Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Hauser SL, Kappos L, et al. Effect of ocrelizumab on magnetic resonance imaging markers of neurodegeneration in patients with relapsing multiple sclerosis: Analysis of the Phase III, double-blind, double-dummy, interferon beta-1a-controlled OPERA I and OPERA II studies. *Mult Scler*. 2016;22(Suppl. 3):514–5.
 154. Lublin F, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Hauser SL. Effect of ocrelizumab on clinical disability in two identical Phase III, double-blind, double-dummy, interferon (IFN) β -1a-controlled studies. *Eur J Neurol*. 2016;23(Suppl. 2):402.
 155. Song A, Hendricks R, Chung S, Wang Q, Chin P, Garren H. Immunogenicity with repeated dosing of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;86(16 Suppl. 1).
 156. Thomas N, Ma E, Yu EB. Economic implications of replacing interferon beta-1a with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Value Heal*. 2017;20(5):A191.
 157. 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>
 158. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ocrevus (ocrelizumab) [Bula]. 2017.
 159. European Medicines Agency (EMA). Ocrevus (ocrelizumab) EMA/10371/2018. EMA; 2018. p. 1–3.
 160. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Public Summary: Ocrevus (ocrelizumab). 2017.
 161. PBAC Meeting – Positive Recommendations. 2017. p. 1–15.
 162. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH final recommendation - Common Drug Review: ocrelizumab (Ocrevus). 2017. p. 1–7.
 163. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis. NICE Guidance TA533. Geneva: NICE; 2018.

164. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 152 p.
165. 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.
166. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer: relatório de recomendação. Brasília; 2017.
167. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Heal.* 2007;10(1):54–60.
168. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976–1980. *Acta Neurol Scand.* 1982;65(4):248–66.
169. 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.
170. Pokorski R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med.* 1997;29(2):101–6.
171. 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.
172. Imprensa Nacional (Brasil). Diário Oficial da União. Diário Oficial da União, nº 38 de 26 de fevereiro de 2018. Brasília; 2018. p. 97.
173. Ministério da Fazenda (Brasil). Banco Central do Brasil. Conversão de moedas [Internet]. 2018. Available from: <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>
174. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation.* New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing–remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Jan;9:CD011381.
 179. 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.
 180. 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.
 181. Brouwer E, Carlson JJ, Zimmermann M. Drug-specific discontinuation rates for available multiple sclerosis treatments. *Value Heal*. 2017;20(5):A189–90.
 182. Barkhof F, Kappos L, Bar-Or A, Li D, Belachew S, Julian L, et al. Rapid onset of ocrelizumab suppression of brain MRI activity in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl. 1).
 183. 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).
 184. 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).

20

ANEXO 2. PREÇO CMED – OCREVUS®

(Documento em PDF).

ANEXO 3. IDENTIFICAÇÃO DE CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DE REEMBOLSO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE-RECORRENTE - APOIO MULTICRITÉRIO À DECISÃO (MCDA)

Métodos

Painel com especialistas, pacientes, gestores e experts em ATS:

Foi adotado um método exploratório de pesquisa, por meio de uma reunião presencial com neurologistas, associações de pacientes com EM, gestores e experts em ATS. Duas profissionais da área de consultoria em saúde participaram como facilitadoras. A amostra consistiu de 3 participantes de cada um dos subgrupos, totalizando 12 participantes (Tabela 42).

Tabela 42. Perfil dos pesquisados.

<i>Stakeholder</i>	N	Perfil
Pacientes	3	Pacientes diagnosticados com esclerose múltipla ou representantes de associações de pacientes com esclerose múltipla.
Especialistas	3	Neurologistas com experiência no tratamento de pacientes com esclerose múltipla.
Gestores	3	Gestores com experiência no processo de incorporação de novas tecnologias para doenças crônicas no contexto do SUS.
Experts em ATS	3	Especialistas no desenvolvimento de ATS para o SUS.

ATS: avaliações de tecnologias em saúde; SUS: Sistema Único de Saúde.

O método para escolha dos participantes foi o aleatório por cotas, a partir de uma listagem de líderes de opinião e representantes de associações de pacientes fornecido pelo patrocinador do estudo.

O painel teve a duração de 1 dia, e aconteceu em março de 2018.

Seleção e estruturação dos critérios:

Como preparação para o painel foi realizada uma revisão da literatura e de bases especializadas em busca de critérios considerados importantes dentro do contexto da EMR. A revisão foi a mesma utilizada para busca das evidências científicas conforme descrito no tópico 5 deste documento.

Os critérios levantados após a revisão da literatura e suas definições foram apresentados aos participantes, para que em conjunto, eles pudessem validar, excluir ou incluir algum novo critério (Tabela 43).

Tabela 43. Critérios levantados após a revisão da literatura.

Categorias	Critérios	Definição
Eficácia	▪ Progressão (ou piora) EDSS	Foram encontradas três definições para a progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Aumento de 1 ou mais na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) em relação ao escore no <i>baseline</i> de 1 ou um aumento de pelo menos 1,5 em relação ao escore no <i>baseline</i> de 0, sustentado por 12 semanas.• Variação de 1 ponto no escore EDSS.• Aumento de 1 ponto no escore EDSS, se o escore no <i>baseline</i> estivesse entre 0 e 5; ou aumento de 0,5 pontos, se o escore no <i>baseline</i> fosse de 5,5, sustentado por 3 meses. O resultado foi apresentado como o percentual de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas.
	▪ Taxa anualizada de surtos	A maioria dos estudos não define a taxa anualizada de surtos, porém apresentam uma definição para o surto (também descritos como exacerbações). Foram encontradas duas definições: <ul style="list-style-type: none">• Presença de sintomas/anormalidades neurológicas novas ou recorrentes não associadas com febre ou infecção. Sendo necessária a presença desses sintomas por 24h (ou 48 horas).• Aumento no escore EDSS.
	▪ Atividade da doença avaliada por	Número médio de lesões cerebrais em T1 gadolínio positivo avaliadas por ressonância magnética.

	ressonância magnética	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piora da doença avaliada por ressonância magnética 	Número médio de lesões cerebrais hiperintensas em T2 novas/aumentadas avaliadas por ressonância magnética.
Qualidade de vida		Piora ou melhora da qualidade de vida, de acordo com a avaliação de questionários.
Segurança	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reações relacionadas à infusão 	<p>Percentual de pacientes descritos no estudo clínico com evento adverso classificado como "reações relacionadas à infusão".</p> <p>Os eventos adversos foram avaliados segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (versão 4.0) ou classificados pelo <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecções sérias 	<p>Percentual de pacientes descritos no estudo clínico com evento adverso classificado como "infecção séria".</p> <p>Os eventos adversos foram avaliados segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (versão 4.0) ou classificados pelo <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecções 	<p>Percentual de pacientes descritos no estudo clínico com evento adverso classificado como "infecção".</p> <p>Os eventos adversos foram avaliados segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (versão 4.0) ou classificados pelo <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Malignidades 	<p>Percentual de pacientes descritos com evento adverso classificado como "malignidade" ou "neoplasia".</p> <p>Os eventos adversos foram avaliados segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (versão 4.0) ou classificados pelo <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.</p>
Monitorização do tratamento		Frequência de realização de exames de laboratoriais.
Custo	Custo anual de tratamento	Preço Fábrica 18% de cada produto, conforme a lista oficial da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

A discussão dos critérios foi facilitada em torno das seguintes perguntas: "as definições dos critérios são claras?", "a lista de critérios inclui todos os fatores relevantes?", "algum dos

72

critérios pode ser considerado redundante ou não tem relevância para a decisão?”, “existe alguma sobreposição entre os critérios?”.

De acordo com a avaliação dos participantes, o critério referente ao custo foi substituído por um critério econômico representado pela análise custo-efetividade, enquanto o critério de monitorização do tratamento foi substituído pela comodidade posológica, uma vez que, segundo os especialistas, não existe diferença significativa entre os tratamentos para a frequência e tipo de exames a serem realizados. Por fim, os participantes também sugeriram um único critério referente aos desfechos de ressonância magnética. O conjunto final de critérios pode ser observado na Tabela 44.

Tabela 44. Conjunto final de critérios incluídos.

Categorias	Crítérios	Definição
Eficácia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Progressão (ou piora) EDSS 	<p>Foram encontradas três definições para a progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 1 ou mais na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) em relação ao escore no <i>baseline</i> de 1 ou um aumento de pelo menos 1,5 em relação ao escore no <i>baseline</i> de 0, sustentado por 12 semanas. • Variação de 1 ponto no escore EDSS. • Aumento de 1 ponto no escore EDSS, se o escore no <i>baseline</i> estivesse entre 0 e 5; ou aumento de 0,5 pontos, se o escore no <i>baseline</i> fosse de 5,5, sustentado por 3 meses. <p>O resultado foi apresentado como o percentual de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Taxa anualizada de surtos 	<p>A maioria dos estudos não define a taxa anualizada de surtos, porém apresentam uma definição para o surto (também descritos como exacerbações).</p> <p>Foram encontradas duas definições:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença de sintomas/anormalidades neurológicas novas ou recorrentes não associadas com febre ou infecção. Sendo necessária a presença desses sintomas por 24h (ou 48 horas). • Aumento no escore EDSS.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desfechos de 	<ul style="list-style-type: none"> • Atividade da doença avaliada por ressonância magnética: número médio de lesões cerebrais em

ressonância magnética	<p>T1 gadolínio positivo avaliadas por ressonância magnética.</p> <ul style="list-style-type: none"> Piora da doença avaliada por ressonância magnética: número médio de lesões cerebrais hiperintensas em T2 novas/aumentadas avaliadas por ressonância magnética.
Qualidade de vida	Piora ou melhora da qualidade de vida, de acordo com a avaliação de questionários.
Segurança	<ul style="list-style-type: none"> Reações relacionadas à infusão Percentual de pacientes descritos no estudo clínico com evento adverso classificado como "reações relacionadas à infusão". Os eventos adversos foram avaliados segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (versão 4.0) ou classificados pelo <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.
	<ul style="list-style-type: none"> Infecções sérias Percentual de pacientes descritos no estudo clínico com evento adverso classificado como "infecção séria". Os eventos adversos foram avaliados segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (versão 4.0) ou classificados pelo <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.
	<ul style="list-style-type: none"> Infecções Percentual de pacientes descritos no estudo clínico com evento adverso classificado como "infecção". Os eventos adversos foram avaliados segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (versão 4.0) ou classificados pelo <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.
	<ul style="list-style-type: none"> Malignidades Percentual de pacientes descritos com evento adverso classificado como "malignidade" ou "neoplasia". Os eventos adversos foram avaliados segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (versão 4.0) ou classificados pelo <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.
Comodidade posológica	Posologia e modo de administração.
Econômico	Custo-efetividade.

Determinação da importância relativa de cada critério:

Para extração de pesos dos critérios selecionados foi utilizada a técnica *swing weighting*. Esta técnica foi escolhida por garantir que variações nas escalas de cada critério sejam consideradas no processo de extração de pesos.

73

Os critérios foram inicialmente ordenados pelos participantes de acordo com a sua importância para a tomada de decisão, sendo o primeiro critério da lista aquele julgado como o mais importante.

O critério nº 1 do rank deveria receber 100 pontos. Com base nos intervalos apresentados para cada categoria, os participantes avaliaram os demais critérios considerando o *swing* do pior cenário para o melhor cenário (Tabela 45, Tabela 46 e Tabela 47). A soma dos pesos de todos os critérios deveria somar 1.

Os pesos foram coletados de forma individual e em consenso dentro de cada grupo.

Tabela 45. Intervalos utilizados para realização dos *swings* entre critérios – categoria eficácia.

Critérios	Medida	Pior cenário	Melhor cenário
Progressão EDSS	Percentual de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas	20%	9%
Taxa anualizada de surtos	Taxa anualizada	0,37	0,15
Atividade da doença avaliada por ressonância magnética	Número médio de lesões	0,7	0,02
Piora da doença avaliada por ressonância magnética		8,0	0,33

Tabela 46. Intervalos utilizados para realização dos *swings* entre critérios – categoria segurança.

Critérios	Medida	Pior cenário	Melhor cenário
Reações relacionadas à infusão	Percentual de pacientes	34%	0%
Infecções	Percentual de pacientes	79%	44%

Infecções graves	Percentual de pacientes	3%	1%
Malignidades	Percentual de pacientes	1,14%	0,2%

Tabela 47. Intervalos utilizados para realização dos *swings* entre critérios – outras categorias.

Crítérios	Pior cenário	Melhor cenário
Comodidade posológica*	Intramuscular/1 vez por semana	Intravenoso/ 60 mg uma vez ao ano
Qualidade de vida	Melhora não significativa	Melhora significativa
Econômico	RCEI >3x PIB/per capita	<i>Cost-saving</i>

RCEI: razão de custo-efetividade incremental. *A determinação do pior e melhor cenário foi realizada por consenso durante o painel.

Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade nos pesos atribuídos aos critérios para examinar como a preferência a um critério resiste a possíveis mudanças nas funções de valor empregadas na avaliação.

ANEXO 4. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

ANEXO 5. 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. (73)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Lucchetta, 2018. (74)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i> ? A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

<p>A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?</p> <p>De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p><i>"A priori, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?</p> <p>Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?</p> <p>Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I^2). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?</p> <p>Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>11. Foram declarados os conflitos de interesses?</p> <p>As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>

ANEXO 6. 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)

76

ANEXO 7. 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	(175)	Estudos de interesse foram descritos separadamente.
2. Stahnke	2018	(176)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
3. Hauser	2017	(65)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
4. Havrdová	2018	(140)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
5. Xie	2017	(177)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
6. Tramacere	2015	(178)	Intervenção e desfecho não estão de acordo com a pergunta PICO.
7. Kuhelj	2016	(179)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
8. Rammohan	2017	(180)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
9. De Sêze	2016	(148)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
10. Hartung	2016	(150)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
11. Havrdova a	2017	(142)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)

12. Brouwer	2017	(181)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(73)
13. Naismith	2017	(141)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
14. Kolind	2017	(146)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
15. Havrdova b	2017	(143)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
16. Hauser	2017	(145)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
17. Trabousee b	2017	(147)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
18. Barkhof	2017	(182)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
19. Kappos	2017	(183)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73) População não está de acordo com a pergunta PICO.
20. Trabousee a	2017	(144)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
21. Arnold	2016	(153)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
22. Giovannoni	2016	(151)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde.(73)
23. Selmaj	2016	(149)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
24. Lublin	2016	(154)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)

25. Trabousee	2016	(152)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
26. Song	2016	(155)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)
27. Thomas	2017	(156)	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (73)

ANEXO 8. METANÁLISE EM REDE



2017_Ocrevus
MS_MORSE_SR and



2017_Ocrevus
MS_MORSE_SR and

ANEXO 9. MICROCOSTING

Monitoramento (ano 1)

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	4	R\$ 19,00	R\$ 40,00	SIGTAP 02/2017	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP 02/2017	02.02.02.038-0
Dosagem de fosfatase alcalina	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 02/2017	02.02.01.042-2
Saem GT	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 02/2017	02.02.01.046-5
Dosagem de transaminase glutâmico-asa	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 02/2017	02.02.01.064-3
Dosagem de transaminase glutâmico-piri	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 02/2017	02.02.01.065-1
Dosagem de bilirrubinas	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 02/2017	02.02.01.070-1
TSH	100%	4	R\$ 8,96	R\$ 35,84	SIGTAP 02/2017	02.02.06.025-0
TOTAL				R\$ 138,48		

Monitoramento (outros anos)

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 02/2017	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 02/2017	02.02.02.038-0
Dosagem de fosfatase alcalina	100%	3	R\$ 2,01	R\$ 6,03	SIGTAP 02/2017	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 02/2017	02.02.01.046-5
Dosagem de transaminase glutâmico-asa	100%	3	R\$ 2,01	R\$ 6,03	SIGTAP 02/2017	02.02.01.064-3
Dosagem de transaminase glutâmico-piri	100%	3	R\$ 2,01	R\$ 6,03	SIGTAP 02/2017	02.02.01.065-1
Dosagem de bilirrubinas	100%	3	R\$ 2,01	R\$ 6,03	SIGTAP 02/2017	02.02.01.070-1
TOTAL				R\$ 76,98		

Cefaleia

	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
Dipirona + cafeína	100%	20	R\$ 0,14	R\$ 2,70	BPS	BR0269954
Hemograma completo	80%	1	R\$ 4,11	R\$ 3,79	SIGTAP 02/2017	02.02.02.038-0
Glicose	80%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,48	SIGTAP 02/2017	02.02.01.047-3
Ureia	80%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,48	SIGTAP 02/2017	02.02.01.069-4
Creatinina	80%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,48	SIGTAP 02/2017	02.02.01.031-7
Sódio	80%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,48	SIGTAP 02/2017	02.02.01.063-5
Potássio	80%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,48	SIGTAP 02/2017	02.02.01.060-0
TC urênia	20%	1	R\$ 97,44	R\$ 19,49	SIGTAP 02/2017	02.06.01.007-9
TOTAL				R\$ 52,88		

Influenza

	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%	2	R\$ 4,11	R\$ 2,47	SIGTAP 02/2017	02.02.02.038-0
VHS	30%	2	R\$ 7,73	R\$ 1,64	SIGTAP 02/2017	02.02.02.015-0
Proteína Creativa	30%	2	R\$ 2,83	R\$ 1,70	SIGTAP 02/2017	02.02.03.020-2
Radiografia de tórax	30%	1	R\$ 8,50	R\$ 2,85	SIGTAP 02/2017	01.04.03.015-3
TOTAL				R\$ 18,65		

Depressão

	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
Fluoxetina	100%	60	R\$ 0,04	R\$ 2,60	BPS	BR0273009
TOTAL				R\$ 22,60		

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		

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 01/2017	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 GENTLEASE PREMIUM / GENTLEASE /
 GENTLEASE PREMIUM
 4023 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
 NÚMERO DO PROCESSO
 CLASS/CAT DESCRIÇÃO
 MARCA DO PRODUTO
 ASSUNTO PETIÇÃO

NESTLE BRASIL LTDA 60.409.075/0001-52
 BIFIDOBACTERIUM LONGUM NCC 9001
 25351.058005/2015-18
 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 reavaliação automática do registro dos medicamentos biológicos sob os nºs de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do art. 12 da Lei nº 6.360, de 1976.

Art. 2º A reavaliação 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 6.360, de 1976.

Art. 3º A reavaliação 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 reavaliado, ou ratificá-lo deferindo o pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos reavaliados podem ser consultados, assim como suas apresentações validadas no link: http://www7.anvisa.gov.br/dativisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp

Art. 5º Será considerada a data de reavaliação 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
 NÚMERO DO PROCESSO NÚMERO 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 fbric amarela (atenuada) 02/2023
 25992.001501/72 1602659/17-4

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

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

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
 soro antibiótico-laquéico 02/2023

25351.191449/2002-99 1715238/17-1

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

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

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

INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56
 Soro Antiescorpionico 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 - 00.923.140/0001-31
 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. 51 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
 PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
 NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO
 VENCIMENTO DO REGISTRO
 ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
 NÚMERO DE REGISTRO VALIDADE
 APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
 PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
 COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

IFARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA 48113906000149
 GLIBENCLAMIDA
 GLIBENECK 25000.030711/96-28 12/2021

11099 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS 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 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2159415/17-5

(11099 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS - 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 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2179146/17-5

(11097 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS - 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 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1164875/16-9

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

(10188 GENÉRICO - 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 FARMACÉUTICA LTDA 64171697000146
 miconolato de sódio
 MYKOL R 25351.515139/2017-51 02/2023

10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 1919744/17-6

(155 GENÉRICO - 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 60659463002992
 MALEATO DE BRÔNFINRAMINA + CLORIDRATO DE BENLIFERBA

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 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1075067/17-3

(11097 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS - 0914256/17-8 - 25351.441521/2012-12)
 1.0573.0499.003-4 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 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS - 0914256/17-8 - 25351.441521/2012-12)

97



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	(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 12637/10-2 10952 RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO OBSOLETO 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 2100286/17-6 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 glibenclâmidia 25351.098880/2017-43 04/2022 10506 GENEÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2159414/17-7 (11099 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS - 2125039/17-1 - 25000.03071/196-28) 1.4381.0197.004-6 24 Meses 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 CEFALEXINA MONODRATADA CEFACTIMED 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 cefaalexina 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 1.4381.0136.018-5 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 ALIVIVUM 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 ASCORBICO ENERGIL C 25001.016989/84 06/2020 10175 ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MAIOR DO PROCESSO DE PRODUÇÃO 1319706/16-1 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 EMSEXPECTOR 25351.408728/2017-82 02/2023 10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 1508379/17-9 (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 linagliptina 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 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
 1.0235.1246.004-8 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
 RISEDRONATO SÓDICO
 RISEDROSS 25351.642220/2017-11 02/2023
 10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE
 2196927/17-0
 (159) SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR -
 202210/109-9 - 25351.155495/2009-00)
 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
 lorazepam + sulfato de pseudoefedrina 25351.723502/2017-18
 02/2023
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2313288/17-4
 (155) GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 169422/03-7 -
 25351.045588/2003-22)
 1.0235.1249.001-1 24 Meses
 1 MG/ML + 12 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 60 ML + CP
 MED
 EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192
 ácido zoledrônico monoidratado
 ÁCIDO ZOLEDRÔNICO 25351.515342/2009-83 01/2020
 10938 RDC 73/2016 - GÊNÉRICO - 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 - GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA
 APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES
 FARMA COTÉCNICAS - 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 MÉTODOS ANALÍTICOS 308053/11-8
 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 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 0937693/14-3
 (155) GÊNÉRICO - 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 25351.674053/2017-69 02/2023
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2242084/17-3
 (155) GÊNÉRICO - 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
 1.0583.0919.010-7 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)
 1.0583.0919.020-4 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
 dicagrelor 25351.676425/2017-91 02/2023
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2245705/17-3
 (151) GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO -
 2664157/16-1 - 25351.596055/2016-05)
 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
 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 FARMACÊUTICA LTDA
 05044984000126
 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
 1319754/16-1
 10203 ESPECÍFICO - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
 1319751/16-2
 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 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 0937694/14-4
 (155) GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO -
 0718860/14-9 - 25351.515386/2014-03)
 1.6773.0575.001-5 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
 1.6773.0575.005-4 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 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2242087/17-5
 (155) GÊNÉRICO - 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
 dicagrelor 25351.674056/2017-01 02/2023
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2242087/17-8

80



(155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 266415716-1 - 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 FARMACÉUTICA LTDA. 14806008000154
ácido zoledrônico monoidratado
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 IPA - 2316794/11-7 - 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 FARMACÉUTICA 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 (CISÃO 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 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 0952830/14-0

(155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0718860/14-9 - 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 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2242088/17-6

(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

1.2675.0310.011-2 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
40 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
10 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
LIPISATINA 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

1.2675.0311.008-4 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
1.0068.1150.009-2 24 Meses
40 MG COM REV CT ALAL X 60
besilato de anlodipino 25351.701546/2017-89 02/2023
10488 GENERICO - 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

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
1.2675.0311.010-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
1.2675.0311.011-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 80
1.2675.0311.012-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 100
1.2675.0311.013-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120
1.2675.0311.014-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 140
1.2675.0311.015-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 160
1.2675.0311.016-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 180
1.2675.0311.017-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 200
1.2675.0311.018-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 220
1.2675.0311.019-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 240
1.2675.0311.020-1 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 (EMB FRAC)

NOVAFARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA 06629745000109
AMPICILINA SÓDICA
AMPLATIL 25000.004362/99-96 11/2019
1971 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 BIOCINCENCIAS S.A 56994502000130
atorvastatina cálcica 25351.693938/2017-67 02/2023
10488 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2271258/17-5
(155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 950794/11-9 - 25351.677089/2011-93)

1.0068.1150.001-7 24 Meses
10 MG COM REV CT ALAL X 10
1.0068.1150.002-5 24 Meses
10 MG COM REV CT ALAL X 30
1.0068.1150.003-3 24 Meses
10 MG COM REV CT ALAL X 60
1.0068.1150.004-1 24 Meses
20 MG COM REV CT ALAL X 30
1.0068.1150.005-1 24 Meses
20 MG COM REV CT ALAL X 10
1.0068.1150.006-8 24 Meses
20 MG COM REV CT ALAL X 60
1.0068.1150.007-6 24 Meses
40 MG COM REV CT ALAL X 30
1.0068.1150.008-4 24 Meses
80 MG COM REV CT ALAL X 30
1.0068.1150.009-2 24 Meses
40 MG COM REV CT ALAL X 60

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

1.0068.1151.006-3 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.007-1 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.008-9 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.009-7 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.010-5 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.011-3 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.012-1 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.013-9 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.014-7 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.015-5 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.016-3 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.017-1 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.018-9 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.019-7 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.020-5 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.021-3 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.022-1 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.023-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500
1.0068.1151.024-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450
1.0068.1151.025-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 400
1.0068.1151.026-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 350
1.0068.1151.027-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 300
1.0068.1151.028-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 250
1.0068.1151.029-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 200
1.0068.1151.030-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 150
1.0068.1151.031-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 100
1.0068.1151.032-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 50
1.0068.1151.033-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
1.0068.1151.034-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10
1.0068.1151.035-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 5
1.0068.1151.036-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2
1.0068.1151.037-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 1
1.0068.1151.038-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,5
1.0068.1151.039-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,25
1.0068.1151.040-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,125
1.0068.1151.041-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0625
1.0068.1151.042-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,03125
1.0068.1151.043-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,015625
1.0068.1151.044-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0078125
1.0068.1151.045-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00390625
1.0068.1151.046-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,001953125
1.0068.1151.047-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0009765625
1.0068.1151.048-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00048828125
1.0068.1151.049-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000244140625
1.0068.1151.050-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0001220703125
1.0068.1151.051-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00006103515625
1.0068.1151.052-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000030517578125
1.0068.1151.053-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000152587890625
1.0068.1151.054-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000762939453125
1.0068.1151.055-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000003814697265625
1.0068.1151.056-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000019073486328125
1.0068.1151.057-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000095367431640625
1.0068.1151.058-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000476837158203125
1.0068.1151.059-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000002384185791015625
1.0068.1151.060-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000011920928955078125
1.0068.1151.061-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000059604644775390625
1.0068.1151.062-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000298023223876953125
1.0068.1151.063-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000001490116119384765625
1.0068.1151.064-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000007450580596923828125
1.0068.1151.065-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000037252902984619140625
1.0068.1151.066-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000186264514923095703125
1.0068.1151.067-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000000931322574615478515625
1.0068.1151.068-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000004656612873078927578125
1.0068.1151.069-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000023283064365394637890625
1.0068.1151.070-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000000116415321826973189453125
1.0068.1151.071-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000000582076609134865947265625
1.0068.1151.072-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000002910383045674328125
1.0068.1151.073-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000000014551915228371640625
1.0068.1151.074-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000727595761418703125
1.0068.1151.075-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000000003637978807093515625
1.0068.1151.076-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000000018189894035467890625
1.0068.1151.077-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000090949470177339453125
1.0068.1151.078-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000045474735088697265625
1.0068.1151.079-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000000002273736754434865947265625
1.0068.1151.080-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000000001136868377217223876953125
1.0068.1151.081-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000005684341886119384765625
1.0068.1151.082-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000002842170943095703125
1.0068.1151.083-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000001421085471640625
1.0068.1151.084-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000000000007105427365394637890625
1.0068.1151.085-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000000000035527136826973189453125
1.0068.1151.086-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000000177635684134865947265625
1.0068.1151.087-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000000000008881784206973189453125
1.0068.1151.088-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000000044408921034865947265625
1.0068.1151.089-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000000022204460517223876953125
1.0068.1151.090-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000000000000111022302586119384765625
1.0068.1151.091-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000000000000055511151293095703125
1.0068.1151.092-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000000002775557564434865947265625
1.0068.1151.093-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000000001387778782217223876953125
1.0068.1151.094-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,00000000000000000693889391119384765625
1.0068.1151.095-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000000000000003469446955596923828125
1.0068.1151.096-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,0000000000000000017347234777973189453125
1.0068.1151.097-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 0,000000000000000000867361738897265625
1.0068.1151.098-9 24 Meses
2



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 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE
 2289414/17-4
 (155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO -
 111287/00-2 - 25351.028818/00-11)
 1.0068.1152.001-3 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 BENZERAZIDA
 PROLOPA 25992.018333/73 08/2021
 1531 MEDICAMENTO NOVO - ATUALIZAÇÃO DE
 ESPECIFICAÇÕES E METODOS ANALITICOS 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 - GENERICO - 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 59557124000115
 STREPSILS 25351.722189/2009-89 11/2020
 10193 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE NOVA
 APRESENTAÇÃO POR ALTERAÇÃO DE SABOR 2349169/16-4
 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
 MULT)
 laranja
 1.7390.0003.013-4 18 Meses
 8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 36 (LARANJA) (EMB
 MULT)
 laranja
 1.7390.0003.014-2 18 Meses
 8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 48 (LARANJA) (EMB
 MULT)
 laranja
 1.7390.0003.015-0 18 Meses
 8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 72 (LARANJA) (EMB
 MULT)
 laranja
 1.7390.0003.016-9 18 Meses

8,75 MG PAST CT BL AL PLAS OPC X 144 (LARANJA) (EMB
 MULT)
 laranja)
 SUPERA FARMA LABORATÓRIOS S.A 43312503000105
 CELECOXIBE
 CIBEX 25351.211062/2017-42 02/2023
 10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE
 0655811/17-9
 (155 GENERICO - 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 METODOS ANALITICOS 1838644/16-0
 1331 MEDICAMENTO NOVO - ATUALIZAÇÃO DE
 ESPECIFICAÇÕES E METODOS ANALITICOS 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 35078528000152
 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
 1.0525.0058.003-8 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 25351.460491/2010-40 08/2018
 10950 RDC 73/2016 - GENERICO - EXCLUSÃO DE UM TESTE
 OU METODO OBSOLETO 2306599/17-3
 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
 1.0525.0057.010-6 24 Meses
 40 MG COM REV CT BL AL AL X 60
 UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
 60665981900118
 ALGESTONA ACETOFENIDA + ENANTATO DE ESTRADIOL
 CICLOWULAR 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 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 61072393000153
 succinato de desvenlafaxina monoidratado
 PRISTIQ 25351.440851/2006-36 07/2018
 11092 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA
 APRESENTAÇÃO 2247397/17-1
 1.2110.0273.015-1 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 PÓS-REGISTRO - CLONE
 2302288/17-4
 (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
 2237939/17-8
 (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 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 GENERICO - 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
 1.5651.0067.002-8 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

81



AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.
18774815000193
ROMPLOSTIM
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
58,5 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + 1 FA SOL ESTABIL. X 10 ML

BIOPEN BRASIL PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA
07986222000174
BETAINTERFERONA 1A
Avonex 25351.176509/2007-58 01/2023
10391 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRINCÍPIO ATIVO 0606118/18-7
1.6993.0001.003-9 36 Meses
60 MCG/ML SOL INJ CT 4 CT C/ SER PREENCH X 0,5 ML EM APLIC + AGU + CAPA PROTETORA P/ DESCARTE

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA. 60831658000177
idarucizumabe
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
IMHGLUCERASE
CEREZYME 25351.188512/2002-18 04/2018
10375 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO 2445496/16-0
1.2343.0014.002-6 24 Meses
400 U PO LIOF INJ CT FA VD INC

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA 33247743000110
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 0897539/17-3
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
PROTEÍNA ANTIGÊNICA DE SUPERFÍCIE (HEP. B)
Engenx B 25001.003597/87 03/2018

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 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
1.0107.0083.001-5 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 (NATIVADA) 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 0897507/17-5
1.0107.0230.001-4 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 2 + 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 238923/16-7
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 0059606/18-0
1.3971.0012.001-5 24 Meses
500 UI PO LIOF INJ CT FA VD INC + FA VD INC DIL X 20 ML + CONJ REC E INFUS

PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS S.A.
53009945000125
pertuzumabe
Perjeta 25351.115665/2012-17 05/2018
1615 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA 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 0589264/17-8
1.0100.0666.001-3 24 Meses
30 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML

SANOFI-AVENTIS FARMACÉUTICA LTDA 02685377000157
alirocumabe
PRALUENT 25351.273618/2015-11 08/2021
10375 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
10389 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
1.1300.1152.005-3 12 Meses
SUS INJ CT 1 FA VD TRANS X 5 ML

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/CADASTRO - UF
NOME DO INSUMO NUMERO 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

83

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.

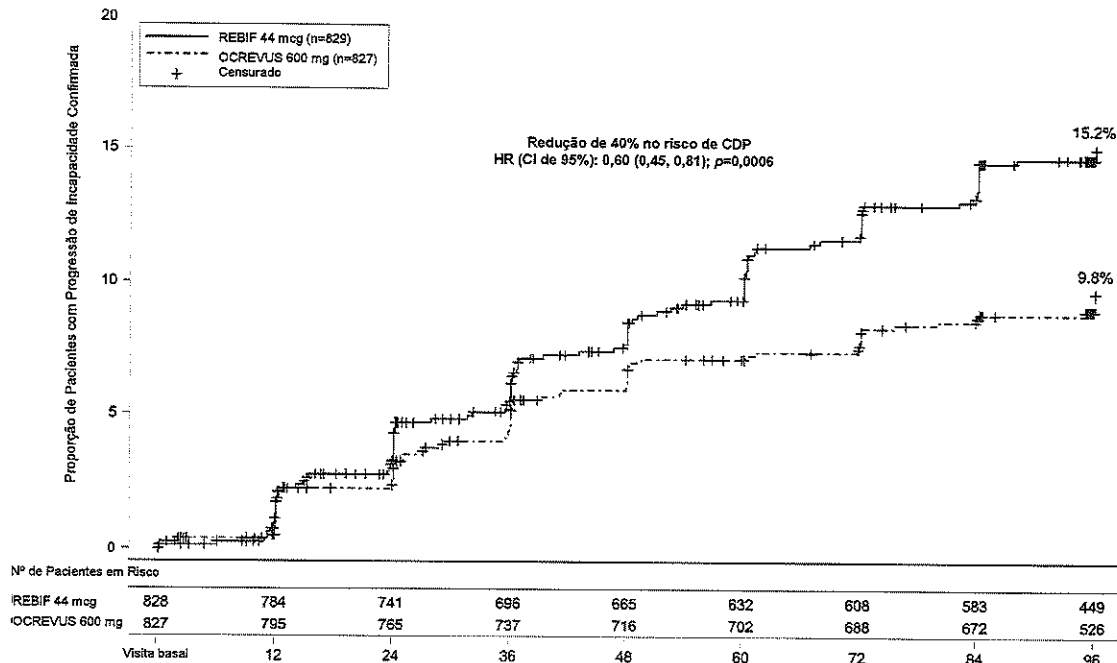
Tabela 1: Principais Desfechos Clínicos e de RMN em Pacientes com EMR do Estudo 1 e do Estudo 2

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.

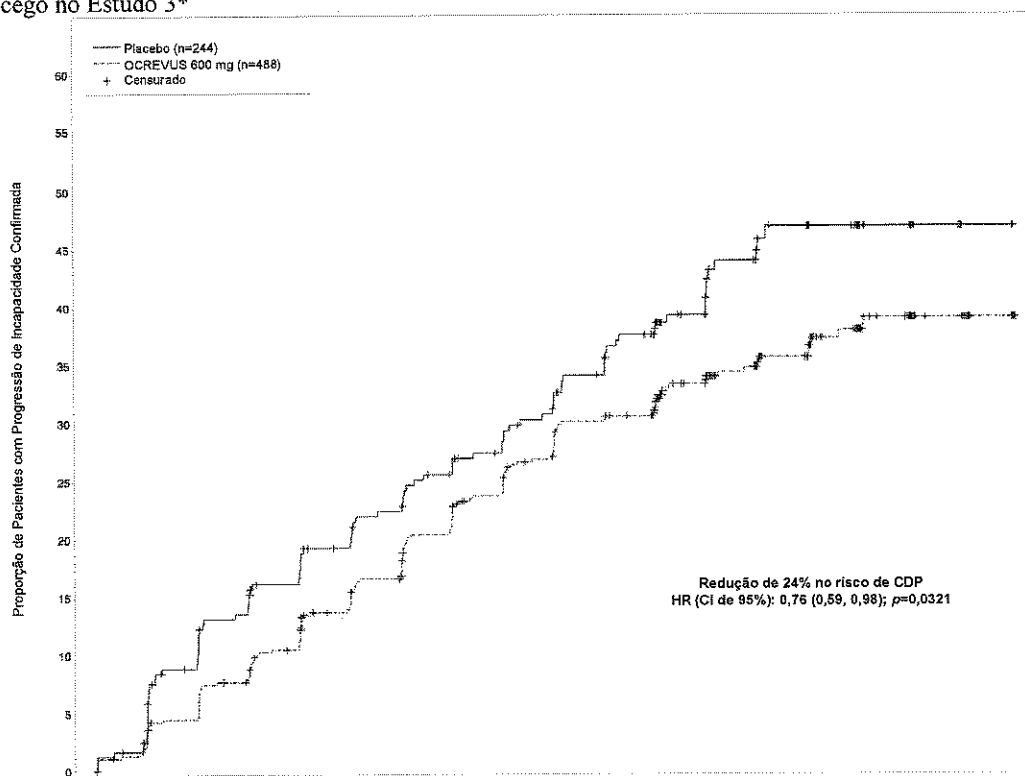
O Estudo 3 randomizou 488 pacientes para **OCREVUS**[®] e 244 para placebo; 21% dos pacientes tratados com **OCREVUS**[®] e 34% dos pacientes tratados com placebo não concluíram o estudo. Os dados demográficos e as características da doença na linha de base foram equilibrados entre os dois grupos de 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*



Nº de Pacientes em Risco	244	232	212	199	189	180	172	162	153	145	136	120	85	66	46	30	20	7	2
	487	462	450	431	414	391	376	355	338	319	304	281	207	166	136	80	47	20	7
	Visita basal	12	24	36	45	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204	216

* 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, piroxia, 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)

26

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 imunossupressores). 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 Imunossupressores com Outros Imunossupressores

Ao iniciar **OCREVUS®** após uma terapia imunossupressora ou ao iniciar uma terapia imunossupressora após **OCREVUS®**, considerar o potencial de efeitos imunossupressores 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.

87

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.

Inspeccionar 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 micron.

Antes de iniciar a infusão IV, o conteúdo da bolsa de infusão precisar 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

22

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 ≥ 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.

89

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 $1,5 \times 10^9/L$ e $1,0 \times 10^9/L$. De modo geral, 1% dos pacientes no grupo com **OCREVUS®** apresentou contagens de neutrófilos inferiores a $1,0 \times 10^9/L$ 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 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

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



USPI 1.0

90

OCREVUS®

ocrelizumabe

Roche

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

151

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 corticoides, 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

92

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

93

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



USPI 1.0